

A tumorprogresszió immungenomikai aspektusai

TÍMÁR JÓZSEF¹, LADÁNYI ANDREA²

¹Semmelweis Egyetem, II. Sz. Patológiai Intézet, ²Országos Onkológiai Intézet, Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztály, Budapest

A MUNKA AZ NKFIH ANN 128524 (LA), K112371, 116151, NVKP-16-1-2016-0004, KTIA-NAPB-2017-1.2.1 (TJ) TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT.

Levelezési cím:

Prof. Dr. Tímár József, Semmelweis Egyetem, II. Sz. Patológiai Intézet, 1091 Budapest, Üllői út 93. Tel.: +36 30 8259685, e-mail: jtimar@gmail.com

Közlésre érkezett:

2019. augusztus 7.

Elfogadva:

2019. augusztus 13.

A daganatos progressziót folyamatos genetikai változások jellemzik, mivel a genom instabil. A daganatok immunérzékenysége a mutációs terheléssel (TMB) függ össze, aminek következménye a neoantigének keletkezése. Ugyanakkor az APOBEC DNS-hibajavító rendszer károsodása miatti TMB-emelkedés éppen hogy immunrezisztenciához vezet. Immunrezisztenciát okoz a HLA-I gének örökletes vagy szerzett károsodása is. Bár a PD-L1 gén amplifikációja fokozhatja a PD-1/PD-L1 gátlók iránti érzékenységet, az érintett kromoszómaregión (9p) károsodása az IFN-jelpálya kiesésével szintén immunrezisztenciához vezet. A fenti genetikai változások bármikor felléphetnek az áttétképzés során, ezért ezeket folyamatosan monitorozni kellene. Végül a daganatok és mikrokozonyezetük heterogenitása miatt felmerülhet a biomarker-analízisek elvégzése többszörös mintavétellel. *Magy Onkol* 63:173-182, 2019

Kulcsszavak: immun-mikrokozonyezet, immungenomika, tumorprogresszió, metasztázis

Genomic instability is a hallmark of cancer therefore of the metastatic disease as well. High tumor mutation burden is due to deficiencies of the DNA repair systems and leads to immunosensitivity due to generation of neoantigens. However, APOBEC activation of that system, though increases mutation rate, but causes immunoresistance. Deficient antigen presentation due to HLA class I defects is another major cause of immunoresistance. The contemporary immunotherapies may exploit gene amplification of PD-L1 but if the affected chromosome is damaged IFN activation can be lost, again causing immunoresistance. Since these genetic changes can be generated continuously during tumor progression (the entire metastatic process), it would be necessary to monitor them continuously. On the other hand, since tumors are genetically and phenotypically heterogeneous, multiple sampling would be necessary to obtain a more realistic picture of biomarker expressions.

*Tímár J, Ladányi A. Immunogenomic aspects of tumor progression. *Magy Onkol* 63:173-182, 2019*

Keywords: immune microenvironment, immunogenomics, tumor progression, metastasis

Rövidítések:

APOBEC: apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like, **AR:** androgénreceptor, **B2M:** B2-mikroglobulin, **CNV:** copy number variation (kópiaszám-variáció), **CYT:** citotoxikus aktivitást jelző génexpresszió, **DDR:** DNA damage response (DNS-károsodási válasz), **DSB:** double strand break (kettős DNS-szál-törés), **HNSCC:** head and neck squamous cell carcinoma (fej-nyaki laphámrák), **HPV:** humán papillómavírus, **HR:** homológ rekombináció, **ICI:** immune checkpoint inhibitor (immunellenőrzőpont-gátló), **LOH:** loss of heterozygosity (heterozigotáság-vesztés), **MMR:** mismatch repair, **MSI:** mikroszatellita-instabilitás, **MSS:** mikroszatellita-stabil, **NER:** nukleotidexcíziós reparáció, **NGS:** next generation sequencing (új generációs szekvenálás), **NHEJ:** non-homologous end joining (nem homológ láncvégegyesítés), **NSCLC:** non-small cell lung cancer (nem kissejtes tüdőrák), **PD-1:** programmed death protein 1 (programozott sejthalál fehérje 1), **PD-L1/2:** PD-ligandum 1/2, **SSA:** single-strand annealing (egyszálú egyesítés), **TCGA:** The Human Genome Atlas, **TIL:** tumorinfiltráló limfocita, **TMB:** tumor mutation burden (tumor mutációs terhelés), **TMIT:** tumor-mikrokörnyezet immuntípus

BEVEZETÉS

A malignus transzformáció „barátságtalan” immunológiai mikrokörnyezetben megy végbe, mely képes felismerni és felszámolni a daganatsejteket a tumornövekedés legkorábbi szakaszában. A mikroszkopikus és makroszkopikus daganatok előfordulása ennek ellenére jelentős, különösen az idősödő populációkban, ami azt jelzi, hogy az immunrendszer ellenőrző mechanizmusai nem képesek meggátolni a rák kialakulását. A primer daganatokban alapvetően három immunológiai forgatókönyv valósulhat meg: aktív tumorellenes immunválasz (bár kevésbé hatékony, minthogy a primer tumor kialakult), kimerült immunválasz, illetve az immunválasz hiánya. E három scenárió genetikai és biológiai háttere teljesen különböző lehet. Az esetek jelentős részében a primer daganat reszekciója nem elégséges a gyógyuláshoz, főként a metasztázisok progressziója következtében (szinkron metasztázis). Az áttétek progressziója is történhet aktív immunfelügyelet jelenlétében vagy hiányában. Minthogy a rákgenom instabil, elképzelhető, hogy a genominstabilitás és az ennek következtében kialakuló mutációs mintázat a progresszió során dinamikusan változik, ami befolyásolja az immunérzékenységet, ill. -rezisztenciát.

Érdekes módon az áttétképződés egyik tipikus útvonala a limfatikus progresszió: metasztatizálás a regionális drenáló nyirokcsomókba, azaz az immunválasz kialakulásában kitüntetett szerepet játszó szervbe. Ez a folyamat azon tumorsejtek szelekciójának tekinthető, melyek metasztatikus potenciállal és az immuneffektor sejtekkel szembeni rezisztenciával is rendelkeznek. Bár a limfatikus progresszió ritkán halálos kimenetelű, fontos szelekciós mechanizmust jelent.

A daganatprogresszió másik formája a távoli szervekbe hematogén úton történő szóródás, mely – az előző áttét-

képzési úttal ellentétben – sajnos gyakran halálhoz vezet. Ez a folyamat szervspecifikus abban az értelemben, hogy minden ráktípus különböző szervezeselektivitással rendelkezik anatómiai tényezők (vaszkuláris kapcsolat a primer tumor és az áttét szerve között), valamint a lokális, szervspecifikus mikrokörnyezettel való egyedi kölcsönhatási képesség következtében. Az egyes szervekre jellemző mikrokörnyezet nem csak a jellemző szöveti sejtípusokat és a strómát, hanem az immunológiai miliőt is jelenti.

Jelen tudásunk a tumorellenes immunitásról nagyrészt a primer daganatokról szerzett információkon alapul, míg az áttéti szervekben zajló folyamatokról és a tumorprogresszió során bekövetkező változásokról hiányosak az ismereteink. További kihívást jelent a progrediáló daganatok genetikai és a gazdaszervezet szöveti változásainak feltérképezése immunterápiás kezelés során. A jelen összefoglalóban a metasztatikus progresszió folyamán a különböző daganatokban bekövetkező immungenomikai történésekkel kapcsolatosan elérhető adatokat gyűjtöttük össze.

A TUMOR MUTÁCIÓS TERHELÉSÉ ÉS AZ IMMUNÉRZÉKENYSÉG: VÁLTOZÁSOK A DAGANATPROGRESSZIÓ SORÁN

TMB

A malignus transzformáció egymást követő genetikai aberrációk eredményeként következik be, melyek a genomot „véletlenszerűen” érő találatok mellett specifikusan az onkogéneket és onkoszuppresszor géneket is érintik. A ráksejtek mutációit sugárzás, UV-fény, kémiai karcinogének vagy vírusok, illetve ezek kombinációi okozzák. A különböző karcinogének nem egyformán hatékony mutagének; úgy tűnik, hogy az UV-sugárzás potensebb, mint a dohányzás, míg a gasztrointesztinális kémiai karcinogének sokkal kevésbé hatékonyak. Lényeges az is, hogy a DNS-ben endogén anyagcseretermékek, mint a reaktív oxigén szabadgyökök és az aldehidek hatására is létrejöhet mutáció. Az új generációs szekvenálás (next generation sequencing, NGS) technológia széles körű alkalmazása a különféle ráktípusok genomi aberrációinak folyamatosan növekvő könyvtárát hozza létre. Az összegyűlt adatok szisztematikus bioinformatikai feldolgozása rávilágított, hogy az egyes tumortípusok mutációs rátája, melyet tumormutációs tehernek (TMB) neveznek, igen heterogén: gyermekkori daganatokban a legalacsonyabb, míg a dohányzás-, illetve UV-indukált tumorokban a legmagasabb. Az adott daganattípusokon belül azonban nagyfokú a betegek közötti heterogenitás is a TMB tekintetében [1, 2].

A tumorok mutációs rátája az immunterápiák előretörésével került az onkológusok érdeklődésének középpontjába, melyeknél a TMB lehetséges prediktív biomarkernek bizonyult [3]. A mutációk, amellyel, hogy onkogén drivereket érinthetnek, egyedileg megváltozott proteinek termelését is előidézhetik, melyek tumorellenes adaptív immunitást kiváltó neoantigénként funkcionálhatnak. A mutációk véletlenszerűen érintik a kódoló és nem kódoló genomrégiókat,

de neoantigének generálása szempontjából a kódoló exom mutációi relevánsak.

A TMB immunterápiás prediktív diagnosztikumá fejlesztéséhez elengedhetetlen a minimális tesztelési követelmények meghatározása és a harmonizáció. Minthogy az NGS technológia különféle formái használatosak (a teljes genom-szekvenálástól a teljes exom szekvenálásán át a célzott szekvenálásig), fontos annak az elemzése, melyik megközelítés megfelelő egy adott daganat TMB-jének hiteles meghatározásához. Immunonkológiai szempontból a genom releváns része az exom; az adatok szerint a TMB értékeléséhez szükséges minimális szekvenálható exomméret 1 Mb, mely alatt a TMB túlbecslésének valószínűsége nő [4].

A TMB-t többnyire a rák primer diagnózisakor határozzák meg, a primer tumoron vagy regionális nyirokcsomóáttétén. Kevés adat van a TMB lehetséges változásairól a metasztatikus progresszió során. A primer daganat fejlődése a klinikailag észlelhető méret eléréséig éveket vagy évtizedeket vesz igénybe, így a genetikai ujjenyomatát is hasonló kor jellemzi. Az áttétképzés időtartama igen változatos lehet, akár egy hónapon belüli rapid progressziótól az évekig vagy évtizedekig tartó lassú folyamatig. Nyilvánvalóan gyors betegségprogresszió esetén alapvető változások nem várhatóak a TMB-ben, ellentétben a lassan progrediáló daganatokkal. A lassan progrediáló, alacsony mutációs rátájú rákoknak jóval nagyobb az esélye a magas(abb) TMB-re váltásra, mint a magas TMB-jű, gyors progressziót mutató tumoroknak. A kezdetben detektált mutációs rátát azonban befolyásolhatja a sugár-, illetve a kemoterápia, amelyek még a helyileg kiújult daganatok TMB-mintázatát is befolyásolhatják, de a később kialakuló távoli áttétekét úgyszintén. Egy adott tumor TMB-jének egyszeri meghatározása így csak pillanatfelvételnak tekinthető, s a metasztatikus progresszió során a terápiák döntési pontjainál célszerű azt újraértékelni.

Nagyszámú, immunellenőrzőpont-gátlókkal (immune checkpoint inhibitor, ICI) kezelt daganatos beteg elemzése kimutatta, hogy a magas mutációs teher összefügg a terápiára adott válasszal. A különféle ráktípusok TMB-je ugyanakkor igen változatos, s az összefüggést csak a felső 20%-os TMB-frakcióba eső tumorok esetén írták le [3]. Hasonló megfigyelést tettek PD-L1-gátlóval kezelt nem kissejtes tüdőrák (non-small cell lung cancer, NSCLC) esetén [5]. Nem találtak azonban ilyen összefüggést az – általában alacsonyabb mutációs terhelésű – ösztrogénreceptor-negatív emlőrák, glióma, illetve veserák esetén [3].

A DNS-károsodási válasz (DNA damage response, DDR) a TMB elsődleges vagy másodlagos oka

Kettős DNS-szál-törések (double strand break, DSB) történhetnek fejlődési programok, mint az antigénreceptor-átrendeződés vagy az izotípusváltás folyamán, de a neuronok aktivitása során is. Meióziskor több száz DSB történhet, melyeket a megfelelő programok javítanak ki. Az egyik ilyen program a nem homológ láncvégegyesítés (non-homologous

end joining, NHEJ), melyet a Ku70/80 indít el a DNS-függő proteinkináz katalitikus alegység (DNA-PKcs) ellenőrzése alatt, az Artemis és a DNS-polimeráz λ/μ folytat szinapszisképződéssel, végül a DNS-ligáz IV/XRCC4 komplex fejez be [6–8].

A DSB-eket homológ rekombinációs (HR) mechanizmus is javíthatja testvérkromatidák templátként alkalmazásával. A HR biztonsági útvonalai a mikrohomológia-közvetített láncvégegyesítés, illetve az egyszálú egyesítés (single-strand annealing, SSA). A DSB-eket nemcsak a Ku70/80 ismeri fel, hanem a RAD50 MRN komplexek vagy a poli(ADP-ribóz)-polimeráz- (PARP) 1/2 is. G0/G1 fázisban az NHEJ mechanizmusok működnek, míg S/G2-ben a CtIP és EXO1 nukleázokat, a BLM helikázt és a RAD51 BRCA1/2 által közvetített kapcsolódását magába foglaló HR a domináns DNS-hibajavítási forma. Egy alternatív láncvégek kapcsolódás a POLOQ polimeráz működésén alapul. A kivágott 3' egyszálú DNS a RAD52 és az ERCC1-XPF nukleáz által közvetített SSA-n is keresztülmehet [6–8].

Egy másik formája a kritikus DNS-károsodásnak az egyoldali DSB, mely tipikusan szálak közötti keresztötésekként jelenik meg, melyek nukleotidexcíziós reparáció (NER) útján javíthatóak ki. Ezeket az elváltozásokat a Fanconi-anémia útvonal kétoldali DSB-vé konvertálhatja [6–8].

HR-deficiens rákok megtalálhatók a BRCA1/2 gének csírvonalas mutációit hordozó daganatok közt, pl. emlő-, petefészek-, hasnyálmirigy- és prosztatatarákok. A HR gének szomatikus mutációit 10–20%-ban találták meg petefészek-, hasnyálmirigy- és prosztatatarákokban, de majdnem minden emberi daganattípusban jóval alacsonyabb gyakorisággal [6–8].

A hibás bázispárosodást javító (mismatch repair, MMR) mechanizmus hiányosságai

A DNS-replikáció hibás bázispárosodáshoz vezethet. Ezt általában a DNS-polimerázok korrigálják, de ha a POLE vagy POLD1 funkcionális doménjeikben missense mutáció történik, a végeredmény ultramutált genom lehet. A replikáció során nemcsak bázispárosodási hibák, hanem kis inszerciók és/vagy deléciók is történhetnek, melyeket a hibás bázispárosodást javító mechanizmus posztreplikatív módon korrigál [6–8]. Az MSH2/MSH6 MutS komplex azonosítani tudja a bázis-bázis eltéréseket és a kis hurkok képződése miatti párosodási hibákat. A másik MutS komplex (MSH2/MSH3) nagyobb hurkos mismatcheket is képes azonosítani. A MutS a MutL-lel komplexet képez, többnyire az MLH1/PMS2/1-gyel, a szülői DNS-t használva templátként. A leány DNS-t az EXO1 kivágja és a DNS-polimeráz és -ligáz javítja. Az MMR egyes kemoterápiás szerek, mint az alkiláló ágensek, pl. 5-FU, ciszplatin és karboplatin által indukált DNS-károsodások javításában is közreműködik.

MMR-deficiencia előfordulhat a csírvonalban, ami a rák iránti fokozott fogékonysághoz vezet. Az MLH1 mutációi növelik a kolorektális rák kockázatát, míg az MSH2-mutációk extra-gasztrointesztinális malignitások kialakulását segítik

elő. A különböző MMR-gének mutációi azonosíthatók célzott szekvenálással és NGS technológiával, azonban e gének epigenetikai inaktivációja szintén gyakori [9, 10], ezért az MMR-hiányosságok meghatározására MMR-tesztek fejlesztettek ki. Az elsődleges megközelítés az MMR-gének elvesztésének immunhisztokémiai kimutatása. Ezt követi az öt mikroszatellita-stabilitási marker genetikai analízise. A mikroszatellita-instabilitást (MSI) alacsony fokúként határozzák meg, ha az ötből egy marker, míg magas fokúként (MSI-high), ha 2–5 marker instabil [11]. Az MSI-high daganatok aránya megközelíti a 30%-ot endometriumrákban, kb. 20% vastagbél- és gyomorrákban, 5% alatti végbél-, petefészek- és veserákban, míg egyéb ráktípusokban igen alacsony [10].

Kromotripszis: lokalizált, de kiterjedt genomit átrendeződések

Az emberi daganatok kb. 5%-ában ki lehet mutatni kromotriptikus kromoszómákat, melyek nagyszámú különböző, véletlenszerű sorrendben átrendeződött kromoszómaszegmenseket tartalmaznak oszcilláló génkópiaszámmal. Ezek szuppresszorgének elvesztéséhez, onkogénfúzióhoz vagy onkogénamplifikációhoz vezethetnek. A lehetséges patomechanizmus keresésekor megfigyelték, hogy a telomérakrízis az egyik molekuláris mechanizmus, ami kromotripszist eredményezhet. A telomérák funkciózavara dicentrikus kromoszómák képződéséhez vezethet, melyek törékenyek, és a TREX1 nukleáz közreműködésével egyszálú DNS keletkezését eredményezhetik [6].

APOBEC/kataegis

A csoportos mutagenézis egy másik formája az ún. kataegis, mely szintén kromoszómaátrendeződéssel kapcsolatos, és a mutagenézis második leggyakoribb fajtája [6]. A mutációk típusa C→T tranzíció a TpC dinukleotidokban, melyet az egyszálú DNS APOBEC3A/B (apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like 3A/B) módosulásai okoznak. A telomérafúziók következtében kialakuló kromotriptikus kromoszómák gyakran mutatnak APOBEC-közvetített citozin-deamináció által előidézett hipermutációt. Az APOBEC az aktivációindukált deaminázok (AID) egy családja [12]. Az APOBEC3 fiziológiás funkciója a vírus- vagy transzpozonreplikációval való kompetíció [13]. Bár az APOBEC3-családnak hét tagja van, az emberi daganatokban leggyakrabban detektáltak a -3A, -3B, ill. -3H. Leírták, hogy az APOBEC-aktivitás hozzájárul a rák elágazó evolúciójához, különféle szubklonális mutációkat előidézve tüdő-adenokarcinómában, fej-nyaki laphámrákban (HNSCC), nyelvcső-adenokarcinómában, illetve ösztrogénreceptor-negatív emlőrákban. Kimutatták, hogy az APOBEC-aktivitás felelős HPV-indukált HNSCC-ben a PI3K-CA-mutációk kialakulásáért, és feltételezhető aktivitása egyéb vírusasszociált rák esetén is. Emberi daganatokban a kataegis gyakorisága 50% [6, 7].

A TMB és a mutációs profilok

A különféle daganatok genomszekvenálása megközelítően 30 különböző mutációs profilt azonosított, a 3' és 5' nukleotidok pirimidinjének specifikus bázisszubsztitúciója alapján [1]. Amint fentebb említettük, a karcinogének két karakterisztikus profilja az UV-indukált (C→T és CpC→TpT mutációk a bőrben) és a dohányzással összefüggő (C→A) megfelelő daganattípusokban. Az 5-metilcitozin kortól függő spontán deaminációja minden ráktípusban kimutatható és a leggyakoribb mutációs profil, míg a második leggyakoribb az APOBEC-aktivitással kapcsolatos profil. További profilokat a defektív korrektor polimerázaktivitás, illetve DNS-hiba-javító útvonalak jellemeznek; ezek közül a leggyakrabban az MMR-profil fordul elő, melyet a HR- és az excíziójavítási hibákkal jellemzett profilok követnek [1]. Egyéb mutációs profilok is léteznek, melyeket akár APOBEC-aktivitás, akár kromotripszis miatti átrendeződések jellemeznek, valamint deléciók, tandem duplikációk, inverziók és transzlokációk. A vizsgálatok szerint egyes mutációs profilok stabilak és korai, klonális genomális defektek jellemzik őket (mint az UV és a dohányzás által indukáltak), vagy familiáris DNS-javítás-hiányos tumorok (pl. MMR- vagy HR-deficiensek). Másrészt a daganatok progressziója különféle mutációs profilok későbbi kialakulásával járhat, melyek közül a leggyakoribb a szubklonális APOBEC-profil, de a DNS-javítási hibára jellemzők is lehetnek késői események, különösen metasztázisokban vagy terápiarezisztens tumorokban.

TMB, mutációs profilok és tumorprogresszió

Emlőrák

Ellentétben a primer tumorokkal, a daganatáttétek mutációs terheléséről korlátozottan állnak rendelkezésre adatok; kivételt képez az emlőrák. Több vizsgálat folyt primer és metasztatikus emlőrákon a TMB változásaival és a mutációs profillal kapcsolatban, valamint a tumorinfiltráló limfocitákkal (TIL), illetve immunasszociált gének expressziójával való összefüggések vonatkozásában. A primer emlőrákok mutációinak elemzése azt mutatta, hogy mind a HR-, mind az APOBEC-profil több TIL-lel és fokozott immun-génextpresszióval jár együtt, míg a korfüggő mutációs mintázat alacsonyabb limfocitainfiltrációval, ami arra utal, hogy eme összefüggések a szervi áttétekben is jelen lehetnek [14]. A vizsgálatok jól dokumentálták az emlőrákáttétek klonális evolúcióját akár egyetlen alapító klónból (korai disszemináció), akár egy metasztatikus szubklónból [15, 16]. A mutációs teher mindkét esetben magasabb volt a helyileg kiújult daganatban és különösen a távoli szervi áttétekben. Újabb, emlőrákos betegek agyi áttétein végzett vizsgálatok HR-deficiencia következtében kialakuló emelkedett TMB-t mutattak a primer tumorhoz viszonyítva [17, 18]. Mivel emlőrákban egyéb szervi metasztázisokat nem elemeztek ebből a szempontból, nem ismert, hogy a HR-függés az agyra specifikus sajátosság-e.

Nem kissejtes tüdőrák

A nem kissejtes tüdőrák, ezen belül a két leggyakoribb szövettani variánsa, az adenokarcinóma és a laphámrák a leg-heterogénebb daganattípusok közé tartozik [19]. Az NSCLC-t elsősorban a dohányzási mutációs profil jellemzi, mely klonális eseményként a ráktípusok közötti egyik legmagasabb mutációs rátát eredményezi. Az ATM- és CHECK2-mutációk klonálisak és mindkét NSCLC-típusnál ezek állnak a HR-rel összefüggő mutációs profil hátterében. A heterogenitás azonban szubklonális mutációs eseményeknek köszönhető, melyekért nagyrészt az APOBEC-aktivitás [19] és az UBR5 DDR génmutáció tehető felelőssé. Laphámrákban emellett az MLH1 gén szubklonális elváltozása további MMR mutációs profil kialakulásához vezethet [19]. Tüdőrákos betegek keringő DNS-ének elemzésével lehetséges távoli áttétképzésre képes szubklónok felkutatása [20]. Tüdőlaphámrák agyáttéteinek analízise emelkedett mutációs rátára derített fényt, FANCA- és ERCC2-mutációk részvételével [21].

Kolorektális daganatok

Az MMR-gének hibája a kolorektális rákok jelentős hányadára jellemző, s ennek tulajdonítható e daganatok magas TMB-je. Egy újabb tanulmány azonban arra utalt, hogy a mikroszatellita-stabil tumorok között is detektálhatók olykor magas mutációs rátájú tumorok [22]. Kérdéses továbbá, hogy mennyire stabil az MSI-genotípus a metasztázisokban. Az MSI-státuszt elsődlegesen a négy gén (MLH1, MSH2, MSH6 és PMS2) termékét elemző immunhisztokémiai analízissel határozzák meg. Nyirokcsomó- vagy távoli szervi áttétek primer tumorral való összehasonlítása nem tárt fel eltérést, ami arra utal, hogy az MMR-gének elváltozása kolorektális rákban klonális esemény, mely a progresszió során fennmarad [23].

Prostatarák

A prostatarák majdnem hogy két különböző – lokalizált androgénszenzitív, illetve metasztatikus androgénrezisztens – betegségként kezelhető. A lokalizált formát igen alacsony mutációs ráta jellemzi, klonális ETS-transzlokációk, valamint az onkogén irányító (driver) mutációk hiánya. A metasztatikus betegség sajátossága a TMB 10-szeres emelkedése, gyakori androgénreceptor- (AR), TP53- és PTEN-mutációk. Az emelkedett TMB az ATM-, BRCA2/1 és MMR-gének eltérései magasabb előfordulási gyakoriságának köszönhető [24, 25]. Az AR-V7 mutáns áttétes prostatarák agresszív molekuláris altípus, melyben a kísérő DNS-javító gén hibák gyakorisága igen magas. Megjegyzendő, hogy az úgynevezett magas rizikójú lokalizált betegségekre intratumorális genetikai heterogenitás jellemző, deficiens DNS-javító géneket tartalmazó szubklónokkal. Az MMR-hiányos, magas rizikójú lokalizált prostatarákok nagyobb mennyiségű gyulladást infiltrátumot tartalmaznak. A Wnt/ β -katenin útvonal mutációi prostatarákok infiltrátumában alacsony CD8/Treg arányt eredményeznek, mely az immunrendszer elkerülésének markere [26].

Hólyagrák

A hólyagrák a magas mutációs rátájú daganatok közé tartozik, dohányzás- vagy nitrózamin-indukált genomeltérések következtében. A gyakori TP53-mutációk mellett a DNS-javító útvonal enzimeit kódoló gének (HR, NER, MMR) elváltozásai viszonylag ritkák. Az egyetlen jelenős kivétel az ERCC2-mutáció, mely az izominvazív hólyagrások 12%-ában jelenik meg. A hólyagrák magas mutációs rátája az APOBEC3A/B aktivitásnak tulajdonítható [27]. Fontos, hogy a magas TMB/APOBEC profil kedvező prognosztikus marker, melynek lényeges eleme lehet az immun-génexpresszióval való összefüggése [28].

Fej-nyaki daganatok

A fej-nyaki laphámrákok keletkezéséért a dohányzás, HPV-fertőzés vagy mindkettő lehet felelős, s különböző anatómiai régiókat érinthet a szájüregtől a gégeig. A HPV-pozitív és -negatív HNSCC-k TMB-szintje hasonló [29]. A garat- és gégerák mutációs rátája azonban magasabb volt, mint a szájüregi daganatoké [30]. A leggyakoribb mutáció a TP53-é HPV-negatív HNSCC-ben [31, 32]. Az MMR-deficiencia gyakoribb szájüregi rákokban, bár a megfelelő gének mutációi viszonylag ritkák. A HR-defekt ugyanakkor garat- és gégerákban fordul elő gyakrabban, a FANCG, ATM és BRCA1 gének viszonylag alacsony frekvenciával megjelenő mutációinak köszönhetően [30]. A HNSCC-k többségére jellemző az APOBEC mutációs profil, mely ritkán tulajdonítható magának az APOBEC3A-mutációnak, s szignifikáns összefüggést mutat a TMB-vel. Más ráktípusokhoz hasonlóan az APOBEC-profil az immunútvonalak aktivitásával is kapcsolatot mutat, azonban utóbbi a HPV-pozitív HNSCC-re is jellemző [33].

A szájüregi rákok tipikusan limfatikus progressziót mutatnak. A nyirokcsomó-áttétes, illetve ezektől mentes szájüregi daganatok TMB-je igen hasonló. A nyirokcsomó-áttétes betegekben a csírvonalas BRCA2-mutációk és a szomatikus NHEJ- és HR-defektek szignifikáns emelkedése mutatható ki. A HR-deficiencia, mely az ATM, CHECK1, RAD51C/L, illetve BLM génekre terjed ki, fokális szomatikus kromoszómadeléciónak tulajdonítható [34]. A HNSCC távoli szervi áttéteinek és a primer tumornak az összehasonlítása arra utalt, hogy a HR-hibák gyakoribbá válnak a metasztatikus progresszió során és a BRCA1/2 és ATM géneket érintik [35].

Melanóma

A malignus melanóma az UV-indukált génhibák akkumulációjának köszönhetően a legmagasabb mutációs terhelésű tumortípus [1]. A magas TMB-t tekintik e tumor kiemelkedő antigenicitása elsődleges okának, azonban nincs összefüggésben a DNS-javító mechanizmusokért felelős gének mutációjával, kivéve a TP53 nem mindenütt jelen lévő mutációját. Az FHIT átrendeződése viszont kromoszómakárosodáshoz, -átrendeződéshez, ill. -transzlokációhoz vezethet [36]. A malignus melanóma ugyanakkor a legmetasztatikusabb daganattípus. A genom analízise a metasztatikus progresszió során megtartott TMB-t tárt fel, valamint ritkán HR-deficienciához

vezető BRCA1-mutációt. Ily módon a melanóma hasonlatos lehet az MMR-deficiens kolorektális rákokhoz, melyeknél a magas TMB klonális események eredménye, s fennmarad a tumorprogresszió során [36].

A TMB és a neoantigének

A TMB közvetve kapcsolódik a tumorimmunológiához. A daganatellenes immunválaszt a tumorantigének határozzák meg, melyek lehetnek tumorasszociáltak (mint a differenciációs, az ún. rák-here vagy túlexpresszált antigének), vagy tumorspecifikus neoantigének. Utóbbiakat semmilyen normális sejt nem expresszálja, s vizsgálatok igazolták fontosságukat mind a spontán előforduló, mind az immunterápiák által kiváltott tumorelles immunválaszban [37, 38]. A tumor-neoantigének szoros kapcsolatban állnak a TMB-vel, minthogy a fehérjekódoló gének nem szinonim mutációi állhatnak a kialakulásuk hátterében. Sajnos a kódoló exom mutációinak csak kb. egyharmada eredményezi neoantigén kialakulását, emellett a mutált fehérjéknek meg kell felelniük az antigenicitás és HLA-I-hez vagy -II-höz történő kötődés kívánalmainak. A genomot érintő mutációk között nagy különbségek vannak. Viszonylag csekély hányaduk (genomként legfeljebb néhány tíz) képes onkogén driverként működni, míg a többi ún. utazó (passenger) mutáció. Immunológiai szempontból azonban a passenger mutációk nagyon fontosak, mert főként ezek felelősek a neoantigének létrejöttéért. Egy nagy mintájú bioinformatikai daganatanalízis azt mutatta, hogy az ún. neoantigén-terhelés (neoantigen burden) szempontjából az élen nem azok a daganatok vannak, amelyek a TMB szerinti sorrendben, mivel a listát a méhdaganat vezeti a gasztrointesztinális daganatokkal, valamint a bőrdaganatokkal. Másrészt pedig a lista alján az emlő-, prosztata- és veserákok vannak, amelyek a TMB-rangsorok közepén helyezkednek el [39]. Ugyanakkor jó hír az, hogy a különféle daganatok közös neoantigén-listáját a gyakori onkogén mutánsok vezetik (BRAF, KRAS, PIK3CA) [40]. A tumorprogresszió során a kezdetben magas TMB nem képes jelentősen tovább növekedni, míg az alacsony mutációs rátájú daganatok szignifikáns változást mutathatnak. A klonális szelekció bekövetkezhet immunológiai tényezők (aktív tumorelles immunválasz) miatt, de egyéb biológiai tényezőknek köszönhetően is, mint a tumorsejt-fitness folyamatok és a háttérükben álló genetikai szelekciós mechanizmusok. Amint korábban említettük, a folyamatosan felhalmozódó mutációk a DDR-útvonalak különféle defektusainak köszönhetőek, melyek a genom instabilitását eredményezik. A progressziókor a genominstabilitás fokozódásának egyik fő genetikai tényezője az APOBEC-aktivitás, mely immunológiai szempontból nem feltétlenül előnyös, ahogy az HIV-fertőzés esetén is látható volt [13]; ellenkezőleg, az immunválasz elkerüléséért felelhet. Így az APOBEC és az egyéb DDR-útvonalak alapvetően eltérő tumorimmunológiai szerepet játszhatnak.

Viszonylag kevés komprehenzív tanulmány látott napvilágot a különböző daganatokban a TMB és a neoantigénszint

összehasonlításáról. Ezek közül fontos megemlíteni a TCGA (The Human Genome Atlas) adatbázisainak komprehenzív elemzését [41]. Általában véve erős korrelációt találtak a TMB és a neoantigének szintje között minden daganattípusban, de volt néhány kivétel, pl. a prosztata- és a májrák. Egy további kérdés a TMB és a neoantigének mennyiségének összefüggése a tumorok immun-mikrokörnyezetével. Az említett vizsgálatban ún. tumor-mikrokörnyezet immun-típusokat (TMIT) határoztak meg mRNS-expressziós profil alapján, és négy csoportba sorolták a PD-L1, CD8A és a citolitikus aktivitás alapján. Általánosságban a TMIT I-es tumorokat (magas PD-L1-, CD8A- és CYT-expresszió) magas TMB és neoantigénszám jellemezte. Voltak azonban érdekes kivételek: például a vese-, máj- és pajzsmirigy-rákok esetén a TMIT I-es profil fordított korrelációt mutatott a TMB-vel vagy a neoantigénekkel, s ezek nagy mennyisége a TMIT II-es profilhoz volt köthető (alacsony PD-L1-, CD8A- és CYT-expresszió). A TMB és a neoantigének kapcsolatát külön-külön elemezve az immun-génexpresszióval, a TMB szignifikáns eltéréseket mutatott a CD8A- és CYT-expresszió szerint több daganattípusban, így kolorektális, tüdő- és méhnyakrákban [41]. Hasonlóképpen, egy másik TCGA-alapú tanulmányban a CD8⁺ T-sejtek mennyisége pozitívan korrelált a TMB-vel kolorektális és méhnyakrákban [42]. A citolitikus aktivitás pedig összefüggést mutatott a mutációs számmal és a megjósolt neopitópokkal többek között tüdő-adenokarcinómában, gyomor- és méhnyakrákban [43].

Egy újabb, NSCLC-n végzett vizsgálat az intratumorális genetikai és TIL-heterogenitást elemezve megállapította, hogy TIL szempontjából e tumorok kb. 30%-a heterogén. A magas mutációs terhelésű daganatok egyötöde tartalmazott legalább egy, kis mennyiségű tumorinfiltráló limfocitát tartalmazó régiót, s a TIL-heterogenitást mutató daganatok többnyire TMB szempontjából is heterogének voltak [44]. Megemlítendő, hogy a szubklonális (genetikailag heterogén) tumorokat kis mennyiségű CD8⁺ T-sejtes infiltrátum jellemezte. E tumorokban továbbá neoantigén-vesztés is megfigyelhető volt heterozigótaság-vesztés (LOH), illetve a kópiaszám-variáció (CNV) csökkenése révén. Az adatok szerint a tumorszubklonokat a neoantigének specifikus elvesztése jellemzi (más mutált génekkel összehasonlítva), ami az aktív immunvédelem szerepére utal az NSCLC evolúciójában.

Kolorektális rákokban a neoantigének mennyisége kétszer magasabbnak bizonyult MSI+, mint MSS tumorokban, a várakozásnak megfelelően. A leggyakrabban előforduló neoantigének a KRAS, RNF43 és PIK3CA mutációiból erednek. Megemlítendő azonban, hogy a neoantigén-frekvencia fokozatosan csökken a tumorstádium emelkedésével [45]. Azt is megfigyelték, hogy az MSI+ tumorok genetikailag sokkal heterogénebbek, mint az MSS daganatok, bár az utóbbiban is előfordul szubklonalitás. A TIL összetétele nem mutatott különbséget a két genotípusban, a CD4⁺ és CD8⁺ T-sejtek mennyisége azonban fokozatosan csökkent az MSI+ tumoroktól az alacsony MSI-vel rendelkezőkön keresztül az MSS típus irányába.

Metasztatikus melanóma esetén két, adoptív T-sejt-terápiában részesült betegen vizsgálták a neoantigének dinamikáját a tumorprogresszió során [46]. Kimutatták, hogy a mutált gének funkcionálisan releváns neoantigénjei – bár az antigének igen kis hányadát képviselik – felelősek a tumorellenes T-sejt-válasz indukálásáért, mely klinikailag jelentős, tartós tumorválaszt eredményezett. A daganatprogresszió során a távoli áttétek képződésekor a melanómaklonok elvesztették a target neoantigének expresszióját, ami egyrészt a tumorellenes immunválasz hatékonyságát mutatta, másrészt arra utalt, hogy a klonális szelekció a progresszió működő modellje. A neoantigének elvesztése e daganattípusban a megfelelő kromoszómaregiónak elvesztésével volt összefüggésben, hasonlóan a tüdőrák esetén tapasztaltakhoz.

A kromozómatranszlokációk speciális genetikai abnormalitást képviselnek, s különböző ráktípusokra specifikusan jelennek meg (ún. transzlokációs daganatok). Egyes tumortípusokban, mint pl. leukémiában vagy lágyszöveti szarkómában ezek jelentik a domináns molekuláris variánsokat, míg a nagy gyakorisággal előforduló rákokban, mint pl. tüdőrákban ritka, de fontos variánsokat képviselnek. Megjegyzendő, hogy a transzlokációs rákok mutációs terhelése általában nem magas (bár a magas TMB összefüggést transzlokációkkal és génfúziókkal). A transzlokációs rákok TCGA-adatbázisokon végzett vizsgálata megállapította, hogy egynegyedük fúzióeredetű neoantigéneket fejezett ki. Érdekes módon e tumorokban a limfociták nagyfokú infiltrációja negatívan korrelált a fúziós neoantigének expressziójával, az antigénpozitív klónok szelektív eliminációját sugallva [47]. PD-1-gátlóval kezelt melanómában a transzlokációval összefüggő neoantigének expressziójának vizsgálata a kezelésre reagáló betegekben ezen antigének szelektív elvesztését tárta fel, ami a fúzióeredetű neoantigéneket kifejező tumorklonok specifikus immuncélzására utal [47].

PD-L1-GÉNAMPLIFIKÁCIÓ

A PD-L1 és PD-L2 gének amplifikációja Hodgkin-limfómában, valamint mediasztinális és központi idegrendszeri nagysejtes limfómákban igen gyakori [48], és összefüggést mutatott az immunellenőrzőpont-gátlók hatékonyságával [49]. Egy nagyszámú szolid daganatra kiterjedő újabb vizsgálat szerint a PD-L1-amplifikáció leggyakoribb (7–10%) máj- és hólyagrákban, hasonlóan gyakori NSCLC-ben, viszonylag gyakori (3–5%) fej-nyaki, méhnyak- és pajzsmirigyrákban, míg 1% alatti egyéb ráktípusokban [49, 50]. Egy másik vizsgálat kimutatta, hogy az EBV-asszociált gyomorrák szintén a nagy gyakorisággal (>10%) PD-L1-amplifikált tumorok közé tartozik [51]. A PD-L1 fehérje expressziója azonban nem feltétlenül korrelál jól a génamplifikációval [49]. Egyre több beszámolót közölnek ugyanakkor a PD-L1-génamplifikáció és az ICI-terápiára adott válasz lehetséges összefüggéséről [49, 52, 53].

AZ ANTIGÉNPREZENTÁCIÓ HIBÁINAK GENETIKAI ALAPJA

A tumorsejtek citotoxikus T-limfociták általi felismerésének és elpusztításának egyik kulcsfontosságú követelménye az antigén bemutatása a T-sejtek számára, mely funkcionális HLA-expressziót igényel a tumorsejteken. A daganatsejteken a HLA-expresszió elvesztésének számos mechanizmusa ismert. A HLA-I teljes elvesztése adódhat a 15-ös kromoszómát érintő LOH-ból és a megmaradt β 2-mikroglobulin (B2M) gén másodlagos mutációjából, amit leírtak melanómában és B-sejtes limfómában (15%). A B2M-mutáció gyakorisága a különféle daganatokban ugyanakkor igen alacsony [54]. Gyakoribb a HLA-I elvesztése a HLA-I/B2M gének koordinált transzkripcionális leszabályozásával, ami pl. tüdő-, prosztata- és hólyagrákban fordul elő. Egy másik lehetőség a 6-os kromoszóma LOH-jának köszönhető HLA-haplotípus-vesztés (többnyire a rák kialakulásának korai szakaszában), ami a daganatok megközelítően 30%-ában fordul elő. Emlőrákban a HLA-I és B2M LOH-ja 10–10%, és együttes veszteség is előfordul [55]. További mechanizmus az egyedi HLA-I-lókuszok (A, B, C) transzkripciószintű szelektív leszabályozása, mely citokinekkel visszafordítható. Mutáció okozta szelektív HLA-allél-vesztést megfigyeltek méhnyak-, prosztata- és kolorektális rákokban [54, 56], míg az előző két fenotípus kombinációját tüdőrákban írták le. Szabálynak látszik, hogy a daganatok evolúciója során a csökkent vagy hiányzó HLA-I-expressziójú tumorsejtek választódnak ki a tumorellenes immunaktivitás szelektív nyomásának hatására [56].

NSCLC-ben a HLA-LOH gyakorisága 40% [19], és a tumor evolúciójának késői szakaszában történik, gyakran szubklonális (minor klón) fejlődéssel és APOBEC-aktivitással kapcsolatosan [57]. A HLA-LOH és a PD-L1-expresszió összefüggését is leírták.

Immunellenőrzőpont-gátlóval kezelt daganatos betegek (főként melanóma és NSCLC) nagy csoportjának elemzése azt mutatta, hogy a HLA-A/B/C optimális/maximális heterozigotásága szignifikánsan hosszabb túléléssel járt a legalább egy HLA-I-lókuszot érintő homozigotásághoz viszonyítva [58]. A HLA-B44 szupertípus kedvezőbb, míg a HLA-B62 genotípus kedvezőtlen prognózissal függött össze melanómás betegeknél. ICI-terápiában részesülő melanómás betegek közül a kezelésre reagálóknak 10%-ban, míg a nem reagálóknak 30%-ban fordult elő B2M-deléción vagy -LOH, s rövidebb túléléssel járt [59].

AZ INTERFERONRA ADOTT VÁLASZ GENETIKAI ALAPJA

Az immunellenőrzőpont receptorok és a HLA expresszióját a tumorsejtekben a mikrokörnyezetükben található T-limfociták által termelt IFN- γ szabályozza. E folyamat az IFN-receptor expresszióját, a JAK/STAT szignálút vonal és az interferonregulátor elemek (IRE) génjei (pl. IRF1) aktivációját igényli. Az IFNGR1-et érintő csonkoló mutációk különféle daganatokban előfordulnak, bár alacsony gyakorisággal.

1. TÁBLÁZAT. A tumorprogresszió immungenomikai forgatókönyvei az ICI-terápiás érzékenység vonatkozásában

ICI-terápia	TMB		Neoantigén		HLA-I-, B2M-génexpresszió		PD-L1-génexpresszió		IFN-útvon	
	Szenzitív	Rezisztens	Szenzitív	Rezisztens	Szenzitív	Rezisztens	Szenzitív	Rezisztens	Szenzitív	Rezisztens
Primer	magas MSI+ HRD+ NERD+	alacsony MSS HRD- NERD- magas/APOBEC+	klonális	szubklonális	HLA-I+ B2M+	LOH mutáció	amplifikált	normális	funkcionális	elvesztés
Nyirokcsomóáttét	magas MSI+ HRD+ NERD+	alacsony MSS HRD- NERD- magas/APOBEC+	klonális	szubklonális	HLA-I+ B2M+	LOH mutáció	amplifikált	normális	funkcionális	elvesztés
Zsigeri áttét	magas MSI+ HRD+ NERD+	alacsony MSS HRD- NERD- magas/APOBEC+	klonális	szubklonális	HLA-I+ B2M+	LOH mutáció	amplifikált	normális	funkcionális	elvesztés

Minden stádiumban két lehetőség van: a tumorok megtartják az előző stádium immungenomikai profilját, vagy – a DNS-javító rendszert és/vagy kulcsfontosságú immungenomikai tényezőket érintő mutációk, ill. klonális szelekció következtében – elveszthetik az ICI-terápiás érzékenységüket (piros nyílak). Ritkábban fordul elő, hogy e genetikai eltérések az ICI-rezisztens állapotot szenzitívre változtassák a későbbi stádiumokban (zöld nyílak). APOBEC: apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide-like, B2M: β 2-mikroglobulin, ICI: immunellenőrzőponti-gátló, HRD: homológ rekombináció defektív, LOH: heterozigotáság-vesztés, MSI: mikroszatellita-instabilitás, MSS: mikroszatellita-stabil, NERD: nukleotidexcíziós reparáció defektív, TMB: tumor mutációs terhelés

A JAK1/JAK2 génamplifikáció is viszonylag ritka esemény a legtöbb tumortípusban, kivéve a Hodgkin- és non-Hodgkin-limfómákat [49, 54, 60]. Emlőrákban az IFN-szignálút vonal eltérései gyakoribbak a HER2+ és tripla-negatív variánsokban az egyéb molekuláris altípusokhoz viszonyítva. Kolorektális, gyomor- és endometriumrákokban az IFN-jelátvitelt érintő génelterések gyakrabban fordulnak elő az MSI-high tumorokban. Az EGFR-mutáns tüdő-adenokarcinómák szignifikánsan kevesebb IFN-útvonabeli génelterációt hordoznak, mint a vad típusúak. Megjegyzendő, hogy melanómában nem figyeltek meg összefüggést az IFN-szignálút eltérései és a molekuláris altípusok között [54]. Az ICI-rezisztens melanómák 75%-a hordozott IFN-útvonál génjeit érintő eltérést, köztük az IFNGR1/2, IRF1 és JAK2 LOH-ját, vagy a SOCS1 és PIAS4 IFN-útvonál-inhibitorok amplifikációját [61, 62].

KÖVETKEZTETÉSEK (1. táblázat)

A tumorprogresszió dinamikus folyamat, melyben a daganat (immunológiai) mikrokozonyete erős szelekciós nyomást gyakorol az egyébként genetikailag instabil tumorra. A különféle ráktípusok primer tumorairól nyert információk világossá tették, hogy alapvető genetikai sajátosságok befolyásolják az immunterápiás érzékenységet. A tumor mutációs terhelése az egyetlen ilyen genetikai tényező, mely viszonylag stabil a magas TMB-jű daganatokban a progresszió során, míg az alacsony mutációs rátájú tumorok nyirokcsomó- és zsigeri áttéteiben változhat. Sajnálatos módon, ha e változások hátterében az APOBEC-aktivitás áll, akkor nem eredményeznek immunterápiás szenzitivitást, azonban ha a TMB növekedése szerzett HR- vagy NER-mutációknak köszönhető, az az ICI-érzékenység kialakulásához vezethet. Másrészt MMR- vagy HR-deficiens familiáris rákokban ezek a genetikai meghatározók klonálisak és fennmaradnak a metasztatikus progresszió során, stabil genetikai hátteret biztosítva az ICI-szenzitivitáshoz.

A daganatok genetikailag heterogének, ami szubklonális fejlődést eredményez már a primer tumorban is. Amennyiben a klonalitás fennmarad a progresszió során, az klonális neoantigének kialakulásához vezethet, ami immunterápiás érzékenységgel jár. Szubklonális fejlődés esetén azonban az egyes áttétekben szubklonális neoantigének jönnek létre, azaz egy olyan heterogén antígenprofil, ami rendszerint

ICI-rezisztenciához vezet. Emellett a daganatok fontos genetikai hibája a HLA-I/β2M-deficiencia, mely többnyire LOH vagy mutációk miatt alakul ki, és a tumorantigének T-sejtek felé történő prezentációja zavarát eredményezi. E sajátosság kialakulhat a primer tumorban, de később, a limfatikus vagy viszcerális áttétképzés során is kifejlődhet.

A PD-L1-expresszió a PD-1/PD-L1 inhibitorokra mutatót érzékenység megalapozott prediktív markere, melynek háttérben ritkán előforduló genetikai tényező a 9-es kromoszóma PD-L1/PD-L2 régiójának amplifikációja. Ez klonális eseménynek tűnik, mely fennmaradhat a tumorprogresszió folyamán. Végül, de nem utolsósorban az IFN-válasz jelátviteli útvonalának géntérése is jellemző szerzett hiba a daganatokban, mely a metasztatikus progresszió során alakulhat ki, és immunterápiás rezisztenciához vezethet. Minthogy az immunológiai mikro környezet alapvetően különbözik a nyirokcsomókban a zsigeri szervekhez képest, a genomikus progresszió szintén eltérhet. Valószínű, hogy

a nyirokcsomókban, különösen a regionálisokban, az antigén-bemutató vagy az IFN-jelátvitel hibái az immunrendszer általi felismerés elkerülésének elsődleges motorja. Zsigeri metasztatikusokban viszont, főként a metakron áttétekben, melyeknél az időkeret tágabb, alapvető genetikai folyamatok, például szubklonális genomeltérések, szerzett genetikai hibák vezethetnek elsősorban az immunrendszer hatása alóli kibúváshoz. A fent említett genetikai forgatókönyvek túlegyszerűsített változatok, melyek immunológiai szempontból meghatározhatják a progrediáló betegség sorsát és megjósolhatják az immunterápiára való érzékenységet. Ma az ICI-terápiák prognosztikus/prediktív diagnosztikája főként a primer tumorról készített „pillanatfelvételen” alapul. A metasztatikus progresszió folyamán azonban – a daganatok genetikai instabilitása következtében – az immungenomikai sajátosságok alapvetően megváltozhatnak, így ezeket folyamatosan ellenőrizni szükséges a kezelés optimális beállításához.

IRODALOM

- Alexander LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 500:415–421, 2013
- Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 9:34, 2017
- Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet* 51:202–206, 2019
- Stenzinger A, Allen J, Maas J, et al. Tumor mutational burden standardization initiatives: Recommendations for consistent tumor mutational burden assessment in clinical samples to guide immunotherapy treatment decisions. *Gene Chromosomes Cancer* 58:578–588, 2019
- Gandara DR, Paul SM, Kowanetz M, et al. Blood-based tumor mutational burden as a predictor of clinical benefit in non-small-cell lung cancer patients treated with atezolizumab. *Nat Med* 24:1441–1448, 2018
- Kass EM, Moynahan ME, Jasin M. When genome maintenance goes badly awry. *Mol Cell* 62:777–787, 2016
- Pillie PG, Tang C, Mills GB, Yap TA. State-of-the-art strategies for targeting the DNA damage response in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 16:81–92, 2019
- Motegi A, Masutani M, Yoshioka KI, Bessho T. Aberrations in DNA repair pathways in cancer and therapeutic significances. *Semin Cancer Biol* 2019, doi: 10.1016/j.semcancer.2019.02.005
- Martin SA, Lord CJ, Ashworth A. Therapeutic targeting of the DNA mismatch repair pathway. *Clin Cancer Res* 16:5107–5113, 2010
- Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med* 22:1342–1352, 2016
- Chen W, Swanson BJ, Frankel WD. Molecular genetics of microsatellite-unstable colorectal cancer for pathologist. *Diagn Pathol* 12:e24, 2017
- Haradhvala NJ, Polak P, Stojanov P, et al. Mutational strand asymmetries in cancer genomes reveal mechanisms of DNA damage and repair. *Cell* 164:538–549, 2016
- Venkatesan S, Rosenthal R, Kanu N, et al. Perspective: APOBEC mutagenesis in drug resistance and immune escape in HIV and cancer evolution. *Ann Oncol* 29:563–572, 2018
- Smid M, Rodriguez-González FG, Sieuwerts AM, et al. Breast cancer genome and transcriptome integration implicates specific mutational signatures with immune cell infiltration. *Nat Commun* 7:12910, 2016
- Brown D, Smeets D, Szekely B, et al. Phylogenetic analysis of metastatic progression in breast cancer using somatic mutations and copy number aberrations. *Nat Commun* 8:14944, 2017
- Yates LR, Knappskog S, Wedge D, et al. Genomic evolution of breast cancer metastasis and relapse. *Cancer Cell* 32:169–184, 2017
- Diossy M, Reiniger L, Sztupinszki Z, et al. Breast cancer brain metastases show increased levels of genomic aberration-based homologous recombination deficiency scores relative to their corresponding primary tumors. *Ann Oncol* 29:1948–1954, 2018
- Tyran M, Carubbia N, Garnier S, et al. A comparison of DNA mutation and copy number profiles of primary breast cancers and paired brain metastases for identifying clinically relevant genetic alterations in brain metastases. *Cancers (Basel)* 11: pii: E665, 2019
- Jamal-Hanjani M, Wilson GA, McGranahan N, et al. Tracking the evolution of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 376:2109–2121, 2017
- Abbosh C, Birkbak NJ, Wilson GA, et al. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. *Nature* 545:446–456, 2017
- Paik PK, Shen R, Won H, et al. Next-generation sequencing of stage IV squamous cell lung cancers reveals an association of PI3K aberrations and evidence of clonal heterogeneity in patients with brain metastases. *Cancer Discov* 5:610–621, 2015
- Innocenti F, Ou FS, Qu X, et al. Mutational analysis of patients with colorectal cancer in CALGB/SWOG80405 identifies new roles of microsatellite instability and tumor mutational burden for patient outcome. *J Clin Oncol* 37:1217–1227, 2019
- Haraldsdottir S, Roth R, Pearlman R, et al. Mismatch repair deficiency concordance between primary colorectal cancer and corresponding metastasis. *Fam Cancer* 15:253–260, 2016
- Frazer M, Sabelnykova VY, Yamaguchi TN, et al. Genomic hallmarks of localized, non-indolent prostate cancer. *Nature* 541:359–369, 2017
- Espiritu SM, Liu LY, Rubanova Y, et al. The evolutionary landscape of localized prostate cancer drives clinical aggressiveness. *Cell* 173:1003–1013, 2018
- Linch M, Goh G, Hiley C, et al. Intratumoural evolutionary landscape of high-risk prostate cancer: the PROGENY study of genomic and immune parameters. *Ann Oncol* 28:2472–2480, 2017
- Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle-invasive bladder cancer. *Cell* 171:540–556, 2017
- Glaser AP, Fantini D, Wang Y, et al. APOBEC-mediated mutagenesis in urothelial carcinoma is associated with improved survival, mutations in DNA damage response genes, and immune response. *Oncotarget* 9:4537–4548, 2017
- Lim SM, Cho SH, Hwang IG, et al. Investigating the feasibility of targeted next-generation sequencing to guide the treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res Treat* 51:300–312, 2019
- Vossen DM, Verhagen CVM, Verheij M, et al. Comparative genomic analysis of oral versus laryngeal and pharyngeal cancer. *Oral Oncol* 81:35–44, 2018

31. Agrawal N, Frederick MJ, Pickering CR, et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science* 333:1154–1156, 2011
32. Mountzios G, Rampias T, Psyrri A. The mutational spectrum of squamous-cell carcinoma of the head and neck: targetable genetic events and clinical impact. *Ann Oncol* 25:1889–1900, 2014
33. Faden DL, Thomas S, Cantalupo PG, et al. Multi-modality analysis supports APOBEC as major source of mutations in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 74:8–14, 2017
34. Biswas NK, Das C, Das S, et al. Lymph node metastasis in oral cancer is strongly associated with chromosomal instability and DNA repair defects. *Int J Cancer* 2019, doi: 10.1002/ijc.32305
35. Melchardt T, Magnes T, Hufnagl C, et al. Clonal evolution and heterogeneity in metastatic head and neck cancer – An analysis of the Austrian Study Group of Medical Tumour Therapy study group. *Eur J Cancer* 93:69–78, 2018
36. Timár J, Vizkeleti L, Doma V, et al. Genetic progression of malignant melanoma. *Cancer Metastasis Rev* 35:93–107, 2016
37. 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
38. 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
39. Wu J, Zhao W, Zhou B, et al. TSNADB: a database for tumor-specific neoantigens from immunogenomics data analysis. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 16:276–282, 2018
40. Zhang J, Caruso FP, Sa JK, et al. The combination of neoantigen quality and T lymphocyte infiltrates identifies glioblastomas with the longest survival. *Commun Biol* 2:135, 2019
41. Chen YP, Zhang Y, Lv JW, et al. Genomic analysis of tumor microenvironment immune types across 14 solid cancer types: immunotherapeutic implications. *Theranostics* 7:3585–3594, 2017
42. Varn FS, Wang Y, Mullins DW, et al. Systematic pan-cancer analysis reveals immune cell interactions in the tumor microenvironment. *Cancer Res* 77:1271–1282, 2017
43. Rooney MS, Shukla SA, Wu CJ, et al. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell* 160:48–61, 2015
44. Rosenthal R, Cadieux EL, Salgado R, et al. Neoantigen-directed immune escape in lung cancer evolution. *Nature* 567:479–485, 2019
45. Angelova M, Mlecnik B, Vasaturo A, et al. Evolution of metastases in space and time under immune selection. *Cell* 175:1–15, 2018
46. Verdegalm EM, de Miranda NF, Visser M, et al. Neoantigen landscape dynamics during human melanoma-T cell interactions. *Nature* 536:91–95, 2016
47. Yang W, Lee KW, Srivastava RM, et al. Immunogenomic neoantigens derived from gene fusions stimulate T cell responses. *Nat Med* 25:767–775, 2019
48. Menter T, Tzankov A. Genetic alterations of 9p24 in lymphomas and their impact for cancer immunotherapy. *Virchows Arch* 474:497–509, 2019
49. Goodman AM, Piccioni D, Kato S, et al. Prevalence of PDL1 amplification and preliminary response to immune checkpoint blockade in solid tumors. *JAMA Oncol* 4:1237–1244, 2018
50. Clave S, Pijuan L, Casadevall D, et al. CD274 (PDL1) and JAK2 genomic amplifications in pulmonary squamous-cell and adenocarcinoma patients. *Histopathology* 72:259–269, 2017
51. Saito R, Abe H, Kunita A, et al. Overexpression and gene amplification of PD-L1 in cancer cells and PD-L1+ immune cells in Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: the prognostic implications. *Mod Pathol* 30:427–439, 2017
52. George S, Papanicolau-Sengos A, Lenzo F, et al. PD-L2 amplification and durable disease stabilization in patient with urothelial carcinoma receiving pembrolizumab. *Oncoimmunology* 7:e1460298, 2018
53. Gupta S, Vanderbilt CM, Cotzia P, et al. JAK2, PD-L1, and PD-L2 (9p24.1) amplification in metastatic mucosal and cutaneous melanomas with durable response to immunotherapy. *Hum Pathol* 2019, doi: 10.1016/j.humpath.2018.08.032
54. Budzies J, Bockmayr M, Klauschen F, et al. Mutation patterns in genes encoding interferon signaling and antigen presentation: A pan-cancer survey with implications for use of immune checkpoint inhibitors. *Genes Chromosomes Cancer* 56:651–659, 2017
55. Garrido MA, Rodriguez T, Zinchenko S, et al. HLA class I alterations in breast carcinoma are associated with a high frequency of the loss of heterozygosity at chromosomes 6 and 15. *Immunogenomics* 70:647–659, 2018
56. Aptsiauri N, Ruiz-Cabello F, Garrido F. The transition from HLA-I positive to HLA-I negative primary tumors: the road to escape from T-cell responses. *Curr Opin Immunol* 51:123–132, 2018
57. Swanton C, McGranahan N, Starret GJ, Harris RS. APOBEC enzymes: mutagenic fuel for cancer evolution and heterogeneity. *Cancer Discov* 5:704–712, 2015
58. Chowell D, Morris LG, Grigg CM, et al. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science* 359:582–587, 2018
59. Sade-Feldman M, Jiao YJ, Chen JH, et al. Resistance to checkpoint blockade therapy through inactivation of antigen presentation. *Nat Commun* 8:1136, 2017
60. Keenan TE, Burke KP, Van Allen EM. Genomic correlates of response to immune checkpoint blockade. *Nat Med* 25:389–402, 2019
61. Gao J, Shi LZ, Zhao H, et al. Loss of IFN- γ pathway genes in tumor cells as a mechanism of resistance to anti-CTLA-4 therapy. *Cell* 167:397–404, 2016
62. Miao D, Margolis CA, Vokes NI, et al. Genomic correlates of response to immune checkpoint blockade in microsatellite-stable solid tumors. *Nat Genet* 50:1271–1281, 2018