

Az immunonkológiai kezelések bővülő lehetőségei

HORTI-ORAVECZ KLAUDIA^{1,3}, GROLMUSZ VINCE KORNÉL^{1,2,4,5}

Országos Onkológiai Intézet, ¹Molekuláris Genetikai Osztály, ²Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium; Semmelweis Egyetem, ³Doktori Iskola, ⁴Laboratóriumi Medicina Intézet, ⁵Eötvös Loránd Kutatási Hálózat – Semmelweis Egyetem, Örökletes Daganatok Kutatócsoport, Budapest

A publikáció megjelenését a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium: NLP-17, 2022-2.1.1-NL-2022-00010, Befektetés a jövőbe 2020-1.1.6-JÖVŐ-2021-00008, NKFIH-138377), a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíja (BO/00141/21) és a Kulturális és Innovációs Minisztérium Új Nemzeti Kiválósági Ösztöndíja (ÚNKP-22-5-SE-25) támogatta.

Levelezési cím:

Dr. Grolmusz Vince Kornél, Országos Onkológiai Intézet,
Molekuláris Genetikai Osztály, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9.,
e-mail: grolmusz.vince@oncol.hu, tel.: +36-1-224-8600/2225

Közlésre érkezett:

2023. március. 15.

Elfogadva:

2023. április. 23.

Az immunonkológiai kezelések számos daganatos betegség esetében forradalmasították a terápiás lehetőségeket. Az elmúlt évtizedek kutatási eredményeinek viszonylag gyors klinikai transzlációja lehetővé tette a mára széles körben elterjedt immunellenőrzőpont-gátló terápiákat. A daganatellenes immunitást moduláló citokinkezelések mellett komoly előrelépések történtek az adoptív sejtes terápiákban is, különös tekintettel a tumort infiltráló limfociták (TIL) expanzióját és visszajuttatását biztosító lehetőségekre. A genetikailag módosított T-sejtek terápiás vizsgálata a hematológiai malignitások esetében előrehaladottabb, ugyanakkor több vizsgálat irányul alkalmazhatóságára szolid tumorok esetében is. A tumorelles immunválaszt meghatározó neoantigének jelenléte izgalmas lehetőséget biztosíthat a velük történő vakcinálásra, ami a daganatellenes immunitás potenciálásával járulhat hozzá a terápia optimalizálásához. Jelen összefoglalónkban a teljesség igénye nélkül igyekszünk bemutatni az immunonkológiai kezelések sokféleségét mind a jelenleg alkalmazott, mind a kutatásokban vizsgált lehetőségekre kitérve. *Magy Onkol 67:107-114, 2023*

Kulcsszavak: immunellenőrzőpont-gátlás, TIL-terápia, CAR-T-sejt-terápia, rákvakcinák, citokinek

Immuno-oncology treatments have revolutionized the therapeutic options for many types of cancer. The rapid clinical translation of the research results from the past decades has enabled the spread of immune checkpoint inhibitor therapy. In addition to cytokine treatments that modulate anti-tumor immunity, major advances have also been made in adoptive cell therapy, especially regarding the expansion and readministration of tumor-infiltrating lymphocytes. The study of genetically modified T cells is more advanced in hematological malignancies while the applicability in solid tumors is widely investigated. Neoantigens determine anti-tumor immunity, and neoantigen-based vaccines might contribute to therapy optimization. In this review, we present the diversity of immuno-oncology treatments both that are currently in use and those that are investigated in the research field.

*Horti-Oravec K, Grolmusz VK. The expanding possibilities of immuno-oncology treatments. *Magy Onkol 67:107-114, 2023**

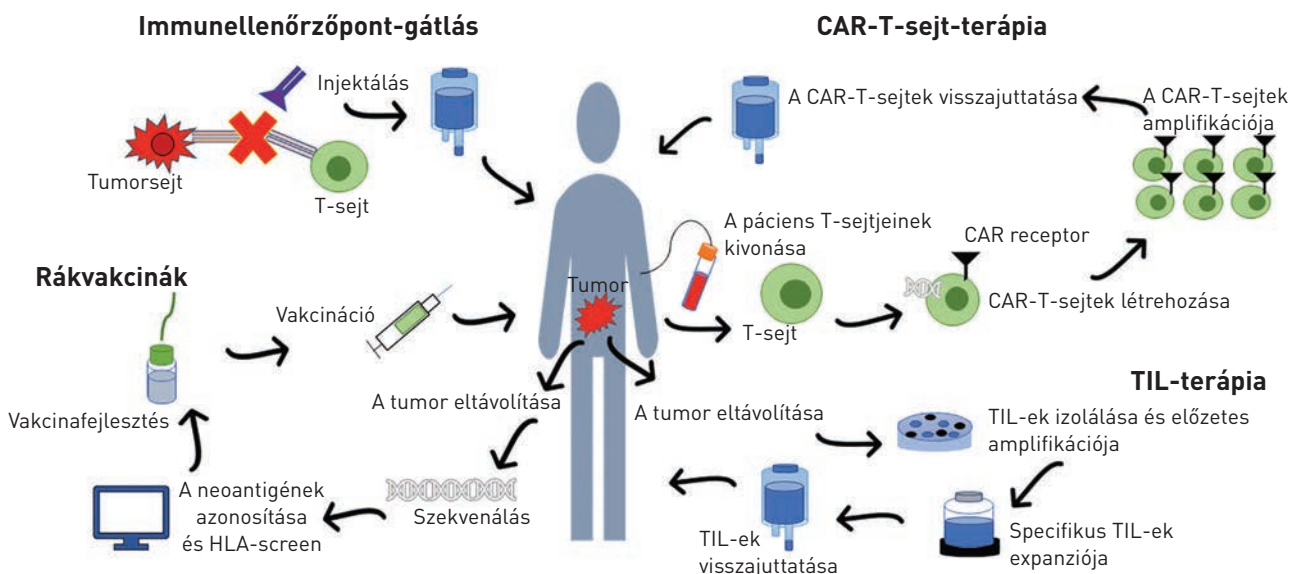
Keywords: immune checkpoint inhibition, tumor-infiltrating lymphocyte, CAR-T-cell therapy, cancer vaccines, cytokines

BEVEZETÉS

A szakzsargonban gyakran immunterápiának rövidített immunonkológiai kezelések magukban foglalják mindazon preventív és kuratív célzatú beavatkozásokat, melyek az egyén immunrendszerének stimulálásával igyekeznek hozzájárulni a daganatellenes kezelések sikerességéhez. A modern orvostudomány történetében egyik első megjelenése a rekombináns citokin interferon- α (IFN- α) alkalmazása volt hajás sejt leukémiában 1986-ban. Az azóta eltelt évtizedek kutatási eredményei számos ráktípus esetében forradalmasították a daganatellenes kezelések hatékonyságát, és jelenleg az immunterápia új pillérként egészíti ki a klasszikus sebészi, sugár- és kemoterápiás onkológiai kezeléseket. Az emberi immunrendszer komplexitása lehetővé teszi különböző immunterápiás módszerek alkalmazását az egyes ráktípusok esetén (1. ábra). A betegellátásban talán leginkább elterjedt immunellenőrzőpont-gátlókat (immune checkpoint inhibitor, ICI) alkalmaznak például malignus melanóma, Hodgkin-limfóma, Merkel-sejt karcinóma, tripla-negatív fenotípusú emlődaganat, világossejt veserák, nem kissejt tüdőrák, valamint magas mikroszatellita-instabilitással járó tumorok, leginkább vastagbél- és endometriumdaganatok esetében. Hajás sejt leukémia, melanóma, valamint vesesejt rák esetében citokinek alkalmazhatók, mint például az interferon- α (1). A limfómák és leukémiák bizonyos típusai esetén a T-sejtek *in vitro* szerkesztését igénylő terápiák is használatosak, amelyre példa a tisagenlecleucel alkalmazása (2). Emellett a daganat elleni küzdelemben megjelentek a rákvakcinák, az onkolitikus vírusok és az antitest-gyógyszer konjugátumok alkalmazásai is.

A kezelés hatékonyságát bizonyos külső vagy belső tényezők is befolyásolhatják. Az M1 típusú makrofágok és a nyugvó dendritikus sejtek magas szintje nagy tumormutációs terheltséggel korrelál, ami előre jelzi a kezelésre adott választ a méhnyak laphámsejt karcinómájában (3). A PD-L1+CD68+ makrofág és PD-1+ limfocita magas előfordulási aránya a primer herelimfómában szenvedő betegek esetében prediktálta a kedvezőbb túlélést (4). A tumorasszociált makrofágok (TAM) szabályozni képesek a PD-1/PD-L1 immunszuppressziót, befolyásolva az ICI-k klinikai hatékonyságát (5).

A fehérjekódoló régiókat érintő szomatikus mutációk az olvasási keret eltolódását okozhatják fehérjetranszláció során. A képződő frameshift peptidek egy része ellen a szervezet immunválaszt indíthat, így ezek a peptidek neoantigén tulajdonságúak. Jelenleg számos kutatócsoport nagy bioinformatikai erőforrást allokál arra, hogy a daganatok mutációs profiljából meghatározza az immunterápia szempontjából kulcsfontosságú neoantigén tulajdonságú peptidszekvenciákat, melyek a személyre szabott rákvakcinák összetevői lehetnek (6). A neoantigének kiemelt szerepet játszanak az immunfelismerésben, a tumorelles immunválaszban és az immunterápia sikerességében. A neoantigén-specifikus T-sejtek funkcióinak potenciózásával fokozható a tumorelles immunválasz. Ezt a lehetőséget biztosítja az adoptív T-sejt-terápia, melynek során a daganatos betegből eltávolított limfociták *ex vivo* esetleges szerkesztését, stimulálását és expanszióját követően terapeutikumként kerülnek visszaadásra ugyanazon betegbe (7).



1. ÁBRA. Az immunterápia főbb típusainak szemléltetése. A CAR-T-sejt-terápia, a TIL-terápia, a rákvakcinák és az immunellenőrzőpont-gátlás sematikus ábrázolása

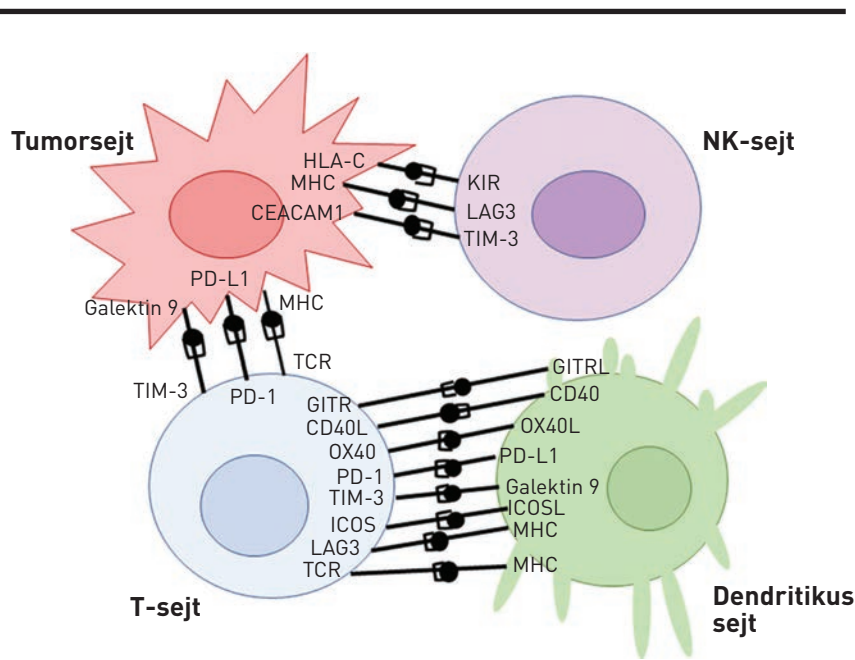
IMMUNELLENŐRZŐPONT-GÁTLÓK

Az immunellenőrzőpont-gátlás az immunterápia legelterjedtebb típusa, melynek során az immunsejtek felszínén expresszálandó gátló receptorok befolyásolásán keresztül serkentik a daganatellenes immunitást. Az évtizedekkel ezelőtt indult alap kutatások szenzációs klinikai alkalmazhatóságának elismeréséért a 2018-as orvosi-fiziológiai Nobel-díjat a kutatások két úttörője, az amerikai James Allison és a japán Tasuku Honjo megosztva kapta. A klinikai gyakorlatban leggyakrabban elterjedt ICI-k a PD-1 (programozott sejthalál fehérje-1), PD-L1 (programozott sejthalálligandum 1) vagy a CTLA-4 (citotoxikus T-limfocita asszociált fehérje-4) gátlása révén fejtik ki tumorelles aktivitásukat. Miután a T-sejt aktiválódik, fokozódik a sejtfelszíni PD-1-expresszió. A különböző sejtek felszínén kifejeződő PD-L1 a PD-1-hez kötődve gátolja a T-sejtek citotoxikus hatásait (2. ábra). A kifejlesztett mono-

bíciós jelet a T-sejtek irányába, míg a CTLA-4-gátló szerek (pl. ipilimumab) ezt az interakciót gátolják.

Számos tényező szerepel meghatározó faktorként az ICI-terápiák hatékonyságában. Alapvető adat, hogy a magas (10-20 mutáció/megabázisnál magasabb) mutációs terheltségű (tumor mutation burden, TMB) daganatok (pl. malignus melanóma) esetében több neoantigén fejeződik ki, így ezek a daganatok érzékenyebbek ezen terápiákkal szemben (10). Emellett PD-L1 regulálására alkalmas protein a CMTM6, amely csökkenti a PD-L1 ubikvitinációját és növeli annak felezési idejét, fokozva a PD-L1-et expresszáló tumorsejtek T-sejt-gátlását (11). Emellett a PD-L1 glikolizációjának és stabilitásának szabályozása is elérhető a IL-6/JAK1 útvonal által a PD-L1 112-es tirozinjának foszforilációja révén (12).

A mikroszatellita-instabil (MSI-H) daganatok esetén a háttérben húzódó mismatch repair deficiencia (dMMR) magas



2. ÁBRA. Immunellenőrző pontok az egyes immunsejttípusokon

klonális antitestek (pl. PD-1-gátló pembrolizumab, PD-L1-gátló atezolizumab) ezen receptor-ligandum interakciókat képesek gátolni (8). Bizonyos belső tényezők alakíthatják a terápiák hatékonyságát, mint például a fokozott PD-L1-expresszió, ami jobb túlélést eredményez. Nehezítő körülmény, hogy a PD-L1-expressziós státusz önmagában nem alkalmas a megfelelő ICI megválasztására (9). A tumor heterogenitása és a specifikus onkogén útvonalak mutációinak variabilitása tovább nehezítik a megfelelő terápia kiválasztását. A T-sejtek felszínén expresszálandó CTLA-4 az antigénprezentáló sejteken kifejeződő CD80 és CD86 fehérjékkel kötődve közvetít inhi-

mutációs terheltséget okoz, így ezek a daganatok különösen érzékenyek az ICI-terápiára (1. táblázat) (13). A pembrolizumab a kemoterápiához képest hosszabb progressziómentes túlélést eredményezett dMMR metasztatikus kolorektális karcinómában (14). A PD-1-gátló pembrolizumabot és a nivolumabot, valamint a CTLA-4-gátló ipilimumabot az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (FDA) jóváhagyta a dMMR/MSI-H kolorektális karcinóma kezelésére (15). Andrea Cercek és munkacsoportja legújabb eredményei felvetették az ICI-terápia kuratív hatásosságát primer kezelés során (16). Kutatásuk során lokálisan előrehaladott dMMR

1. TÁBLÁZAT. Példák az ICI-terápiák hatékonyságára klinikai vizsgálatok alapján

Fázis	Daganattípus	Klinikai eredmény
II.	dMMR	A dMMR daganatok érzékenyek az ICI-re [13]
III.	MSI-H dMMR metasztatikus kolorektális karcinóma	A progressziómentes túlélés pembrolizumabbal hosszabb a kemoterápiához képest [14]
II.	Előrehaladott dMMR rektumtumor	Érzékenység a dosztarlimab PD-1-gátló kezelésre [16]
II.	pMMR korai stádiumú vastagbélrák	Neoadjuváns ICI a pMMR tumorokban is indukálható válasszal jár [17]
II.	pMMR metasztatikus vastagbélrák	A temozolomid növelheti a tumor immunogenitását, ami javíthatja az ICI-kre adott terápiás választ [18]
III.	Előrehaladott melanóma	A túlélés nőtt a nivolumab és ipilimumab kombinációjával [19]
III.	Előrehaladott tripla-negatív emlődaganat	A kemoterápia és a pembrolizumab kombinációja megnöveli a túlélést [21]
III.	Előrehaladott nem kissejtes tüdőrák	A pembrolizumab hatékonyabb, mint a kemoterápia [22]
I/II.	Szolid tumorok	A szabatolimab és a spartalizumab jól tolerálhatók és daganatellenes aktivitást mutatnak [25]
II/III.	Áttétes/nem reszekálható melanóma	A LAG-3 és a PD-1 együttes gátlása kedvezőbb kezeletlen melanóma esetében [28]
I.	Szolid tumorok	Az ivuxolimab és utomilumab tolerálható volt és tumorelles aktivitást mutatott emberben is [33]

rektumtumorokban 100%-os klinikai választ detektáltak a PD-1-gátló dosztarlimab alkalmazásával, ami felvetheti, hogy a jövőben bizonyos daganatoknál esetleg elkerülhető lesz a sebészi beavatkozás [16].

Bár megtartott mismatch repairrel (pMMR) bíró daganatok esetében is detektálható klinikai válasz ICI-terápiákra, ez jóval korlátozottabb a dMMR daganatokhoz képest [17]. Az alacsony immunogenitású pMMR daganatok esetében innovatív kutatási iránynak tűnik a mismatch repair mechanizmus szándékos károsítása, mely utat nyithat az ICI-k hatékonyabb alkalmazására az eredetileg pMMR daganattal élő betegek esetében [18]. Alberto Bardelli munkacsoportja metasztatikus vastagbélrákok esetén vizsgálta a temozolomid-előkezelés hatékonyságát a daganat immunogenitásának fokozására [18].

Az előrehaladott melanóma kezelésében is kedvező választ értek el immunellenőrzőpont-gátlással. Az össztúlélés PD-1-ellenes antitestekkel való kezelés után magasabb volt, mint a CTLA-4-gátló ipilimumab alkalmazása során. A kombinált nivolumab és ipilimumab kezelés ugyanakkor magasabb túlélést mutatott előrehaladott melanómában a monoterápiákhoz képest [19].

A Hodgkin-limfóma kezelésére leggyakrabban használt ICI-k a pembrolizumab és a nivolumab. Ezen gyógyszerek hatékonysága tovább fokozható kemoterápiával, valamint más célzott kezelésekkkel, mint például az antitest-gyógyszer konjugátum brentuximab-vedotinna [20]. Előrehaladott tripla-negatív emlődaganat esetében a kemoterápiát pembrolizumabbal kombináltan a túlélés megnövekedett a csak

kemoterápiát alkalmazó kezeléshez képest [21]. Tüdőrák esetében a pembrolizumab [22] és a PD-L1-gátló atezolizumab [23] is jobb hatásfokú, mint a kemoterápia a PD-L1-et expresszáló daganatokban.

Újabb, kutatás alatt lévő ICI-k

A PD-1-, PD-L1- és CTLA-4-gátló antitesteken kívül egyéb ellenőrző pontok célozhatósága jelentős kutatási irány az immunonkológia területén. A TIM-3 (T-sejt immunoglobulin és mucin domén 3) negatív szabályozóként működik, és a galektin-9 ligandumhoz kötődve stimulálja a T-helper 1 (Th1) sejtek apoptózisát. A TIM-3 makrofágok, dendritikus sejtek és monociták felszínén is expresszálódik, és az azt célzó antitestet PD-1-inhibitorokkal kombinálva nagyobb tumorregressziós hatást detektáltak kísérletes daganatmodellekben [24]. A spartalizumab és a szabatolimab PD-1- és TIM-3-kötő monoklonális antitestek előzetes kutatásokban jól tolerálhatók voltak, és daganatellenes aktivitást mutattak [25]. A VISTA (V-domén immunoglobulin szuppresszora a T-sejt-aktivációnak) az immunoglobulin-szupercsalád tagja, mielőid sejteken expresszálódik, s az immunellenőrzőpont-gátlás újabb célpontja lehet [26]. A LAG-3 (limfocitaaktivációs gén-3) a PD-1 mellett az egyik legígéretesebb célpont az ICI-k fejlesztésében [27]. A LAG-3-gátló relatlimab és a PD-1-gátló nivolumab együttes alkalmazása kedvezőbb progressziómentes túlélést mutatott kezeletlen áttétes vagy nem reszekálható melanóma esetében [28], ez alapján 2022-ben az FDA már törzskönyvezte is ezt a kombinációt irreszekálabilis vagy me-

tasztatikus melanóma esetében. Ezen terápiás alkalmazások mellett a glutaminil-peptid-ciklotranszferáz-szerű fehérje (QPCTL) a CD47 útvonal befolyásolásán keresztül fokozza az antitestalapú tumorellenes immunitást [29]. A makrofágokat aktiváló 5F9 antitest CD20-gátló rituximabbal kombinálva gátolta a CD47-et non-Hodgkin-limfómás betegek esetében [30].

Az eddig tárgyalt ellenőrzőpont-molekulák aktiválásuk esetén mind csökkentik az immunválaszt. Léteznek azonban az immunaktivitást fokozó, kostimuláló immunellenőrző pontok, például az OX40, a CD40, a 4-1BB, a GITR és az ICOS. Az OX40 a tumornekrózis-faktor-receptor szupercsaládba tartozik, és az endotél-, a hízósejtek, az aktivált természetes ölősejtek, a T-sejtek, a B-sejtek, a dendritikus sejtek és a szabályozó T-sejtek felszínén expresszálódik. Kiemelkedően fontos, hogy a tumort infiltráló limfocitákon is kifejeződik, többek között a fej-nyaki régió, az emlő és a vastagbél daganataiban [31]. Sugárkezelés OX40-stimulálással való kombinációja esetén a rágcsőszakban végzett előkísérletek nagyobb terápiás választ detektáltak. Emellett a neoadjuvánsan végzett OX40-stimulálás aktiválni képes az antigénspecifikus TIL-eket a fej-nyaki laphámsejtes karcinóma esetében [32]. Az OX40-agonista ivuxolimab és 4-1BB-agonista utomilumab együttes alkalmazása jól tolerálható és tumorellenes aktivitást mutat emberben is [33].

CITOKINEK

Az immunsejtek aktivitása meghatározott citokinek bejutatásával befolyásolható. Az immunterápia ezen fajtája az immunsejtek aktivitásának és differenciálódásának befolyásolásával éri el a citotoxikus T-sejtek expanzióját, illetve más immunsejtek célzásával segíti az immunválasz fokozását. Két nagy típusa az interferon és az interleukin útvonalakon keresztül hat. Az interferonok (IFN) mikrobiális patogének hatására beindítják a különböző immunsejtek választát, vagy megakadályozhatják az angiogenezist. Az interleukinok (IL) közül az IL-2 és IL-7 a CD4+ és CD8+ T-sejtek stimulálásán keresztül fokozza az immunválaszt [34]. Az IL-2 elősegíti a dendritikus sejtek képződését is, fokozva ezáltal a daganatellenes immunválaszt. Sugárterápiát követve nagy dózisban történő alkalmazása immunmoduláló hatást váltott ki előrehaladott melanómában és vesesejtes karcinómában [35]. Ezenfelül az IL-6, az IL-8 és az IL-10 hasnyálmirigyrák esetében segítenek a betegség prognózisának előrejelzésében [36]. Emlőrákban az IL-6 gátlása hozzájárulhat a tumor növekedésének befolyásolásához. Az IL-7 stimulálja a limfocita-populációkat egy adoptív celluláris terápia, a sipuleucel-T-kezelést követően az áttétes, kasztrációrezisztens prosztatatarákban [37]. Az adjuvánsan alkalmazott PD-1-inhibitor toripalimab hasonló relapszusmentes túlélést mutatott és biztonságosabbnak bizonyult, mint a magas dózisban alkalmazott interferon- α 2b mukozális melanómában [38].

Az ICI-k elterjedésével a citokinek immunonkológiai alkalmazása elsősorban más terápiás beavatkozásokkal kiegészítve javítja a klinikai hatékonyságot. A szubkután

alkalmazott N-803 IL-15-receptor-antagonista anti-CD20 rituximab monoklonális ellenanyaggal történő együttes alkalmazása a vér természetes ölő (NK) sejtjei és a CD8+ T-sejtek proliferációját indukálta non-Hodgkin-limfóma esetén [39]. Metasztatikus melanóma első vonalbeli kezelésében a pegilált IL-2 bempegaldesleukin nivolumabbal kombinálva megnövekedett daganatellenes aktivitást mutatott. Az adoptív sejtterápiát követő alacsony dózisú IL-2 klinikai előnnyel jár metastatikus melanóma esetében [40].

ADOPTÍV SEJTTERÁPIÁK

Az adoptív sejttranszfer során a beteg saját immunsejtjeinek eltávolítását követően, azok stimulációt és felsokszorozást (pl. TIL-terápia esetén), vagy genetikai módosítást és felsokszorozást (pl. kiméra antigénreceptor T-sejt terápia esetén) követően kerülnek visszajuttatásra a beteg szervezetébe. Az adoptív T-sejtes terápia egy hatékony terápiás modalitás, ami bizonyos esetekben akár a daganatok teljes regresszióját idézheti elő [41].

A TIL-terápia

A tumort infiltráló limfociták a tumor mikrokörnyezetének összetevőiként befolyásolják a daganatok növekedését és biológiai tulajdonságaikat. Nagyobb mennyiségű TIL jobb prognózissal függ össze számos daganattípusban [42]. A modern egysejt-technológiák, így az egysejt-RNS-szekvenálás és a tömegcitometria fejlődésével a tumor mikrokörnyezetének precíz karakterizálása ma már korábban elképzelhetetlen felbontóképességgel megtörténhet, hozzájárulva a tumor-stróma interakciók biológiai jelentőségének jobb megértéséhez és a TIL-ek funkcionális jellemzéséhez [43].

Ex vivo autológ TIL-terápia malignus melanóma esetében fokozottabb klinikai választ eredményezett [41] amellett, hogy növelte a neoantigén-specifikus T-sejtes választ, melynek emelkedettebb mennyisége még évekkel a kezelés után is kimutatható volt. Ugyanakkor – ahogy más immunonkológiai modalitásoknál is – nem minden daganattípus reagál hasonlóan a TIL-terápiára [44]. A pMMR daganatok esetében a tumort infiltráló limfociták alacsony száma miatt az immunterápiára adott válasz nem kedvező, ugyanakkor az indolamin-2,3-dioxigenáz 1 (IDO1) gátlásával ígéretes daganatellenes hatást mutattak ki kolorektális karcinómában [45]. Rendkívül ígéretes eredményként egy randomizált, kontrollált fázis III-as vizsgálatban a TIL-terápia magasabb progressziómentes túlélést mutatott előrehaladott melanómás betegekben, összehasonlítva a CTLA-4-inhibitor ipilimumabbal (2. táblázat) [46]. Előrehaladott nem kisesejtes tüdőrák esetén is biztató eredmények vannak a TIL-kezelést illetően, a kezelés hatására a perifériás vérben emelkedett a neoantigén-reaktív T-sejt-klonotípusok száma [47]. A TIL-terápia az áttétes petefészekrákban szenvedő betegeknek tolerálható, ICI-ekkel kombinálva hatása valószínűsíthetően növelhető [48].

2. TÁBLÁZAT. TIL-terápiához kapcsolódó klinikai vizsgálatok

Fázis	Daganattípus	Korábbi eredmény	Klinikai eredmény
I/II.	Melanóma	Megvalósíthatóság mérése	A terápia hosszú távon is eredményes, emellett a neoantigén-specifikus T-sejt-reaktivitásban is szerepe van [44]
II.	Metasztatikus melanóma	Az IL-2-dózis finomított beállítási igénye	Az alacsony dózisban alkalmazott IL-2 TIL-terápiát követően kedvezőbb klinikai eredményt mutatott [40]
III.	Előrehaladott melanóma	Az adoptív sejtes TIL-terápia hatékonynak bizonyult	A progressziómentes túlélés hosszabb volt TIL-kezeléssel az ipilimumabterápiához képest [46]
I.	Metasztatikus nem kissejtes tüdőrák	Az adoptív sejterápia melanómában hatékonyan alkalmazott	11/13 esetben csökkent a tumorméret, emellett a T-sejtek száma megnövekedett és megmaradt a perifériás vérben [47]
I/II.	Áttétes petefészekrák		A TIL-terápia tolerálható [48]
I/II.	Metasztatikus melanóma		PD-1-ellenes terápia után is 32%-os klinikai válasz TIL-terápiával [49]

A TIL-terápia hatékonyságának növelésére az IL-2-vel történő együttes alkalmazása régóta ismert. Az alacsony dózisban alkalmazott IL-2 és TIL kombinációja kedvezőbb kimenetellel jár, és toxicitása alacsonyabb metasztatikus melanóma esetében [40]. A pegilált interferon immunmoduláló hatású, fokozza a HLA-expressziót és szinergizál a TIL-terápiával [49].

A kiméra antigénreceptor T-sejt terápia

A citotoxicitást kiváltó T-sejt-receptor (TCR) genetikai megváltoztatásával befolyásolható, hogy milyen antigének stimulálják a módosított T-sejtek daganatellenes hatását. Az ilyen immunonkológiai kezelések közé tartoznak a kiméra antigénreceptor (CAR)-T-sejtek által végzett kezelések, amelyek során a beteg saját T-sejtjeinek komplex genetikai módosításával a TCR megváltoztatásán kívül a génszerkesztett T-sejtek érzékenyebbek a kostimulációs (pl. 4-1BB) hatásokra is. A CAR-T-terápiák ígéretes hatékonyságot mutatnak különösen a rosszindulatú hematológiai daganatok esetében. Az utóbbi időkben ugyanakkor ezen szintetikus receptorok már a szolid tumorok esetében is hatékonyabban alkalmazhatók. Számos kihívás korlátozza azonban a sikerességüket, így a magas toxicitás, az alacsony daganatellenes aktivitás, a korlátozott szállítási lehetőségek, az antigénelkerülés és a szerény tumorinfiltráció mind nehezíti az alkalmazhatóságukat amellet, hogy ez a terápiás modalitás a laboratóriumi feladatok komplexitása miatt jelenleg csupán kevés centrumban elérhető. A bb2121 CAR-T-sejt-terápia a B-sejt-érési antigént (BCMA) célozza meg és multiplex mielóma kezelésében alkalmazzák [3. táblázat] [50]. Relabáló/refrakter akut limfoblasztos leukémia esetében CRISPR/Cas9 génszerkesztési techno-

lógival előállított univerzális CD19/CD22 CAR-T-sejteket alkalmaztak sikerrel, melynek eredményeképpen javult a kezelés biztonsági profilja és daganatellenes aktivitása [51]. A szolid daganatok, a metasztatikus tüdő- és emlőrák, valamint a rosszindulatú pleurális mezotelióma esetében a CAR-T-sejt-terápia PD-1-gátlással kombinálva növeli a daganatellenes aktivitást és az immunterápia biztonságosságát [52]. A klaudin18.2- (CLDN18.2-) célzott CAR-T-sejtek (CT041) hatékony és biztonságos kezelést biztosítanak a CLDN18.2-pozitív emésztőrendszeri daganatok esetében [53]. Metasztatikus, kasztrációrezisztens prosztaták esetén a daganat mikro környezetében meghatározó jelentőségű a transzformáló növekedési faktor (TGF)- β jelátviteli út vonal. Ebben a daganattípusban egy domináns negatív TGF- β -receptort expresszáló CAR-T-sejt hatásait vizsgálták a jelátviteli út vonal csendesítésének céljából [54].

A CAR-T-terápiák mellett megemlítendő, hogy a TCR módosításával bispecifikus szolubilis antitestek is kialakíthatók, melyek egyik része a tumorasszociált antigént bemutató MHC molekulára, míg másik része a T-sejt-marker CD3-ra specifikus, így elősegítve a T-limfociták daganatellenes hatását. A klinikumban erre példa a tebentafusp, mely irrezekábilis vagy metasztatikus okuláris melanómában használható HLA-A*02:01 haplotípusú személyekben. Ezen bispecifikus antitest a tumorsejtek HLA-A*02:01 molekulája által bemutatott glikoprotein 100 (gp100) peptidszekvenciára specifikus.

RÁKVAKCINÁK

Az immunterápia egy speciális válfaja valósítható meg a rák elleni vakcinák alkalmazásával, melyekkel a szervezet immunrendszerét arra serkentjük, hogy a daganatsejteket

3. TÁBLÁZAT. Példák a CAR-T-sejtekkel végzett klinikai vizsgálatokra

Fázis	Daganattípus	Korábbi eredmény	Klinikai eredmény
I.	Multiplex mielóma	A dózis beállítása megtörtént	A bb2121 daganatellenes aktivitást mutatott [50]
I.	Relabáló/refrakter limfoblasztos leukémia	Az egyszeri célzott CAR-T-terápia utáni antigénszökés okozta relapszus figyelhető meg	A CD19/CD22 kettősen célzott CAR-T-sejtek biztonsági profilja és leukémiaellenes aktivitása is megfelelő [51]
I.	Áttétes tüdőrák, emlőrák, pleurális mezotelióma	A PD-1-gátlás javítja a CAR-T-sejtek funkcióját egérben	A CAR-T-sejtek és a PD-1-gátlás kombinálása biztonságos [52]
I.	Emésztőrendszer daganatos megbetegedései	A CLDN18.2-re tervezett CAR-T-sejtek hatékonyak a gyomorrák esetében	A CT041 hatékony és biztonságos a CLDN18.2+ daganatok esetében [53]
I.	Kasztrációrezisztens prosztatarák		Domináns negatív hatású TGF- β -receptorral rendelkező CAR-T-sejtek alkalmazása megvalósítható [54]

– a rájuk specifikus antigének alapján – testidegenként ismerjék fel és velük szemben magas hatékonyságú immunválaszt váltásnak ki. Különböző típusai között megtalálhatók a dendritikus sejteket (DC), a nukleinsavakat vagy peptidket tartalmazó vakcinák, melyek alkalmazásával a daganatok TIL-tartalma is növelhető.

A DC-k érését megcélzó DC-vakcinák T-sejt-válaszokat indukálhatnak, melyeket közvetlenül a másodlagos limfoid szervekbe (nyirokcsomók) juttatva érhető el a legmagasabb klinikai hatékonyság. Egyik leghatásosabb példája a sipuleucel-T-kezelés hormonrezisztens prosztatarák esetében, melynek során a prosztataspecifikus savanyú foszfatáz (PAP) elleni immunreakció fokozódása vezet a daganatellenes hatáshoz [55].

A rövid peptidvakcinák eddig csupán korlátozott klinikai eredményeket hoztak, mivel kostimuláló molekula hiányában antigénspecifikus toleranciát eredményeznek. Emellett könnyen diffundálnak a vakcináció helyéről, illetve csupán rövid ideig tartó CD8+ T-sejt-aktivációt eredményeznek. Hasnyálmirigyirák esetében KRAS-mutáns hosszabb peptidvakcinák kombinációja granulocita-makrofág kolóniastimuláló faktor (GM-CSF) adásával a reszekció után effektívnek bizonyult [56].

A DNS-vakcinák a vírus által okozott tumorok esetében kitűnő terápiás sikereket értek el cervikális intraepiteliális neopláziák esetében, melyek kialakulásában a humán papillómavírus különböző magas rizikót jelentő típusai (HPV16, HPV18) lényeges patogenetikai tényezők [57]. A HPV-ellenes védőoltás széles körű bevezetésének eredményessége a méhnyakrák mellett bizonyos fej-nyaki daganatok csökkent előfordulásában lesz detektálható.

A neoantigének kiváltotta immunitással a daganatsejtekkel szembeni immunválasz erősödik fel, ami egy célzott terápiás alkalmazást is biztosíthat: a daganatra jellemző neoantigénnel végzett vakcináció potenciózza a szervezet

tumorspecifikus immunológiai védekezését. Az egyszerre többféle neoantigénnel végzett immunizálás javíthatja a heterogén tumorok kezelését is. MSI-H daganatoknál a daganatokra specifikus neoantigének mellett azt találták, hogy számos neoantigén-szekvencia ismétlődően fordul elő egymástól független betegek daganataiban [58]. Ezt használja ki az új fejlesztésű Nous-209 neoantigéneket tartalmazó vakcinakódtól, amivel sporadikus és örökletes MSI-H daganatok kezelésére jelenleg is folynak klinikai vizsgálatok az Egyesült Államokban [59]. Tüdőrák esetében is kedvező hatásokat értek el a neoantigének alapuló DC-vakcinákkal. Érdekes terápiás lehetőség a rákvakcinák kombinálása ICI-terápiával: egy fázis II-es vizsgálat a pembrolizumab és a HPV16-vakcináció együttes hatását vizsgálja HPV-asszociált daganatok esetén [60], míg jelenleg is folyik melanómás betegek körében a neoantigéneket kódoló RNS-vakcina és az ICI-k kombinációjának vizsgálata.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az immunonkológiai kezelési lehetőségek tárháza napról napra bővül. A leggyakrabban alkalmazott ICI-terápiák mellett a citokinekkal végzett kiegészítő kezelések számítanak elterjedt modalitásnak. Az adoptív sejtes terápiák alapos felkészültségű laboratóriumi háttérrel igényelnek, amelyben a mai napig nem dőlt el, hogy az akadémiai/kórházi és a gyógyszergyári szektor milyen arányban lesz jelen. A rákellenes vakcinák fejlesztésének előfeltétele a molekuláris patológiai diagnosztika és a megfelelő bioinformatikai háttér széles körű elérhetősége. Jelen pillanatban úgy tűnik, szinte kimeríthetetlen lehetőségek nyílnak a jövőben az egyes immunonkológiai modalitások egymással és az egyéb onkológiai kezelésekkal való kombinálásában. Ez a személyre szabott kezeléseket lehetővé teszi a bővülése mellett komoly adaptivitást igényel a klinikai vizsgálatok tervezőitől és kivitelezőitől is.

IRODALOM

1. Ahmed S, Rai KR. Interferon in the treatment of hairy-cell leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 16:69–81, 2003
2. Frigaut MJ, Dietrich J, Martinez-Lage M, et al. Tisagenlecleucel CAR T-cell therapy in secondary CNS lymphoma. *Blood* 134:860–866, 2019
3. Sinha N, Sinha S, Valero C, et al. Immune determinants of the association between tumor mutational burden and immunotherapy response across cancer types. *Cancer Res* 82:2076–2083, 2022
4. Pollari M, Brück O, Pellinen T, et al. PD-L1+ tumor-associated macrophages and PD-1+ tumor-infiltrating lymphocytes predict survival in primary testicular lymphoma. *Haematologica* 103:1908–1914, 2018
5. Pu Y, Ji Q. Tumor-associated macrophages regulate PD-1/PD-L1 immunosuppression. *Front Immunol* 13:874589, 2022
6. Verdon DJ, Jenkins MR. Identification and targeting of mutant peptide neoantigens in cancer immunotherapy. *Cancers (Basel)* 13:4245, 2021
7. June CH, Riddell SR, Schumacher TN. Adoptive cellular therapy: a race to the finish line. *Sci Transl Med* 7:280ps7, 2015
8. Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: mechanism, combinations, and clinical outcome. *Front Pharmacol* 8:561, 2017
9. Shen X, Zhao B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis. *BMJ* 362:k3529, 2018
10. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 348:124–128, 2015
11. Mezzadra R, Sun C, Jae LT, et al. Identification of CMTM6 and CMTM4 as PD-L1 protein regulators. *Nature* 549:106–110, 2017
12. Chan LC, Li CW, Xia W, et al. IL-6/JAK1 pathway drives PD-L1 Y112 phosphorylation to promote cancer immune evasion. *J Clin Invest* 129:3324–3338, 2019
13. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357:409–413, 2017
14. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 383:2207–2218, 2020
15. Fan A, Wang B, Wang X, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: current achievements and future perspective. *Int J Biol Sci* 17:3837–3849, 2021
16. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med* 386:2363–2376, 2022
17. Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med* 26:566–576, 2020
18. Crisafulli G, Sartore-Bianchi A, Lazzari L, et al. Temozolomide treatment alters mismatch repair and boosts mutational burden in tumor and blood of colorectal cancer patients. *Cancer Discov* 12:1656–1675, 2022
19. 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
20. Lin AY, Schnitter JM, Gordon LI. Immune checkpoint blockade for the treatment of Hodgkin lymphoma. *Immunotargets Ther* 11:1–10, 2022
21. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 387:217–226, 2022
22. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol* 37:537–546, 2019
23. Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, et al. Updated overall survival analysis from IMpower110: atezolizumab versus platinum-based chemotherapy in treatment-naïve programmed death-ligand 1-selected NSCLC. *J Thorac Oncol* 16:1872–1882, 2021
24. Ngiu SF, von Scheidt B, Akiba H, et al. Anti-TIM3 antibody promotes T cell IFN- γ -mediated antitumor immunity and suppresses established tumors. *Cancer Res* 71:3540–3551, 2011
25. Curigliano G, Gelderblom H, Mach N, et al. Phase I/II clinical trial of sapatolimab, an anti-TIM-3 antibody, alone and in combination with spartalizumab, an anti-PD-1 antibody, in advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 27:3620–3629, 2021
26. Zhao L, Cheng S, Fan L, et al. TIM-3: An update on immunotherapy. *Int Immunopharmacol* 99:107933, 2021
27. Maruhashi T, Sugiura D, Okazaki IM, et al. LAG-3: from molecular functions to clinical applications. *J Immunother Cancer* 8:e001014, 2020
28. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med* 386:24–34, 2022
29. Logtenberg MEW, Jansen JHM, Raaben M, et al. Glutaminyl cyclase is an enzymatic modifier of the CD47-SIRP α axis and a target for cancer immunotherapy. *Nat Med* 25:612–619, 2019
30. Advani R, Flinn I, Popplewell L, et al. CD47 blockade by Hu5F9-G4 and rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 379:1711–1721, 2018
31. Deng J, Zhao S, Zhang X, et al. OX40 (CD134) and OX40 ligand, important immune checkpoints in cancer. *Onco Targets Ther* 12:7347–7353, 2019
32. Duhon R, Ballesteros-Merino C, Frye AK, et al. Neoadjuvant anti-OX40 (MEDI6469) therapy in patients with head and neck squamous cell carcinoma activates and expands antigen-specific tumor-infiltrating T cells. *Nat Commun* 12:1047, 2021
33. Hamid O, Chiappori AA, Thompson JA, et al. First-in-human study of an OX40 (ivuxolimab) and 4-1BB (lutumilumab) agonistic antibody combination in patients with advanced solid tumors. *J Immunother Cancer* 10:e005471, 2022
34. Rosenberg SA, Sportès C, Ahmadzadeh M, et al. IL-7 administration to humans leads to expansion of CD8+ and CD4+ cells but a relative decrease of CD4+ T-regulatory cells. *J Immunother* 29:313–319, 2006
35. Bulgarelli J, Piccinini C, Petracci E, et al. Radiotherapy and high-dose interleukin-2: Clinical and immunological results of a proof of principle study in metastatic melanoma and renal cell carcinoma. *Front Immunol* 12:778459, 2021
36. Feng L, Qi Q, Wang P, et al. Serum levels of IL-6, IL-8, and IL-10 are indicators of prognosis in pancreatic cancer. *J Int Med Res* 46:5228–5236, 2018
37. Pachynski RK, Morishima C, Szmulewitz R, et al. IL-7 expands lymphocyte populations and enhances immune responses to sipuleucel-T in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Immunother Cancer* 9, 2021
38. Lian B, Si L, Chi ZH, et al. Toripalimab (anti-PD-1) versus high-dose interferon- α 2b as adjuvant therapy in resected mucosal melanoma: a phase II randomized trial. *Ann Oncol* 33:1061–1070, 2022
39. Foltz JA, Hess BT, Bachanova V, et al. Phase I trial of N-803, an IL15 receptor agonist, with rituximab in patients with indolent non-Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res* 27:3339–3350, 2021
40. Nguyen LT, Saibil SD, Sotov V, et al. Phase II clinical trial of adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma with autologous tumor-infiltrating lymphocytes and low-dose interleukin-2. *Cancer Immunol Immunother* 68:773–785, 2019
41. Hinrichs CS, Rosenberg SA. Exploiting the curative potential of adoptive T-cell therapy for cancer. *Immunol Rev* 257:56–71, 2014
42. Linette GP, Carreno BM. Tumor-infiltrating lymphocytes in the checkpoint inhibitor era. *Curr Hematol Malig Rep* 14:286–291, 2019
43. Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol* 17:807–821, 2020
44. van den Berg JH, Heemskerck B, van Rooij N, et al. Tumor infiltrating lymphocytes (TIL) therapy in metastatic melanoma: boosting of neoantigen-specific T cell reactivity and long-term follow-up. *J Immunother Cancer* 8:e000848, 2020
45. Pflügler S, Svinka J, Scharf I, et al. IDO1+ Paneth cells promote immune escape of colorectal cancer. *Commun Biol* 3:252, 2020
46. Rohaan MW, Borch TH, van den Berg JH, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte therapy or ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 387:2113–2125, 2022
47. Creelan BC, Wang C, Teer JK, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte treatment for anti-PD-1-resistant metastatic lung cancer: a phase 1 trial. *Nat Med* 27:1410–1418, 2021
48. Kverneland AH, Pedersen M, Wulff Westergaard MC, et al. Adoptive cell therapy in combination with checkpoint inhibitors in ovarian cancer. *Oncotarget* 11:2092–2105, 2020
49. Borch TH, Andersen R, Ellebaek E, et al. Future role for adoptive T-cell therapy in checkpoint inhibitor-resistant metastatic melanoma. *J Immunother Cancer* 8:000668, 2020
50. Rajee N, Berdeja J, Lin Y, et al. Anti-BCMA CAR T-cell therapy bb2121 in relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 380:1726–1737, 2019
51. Hu Y, Zhou Y, Zhang M, et al. CRISPR/Cas9-engineered universal CD19/CD22 dual-targeted CAR-T cell therapy for relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res* 27:2764–2772, 2021
52. Adusumilli PS, Zauderer MG, Rivière I, et al. A phase I trial of regional mesothelin-targeted CAR-T-cell therapy in patients with malignant pleural disease, in combination with the anti-PD-1 agent pembrolizumab. *Cancer Discov* 11:2748–2763, 2021
53. Qi C, Gong J, Li J, et al. Claudin18.2-specific CAR T cells in gastrointestinal cancers: phase 1 trial interim results. *Nat Med* 28:1189–1198, 2022
54. Narayan V, Barber-Rotenberg JS, Jung IY, et al. PSMA-targeting TGF β -insensitive armored CAR T cells in metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 1 trial. *Nat Med* 28:724–734, 2022
55. Handy CE, Antonarakis ES. Sipuleucel-T for the treatment of prostate cancer: novel insights and future directions. *Future Oncol* 14:907–917, 2018
56. Mutant KRAS-Targeted Long Peptide Vaccine for Patients at High Risk of Developing Pancreatic Cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05013216>
57. Brun JL, Rajaonarison J, Nocart N, et al. Targeted immunotherapy of high-grade cervical intra-epithelial neoplasia: Expectations from clinical trials. *Mol Clin Oncol* 8:227–235, 2018
58. Roudko V, Bozkus CC, Orfanelli T, et al. Shared immunogenic poly-epitope frameshift mutations in microsatellite unstable tumors. *Cell* 183:1634–1649, 2020
59. Leoni G, D'Alise AM, Cotugno G, et al. A genetic vaccine encoding shared cancer neoantigens to treat tumors with microsatellite instability. *Cancer Res* 80:3972–3982, 2020
60. Massarelli E, William W, Johnson F, et al. Combining immune checkpoint blockade and tumor-specific vaccine for patients with incurable human papillomavirus 16-related cancer: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 5:67–73, 2019