



ban, és sikeresen keresztül is vitte, hogy néhány európai ország részvételével hozzanak létre egy nagy energiájú lézer-kutatóközpontot. Így valósul meg és kezd meg működését 2019-re a Cseh

Köztársaság, Magyarország és Románia közreműködésével az Extreme Light Infrastructure (ELI) kutatóközpont, melynek házában a székhelye Szegeden van.

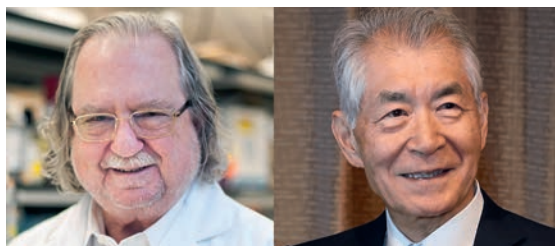
## Spengler Gabriella

■ SZTE ÁOK Orvosi Mikrobiológiai és Immunbiológiai Intézet ■ MTA-SZTE Mikrobiológia és Egészségnevelés Szakmódszertani Kutatócsoport | spengler.gabriella@med.u-szeged.hu

# A rák elleni modern immunterápia

**A** 2018-as orvosi-életteni Nobel-díjat megosztva kapta egy amerikai és egy japán rákkutató, akik olyan új daganatterápiás eljárásokat dolgoztak ki, melyekkel erőteljesebb immunválaszra lehet készíteni a szervezetet a tumorsejtekkel szemben.

**James P. Allison** az 1990-es években a T-limfocitához tartozó CTLA-4 (citotoxikus T-limfocita asszociált antigén-4) fehérjét vizsgálta. A CTLA-4 olyan gátló molekula, amely szabályozza a T-sejthez kapcsolódó immunválaszt. Allison 1996-ban igazolta, hogy ha specifikus antitesttel gátoljuk a CTLA-4 molekulát, akkor fokozódik a tumorelles immunválasz és a tumor kilökődése. A CTLA-4 elleni antitestet (ipilimumab) 2011-ben engedélyezte az USA Élelmiszerbiztonsági és Gyógyszerészeti Hivatala (FDA).



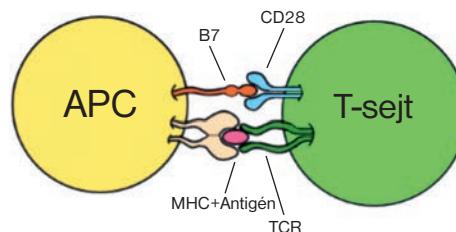
James P. Allison és Tasuku Honjo

**Tasuku Honjo** 1984-től tanulmányozta az immunregulációt, és 1992-ben azonosította a T-sejteken található PD-1 (programozott sejthalál-1) fehérjét, amely a T-sejtes immunválasz negatív regulátora.

A felfedezés jelentőségének megértéséhez tisztában kell lennünk az immunrendszer alapvető működési mechanizmusaival és a T-sejtek szerepével a tumorsejtek elleni immunválaszban. A veleszületett immunrendszer és a szerzett immunitást egymásra építve és összefonódva működik, így biztosítva az idegen struktúrák felismerését és eliminálását. A természetes vagy veleszületett immunválasz kulcsa a granulociták és makrofágok működése, továbbá a veleszületett immunrendszernek alapvető szerepe van az adaptív immunválasz elindításában. Az adaptív immunválaszt a T- és B-limfociták közvetítik, melyek az antigén felismerését követően aktiválódnak. A természetes immunválasz gyors, nem specifikus válaszreakciót eredményez, míg az adaptív immunrendszer aktiválódása elnyújtottabb, specifikus immunválaszt indukál. Az adaptív immunválasz a T-limfociták antigénfelismerő képességéhez kötődik, mivel ezek a T-sejtek ismerik fel az antigénprezentáló sejtek (APC) által felvett és bemutatott antigéneket, amelyek származhatnak egy patogén mikroorganizmusból, fertőzött sejtekből vagy daganatos sejtekből is.

A fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) molekuláinak szerepe van a szövetösszeférhetőség (hisztokompatibilitás) meghatározásában. Ezeken a molekulákon múlik, hogy nem lehet egy adott faj egyik egyedének szöveteit egy másik egyedbe átültetni.

Az MHC-molekulák segítségével ismeri fel szervezetünk a saját és nem-saját struktúrákat, továbbá ezek a molekulák alakítják ki a T-sejt készletet is, valamint szabályozzák a fehérjék T-sejtek általi felismerését. Az MHC-molekulák az APC-k felszínén jelennek meg, és az antigén bemutatása során a fehérje-antigének már feldolgozott formáját, vagyis peptidkeket kötnek meg és mutatnak be a felszínükön. A T-sejteken található T-sejt receptor (TCR) liganduma az APC felszínén megjelenő peptid-MHC komplex. Ez a kölcsönhatás biztosítja a T-sejt számára az aktivációs jelet, az első szignált. Ez a szignál azonban önmagában még nem váltja ki a T-sejtek aktiválódását, szükség van egy második szignálra is, melyet az aktivált hivatásos APC-k felszínén kifejeződő adhéziós és kostimulációs molekulák közvetítenek. Az aktivált APC és a T-limfocita kölcsönhatása jelmolekulák (citokinek) termelését váltja ki, ami harmadik jelként erősíti a T-sejtek aktiválódását (**1. ábra**). Az aktivációs eseménysorozat az immunsejtek osztódását és differenciálódását eredményezi, és így lehetővé válik az effektor T-sejtek segítségével a szervezetre veszélyes antigének ártalmatlanítása.



**1. ábra.** A T-sejtek aktiválásához szükséges jelek. Az első szignál a T-sejt receptor (TCR) és a peptid-MHC kölcsönhatása, a második szignál pedig a CD28 segítségével történő kostimuláció

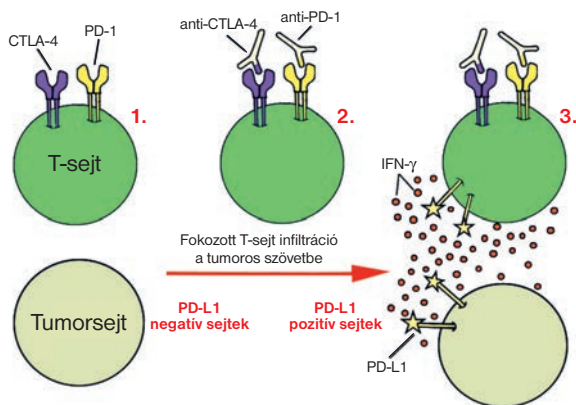
A daganatsejtek azonban számos olyan trükköt alkalmaznak, melyekkel rejtve maradnak az immunrendszer sejtjei elől. Például a tumorsejtek korlátozott mértékben vagy nem fejeznek ki a sejtfelszínén MHC-I molekulákat, vagy olyan gátló jelmolekulákat termelnek, melyek elnyomják a tumorokat pusztító T-sejteket, illetve odavonhatnak gátló immunsejteket is (regulátor T-sejt vagy Treg), így a tumorsejtek megmenekülhetnek.

A T-sejtek aktivációja során számos immunellenőrzési pont működik, amely negatív regulátor molekulák segítségével leállítja a T-sejteket, így tumorelles immunválasz esetén „kikapcsolja” az aktivált T-sejteket. Ez a mechanizmus alapvetően az autoimmunitás kivédésére és a tolerancia fenntartására szolgál, viszont a tumorelles immunválaszban megakadályozhatja a hatékony és hosszú ideig fennálló T-sejtes immunválaszt.

Az immunellenőrzési pontok megértéséhez ismernünk kell a T-sejtek szerepét a tumorelles védelemben. Egyrészt a T-sejtek olyan receptorokat fejeznek ki (TCR), amelyek képesek a sejtfel-



színen található peptid-MHC komplexeket felismerni, és ezek a peptidek virtuálisan a sejtben létező bármelyik fehérjéből származhatnak. Másrészt a T-sejtes immunválasz hosszú életű memória T-sejteket eredményez, melyeknek az antigénnel való ismételt találkozásokor van szerepük. Végül pedig a T-sejtes válasz adaptív, és nemcsak a tumorok heterogenitására, hanem a vizszoztató tumorok esetén új antigénekre is képes reagálni. Az immunrendszer elméletileg képes felvenni a harcot a tumorok mutációra és adaptálódásra való képességével is. A T-sejtek „bekapcsolásához” a peptid-MHC komplex jelenlétén kívül szükséges a kostimulációs molekulák kifejeződése is: az APC-k a B7 molekulákat fejezik ki, melyek liganduma a T-sejtek felszínén található CD28 molekula. A tumorok többsége – néhány limfóma kivételével – nem fejez ki B7 molekulákat, így az immunrendszer számára láthatatlanok. Ezt a problémát oldhatja meg egy gyulladós válasz, amely a tumorsejtek elpusztítását is kiválthatja, ez pedig lehetővé teszi az APC-knek (például a dendritikus sejteknek), hogy felvegyék az elpusztult tumorsejtekből kiszabaduló tumorantigéneket és MHC-n keresztül bemutassák a T-sejteknek. A T-sejtek aktivációja indukál egy párhuzamos programot is, amely leállítja, blokkolja az immunválaszba már bevont, specifikus T-sejteket. Ezért a gátlásért felel a CTLA-4 fehérje, amely a CD28 molekulával homológ és a B7 molekulához köt, viszont a CD28-hoz képest nagyobb kötési erősséggel, így kompetitív módon gátolja a CD28-hoz kapcsolódó kostimulációt (2. ábra). A CTLA-4 molekula átmenetileg, a T-sejtek aktivációjának korai szakaszában fejeződik ki az effektor T-sejteken. Fontos megjegyezni, hogy a Treg sejtek a CTLA-4-et konstitutívan, nagy mennyiségben ex-



**2. ábra. Immunellenőrzőpont-gátlók hatása a T-sejtek tumorellenes aktivitására. 1: Az aktivált T-sejtek fokozottan expresszálják a működésüket leállító CTLA-4-et és PD-1-et. 2: Az anti-CTLA-4 és anti-PD-1 hatására fokozódik a T-sejtes válasz. 3: Az aktivált T-sejtek jelmolekulát (interferon-gamma, IFN-γ) termelnek, amely fokozza a PD-L1 expresszióját, így a tumor mikrokörnyezete immunogén lesz** (rajzok: Nové Márta)

presszálják, és részben ezáltal tudják betölteni gátló funkciójukat. Ha a tumorsejtek elpusztítása még nem történt meg teljesen, a T-sejtek „kikapcsolása” azt eredményezi, hogy a T-sejtek nem tudták még teljesen ellátni feladatukat, a tumorok elleni védelmet. A CTLA-4 fehérje elleni antitest (anti-CTLA-4, ipilimumab) megakadályozza a T-sejtek „kikapcsolását”, fokozza a CD28-hoz kötődő kostimulációt, így hosszabb ideig fennmaradó, hatékony tumorellenes védelmet hoz létre. Elképzelhető, hogy az anti-CTLA-4 speciális, tumor neoantigén-specifikus T-sejtek expanziójához vezet a tumor mikrokörnyezetében. A CTLA-4 molekula blokkolása tehát bizonyos T-sejt-populációk felszaporodá-

sához és a Treg sejtek gátlásához vezet, továbbá ennek következménye a T-sejtek perifériás receptorkészletének átrendeződése, bővülése is. Ezt igazolja a citotoxikus, tumorsejteket pusztító T-sejteknel az ipilimumab kezelést követő fokozott funkcionális reaktivitás melanóma antigénekkal szemben.

A PD-1 ellenőrzési pont az immunválasz későbbi fázisában, a perifériás szövetekben felel a T-sejtes válasz gátlásáért (2. ábra). A PD-1 funkciója különbözik a CTLA-4-től, mert nem a kostimulációt zavarja meg, hanem a TCR-függő jelátvitelt gátolja, ezáltal megakadályozza a T-sejtek osztódását, a citokinek termelését és csökkenti a T-sejtek túlélését. A PD-1 a CD28 molekulacsaládhoz tartozik és akkor közvetít negatív jelet, ha kötődik a ligandumaihoz, a PD-L1-hez vagy a PD-L2-höz, melyek a B7 család tagjai.

A PD-L1 limfoid és nem limfoid szövetben is kifejeződik, így megtalálható antigénprezentáló sejteken, T-sejteken és endotélsejteken is. Érdekes módon a PD-L1 különféle tumorsejteken és vírusall fertőzött sejteken is kifejeződik. A PD-L1 pozitívítás számos tumortípusra jellemző és rossz prognózist jelent. A PD-L2 főként az APC-ken fejeződik ki, azaz dendritikus sejteken és makrofágokon. A PD-1–PD-L1 interakció létrejötte a rákos sejtek egyik legfőbb menekülési útvonala. Ha ezt a kölcsönhatást gátoljuk, akkor a betegek túlélési esélyei megnőnek. A PD-1 gátlást klinikai tesztben először 2006-ban vizsgálták: ezekben a klinikai kutatásokban humán monoklonális PD-1 elleni antitestet (nivolumab) alkalmaztak. Azóta több száz klinikai vizsgálatban tanulmányozták a PD-1 gátlásának hatását szolid és hematológiai malignus kórképekben és igazolták, hogy ez a terápiás lehetőség az előrehaladott és áttétes tumoroknál a tumor regresszióját, illetve a betegek túlélési arányának növekedését eredményezte.

Vannak olyan betegek is, akik gyengén vagy egyáltalán nem reagálnak az immunterápiára, mivel úgy tűnik, nincsenek a szervezetükben a terápiát megelőzően tumorellenes aktivitással rendelkező T-sejtek. Ennek a nehézségnek az egyik megoldása lehet két immunellenőrzőpont-gátló szer (anti-CTLA-4 és anti-PD1) együttes alkalmazása. Az ipilimumab és a nivolumab kombinált terápia előrehaladott melanómában szenvedő betegeknél jelentős áttörést hozott, ezért az FDA 2015-ben engedélyezte a két szer együttes alkalmazását melanóma kezelésében. Mivel a tumorellenes immunválasz komplex, a stratégia előnye, hogy nem immunogén tumorok esetén a kombinált terápia (anti-CTLA-4 és anti-PD1) immunogén tumor mikrokörnyezetet tud kialakítani (2. ábra). Azoknak a betegeknél, akiknek immunogén tumoruk van, a monoterápia a megfelelő választás (anti-CTLA-4 vagy anti-PD1). Folyamatos klinikai vizsgálatok tesztelik a konvencionális tumorterápia (például kemoterápia, radioterápia) és az immunterápia kombinált hatását is.

Az immunellenőrzőpont-gátló szerek alkalmazása természetesen mellékhatásokkal járhat. Az anti-PD-1 terápia esetén a legtöbb mellékhatás a terápia első négy hónapjában lép fel. A terápia elején (< 2 hónap) a korai mellékhatások bőr-, máj- és emésztőszervi tünetekkel járnak, míg a terápia későbbi szakaszában (> 2 hónap) a tüdő, az endokrin rendszert és a veséket érintő problémák jellemzőek. Ezért is fontos a betegek kezelésének személyre szabott megtervezése.

A daganatos betegségek kezelésében az immunterápia hatalmas áttörést hozott és kiemelkedő jelentőségű a 2018-ban Nobel-díjjal jutalmazott immunellenőrzőpont-gátló szerek felfedezése. A konvencionális terápia lehetőségei mellett (sebészet, sugárterápia, kemoterápia) az immunterápia a tumorellenes immunválaszt fokozva növelheti a terápia sikerét és megakadályozhatja a rákos állapot előrehaladását és az áttétek képződését is. ●●●