

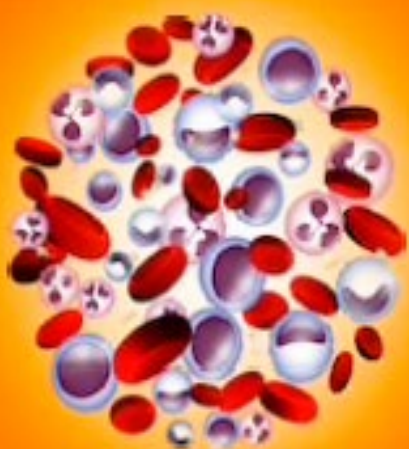


SAMMENHÆNG MELLEM ALLERGI OG KRÆFT

EMELIE NATHALIE STEFANIE RIIS
SUND

GAMMEL HELLERUP GYMNASIUM
Projekt Forskerspirer 2019

**Forskerkontakt: Lars Rønn Olsen, gruppeleder, professor DTU & Mikael Palner,
Division of Glial Disease and Therapeutics på Center for Translational Neuromedicine**



Indholdsfortegnelse

Indledning	1
Problemformulering og formål	1
Baggrund	2
B-lymfocytter	2
Aktivering	3
Immunoglobulin E (IgE)	3
Opbygning	3
Allergenimmunterapi (AIT)	4
Forbindelse mellem IgE og CLL	4
Metode	5
Dosis respons måling	5
Projektets udførelse	5
Fase 1 - celledyrkning	5
Fase 2 - forsøg IgG injektioner	5
Fase 3 - forsøg IgE injektioner	6
Fase 4 - Efterbehandling	6
Udførelse og tidsramme	6
Budget	7
Konklusion/Perspektivering	7
Tak	7
Litteraturliste	8
Bilag 1	10

Indledning

I vores samfund er antallet af kræfttilfælde stigende. Der er anno 2018, 13.000 flere kræfttilfælde om året, end der var for 20 år siden, og det forventes stadig at stige indenfor de næste 20 år.¹ Kræft er i mange tilfælde en uhelbredelig sygdom. Derfor er det yderst vigtigt at videreudvikle og skabe ny behandlingsformer. De nuværende behandlingsformer er hovedsageligt stråling og kemoterapi, hvilket har mangel på effektivitet og suger livsglæden ud af patienterne. Med et hav af forskere og eksperter inden for fagområdet, undrer det mig, at behandlingsformerne stadig er mangelfulde.

I foråret 2019 fik jeg mit første stik i forbindelse med min nystartede behandling allergenimmunterapi (AIT). Jeg lider af svær pollenallergi, men ved dette lille prik i ny og næ kan jeg i bedste scenarie blive kureret. Behandlingsformen kaldes immunterapi, og jeg ved den også findes til kræft, men hvordan kan AIT være så effektivt, når immunterapi til kræft ikke er? En behandling med AIT har godt og vel 100% succes, hvor immunterapi til kræft kun har 40-50%.² Hvordan kan man ændre den lave succesrate?

Både allergi og kræft er sygdomme, der involverer immunforsvaret. Det er enten overaktivt eller mangel på aktivitet.³ I mit projekt ønsker jeg at sammenligne kræft og allergi, med fokus på en bedre behandling. Min ide for at effektivisere immunterapi til kræft er at undersøge immunterapi bygget på immunoglobulin E -antistoffer.

Problemformulering og formål

Projektets formål er at undersøge om man kan effektivisere kræftbehandlinger ved at sammenligne specifikke punkter, der findes ved allergi med kræftsygdomme. Fokus er rettet mod potentialet af antistoffet immunoglobulin E (IgE) som immunterapi. Behandlingsformerne med fokus på immunforsvaret er begrænsede, og der er dermed et potentiale til videreudvikling. Derfra kommer min problemformulering: **Jeg vil undersøge, hvordan allergenimmunterapi (AIT) kan forbedre kræftbehandlinger.**

¹ Gaardsted, Anne Møller: Nye kræft tilfælde de næste 20 år. I: cancer.dk, 04.06.2018, s. 1 (Artikel)

² Barse, Marie : 'Bør føre til nobelpris': Immunforsvar æder kæmpe kræftsvulst. I: Videnskab.dk, 02.06.2015, s. 1 (Artikel)

³ Lange, Peter: Astma, en oversigt. I: Sundhed.dk, 01.02.2016, s. 1 (Artikel)

Formålet med projektet er at undersøge om IgE har en positiv påvirkning på kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) kræftceller, og om der kan være grundlag for en IgE-baseret immunterapi.

Afgrænsning

I mit projekt har jeg valgt at lægge fokus på, hvordan kroppens allergiske respons i forhold til pollenallergi kan forbedre kræftbehandlinger.

Projektet tager kun udgangspunkt i antistoffet IgE og ikke de 4 andre klasser indenfor antistoffer. Det er grundet antistoffet IgE produceres specifikt ved bl.a. pollenallergi. Projektet vil heller ikke fokusere på andre immunforskyldte sygdomme, men udelukkende fokusere på IgE's potentiale til at hæmme CLL.

Baggrund

Immunforsvaret er kroppens eget forsvar og er hele tiden i krig med bakterier, virus og parasitter. Immunforsvaret består af lymfoide organer, som indeholder mange hvide blodlegemer⁴ og hvide blodlegemer, B- og T-lymfocytterne.⁵ I dag findes immunterapi bygget på T-lymfocytterne, men immunterapi grundlagt på B-lymfocytterne er knap, og jeg ønsker derfor at se, om man kan lave en ny immunterapi grundlagt på B-lymfocytterne.

B-lymfocytter

Halvdelen af kroppens lymfocytter er B-lymfocytterne og produceres i knoglemarven, hvor de efterfølgende vandrer ud til til milten og lymfeknuderne. Der er de i hvile indtil, de bliver aktiveret.⁶ En forventning om immunterapi baseret på B-lymfocytter skyldes, at B-lymfocytterne er antistofproducerende. Antistofferne binder sig til den fremmede celledens antigen. Det ville f.eks. kunne være et antigen fra en kronisk lymfatisk leukæmi celle (CLL-celle).⁷ Et specifikt antistof kan kun produceres af en B-lymfocyt, hvilket gør, at kroppen har en masse. Antistofferne produceres ved at en B-lymfocyt opfanger antigenet i sin Major Histocompatibility Complex - II-receptor (MHC-II-receptor).⁸ Denne receptor sidder i B-lymfocytens cellemembran og er komplementær til et specifikt antigen.⁹

⁴ lymfoide organer. Udgivet af Gyldendal - Den store danske.

⁵ yubio ApS: Yubio A. 6. udg. 970590, 2018. s.239 (Bog)

⁶ yubio ApS: Yubio A. 6. udg. 970590, 2018. s.247 (Bog)

⁷ yubio ApS: Yubio A. 6. udg. 970590, 2018. s.246-247 (Bog)

⁸ Bendtzen, Klaus: Immunologi. I: Gyldendal - Den store danske, 24.08.2017, s. 1 (Artikel)

⁹ Bendtzen, Klaus: Immunologi. I: Gyldendal - Den store danske, 24.08.2017, s. 1 (Artikel)

Aktivering

Når antigenet fra pollen indfanges via membranbundende antistof i membranen i B-lymfocytten, bliver antigenet udstillet på MHC-II-receptorn. Her binder T-hjælpe-lymfocyt sig igennem sin T-celle-Receptor (TCR)¹⁰ og sin CD4-receptor (CD4)¹¹ til B-lymfocytens MHC-II-receptor.

For en aktivering af B-lymfocytter skal en yderligere stimulation af lokalhormoner (cytokiner)¹² fra makrofager (ædeceller)¹³ og T-hjælpe-lymfocytten finde sted. Når B-lymfocytterne er aktiveret, deler de sig til plasmaceller og B-huskeceller. Plasmacellerne er store antistofproducerende B-lymfocytter og går til grunde efter kort tids antiproduktion.¹⁴ Er B-lymfocytten blevet udsat for pollens antigen, produceres IgE. Dette antistof produceres i store mængder hos pollenallergier i pollensæsonen.

Immunoglobulin E (IgE)

Antistoffet immunoglobulin (IgE) er et glykoprotein og produceres af B-lymfocytte plasmaceller efter en reaktion på et antigen.¹⁵

En normal person har ingen eller lav koncentration af IgE i blodet. En øget koncentration i blodet er tegn på en allergisk reaktion.¹⁶

Opbygning

Det er bygget op af en Y-form med to steder, hvor antigenet kan binde sig. Y-formen består af to variable dele og en konstant. De variable dele karakteriserer antistofferne og binder sig til sit komplementære antigen. Den konstante del i IgE bindes til enten makrofager eller B-lymfocytter. Den fremmede mikroorganismen og sit antigen kan nu fagocyteres af makrofagen,¹⁷ Det kan ses på det vedlagte bilag 1, hvordan mikroorganismen dræbes og derefter bindes til en antistofreceptor, som bringer antigenet videre til makrofagen. Her bliver mikroorganismen og antigenet optaget af via endocytose. (billede af opbygning)

¹⁰ yubio ApS: Yubio A. 6. udg. 970590, 2018. s. 244 (Bog)

¹¹ yubio ApS: Yubio A. 6. udg. 970590, 2018. s. 245 (Bog)

¹² yubio ApS: Yubio A. 6. udg. 970590, 2018. s. 243 (Bog)

¹³ yubio ApS: Yubio A. 6. udg. 970590, 2018. s. 58 (Bog)

¹⁴ yubio ApS: Yubio A. 6. udg. 970590, 2018. s. 247 (Bog)

¹⁵ yubio ApS: Yubio A. 6. udg. 970590, 2018. s. 249 (Bog)

¹⁶ lægehåndbogen: Immunoglobulin Ig. I: Sundhed.dk, 26.02.2019, s. 1 (Artikel)

¹⁷ yubio ApS: Yubio A. 6. udg. 970590, 2018. s. 249- 250 (Bog)

Allergenimmunterapi (AIT)

Ved behandling af svær pollenallergi bruges kroppens egen IgE produktion, som bliver startet via allergenimmunterapi (AIT). Behandlingen kan foregå på to måder 1) Subkutan injektionsimmunterapi (SCIT) 2) Sublingual immunterapi (SLIT). Begge behandlinger øger patientens tolerance overfor allergenet. Måden SCIT gør dette på, er ved en subkutan injektion, der gradvist stiger i dosis af det relevante allergenekstrakt.¹⁸ Det gøres med formålet at mindske patientens allergiske symptomer og i nogle tilfælde kurere allergien. Når patienten injiceres med det pågældende substrat, øges kroppens niveau af IgE-antistoffer, som en respons på vaccinen. Det skyldes kroppen får injiceret en dosis med fremmede virus, som den danner antistoffer imod. Ved behandlingerne øges immunforsvarets tolerance overfor det pågældende allergen og symptomerne vil gradvist reduceres.¹⁹

Forbindelse mellem IgE og CLL

Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) er en uhelbredelig kræftsygdom i stamcellerne. De kræftramte stamceller producerer ondartede B-lymfocytter, der ophobes i knoglemarven.²⁰ IgE bliver produceret af de raske B-lymfocytter, dermed har IgE og CLL en forbindelse til lymfocytterne. IgE er en naturlig binding for IgE receptoren CD23, der normalt har en lav tilbøjelighed til binding (affinitet).²¹ Denne binding forhindrer spredning og differentiering af B-lymfocytterne, hvilket kunne betyde en mindsket sandsynlighed for CLL. Det skyldes, de ondartede B-lymfocytters spredning ville blive forhindret p.g.a. IgE og CD23 bindingen.²²

Et studie foretaget på 37. 747 individer med en bred baggrund, har vist en sammenhæng mellem et højt niveau af IgE og en mindsket risiko for kronisk lymfatisk leukæmi (CLL).²³ Sammenhængen mellem det høje niveau af IgE og mindsket risiko for CLL-kræft, kan være forårsaget af et generelt hyper-responsivt immunforsvar, men det vides ikke hvad sammenhængen er.²⁴

¹⁸ Malling, Hans-Jørgen: Allergenspecifik immunterapi. I: Naaf, 05.10.2008, s. 18 (Artikel)

¹⁹ lægehåndbogen: Allergenspecifik immunterapi. I: Sundhed.dk, 06.07.2017, s. 1 (Artikel)

²⁰ Barse, Marie: Allergi mindsker risikoen for kronisk blodkræft. I: Videnskab.dk, 28.11.2015, s. 1 (Artikel)

²¹ Dahl, Jens Peder: Affinitet. I: Gyldendal - Den store danske, 26.10.2019, s. 1 (Artikel)

²² Helby, J m.fl.: IgE and risk of cancer in 37 747 individuals from the general population. I: Annals of Oncology, 01.07.2015, s. 1-2 (Artikel)

²³ Helby, J m.fl.: IgE and risk of cancer in 37 747 individuals from the general population. I: Annals of Oncology, 01.07.2015, s. 1-2 (Artikel)

²⁴ Helby, J m.fl.: IgE and risk of cancer in 37 747 individuals from the general population. I: Annals of Oncology, 01.07.2015, s. 1-2 (Artikel)

Metode

I mit projekt arbejder jeg hypotetisk deduktivt. Min hypotese er at IgE kan angribe CLL ramte B-lymfocytter og dermed hæmme deres vækst. Jeg vil undersøge min hypotese ud fra dosis-respons måling, ved at injicere IgE-antistoffer, som en opløsning i CLL ramte B-lymfocytter.

Dosis respons måling

Jeg har valgt dosis-respons måling som metode, fordi det er en enkel og effektiv metode til at vise en sammenhængen mellem IgE injektioner (dosis) og hæmning af CLL-ramte B-lymfocytter (respons). Der skal ud fra dosis-respons målingen opstilles en dosis-responskurve, som skal bruges til at korrigere koncentrationen af IgE injektionerne for den ønskede hæmning på CLL-ramte B-lymfocytter.²⁵

Projektets udførelse

Jeg har fået lov til at få DTU's lokaler til rådighed for at udføre mit forsøg. Forsøget vil blive opdelt i 4 faser og gentaget 3 gange for at udelukke mulige fejlkilder. Jeg udfører et dosis-respons forsøg, for at se IgE's påvirkning af CLL ramte B-lymfocytter.

Fase 1 - celledyrkning

I første fase skal CLL-kræftcellerne fremdyrkes. Det gøres ved, at CLL ramte celler tages fra lymfekirtlerne på mus. Denne del skal gøres i samarbejde med min forsker. CLL-kræftcellerne skal gro i en periode på 1 uge, da jeg starter med et forholdsvis lille antal.

Fase 2 - forsøg IgG injektioner

Her indeles de fremgroede celler i 8 kolonier, hvor mediet er en petriskål. Den ene koloni skal fungere som en positiv kontrol og få CD20-antistof (rituximab).²⁶ Det gøres, da CD20 har en kendt inhiberende effekt på CLL-kræftceller.²⁷ En koloni skal gå til kontrolgruppe.

²⁵ Miljøministeriet: Rapport. 24.05.2008

²⁶ Jensen, Morgens Pfeiffer: CD20-antistoffer (biologiske antireumatika). I: Pro.medicin.dk, 02.07.2019, s. 1 (Artikel)

²⁷ BestPractice: Vedligeholdelsesbehandling med CD20-antistof ved kronisk lymfatisk leukæmi og mantle cell lymfom. I: Best Practice Nordic 18.07.2016, s. 1 (Artikel)

Fase 3 – forsøg IgE injektioner

De forskellige cellerkolonier udsættes for forskellige koncentrationer af IgE injektioner. Kolonierne injiceres, hver 4. dag i 6 uger med forskellige doser af IgE-antistoffer. Udviklingen af cellerne noteres, hver 4. dag. Kontrolgruppens udvikling noteres samtidig med IgE gruppen.

Forventningen er, at jo højere IgE koncentrationer mine cellekolonier bliver udsat for, desto mere bliver cellerne inhiberet. Fra start vil en koloni blive udsat for en høj koncentration IgE, for at se et resultat. Derefter kan koncentrationen altid indsnævres. Dosis af IgE injektionerne beregnes ved effective concentration 50 (EC50).²⁸

Fase 4 – Efterbehandling

I sidste fase sammenlignes kontrolgruppen, den positive kontrol (CD20) og IgE injektionerne med hensyn til celledeling.

Ud fra den indsamlede data opstilles en dosis-responskurve, med henblik på at finde den mest inhiberende IgE dosis. Ud fra resultaterne skal hypotesen be- eller afkræftes. Forventningen er, at hypotesen kan bekræftes. Er det ikke tilfældet, vil jeg justere doserne, når forsøget gentages.

Udførelse og tidsramme

	uge 1	uge 2	uge 3	uge 4	uge 5	uge 6	uge 7	uge 8	uge 9
Fase 1									
Udvælgelse af celler									
Fase 2									
Forsøg IgG injektioner									
Fase 3									
Forsøg IgE injektioner									
Fase 4									
Efterbehandling									

I alt strækker projektet sig over 9 uger

²⁸ Readaktionen: 50% of what? How exactly are IC50 and EC50 defined?. I: graphpad.com, 19.01.2010, s. 1 (Artikel)

Budget

Udgifter	Pris (kr.)	I alt
Indkøb af udstyr (petriskåle, celler)	3000	
IgG opløsning	4.480	
IgE opløsning	2.722	
Fagperson (1.300kr. I timen)	9.100	
Leje af lokale	0	
		19.302 kr.

Konklusion/Perspektivering

Rammes man i dag af den mest udbredte form for leukæmi CLL-kraft,²⁹ eksisterer der ikke nogen kur. Man kan kun holde sygdommen i skak ved hjælp af kemoterapi og immunterapi i form af antistoffer. Mit projekt kan hjælpe til en behandling af CLL på sigt, da projekt omhandler IgE's potentiale som immunterapi. Bliver min hypotese bekræftet, kan projektet vise, at der findes en sammenhæng mellem IgE og CLL. Denne sammenhæng kan være grobund til ny behandling af CLL.

Det vil gavne de 500 mennesker, der om året rammes af CLL³⁰ og står uden nogen effektiv behandling, men er blevet ramt af et markant forkortet liv. Kræfttilfælde er som nævnt tidligere stigende, og det forventer ikke at aftage. Det vil sige, om 20 år er der flere end 500 menneske om året, der rammes af CLL fra en klar himmel. Derfor er mit projekt vigtigt, så CLL-patienter på sigt ikke får stemplet en dødsdom, men ville kunne behandles med IgE-baseret immunterapi.

Tak

Jeg vil takke min forsker Lars Rønn Olsen, DTU og en kæmpe tak til Mikael Palner, Division of Glial Disease and Therapeutics på Center for Translational Neuromedicine. Der har været en kæmpe hjælp. Jeg havde ikke kunne gennemføre projektet uden. Jeg vil takke min vejleder Dorthe, som har vejledt mig med opgaven og givet støtte. Derudover tak til de øvrige spirer på min skole for inspiration og gode arbejdsdage.

²⁹ Pedersen, Lars Møller: Kronis leukæmi (Blodkræft). I: netdokter.dk, 02.01.2019, s. 1 (Artikel)

³⁰ Pedersen, Lars Møller: Kronis leukæmi (Blodkræft). I: netdokter.dk, 02.01.2019, s. 1 (Artikel)

Litteraturliste

- <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kræft/kræft-i-tal/nye-kræfttilfælde-de-næste-20-år/>
Gaardsted, Anne Møller: Nye kræft tilfælde de næste 20 år. I: *cancer.dk*, 04.06.2018, s. 1 (Artikel)
- <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/lunger/sygdomme/astma/astma-en-oversigt/>
- Lange, Peter: Astma, en oversigt. I: *Sundhed.dk*, 01.02.2016, s. 1 (Artikel)
- <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/lægehaandbogen/allergi/tilstande-og-sygdomme/behandling/allergen-specifik-immunterapi/>
- Lægehåndbogen: Allergenspecifik immunterapi. I: *Sundhed.dk*, 06.07.2017, s. 1 (Artikel)
- <https://videnskab.dk/krop-sundhed/allergi-mindsker-risikoen-kronisk-blodkræft>
- Barse, Marie : Allergi mindsker risikoen for kronisk blodkræft. I: *Videnskab.dk*, 28.11.2015, s. 1 (Artikel)
- http://denstoredanske.dk/It,_teknik_og_naturvidenskab/Kemi/Fysisk_kemi_og_fysisk_elektrokemi/affinitet
- Dahl, Jens Peder: Affinitet. I: *Gyldendal - Den store danske*, 26.10.2019, s. 1 (Artikel)
- https://www.naaf.no/globalassets/allergi-i-praksis/1---2008/aip_1_2008_malling-hj.-allergenspecifik-immunterapi_18---37.pdf
- Malling, Hans-Jørgen: Allergenspecifik immunterapi. I: *Naaf*, 05.10.2008, s. 18 (Artikel)
- <http://www.sygehuslillebaelt.dk/wm259877>
- Sygehus Lillebælt: Behandlings beskrivelse. 25.01.2018
- https://www.cancer.dk/kronisk-lymfatisk-leukaemi-cll/behandling-kronisk-lymfatisk-leukaemi/kemoterapi_behandling_-_kronisk_lymfatisk_leukaemi/
- Jakobsen, Anette S. og Elisabeth Kjems: Kemo-immunterapi mod kronisk lymfatisk leukæmi (CLL) . I: *Kræftens bekæmpelse*, 25.12.2017, s. 1 (Artikel)
- <https://www.graphpad.com/support/faq/50-of-what-how-exactly-are-ic50-and-ec50-defined/>
- readaktionen: 50% of what? How exactly are IC50 and EC50 defined?. I: *graphpad.com*, 19.01.2010, s. 1 (Artikel)
- <https://www2.mst.dk/udgiv/publikationer/2008/978-87-7052-840-5/pdf/978-87-7052-841-2.pdf>
- Miljø ministeriet : Rapport. 24.05.2008
- <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/grupper/317835>
- Jensen, Morgens Pfeiffer: CD20-antistoffer (biologiske antireumatika). I: *Pro.medicin.dk*, 02.07.2019, s. 1 (Artikel)
- <https://bestprac.dk/2016/07/11/vedligeholdelsesbehandling-med-cd20-antistof-ved-kronisk-lymfatisk-leukaemi-og-mantle-cell-lymfom/>
- BestPractice: Vedligeholdelsesbehandling med CD20-antistof ved kronisk lymfatisk leukæmi og mantle cell lymfom. I: *Best Practice Nordic* , 18.07.2016, s. 1 (Artikel)
- <https://www.cancer.dk/kronisk-lymfatisk-leukaemi-cll/statistik-kronisk-lymfatisk-leukaemi/>

- Hansen, Nina Kastrup og Anne Mette Tranberg Kejs: Statistik om kronisk lymfatisk leukæmi. I: *kræftens bekæmpelse*, 16.04.2019, s. 1 (Artikel)

<https://netdokter.dk/sygdomme/fakta/leukemikronisk.htm>

- Pedersen, Lars Møller: Kronis leukæmi (Blodkræft). I: *netdokter.dk*, 02.01.2019, s. 1 (Artikel)

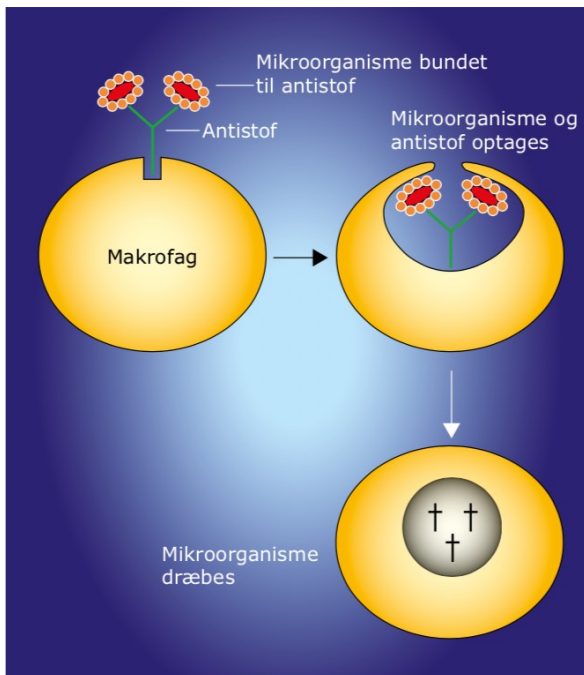
<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/lægehaandbogen/undersogelser-og-proever/klinisk-biokemi/blodproever/immunglobuliner-ig/>

- lægehåndbogen: Immunoglobulin Ig. I: *Sundhed.dk*, 26.02.2019, s. 1 (Artikel)

[http://denstoredanske.dk/Krop, psyke og sundhed/Sundhedsvidenskab/Cellebiologi og almen histologi/lymfoide organer-](http://denstoredanske.dk/Krop,_psyke_og_sundhed/Sundhedsvidenskab/Cellebiologi_og_almen_histologi/lymfoide_organer-)

- lymfoide organer. Udgivet af Gyldendal - Den store danske. Besøgt d. 26.10.2019 (Internet)
- Helby, J m.fl.: IgE and risk of cancer in 37 747 individuals from the general population. I: *Annals of Oncology*, 01.07.2015, s. 1-2 (Artikel)
- Yubio ApS: *Yubio A*. 6. udg. 970590, 2018. (Bog)

Bilag 1



Figur 1 Mikroorganismen dræbes og bindes til en antistofreceptor, som bringer antigenet videre til makrofagen. Her bliver mikroorganismen og antigenet optaget af via endocytose.