

# Precisions- medicin och DNA- sekvensering: **En revolution inom**

Cancer är en av de mest komplexa och svårbehandlade sjukdomarna. Under de senaste decennierna har forskningen gjort stora framsteg, särskilt genom nya biologiska läkemedel som kunnat väcka patienternas immunsystem mot tumören. Parallellt med detta har det även skett en revolution inom DNA-sekvensering som givit oss insikt och möjligheter att bättre skräddarsy behandlingar anpassade efter den genetiska profilen som kommer från patientens tumör. Begreppet precisionsmedicin är numera vedertaget och syftar just till att dra nytta av dessa tekniska landvinningar inom diagnostik för förbättrad träffsäkerhet i behandlingen.

**C**ancer är en av de mest komplexa och svårbehandlade sjukdomarna. Under de senaste decennierna har forskningen gjort stora framsteg, särskilt genom nya biologiska läkemedel som kunnat väcka patienternas immunsystem mot tumören. Parallellt med detta har det även skett en revolution inom DNA-sekvensering som givit oss insikt och möjligheter att bättre skräddarsy behandlingar anpassade efter den genetiska profilen som kommer från patientens tumör.

Begreppet precisionsmedicin är numera vedertaget och syftar just till att dra nytta av dessa tekniska landvinningar inom diagnostik för förbättrad träffsäkerhet i behandlingen.

## **Vad är precisionsmedicin?**

Precisionsmedicin är ett medicinskt tillvägagångssätt där behandlingar skräddarsys baserat på en patients genetiska, miljömässiga och livsstilsrelaterade faktorer. Inom cancerbehandling innebär detta att läkare kan identifiera specifika genetiska mutationer som driver tumörutveckling och därmed välja riktade terapier som är mer effektiva och har färre biverkningar än traditionella behandlingar såsom kemoterapi och strålning, men även kunna sätta in dessa i rätt situationer.

## **DNA-sekvenserings roll**

Den ökade tillgängligheten av DNA-sekvensering har varit avgörande för framstegen inom precisionsmedicin. Tidigare var sekvensering en dyr och tidskrävande process, men med tekniska framsteg har kostnaderna minskat avsevärt, vilket har gjort det möjligt för fler patienter att få sina tumörer genetiskt kartlagda. Genom


att analysera en tumörs unika genetiska profil kan forskare och läkare bättre förstå vilka behandlingar som är mest effektiva för en enskild patient.

DNA-sekvensering har också möjliggjort upptäckten av nya biomarkörer, vilket kan hjälpa till att identifiera patienter som sannolikt kommer att svara på specifika läkemedel. Dessutom kan sekvensering användas för att övervaka sjukdomsförloppet och upptäcka resistensmekanismer i realtid, vilket möjliggör anpassade justeringar av behandlingsstrategin.

## **Behovet av nya behandlingsalternativ för svårbehandlade cancerformer**

Trots betydande framsteg inom cancerbehandling finns det fortfarande många cancerformer där effektiva behandlingsalternativ saknas. Vissa typer av cancerformer, såsom bukspottkörtelcancer, glioblastom och vissa former av lungcancer, har mycket begränsade behandlingsmöjligheter och en dålig prognos. Vi har sett att för exempelvis bukspottkörtelcancer så har senaste kliniska rönen visat att cancervacciner kan vara en lovande lösning,<sup>2</sup> eftersom de erbjuder möjligheten att etablera nya immunceller mot tumören som då också kan rikta in sig på tumörens unika mutationer med tydliga kliniska effekter rapporterade.

Förhoppningen är att via individanpassade cancer-vacciner kunna skapa effektiva behandlingsalternativ för dessa patienter och förbättra deras chanser till överlevnad. Nu när vi har en ökande förståelse av tumörers genetiska profil och förbättrade tekniker för vaccinfremställning kan vi närma oss en framtid där även de mest aggressiva cancerformerna kan behandlas mer effektivt.



”Den ökade tillgängligheten av DNA-sekvensering har varit avgörande för framstegen inom precisionsmedicin,” säger Sara Mangsbo, professor vid Uppsala universitet.

Foto: PERNILLA SJÖHOLM

# cancerbehandling

## **Framtidens cancerbehandling: Individanpassade cancervacciner**

Ett spännande område inom cancerforskning är utvecklingen av individanpassade cancervacciner. Dessa syftar till att stimulera kroppens immunsystem att känna igen och bekämpa cancerceller baserat på specifika mutationer i en patients tumör.

Genom att använda DNA-sekvensering kan man idag identifiera neoantigener – unika proteiner som uttrycks av tumörceller men inte av friska celler. Dessa neoantigener kan sedan användas för att skapa ett skräddarsytt vaccin som tränar immunförsvaret att angripa just de cancerceller som bär på dessa specifika mutationer.

Flera kliniska studier har visat lovande resultat där cancervacciner har hjälpt patienter att upprätthålla långvarig tumörkontroll, särskilt i kombination med andra immunoterapier, såsom checkpoint-hämmare.<sup>2,3</sup> Checkpoint-hämmare, också kallade kontrollpunkts-hämmare, är antikroppar som målsöker och bryter upp en hämning av immunförsvaret så att immunförsvaret förblir aktiverat. Med förbättrad DNA-sekvensering och förfinad datadriven selektion av neoantigen, blir det nu möjligt att snabbare och mer exakt identifiera lämpliga mål för vaccinbehandling, vilket kan förbättra resultaten ytterligare för många patienter.

## **Från diagnostik till cancervaccin**

mRNA-vacciner har visat sig vara effektiva för behandling av infektionssjukdomar, särskilt under pandemin och hos patienter med väl fungerande immunförvar. Under de senaste två åren har vi också fått ta del av kliniska data som stödjer utvecklingen av cancervacciner baserade på neoantigenidentifiering. mRNA-vaccinerna

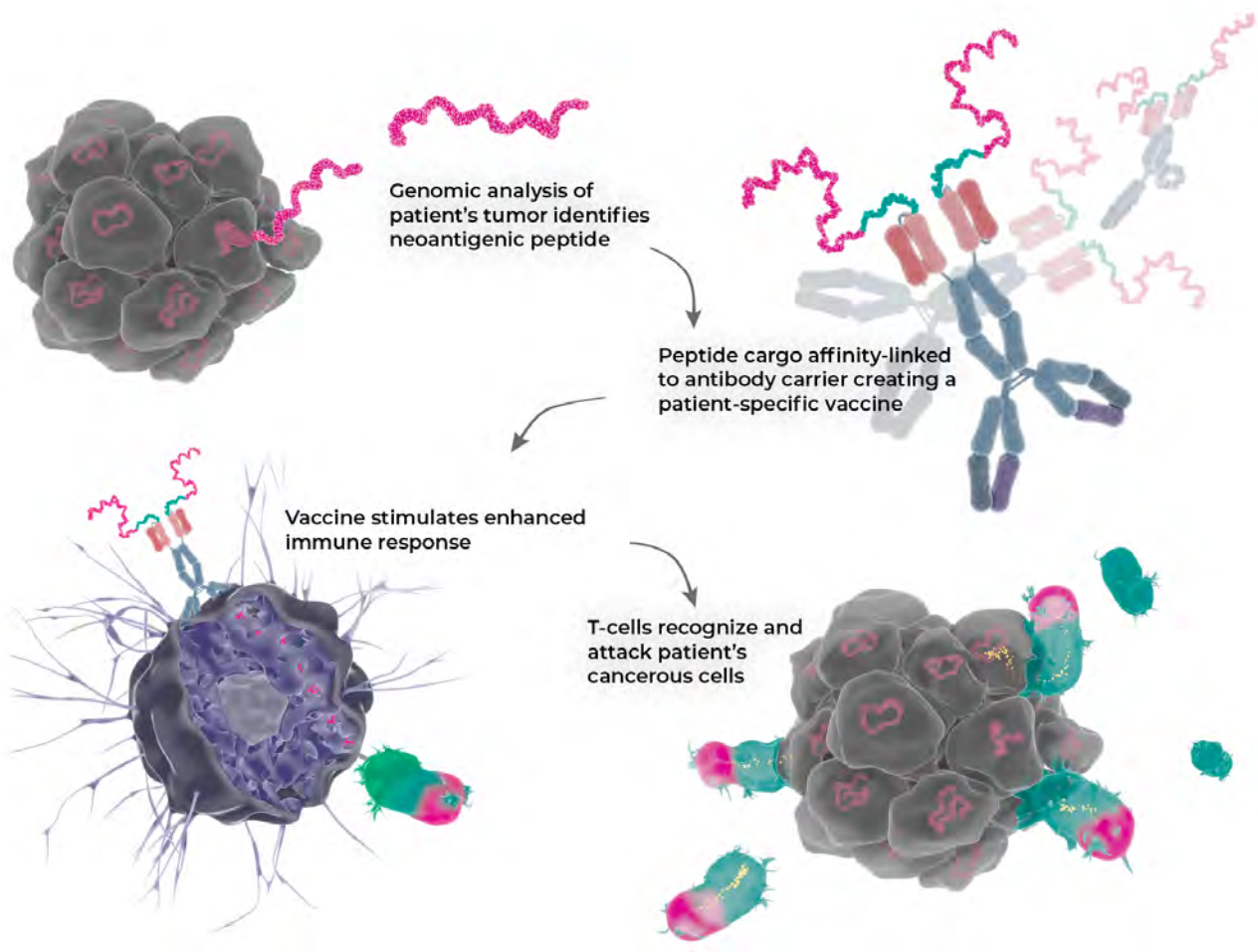
har visat framgång inom indikationer som hudcancer (malignt melanom) och bukspottkörtelcancer.<sup>2,3</sup>

För att precisionsmedicin ska bli brett applicerbar måste teknologitvecklingen också möjliggöra kostnadseffektiv implementering av skräddarsydda behandlingar. Utvecklingen av oligonukleotidbaserade (mRNA/DNA) vacciner är en framgång, men utmaningen är fortfarande att kostnaderna för att ta fram individbaserade vacciner är höga. Detta beror på att produktionskedjan av mRNA vacciner innebär många steg i processen till färdigt vaccin.<sup>4</sup>

Vi har tagit fasta på framgångarna inom cancervaccinfältet och möjligheterna till skräddarsydda cancervacciner när vi utvecklade en ny plattform som kombinerar antikroppsbasead leverans av helt syntetiska peptider som agerar som kopior av tumörens unika neoantigen.<sup>5,6</sup> Detta skapar en möjlighet till en kostnadseffektiv cancervaccineringsstrategi, en tre-i-ett-lösning.

Målet med innovationen är skalbarhet i produktionen av den individbaserade komponenten genom en komplett syntetisk peptidproduktion, där den biologiska komponenten (antikroppen) produceras i stor skala för att etablera en enkel bärar- och aktiveringsmolekyl redo att kombineras med syntetiska peptider som är skräddarsydda för olika patientgrupper eller enskilda patienter. Dessa två delar kombineras sedan enkelt genom en affinitetsbaserad interaktion, vilket möjliggör beredning på sjukhusapotek för individbaserade cancervacciner.

Detta ger en unik möjlighet att förändra antikroppens läkemedelslast baserat på helt syntetisk peptidproduktion drivet av den genetiska information från tumören,



vilket torde ge kostnadseffektiva cancervaccineringsmöjligheter i kliniken.

**En ny innovativ antikropps-baserad plattform som kombinerar målriktad leverans av cancervaccin med immunstimulering**

Våra rön har nyligen publicerats i Nature Communications<sup>6</sup> och i studien har vi studerat hur vi bäst designar antikroppen för att den ska kunna användas kliniskt för att behandla människor och även optimerat produktionen av densamma, vi har även vidareutvecklat själva teknologin så att den är designad för att minimera risker och förbättra effekten av behandlingen. Målet är således att vi nu är redo att använda teknologin för leverans av syntetiska bitar som ser ut som tumörens peptiddelar till immunceller i kroppen och aktivera en armé av T-celler mot tumören. I studien har vi även studerat effekten av behandlingen i två olika tumörmodeller (lungcancer och tarmcancer) där vi sett att den affinitetsbaserade innovationen ger bättre kontroll av tumörtillväxt jämfört med om man separerar komponenterna under behandling, vilket är vanligt att man gör när man använder immunstimulerande antikroppar och cancervacciner.

**Sammanfattning**

Precisionsmedicin, driven av den ökade tillgängligheten av DNA-sekvensering, revolutionerar just nu cancerbehandlingen. Genom att förstå den genetiska grunden för en patients tumör kan läkare skräddarsy behandlingar och utveckla individanpassade cancervacciner

som förbättrar prognosen och minskar biverkningar. I takt med att tekniken fortsätter att utvecklas kan vi förvänta oss ännu mer effektiva och personligt anpassade behandlingar, vilket ger nytt hopp för cancerpatienter världen över.



**Text JOHAN ROCKBERG**  
Professor, Antibody Technology and Directed Evolution GeneNova Director  
farsan@kth.se



**Text SARA MANGSBO**  
Professor vid Institutionen för farmaci; Biologiska läkemedel; Immunonkologi  
sara.mangsbo@uu.se

Fotnot: Artikelförfattarna är grundare och aktieägare i Strike Pharma AB.

**Referenser**

1. Zehir, A., et al., Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med*, 2017. 23(6): p. 703-713.
2. Rojas, L.A., et al., Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature*, 2023. 618(7963): p. 144-150.
3. Weber, J.S., et al., Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study. *The Lancet*, 2024. 403(10427): p. 632-644.
4. Rosa, S.S., et al., mRNA vaccines manufacturing: Challenges and bottlenecks. *Vaccine*, 2021. 39(16): p. 2190-2200.
5. Itahir, M., et al., An Adaptable Antibody-Based Platform for Flexible Synthetic Peptide Delivery Built on Agonistic CD40 Antibodies. *Advanced Therapeutics*, 2022. 5(7).
6. Mebrahtu, A., et al., A bispecific CD40 agonistic antibody allowing for antibody-peptide conjugate formation to enable cancer-specific peptide delivery, resulting in improved T proliferation and anti-tumor immunity in mice. *Nat Commun*, 2024. 15(1): p. 9542.