

A T-sejtek szerepe a tumorimmunológiában és -immunoterápiában

LADÁNYI ANDREA

Országos Onkológiai Intézet, Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztály, Budapest

A munka az NKFI 105132 sz. grant támogatásával készült.

Levelezési cím:

Dr. Ladányi Andrea, Országos Onkológiai Intézet,
1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7–9. Tel.: 224-8600/1155,
e-mail: ladanyi@oncol.hu

Közlésre érkezett:

2018. október 2.

Elfogadva:

2018. október 24.

A daganatok elleni védekezésben a sejtközvetített adaptív immunválasznak tulajdonítanak elsődleges szerepet; ennek kulcsfontosságú résztvevői a T-limfociták. Az antigénspecifikus T-sejtek aktiválódása, felszaporodása és aktivitásuk kifejtése többlépcsős folyamat, melynek kimenetelét a részfolyamatokat pozitívan, illetve negatívan befolyásoló szabályozó mechanizmusok egyensúlya szabja meg. A hatékony tumorellenes immunválasz kialakulását számos tényező akadályozhatja, mint például a tumorantigének vagy a feldolgozásukhoz szükséges molekulák nem megfelelő szintű kifejeződése, gátló molekuláris kölcsönhatások (pl. az ún. immunellenőrző pontok), immunszuppresszív faktorok, különféle szuppresszor sejtek. A daganatok elleni immunvédekezés hatékonyabbá tételére különböző terápiás stratégiákat fejlesztettek ki, melyek közül napjainkban a legelterjedtebb az immunválasz „fékjeinek” kiiktatását célzó immunellenőrzőpont-gátlók alkalmazása. Ezen immunmoduláns ellenanyagokkal a hagyományos kezelésmódoknál kedvezőbb eredményeket értek el a daganatok egyre szélesedő palettáján, azonban a betegek többsége nem vagy csak időlegesen reagál a kezelésre. Nagy erőfeszítéseket tesznek ezért az immun- és egyéb terápiák racionális kombinációi kidolgozására, valamint a rezisztenciamechanizmusok és a terápia kimenetelét megjósolni képes prediktív markerek azonosítására. *Magy Onkol 63:165-171, 2019*

Kulcsszavak: T-sejt, tumorimmunológia, immunterápia, immunellenőrzőpont-gátlók, kombinált kezelés

*In the immune defense against cancer, cell-mediated adaptive immune response is considered of primary importance, in which T lymphocytes play a key role. Activation, expansion and function of antigen-specific T cells is a multistep process and its outcome depends on the balance of positive and negative regulatory mechanisms controlling each step. Many factors can hamper the development of an efficient antitumor immune response, such as insufficient expression of tumor antigens or of molecules necessary for their processing, inhibitory molecular interactions (e.g. immune checkpoints), immune suppressive factors or suppressor cells. Various therapeutic strategies have been developed in order to increase the efficiency of antitumor immune defense, of which the application of immune checkpoint inhibitors, antibodies blocking the brakes of immune response, is the most widespread. These immunomodulatory antibodies had more favorable effect than traditional treatment modalities on a widening spectrum of tumor types, still the majority of patients do not or only transiently respond. Therefore, great efforts are made to develop rational combinations of immune and other therapies, and to identify resistance mechanisms and biomarkers predicting therapy outcome. *Magy Onkol 63:165-171, 2019**

Ladányi A. Role of T cells in tumor immunology and immunotherapy

Keywords: T cells, tumor immunology, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, combination therapy

A TUMORELLENES SEJTKÖZVETÍTETT IMMUNVÁLASZ

Az immunrendszer első védelmi vonalát a veleszületett immunválasz elemei jelentik (makrofágok, dendritikus sejtek, granulociták, hízósejtek, NK- és NKT-sejtek stb.) (1). Egy részük (pl. NK-sejtek, makrofágok, granulociták, hízósejtek) közvetlen tumorsejtölő képességgel rendelkezik szolubilis mediátorok termelésén keresztül, azonban a daganatprogressziót elősegítő hatást is gyakorolhatnak. Az immunválasz második szintjét képviselő szerzett (más néven adaptív) immunitás folyamatai a veleszületett immunválaszra épülve indulnak be, s a két rendszer sejtjei és az általuk termelt szolubilis faktorok szoros kölcsönhatásban állnak. Az adaptív immunrendszer központi szereplői a sejtközvetített immunválaszban főszerepet játszó T-limfociták és az antitest-közvetített immunválaszért felelős B-limfociták.

A tumorok elleni védekezésben elsődleges szerepet tulajdonítanak a sejtközvetített immunválasznak. Ez többlépcsős folyamat, melynek elindításához és lefolyásához az immunrendszer által idegenként (nem sajátként) felismert antigén mellett megfelelő, az immunaktiválódást támogató szöveti környezet szükséges. A tumorsejtek saját, normális sejtjeinkből származnak, mégis hordozhatnak olyan antigéneket, melyeket az immunrendszer felismer. Ezek egy része a tumorsejtek inherens genetikai instabilitása eredményeként létrejövő mutációk révén kialakult, az adott tumorra specifikus neoantigén, más részük ún. tumorasszociált antigén, mely egészséges sejteken is megjelenik, de korlátozott az expressziója. Utóbbiaknak több csoportja ismert, mint az adott sejtípusra jellemző differenciációs antigének (pl. a melanocitákon és melanómasejteken megjelenő Melan A/MART-1, gp100), a különböző daganattípusok mellett csak a here sejtjein megjelenő „rák-csíravonal” (más néven „rák-here”) antigének (pl. a MAGE-család tagjai, NY-ESO-1), illetve a tumorokban fokozottan kifejeződő antigének (pl. HER2/neu, MUC-1). Az újabb kutatási eredmények szerint a tumorspecifikus neoantigének elleni immunreakciók dominálnak mind a spontán létrejövő immunválaszban, mind az immunterápiákra adott válaszban (2, 3).

A sejtközvetített immunválasz folyamán a károsodott tumorsejtekből kiszabaduló molekulákat (illetve az elpusztult tumorsejteket) a szervezet számos pontján megtalálható antigénprezentáló sejtek (APC) bekebelezik, és a fehérjék fragmentumait a nyirokcsomókban MHC- (fő hisztokompatibilitási komplex) molekuláikhoz kapcsolatosan bemutatják a T-limfocitáknak (1). Utóbbiak specifikus receptoraikkal (T-sejt-receptor, TCR) képesek kapcsolódni az MHC-antigén-peptid komplexumhoz, s a megfelelő antigénepitópot felismerő T-sejt a kapcsolódást követően aktiváción és klonális felszaporodáson megy keresztül. Az aktivált antigénspecifikus CD8⁺ T-sejtek a tumorba jutva a megfelelő antigént hordozó és azt MHC-molekuláikon prezentálni képes tumorsejteket citotoxikus molekuláik segítségével (melyek közül a legfontosabbak a pórusképző perforin és a szerin-észteráz granzimek) elpusztítják. Az elpusztult daganatsejtekből származó további,

antigéntermészetű molekulák APC-k általi bemutatásával a folyamat újraindul („rákimmunitási ciklus”, 4); kimenetelét a részfolyamatokat pozitívan, illetve negatívan befolyásoló szabályozó mechanizmusok egyensúlya szabja meg.

ANTIGÉNBE-MUTATÁS, A T-SEJTEK AKTIVITÁSÁT SZABÁLYOZÓ KÖLCSÖNHATÁSOK

A T-limfociták aktiválódásában kulcsfontosságú az antigénprezentáló sejtek általi antigénfeldolgozás és -bemutatás (1). Ebben az ún. hivatásos antigénprezentáló sejtek (dendritikus sejtek, makrofágok, B-sejtek) közül a leghatékonyabbak a dendritikus sejtek (DC). A DC-k az antigénfelvétel és környezeti veszélyszignálok (pl. mikrobiális termékek, gyulladáscsökkentő citokinek) hatására érési folyamaton mennek keresztül. A patogénnel kapcsolatos veszélyjeleket (PAMP: patogénasszociált molekuláris mintázat) az ún. mintázatfelismerő receptorokon keresztül érzékelik a dendritikus sejtek; a legfontosabbak ezek közül a Toll-like receptorok (TLR) (1). Az érési folyamat során a DC-ken az MHC- és ún. kostimulátor molekulák expressziója megnő, így antigénprezentáló képességük fokozódik. Az antigénbemutatás folyamatában a T-sejtek aktiválódásához az MHC-antigén-TCR kapcsolódás (első szignál) mellett egy második, ún. kostimulációs jelre is szükség van, melynek hiányában a T-sejt válaszképtelen állapotba kerül. A legfontosabb, APC-ken megjelenő kostimulációs molekulák a B7.1 (CD80) és B7.2 (CD86), melyeknek a T-limfociták felszínén kifejeződő receptorukhoz, a CD28-hoz való kapcsolódása stimuláló szignált jelent a T-sejtek számára. A B7 molekuláknak ugyanakkor létezik egy negatív szignált közvetítő receptora is, a CTLA-4 (citotoxikus T-limfocita-antigén-4), mely nyugvó T-sejtekben intracelluláris lokalizációjú, csak aktiváció hatására jelenik meg a sejt felszínén. A CTLA-4 nagyobb affinitással köti a B7 ligandumokat, mint a CD28, így az utóbbival való kompetíció révén is akadályozza a T-sejtek aktiválódását a közvetlen gátló jelátviteli útvonal elindítása mellett. Ez a negatív visszacsatolás elvén működő folyamat az immunválasz korai szakaszában fontos szerepet játszik a T-sejt-aktiváció szabályozásában.

Az antigénprezentáló sejtek és a T-limfociták kölcsönhatásában számos más szabályozó receptor-ligandum interakció is szerepet játszik (ún. immunellenőrző pontok, immune checkpoints) (5, 6). Az immunválaszt pozitív irányban szabályozó kölcsönhatások közül kiemelendő az OX40 (CD134), valamint a 4-1BB (CD137) kapcsolódása ligandumaiakkal. A kostimulátor szignálok mellett fiziológiás körülmények között létfontosságúak a gátló szabályozó mechanizmusok is, melyek az egészséges szövetek védelmét hivatottak biztosítani az autoimmun folyamatok kialakulásának megelőzésével. Daganatos szervezetben ugyanakkor hozzájárulhatnak a hatékony tumorelles immunválasz kialakulásának gátlásához. Közülük kiemelt jelentőségűek a B7 molekulacsaládba tartozó B7-H1 (más néven PD-L1, programozott sejt-halál ligandum-1) és a B7-DC (PD-L2). Az előbbit széles expressziós spektrum jellemzi, hemopoetikus sejtek mellett megtalálható epiteliális

és endotélsejteken is, míg az utóbbi főleg dendritikus sejteken és makrofágokon jelenik meg [5, 7]. Receptoruk, a PD-1 (programozott sejthalál-1) a CTLA-4-hez hasonlóan szintén aktiváció hatására jelenik meg a T-limfocitákon, emellett B-, NK- és mieloid sejteken is kifejeződik. A PD-1-nek ligandumával történő kölcsönhatása gátolja a T-és B-limfociták aktivációját, s fontos szerepe van – főként a perifériás szövetekben – az immunválasz szabályozásában, a perifériás tolerancia kialakulásában és fenntartásában [5, 7]. A PD-L1 tumorsejteken is kifejeződik, a tumorinfiltráló limfocitákon ugyanakkor megjelenik a PD-1 receptor, ami szerepet játszhat a daganatok elleni immunvédekezés hatástalanságában.

A TUMORELLENES IMMUNVÁLASZ ELKERÜLÉSÉNEK LEHETSÉGES OKAI ÉS MECHANIZMUSAI

A legtöbb szolid daganat tartalmaz – sokszor jelentős mennyiségben – immunsejteket, s tumorantigének felismerésére képes T-limfociták kimutathatók a tumorszövet mellett a nyirokcsomókban és a perifériás vérben egyaránt, ami a gazdaszervezet daganatellenes reakcióját tükrözheti. Nagyfokú limfoid infiltráció, vagy akár dokumentált tumorelles immunválasz jelenlétében is bekövetkezhet azonban progresszió; az immunrendszer az esetek jelentős részében nem képes hatékonyan felvenni a harcot a daganattal. Számos, egymást nem kizáró mechanizmust leírtak, ami e jelenséget magyarázhatja. A tumorelles immunreakció kialakulását gátolja, ha a T-limfociták aktiválódása nem történik meg a tumorantigének vagy a prezentálásukban részt vevő molekulák nem megfelelő szintű expressziója, a kostimuláció hiánya vagy gátló szabályozó mechanizmusok bekapcsolódása (pl. CTLA-4) következtében [8]. A T-sejtek optimális aktivációja esetén is problémát okozhat, ha e sejtek nem képesek a tumorba jutni a kemoattraktánsok hiánya, a denz stróma vagy az endoteliális adhéziós molekulák abnormális kifejeződése miatt [9, 10]. Végül az immuneffektor funkciót lokálisan gátolhatják a tumor- vagy a környező gazdaszervezeti sejtek által termelt immunosuppresszív faktorok, a különféle szuppresszor sejtek, illetve ebben a stádiumban is szerepe lehet az immunellenőrzőpont-molekuláknak (pl. PD-1) [5, 7–9].

A tumorelles immunválaszt hátráltató szuppresszor-sejt-típusok közül a CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ regulátor T-sejtek (Treg) a legjobban jellemzettek; gátolják a többi CD4⁺, valamint a CD8⁺ T-limfociták és az NK-sejtek proliferációját és aktivitását, s alapvető a jelentőségük az autoimmun folyamatok kialakulásának megelőzésében [11]. Fontos szerepet tulajdonítanak még a mieloid eredetű szuppresszor sejteknek (MDSC); az elnevezés patológiásan aktivált, különböző érettségi állapotú mieloid sejtek heterogén populációját takarja, melyek daganatos betegek vérében és a tumorban felszaporodva immungátló mikrokörnyezetet hoznak létre [12]. A molekuláris gátló mechanizmusok közül kiemelendő az indolamin-2,3-dioxigenáz (IDO), a triptofán lebontásában közreműködő, immungátló hatású enzim, melyet egyes im-

munsejtek (pl. dendritikus sejtek, makrofágok) mellett maguk a tumorsejtek is termelhetnek [8].

Az immunrendszer sejtjei a daganatok növekedését, progresszióját aktívan elő is segíthetik, részben a tumorokhoz gyakran társult gyulladásos folyamatok kialakulásában és fenntartásában játszott szerepük révén. A krónikus gyulladás növeli a daganatkeletkezés kockázatát és kedvez a progresszióknak [13]. E folyamatok kulcsfontosságú közreműködői a makrofágok, melyek – a T-limfociták mellett – általában a legnépesebb tumorinfiltráló immunsejt-populációt képviselik. A makrofágok rendelkezhetnek antigénprezentáló és tumorsejtölő képességgel, a daganatokban és környezetükben jelen lévő makrofágok hatása azonban a jelenlegi nézet szerint döntően a tumornövekedés, invázió és áttétképzés támogatása az általuk termelt növekedési faktorok, citokinek, proangiogén és immunosuppresszív anyagok révén [14, 15]. Hasonló hatást az MDSC-k, neutrofil granulociták és hízósejtek esetén is leírtak [15, 16].

A T-SEJTEK AKTIVITÁSÁN ALAPULÓ IMMUNTERÁPIÁS MEGKÖZELÍTÉSEK

A tumorelles immunválasz felerősítésére számos terápiás stratégiát fejlesztettek ki, melyek két nagy csoportra oszthatók: aktív és passzív (más néven adoptív) immunterápiák [1, 17, 18]. Előbbiek esetén a szervezet meglévő immunaktivitását fokozzák, míg az utóbbi során kész „reagenseket” (tumorelles ellenanyagokat, illetve sejteket) juttatnak be. Az aktív immunterápia lehet antigénspecifikus, mint a különböző (ismert tumorantigénekre alapuló vagy teljes tumorsejtekkel történő) vakcinációs eljárások, valamint nem specifikus, mint pl. citokinek (IFN- α , IL-2, TNF- α , GM-CSF stb.) vagy bakteriális eredetű immunstimulánsok (pl. BCG).

A passzív immunterápiás megközelítések közül legismertebbek a tumorsejteken kifejeződő célmolekulákat felismerő ellenanyagok (pl. rituximab, trastuzumab, cetuximab). Egy másik, ígéretes lehetőség az adoptív sejttanszfer, melynek során a beteg saját, tumorelles limfocitáit (leggyakrabban T-sejteket) injektálnak vissza a betegbe felszaporítás (és esetleges génmanipuláció) után, előzetes limfodepleciós kondicionáló kezelést követően, általában egyidejű IL-2-kezeléssel. E terápiás módozat egyik válfaja a tumorinfiltráló limfocitákat hasznosító TIL-terápia, melyet világszerte több centrumban alkalmaznak eredményesen, elsősorban metasztatikus melanómás betegek kezelésére (40-50% körüli válaszarányal) [19, 20]. Egyéb (nem melanóma) tumortípusokon is folynak kísérletek, melyekre példa egy nemrégiben közzétett tanulmány egy kemorefrakter, áttétes emlőrákos betegről, akit mutáns neoantigéneket felismerő TIL-lel kezelve tartós komplett tumorválaszt értek el [21].

További adoptív sejttérápiás lehetőségek az adott tumorantigént felismerő T-sejt-receptor génjével transzfektált, perifériás vérből származó T-limfociták, illetve az ún. kiméra antigénreceptorral módosított T-sejtek (CAR T-sejtek) beadása [22, 23]. Az utóbbi, innovatív technológia tumorantigént

felismerő, módosított immunglobulin gén transzfekcióján alapul, és – más T-sejt-alapú terápiáktól eltérően – hatásának nem akadálya a tumorsejtek esetlegesen csökkent HLA-expressziója vagy antigénprezentációja, hátránya viszont, hogy a potenciális célpontok a sejtfelszíni antigénekre korlátozódnak. Egyelőre főként hematológiai daganatos betegségekben alkalmazták sikerrel; az FDA 2017-ben és 2018-ban kétféle, a CD19 antigént célzó CAR-génterápiát is jóváhagyott B-sejtes leukémiák és non-Hodgkin-limfómák kezelésére.

Külön kategóriába sorolhatók a hatásos tumorelles immunreakciók kialakulását blokkoló folyamatok semlegesítésére irányuló megközelítések, melyek közül a legismertebbek az immunellenőrzőpont-gátló monoklonális ellenanyagok (immune checkpoint inhibitor, ICI). Ezek az immunrendszer beépített fékjei kiiktatásával mintegy „akadálymentesítik” a T-sejt-közvetített tumorelles immunválaszt, s túlzás nélkül állítható, hogy új fejezetet nyitottak a daganatkezelésben (5, 6, 23). Első képviselőjük a CTLA-4-et gátló ellenanyag, az ipilimumab volt, melyet 2011-ben törzskönyveztek előrehaladott melanóma kezelésére, miután két fázis III-as klinikai vizsgálat is igazolta túlélést meghosszabbító hatását (24, 25). Az ipilimumab egyben utat tört más immunszabályozó molekulákat célzó terápiák számára is, melyek közül mára a PD-1-útvonalat (a PD-1 receptort – nivolumab, pembrolizumab –, illetve egyik ligandumát, a PD-L1-et – atezolizumab, durvalumab, avelumab) célzó ellenanyag-terápia nyert tért. Az eddigi tapasztalatok szerint ezek az antitestek az ipilimumabnál kedvezőbb hatás/mellékhatás profilt mutatnak (26, 27), s a daganattípusok egyre szélesedő palettáján elfogadott terápiává válnak (28, 29). Az ICI-k jelentőségét az is példázza, hogy a két kulcsmolekula, a CTLA-4, ill. a PD-1 felfedezéséért a 2018-as fiziológiai és orvostudományi Nobel-díjat James P. Allisonnak és Hondzso Taszukunak ítelték.

Az immunmoduláns ellenanyagok terápiás hatásának jellemzője, hogy a kezelésre reagáló betegek jelentős részében tartós remissziót idéznek elő, azonban általában csak a betegek kisebb hányadában bizonyulnak hatékonynak (monoterápiában alkalmazva tumortípustól függően kb. 10–40%-ban). Használatuk során ugyanakkor (főként a CTLA-4-gátlók esetén) toxikus, jellemzően autoimmun mellékhatások léphetnek fel, és az új gyógyszerek magas ára sem elhanyagolható szempont, nagy erőfeszítéseket tesznek ezért a terápia hatását megjósolni képes prediktív markerek és a rezisztenciamechanizmusok azonosítására (28, 30–32). Az eddigi adatok arra mutatnak, hogy elsősorban a magas mutációs terhelésű (azaz több potenciális neoantigént tartalmazó), immunológiai aktivitást (immunsejt-infiltráció, immunaktivitásra jellemző gének expressziója) mutató daganatok esetén hatékony a gátló mechanizmusok kiküszöbölésére irányuló immunterápiás megközelítés (1. ábra) (28, 32–36). Egyéb, nem közvetlenül a daganattal összefüggő paramétereknek, pl. a bélflóra összetételének is szerepet tulajdonítanak az immunterápiák hatékonyságának befolyásolásában (37).

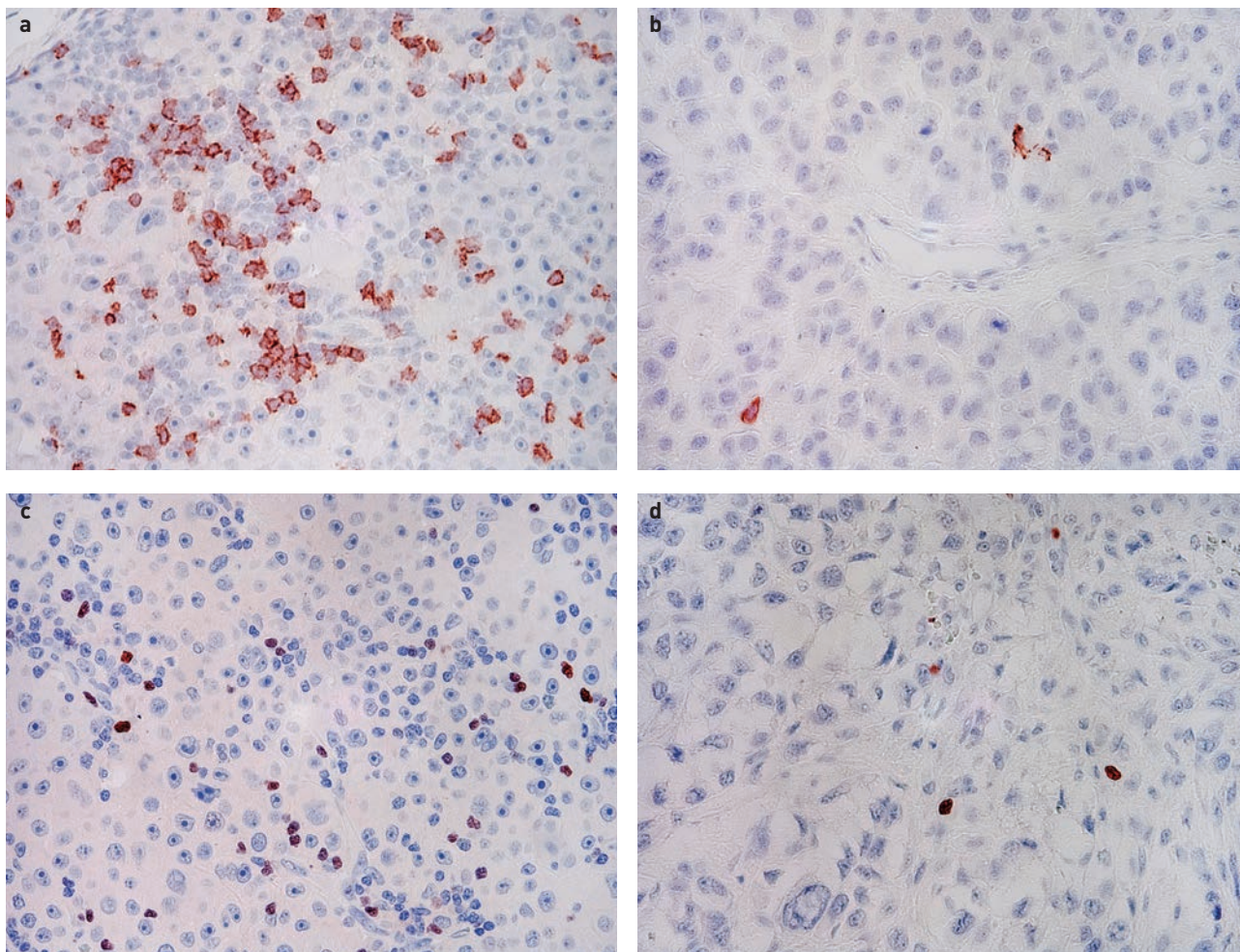
A gátló receptor-ligandum kölcsönhatások antagonistá ellenanyagokkal történő semlegesítése mellett a pozitív szabályozó mechanizmusok agonista antitestekkel való stimulálása is egy lehetséges alternatíva; számos, ezt célzó vizsgálatot végeznek kísérleti modellekben és klinikai körülmények között egyaránt (38, 39). Kiemelendők ezek közül a 4-1BB-t (CD137) célzó antitestek (urelumab, utomilulab), valamint az OX40 (CD134) ellen kifejlesztett számos agonista ellenanyag; ezeket főként a PD-1/PD-L1 axis gátlószereivel kombinációban tesztelik klinikai vizsgálatokban (39).

IMMUNTERÁPIÁS KOMBINÁCIÓK

A tumor-immunterápiával foglalkozó kutatók, klinikusok egybehangzó véleménye szerint az e kezelésmódban rejlő lehetőségek teljes(ebb) kiaknázása az immunterápiás szerek egymással, illetve más terápiás modalitásokkal való kombinációja útján lesz elérhető (23, 38, 40, 41). Szemléletes bizonyíték erre a nivolumab és ipilimumab együttes adása melanómás betegekben, mely (igaz, a mellékhatások megnövekedett előfordulása mellett) kiemelkedő tumorválasz- és túlélési eredményeket hozott (42, 43); biztató eredmények születtek néhány más daganattípus esetén is (44). Egy másik példa a biológiai hatásmechanizmus alapján történő, innovatív kombinációtervezésre a nemrég jelentős sajtóvisszhangot kiváltó hír a TLR9-ligandum CpG-vel (CG-dúsított oligonukleotid) – mely fokozta a tumorinfiltráló CD4⁺ T-sejteken az OX40 kostimulációs molekula kifejeződését – és egy OX40 elleni antitesttel való intratumorális vakcinációs eljárásról, mely többféle állatkísérletes modellben mind a vakcinával kezelt, mind az ellenoldali, kezeletlen daganat regresszióját idézte elő tumorelles immunválasz kiváltásával (45). A lehetséges kombinációk száma igen magas; már most is több mint 1200 olyan klinikai vizsgálat van folyamatban, melyben PD-1-, ill. PD-L1-gátlószert kombinálnak más immunterápiás ágensekkel vagy kemo-, sugár-, ill. célzott terápiás szerrel a szolid és hematológiai daganatok széles spektrumán (www.clinicaltrials.gov, 2018. szeptember 18-i lekérdezés). Az egyre újabb célpontok és terápiás lehetőségek megjelenése elkerülhetetlenné teszi a – jelenleg még nagyjából empirikus – kombinációválasztás racionálisabbá tételét az egyes szerek hatás- és rezisztenciamechanizmusáról rendelkezésre álló ismeretekre alapozva, a legígéretesebb kombinációk prioritásával és a párhuzamos vizsgálatok elkerülése érdekében a hasonló hatásmechanizmusú ágenseket gyártó gyógyszercégek közötti nagyobb fokú kollaborációval (46).

NYITOTT KÉRDÉSEK, PERSPEKTÍVÁK

Az immunterápiás eljárások, különösen az immunellenőrzőpont-gátlók robbanásszerű fejlődése és elterjedése ellenére számos kérdés vár még megválaszolásra alkalmazásukkal kapcsolatban (47, 48). Nem kellően felderített terület például egyes, a klinikai vizsgálatokban kevésbé reprezentált betegcsoportok, így az autoimmun betegségben vagy krónikus vírusinfekcióban (is) szenvedő, az agyi áttétes, az idősebb,



1. ÁBRA. CD8⁺ T-limfociták (a, b) és FOXP3⁺ regulátor T-sejtek (c, d) ipilimumabkezelésre reagáló (komplett válasz; túlélés >6 év) (a, c), illetve nem reagáló (progresszív betegség; túlélés 7 hónap) (b, d) melanómás betegek nyirokcsomóáttétében (immunhisztokémiai reakció)

illetve a rossz általános állapotú betegek kezelése. A rendelkezésre álló (többnyire retrospektív) vizsgálatok szerint az ICI-terápia a klinikai vizsgálatokban megfigyelhető hasonló hatékonyságot mutat autoimmun megbetegedésben is szenvedő daganatos betegekben. Bár az esetek egy részében az autoimmun betegség fellángolását tapasztalták az ICI-kezelés során, ezek szteroidkezeléssel nagyrészt uralhatók voltak, azaz az ICI-terápia ebben a betegcsoportban is potenciálisan alkalmazható, az autoimmun betegség típusát és súlyosságát figyelembe vevő, körültekintő egyedi kockázat-haszon megfontolás alapján [47–49]. Az agyi áttétes – tüdőrákos, ill. melanómás – betegek esetén is biztató eredmények jelentek meg a PD-1-gátlók (vagy PD-1- és CTLA-4-inhibitor kombinációja) alkalmazásával kapcsolatban [48–50].

Vannak tisztázatlan kérdések az egyes ICI-szerek optimális dózisa és a kezelés időtartama tekintetében is; utóbbinak finansziális szempontból is kiemelt jelentősége van. Pembrolizumabkezelésben részesülő melanómás betegek közül

például a komplett választ követően a terápiát felfüggesztő betegek túlnyomó többsége remisszióban maradt [51], kérdés azonban, hogy ez más tumortípusok esetén is megfigyelhető lesz-e. Mind az immunterápiák egymással, mind egyéb terápiás modalitásokkal való kombinációja esetén fontos szempont a szerek kiválasztásán túl dózirozásuk és a kezeléseik sorrendje és ütemezése [38, 40, 52]. A kemoterápiás szerek például amellett, hogy csökkentik a tumortömeget, az elpusztított daganatsejtekből történő antigénfelszabadulás és más mechanizmusok révén támogatják az immunválasz kialakulását, azonban a proliferáló limfociták pusztításával immungátló hatásuk is lehet. Az ionizáló sugárzásról kimutatták, hogy képes távoli, nem besugárzott tumorok immunközvetített regresszióját is előidézni (az ún. absztopális hatás) a betegek egy kis hányadában, ami azonban az immunrendszer aktivációját előidéző eljárásokkal fokozható [53, 54]. A sugárterápia immunterápiával való kombinálása preklinikai és korai fázisú klinikai vizsgálatokban ígéretes

eredményt mutatott, azonban az optimális dózis, fracionálás és a két terápiás modalitás optimális időzítésének szisztematikus elemzése még várat magára [52, 54].

Az immunrendszerben rejlő potenciál már számos immunterápiás eljárás esetén igazolódott: nagyméretű áttétek, kiterjedt metasztatikus betegség (esetenként komplett) regresszióját megfigyelték például IL-2-vel [55], TIL-terápiával [56], vagy immunellenőrzőpont-gátlókkal kezelt betegek esetén [42]. Ennek ellenére több kutatás alátámasztja, hogy a kisebb tumortömegű betegek gyakrabban reagálnak az ICI-terápiára [57]. Ez arra utal, hogy jobb eredményt lehetne elérni az immunterápiával a betegség korábbi stádiumában; erre példa lehet a – melanómás betegek kezelésében már elfogadott – adjuváns ICI-terápia [27], de egyes ráktípusokban neoadjuváns alkalmazással is próbálkoznak [58].

Fontos és egyedülálló jellemzője az immunterápiáknak a tartósan fennálló hatás, melynek háttérében valószínűleg az immunológiai memória kialakulása áll. Többféle immunterápiás modalitásnál is megfigyelték, hogy a komplett választ mutató betegek túlnyomó többsége a kezelés befejezését követően több évvel tumormentes maradt [55, 59, 60]. Ez

a szcenárió azonban csak a betegek kisebb hányadánál következik be, míg többségük vagy nem reagál a kezelésre (primer rezisztencia), vagy a kezdeti terápiás válasz után visszaesnek (szerzett rezisztencia). A rezisztenciamechanizmusok megismerése, a daganat elleni immunválaszt befolyásoló paraméterek feltérképezése, így a gazdaszervezet immunkompetenciájának, a tumorsejtek mutációinak, a lehetséges neoantigéneknek a felderítése, a tumor-mikrokörnyezet, ezen belül az effektor T-sejtek infiltrációja és immunszuppresszív mechanizmusok jellemzése segíthet az egyes betegek számára optimális terápiák, kombináció(k) kiválasztásában [23, 40, 41]. A személyre szabott medicina, ezen belül az immunterápia ma még nagyrészt kiaknázatlan, korlátlanak tűnő lehetőségeinek azonban határt szabnak a pénzügyi lehetőségek; az innovatív gyógyszerek magas ára világszerte egyre nagyobb kihívást jelent az egészségügyi ellátórendszernek és a betegek számára („financiális toxicitás”) [61]. Erre mihamarabb megoldás(oka)t kell találni annak érdekében, hogy az új célpontok, kombinációk beépítésével a fejlesztés fenntartható legyen és mindenki számára elérhető legyen a számára leghatásosabb terápia.

IRODALOM

- Erdei A, Sármay G, Prechl J [szerk.]. Immunológia. Medicina, 2012. https://www.tankonyvtar.hu/hu/tartalom/tamop425/2011_0001_524_Immunologia/adatok.html
- Robbins PF, Lu YC, El-Gamil M, et al. Mining exomic sequencing data to identify mutated antigens recognized by adoptively transferred tumor-reactive T cells. *Nat Med* 19:747–752, 2013
- van Rooij N, van Buuren MM, Philips D, et al. Tumor exome analysis reveals neoantigen-specific T-cell reactivity in an ipilimumab-responsive melanoma. *J Clin Oncol* 31:e439–442, 2013
- Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 39:1–10, 2013
- Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 12:252–264, 2012
- Ladányi A, Balatoni T. Az immunválasz „akadálymentesítése”: újabb lehetőségek a melanoma immunterápiájában. *Magy Onkol* 57:100–107, 2013
- Mocellin S, Benna C, Pilati P. Coinhibitory molecules in cancer biology and therapy. *Cytokine Growth Factor Rev* 24:147–161, 2013
- Munn DH, Bronte V. Immune suppressive mechanisms in the tumor microenvironment. *Curr Opin Immunol* 39:1–6, 2016
- Gajewski T. Failure at the effector phase: Immune barriers at the level of the melanoma tumor microenvironment. *Clin Cancer Res* 13:5256–5261, 2007
- Salmon H, Franciszkiewicz K, Dammoré D, et al. Matrix architecture defines the preferential localization and migration of T cells into the stroma of human lung tumors. *J Clin Invest* 122:899–910, 2012
- Knutson KL, Disis ML, Salazar LG. CD4 regulatory T cells in human cancer pathogenesis. *Cancer Immunol Immunother* 56:271–285, 2007
- Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Immunol Res* 5:3–8, 2017
- Solinas G, Marchesi F, Garlanda C, et al. Inflammation-mediated promotion of invasion and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 29:243–248, 2010
- Coffelt SB, Hughes R, Lewis CE. Tumor-associated macrophages: Effectors of angiogenesis and tumor progression. *Biochim Biophys Acta* 1796:11–18, 2009
- Ribatti D, Crivellato E. Immune cells and angiogenesis. *J Cell Mol Med* 13:2822–2833, 2009
- Houghton AM. The paradox of tumor-associated neutrophils. Fueling tumor growth with cytotoxic substances. *Cell Cycle* 9:1732–1737, 2010
- Ladányi A. A malignus melanoma immunterápiájának lehetőségei. *Magy Onkol* 47:113–117, 2003
- Galluzzi L, Vacchelli E, Bravo-San Pedro JM, et al. Classification of current anticancer immunotherapies. *Oncotarget* 5:12472–12508, 2014
- Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, et al. Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 8:299–308, 2008
- Sim GC, Chacon J, Haymaker C, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte therapy for melanoma: rationale and issues for further clinical development. *BioDrugs* 28:421–437, 2014
- Zacharakis N, Chinnasamy H, Black M, et al. Immune recognition of somatic mutations leading to complete durable regression in metastatic breast cancer. *Nat Med* 24:724–730, 2018
- Spear T, Nagato K, Nishimura MI. Strategies to genetically engineer T cells for cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 65:631–649, 2016
- Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, Wolchok JD. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* 13:273–290, 2016
- Hodi FS, O’Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363:711–723, 2010
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated melanoma. *N Engl J Med* 364:2517–2526, 2011
- Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 372:2521–2532, 2015
- Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med* 377:1824–1835, 2017
- Ladányi A. Immunológiai biomarkerek a rákellenes kezelés hatásának megjósolásában. *Magy Onkol* 60:4–10, 2016
- Gong J, Chehrizi-Raffle A, Reddi S, Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *J Immunother Cancer* 6:8, 2018
- Tímár J, Ladányi A. A daganatok immunterápiájának prediktív markerei, a PD-L1-meghatározás gyakorlati kérdései. *Magy Onkol* 61:158–166, 2017

31. Gide TN, Wilmott JS, Scolyer RA, Long GV. Primary and acquired resistance to immune checkpoint inhibitors in metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 24:1260–1270, 2017
32. Gnjatic S, Bronte V, Brunet LR, et al. Identifying baseline immune-related biomarkers to predict clinical outcome of immunotherapy. *J Immunother Cancer* 5:44, 2017
33. Gajewski TF, Woo SR, Zha Y, et al. Cancer immunotherapy strategies based on overcoming barriers within the tumor microenvironment. *Curr Opin Immunol* 25:268–276, 2013
34. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 541:321–330, 2017
35. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther* 16:2598–2608, 2017
36. Balatoni T, Mohos A, Papp E, et al. Tumor-infiltrating immune cells as potential biomarkers predicting response to treatment and survival in patients with metastatic melanoma receiving ipilimumab therapy. *Cancer Immunol Immunother* 67:141–151, 2018
37. Routy B, Gopalakrishnan V, Dallièrè R, et al. The gut microbiota influences anticancer immunosurveillance and general health. *Nature* 15:382–396, 2018
38. Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. *Nat Rev Drug Discov* 14:561–584, 2015
39. Mayes PA, Hance KV, Hoos A. The promise and challenges of immune agonist antibody development is cancer. *Nat Rev Drug Discov* 17:509–527, 2018
40. Smyth MJ, Ngiow SF, Ribas A, Teng MW. Combination cancer immunotherapies tailored to the tumour microenvironment. *Nat Rev Clin Oncol* 13:143–158, 2016
41. Marshall HT, Djamgoz MB. Immuno-oncology: emerging targets and combination therapies. *Front Oncol* 8:315, 2018
42. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 368:122–133, 2013
43. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 377:1345–1356, 2017
44. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, et al. Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer [CheckMate 012]: results of an open-label, phase 1, multicohort study. *Lancet Oncol* 18:31–41, 2017
45. Sagiv-Barfi I, Czerwinski DK, Levy S, et al. Eradication of spontaneous malignancy by local immunotherapy. *Cancer Transl Med* 10:eaa4488, 2018
46. Day D, Monjazeb AM, Sharon E, et al. From famine to feast: developing early-phase combination immunotherapy trials wisely. *Clin Cancer Res* 23:4980–4991, 2017
47. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* 33:1974–1982, 2015
48. Baik CS, Rubin EH, Forde PM, et al. Immuno-oncology clinical trial design: limitations, challenges, and opportunities. *Clin Cancer Res* 23:4992–5002, 2017
49. Johnson DB, Sullivan RJ, Menzies AM. Immune checkpoint inhibitors in challenging populations. *Cancer* 123:1904–1911, 2017
50. Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 19:672–681, 2018
51. Robert C, Ribas A, Hamid O, et al. Durable complete response after discontinuation of pembrolizumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 36:1668–1674, 2018
52. Yan Y, Kumar AB, Finnes H, et al. Combining immune checkpoint inhibitors with conventional cancer therapy. *Front Immunol* 9:1739, 2018
53. Lumniczky K, Sáfrány G. A sugárterápia hatása a daganatellenes immunválaszra. *Magy Onkol* 50:46–54, 2016
54. Rodríguez-Ruiz ME, Vanpouille-Box C, Melero I, et al. Immunological mechanisms responsible for radiation-induced abscopal effect. *Trends Immunol* 39:644–655, 2018
55. Rosenberg SA, Yang JC, White DE, Steinberg SM. Durability of complete responses in patients with metastatic cancer treated with high-dose interleukin-2. *Ann Surg* 228:307–319, 1998
56. Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC, et al. Adoptive cell transfer therapy following non-myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 23:2346–2357, 2005
57. Poklepovic AS, Carvajal RD. Prognostic value of low tumor burden in patients with melanoma. *Oncology (Williston Park)* 32:e90–e96, 2018
58. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 378:1976–1986, 2018
59. Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 17:4550–4557, 2011
60. Prieto PA, Yang JC, Sherry RM, et al. CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 18:2039–2047, 2012
61. Dolgin E. Cancer's cost conundrum. *Nature* 555:S26–29, 2018