

Az immunosurveillance és az immunszerkesztés szerepe örökletes daganatos hajlamokban

HORTI-ORAVECZ KLAUDIA^{1,2,3}, KELEMEN ISTVÁN^{1,2,3}, GROLMUSZ VINCE KORNÉL^{1,4,5,6}

Országos Onkológiai Intézet, ¹Molekuláris Genetikai Osztály, ²Onkológiai Biobank Központ; ³Semmelweis Egyetem, Doktori Iskola; ⁴Országos Onkológiai Intézet, Nemzeti Tumorbíológiai Laboratórium, ⁵HUN-REN-SE, Örökletes Daganatok Kutatócsoport, ⁶Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

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

Közlésre érkezett:

2024. szeptember 19.

Elfogadva:

2024. november 18.

Az immunosurveillance az immunrendszer azon képessége, melynek révén a kialakulóban lévő daganatokat felismeri és eliminálja. A később leírt immunszerkesztés koncepciója a tumor-immun interakciók aktuális állapota alapján három állapotot különböztet meg. Az első, eliminációs lépés során – mely lényegében a sikeres immunosurveillance-nek felel meg – az immunrendszer sikeresen eradikálja az immunogén preneoplasztikus elváltozásokat. A második, egyensúlyi lépés esetében a daganatok elkezdnek kialakítani immunelkerülési mechanizmusokat. Ezen mechanizmusok sikeressége esetén, az úgynevezett szökés fázisában kibillen ez a dinamikus egyensúlyi állapot a daganat továbbfejlődését segítve. Az örökletes daganatos hajlamok gén- és szervspecifikus módon emelik az egész életre vonatkoztatott rákriszót. A leggyakrabban előforduló öröklődő daganatos hajlamok, a Lynch-szindróma és az örökletes emlő- és petefészekrák szindróma esetében az elmúlt évek során a daganatmegelőző állapotok megfigyelése mellett elkezdtek vizsgálni a preszimptomás daganatellenes immunitást is. Jelen közleményünkben az ezzel kapcsolatos eredményeket foglaljuk össze. *Magy Onkol* 69:25–33, 2025

Kulcsszavak: immunosurveillance, immunszerkesztés, Lynch-szindróma, örökletes emlő- és petefészekrák szindróma

Immunosurveillance is the ability of the immune system to detect preneoplastic lesions as well as primary tumors. Immunoediting, on the other hand, includes all tumor-immune interactions and can be subdivided into three steps according to the outcome. During elimination, which can correspond to immunosurveillance, the immune system is able to eradicate immunogenic preneoplastic lesions or tumors. During the second step, the so-called equilibrium, tumors start to leverage mechanisms for immune evasion, however their growth is still controlled by the immune system. The ability of cancers to master their immune evasion efforts leads to the third step, called escape, when tumors are no longer successfully controlled by anti-tumor immunity. Hereditary cancer predisposition syndromes elevate cancer risk in a gene- and organ-specific manner. Lately, new results were uncovered regarding carcinogenic steps and pre-cancer immunity in the case of Lynch syndrome and hereditary breast and ovarian cancer syndrome, the two most frequently diagnosed cancer predisposition syndromes. Our current review aims to summarize these novel results.

*Horti-Oravec K, Kelemen I, Grolmusz VK. The role of immunosurveillance and immunoediting in hereditary cancer predisposition syndromes. *Magy Onkol* 69:25–33, 2025*

Keywords: immunosurveillance, immunoediting, immunophenotyping, Lynch syndrome, hereditary breast and ovarian cancer syndrome

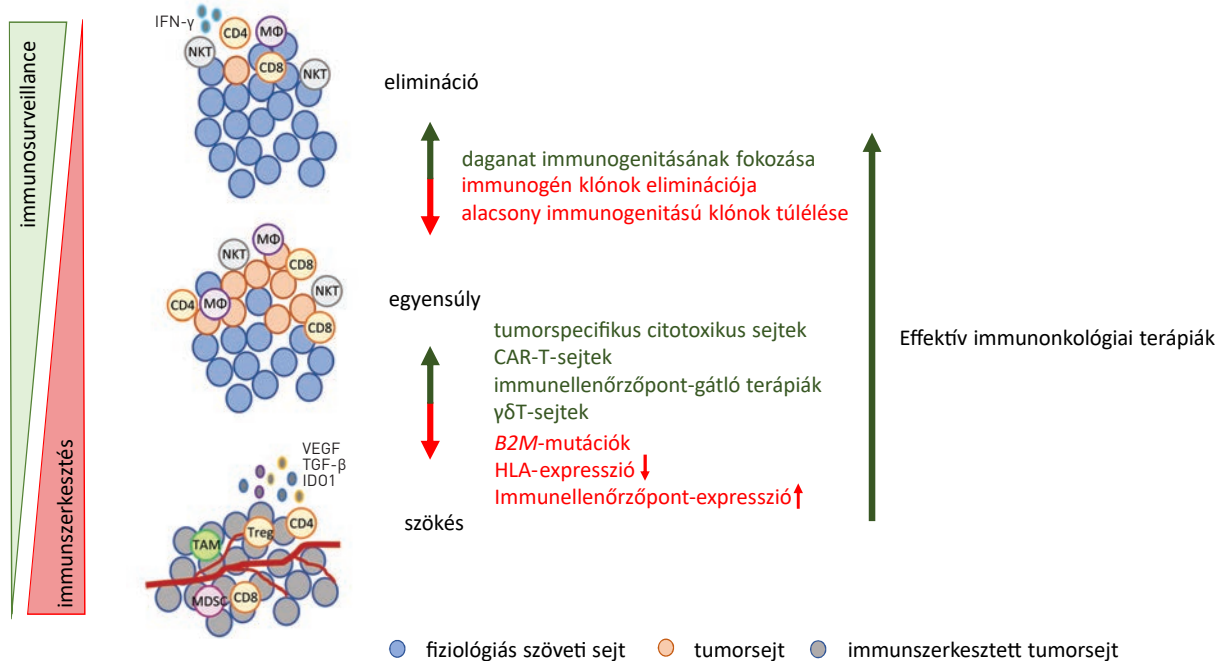
BEVEZETÉS

A daganatellenes immunitás iránti, utóbbi években tapasztalható kiemelkedő érdeklődést az immunonkológiai kezelések klinikai sikeressége vezette (1). A daganatellenes immunitás és annak dinamikusan változó effektivitása végigkíséri és befolyásolja a daganatok kialakulását, fejlődését, az áttétképzés mechanizmusait és a terápiás modalitásokra adott válaszokat is. Paul Ehrlich 1909-ben megfogalmazott eredeti elképzelését (2), mely szerint az immunrendszer képes felismerni és eliminálni a malignus transzformáción átesett sejteket, Burnet és Thomas a XX. század második felében immunosurveillance elméletükben fejlesztették tovább (3, 4), melynek részjelenségei az immunrendszer daganat-elimináló hatású folyamatai. Feltételezésüket segítette az a klinikai észrevétel, hogy hosszú távú immunosuppresszív kezelésben részesülő transzplantált betegek esetében megnőtt a daganatok előfordulási gyakorisága (4). Későbbi vizsgálatok megállapították, hogy az immunosurveillance folyamatában kiemelt jelentőséggel bírnak azok a citotoxikus T-sejtek, természetes ölüsejtek (NK-sejtek) és makrofágok, melyek felismerik és eltávolítják a premalignus és malignus sejteket (5).

A malignus transzformáción áteső sejtek és az ellenük fellépő immunsejtek közötti dinamikusan változó kapcsolat a daganatsejtek és az immunsejtek fenotípusának befo-

lyásolásán keresztül a daganatok fejlődésében és biológiai viselkedésében kiemelkedő fontosságú. A daganatsejtek és immunsejtek ezen mechanizmusainak összességét, melyek a daganatok immunológiai evolúcióját befolyásolják, immunológiai szerkesztésnek (továbbiakban immunszerkesztés, angolul: cancer immunoediting) nevezzük (1. ábra).

A daganatok immunszerkesztésének elméletét Robert Schreiber és munkacsoportja írta le először 2002-ben (6, 7). Elméletük szerint az immunszerkesztés folyamata három fázisból áll. Első lépésben, az elimináció során az immunogén premalignus és malignus sejtek specifikus elpusztítása eredményeképpen visszaállhat az optimális szöveti homeosztázis. Ennek során a veszélytelt immunrendszer sejtjei felismerik a kialakuló daganat jelenlétét. A szöveti gyulladás mediátorai a daganat helyére toborozzák az NK-sejteket, a makrofágokat, a T- és a dendritikus sejteket (8). A dendritikus sejtek antigénprezentáló képességük révén mutatják be a tumorantigéneket, mellyel hozzájárulnak az adaptív immunválasz elindításához. Az NK-sejtek előzetes érzékelés nélkül ismerik fel a tumorsejteket, azonnali válaszreakciót indukálva. Az M1 makrofágok gyulladásos citokinek termelésével és tumorelles fagocita hatással távolítják el a tumorsejteket. A citokintermelés által indukált IFN- γ és IL-12 citotoxikus mechanizmusok révén járulnak hozzá az eliminációhoz (8). Az aktivált citotoxikus CD8+ T-sejtek a tumor-



1. ÁBRA. A daganatok immunszerkesztésének és az immunosurveillance jelenségének kapcsolata (7, 25 alapján) [B2M: béta-2-mikrogubulin, HLA: humán leukocita antigén, CAR: kiméra antigénreceptor, MΦ: makrofág, NKT: természetes ölüsejt, IFN- γ : interferon-gamma, Treg: regulátor T-sejt, TAM: tumorasszociált makrofág, MDSC: mieloid eredetű szuppresszor sejt, VEGF: vaszkuláris endoteliális növekedési faktor, TGF- β : transzformáló növekedési faktor béta, IDO1: indolamin-2,3-dioxigenáz 1]

sejtek felszínén bemutatott tumorantigéneket detektálva perforin- és granzimmolekulák kibocsátásával pusztítják el a daganatsejteket (8). A sikeres immunosurveillance mechanizmusai lényegében megfelelnek az immunszerkesztés első, eliminációs fázisának. Dinamikus egyensúlyi állapot állhat fel az immunszerkesztés második fázisában, aminek során az immunrendszer nem képes teljesen elpusztítani a daganatot, de effektív antitumor immunitás segítségével megfelelő tumorkontrollt biztosíthat. Ennek során megkezdődik a daganatok összetételének tényleges immunológiai szerkesztése. Az immunogén tumorklóнок eliminációja mellett (9) evolúciós folyamatokkal kiválasztódnak azon tumorklóнок, melyek ellen kevésbé hatékony az antitumor immunitás. Ezt a kiválasztódást nemcsak a tumorklóнок genetikai állományának korábban kialakult különbözősége határozza meg, hanem kulcsfontosságúak a tumorsejtekre jellemző plaszticitás során formálódó fenotípusos és genetikai különbözőségek.

A sikeres immunelkerülés mechanizmusai közül, klinikai konzekvenciái miatt, kiemelkedően fontos a különböző immunellenőrzőpont-molekulák megemelkedett expressziója (10, 11). A klinikai vizsgálatok leginkább tanulmányozott célpontjai a citotoxikus T-limfocita asszociált antigén 4 (CTLA-4) és a programozott sejthalál-1 (PD-1)/programozott sejthalál-ligandum 1 (PD-L1) immunellenőrzőpont-molekulák (12, 13), melyek elleni monoklonális antitestek számos előrehaladott daganat esetén biztosítottak kiemelkedő klinikai választ (1, 14). Emellett megfigyelték magas tumormutációs terheltségű (tumor mutation burden, TMB) és ennek következtében neoantigén-gazdag daganatok esetén, hogy a neoantigén-prezentáció károsodása is sikeres immunelkerüléshez vezethet (15). A neoantigének felismerésének elengedhetetlen feltétele a tumorsejteken lévő I-es osztályú humán leukocita antigén (HLA) molekulák által történő bemutatás. A HLA-komplex kialakításában a HLA-allélek mellett a *B2M* gén által kódolt B2-mikroglobulin vesz részt (16). A *B2M* szomatikus patogén variánsai hozzájárulnak az immunellenőrzőpont-gátló terápiák (ICI-k) elleni rezisztencia kialakulásához melanómában (17). Magas TMB-vel jellemezhető mismatch repair deficiens (dMMR) daganatokban szintén kiemelkedően fontos a neoantigének optimális immunológiai prezentációja. Ezen daganatokban gyakoriak a *B2M* exonikus mikroszatellita régióinak mutációi, Liu és munkatársai tanulmánya szerint endometriumkarcinómák esetében 13,6%, gyomorrákok esetében 23,9%, de vastagbél-daganatok esetében ez elérheti az 57,5%-ot is (18). Meglepő módon ugyanakkor, két független tanulmány is azt találta, hogy *B2M*-mutációk esetén is hatásos lehet az ICI-terápia, melynek sikerességében az aspecifikus aktivációjú γT-sejtek effektor funkcióinak és a lokális CD4+ T-sejteknek kiemelt jelentőségük van (19, 20). Az immunelkerülés és így a daganatok immunszerkesztésének harmadik gyakori példája a HLA-expresszió csökkenése, amelynek hátterében gyakran a heterozigotáság elvesztése (loss of heterozygosity, LOH) áll. Humán tüdőráksejtvonalak komparatív genomikus hibridizá-

ciós (array-CGH) vizsgálatával azt találták, hogy az LOH a I. típusú HLA gének (HLA-I) teljes vagy részleges deléciójával a HLA-I-eltváltozások fő mechanizmusa, ami a terápiás választ is nagymértékben befolyásolhatja (21). Egy másik vizsgálatban ezzel a mechanizmussal összhangban kimutatták, hogy cervikális intraepiteliális neopláziában (CIN), előrehaladott CIN stádiumokban gyakoribb a HLA-I-régiókat érintő LOH (22). Sikeres immunelkerülés vezet az immunszerkesztés harmadik, „szökés” fázisába. Ebben az esetben a dinamikus egyensúlyi állapot eltolódása az immunológiai kontrolltól megszabadulva a daganatok progressziójához vezet.

A XXI. század első éveiben történt leírásakor a daganatok immunszerkesztési folyamatának lépéseit egyirányú folyamatként jellemezték. Ez az utóbbi két évtizedben az immunonkológiai kezelések robbanásszerű fejlődése következtében – valódi dinamikus egyensúlyi rendszereknek megfelelően – kétirányúvá vált (1). A szervezet tumorelles immunitásának facilitálásával (pl. immunellenőrzőpont-gátló terápiák, rákvakcinák), mesterséges potencírozásával (pl. kiméra antigénreceptor T-sejtes terápiák) és a daganat immunogenitásának növelésével (19, 23, 24) számos daganattípusban sikerül akár lényegesen immunszerkesztett, szökési fázisban lévő daganatok esetében is kuratív gyógyszeres ellátást biztosítani. Tavaly megjelent közleményünkben részletesen foglalkoztunk a különböző immunonkológiai terápiás modalitások lehetőségeivel szolid daganatokban (1), ezt röviden az 1. táblázatban foglaljuk össze.

1. TÁBLÁZAT. Példák a különböző immunonkológiai terápiás modalitások alkalmazására [1 alapján]

Immunonkológiai terápiás csoport	Daganattípus
Immunellenőrzőpont-gátló terápiák	nem kissejtes tüdőrák, tripla-negatív emlőrák, dMMR daganatok (vastagbél-daganat, endometriumdaganat), melanóma
Rákvakcinák	metasztázis prosztatarák, hasnyálmirigyrák, dMMR daganatok (vizsgálatok folyamatban)
Tumorinfiltráló limfocita terápia	melanóma, nem kissejtes tüdőrák (vizsgálatok folyamatban)
CAR-T-sejtes terápia	multiplex mielóma, kasztrációrezisztens prosztatarák (vizsgálatok folyamatban)

A szisztémás és lokális immunosurveillance-nek kiemelkedő szerepe van örökletes daganatos hajlamokkal élők esetében. Ezekben a személyekben bizonyos szervek tekintetében génspecifikus módon emelkedett a rosszindulatú daganatok kialakulásának a rizikója, így bennük kiemelkedően fontos az optimális tumorelles immunitás biztosítása a daganatképződés megakadályozására és késleltetésére. A továbbiakban az örökletes rákrizikóval kapcsolatos immunosurveillance és immunszerkesztés eddig megismert

mechanizmusait mutatjuk be. Ezek közül részletesebben térünk ki a két leggyakoribb örökletes daganatos hajlamra, a Lynch-szindrómára és az örökletes emlő- és petefészekrák szindrómára.

A LYNCH-SZINDRÓMÁHOZ KAPCSOLÓDÓ IMMUNOSURVEILLANCE

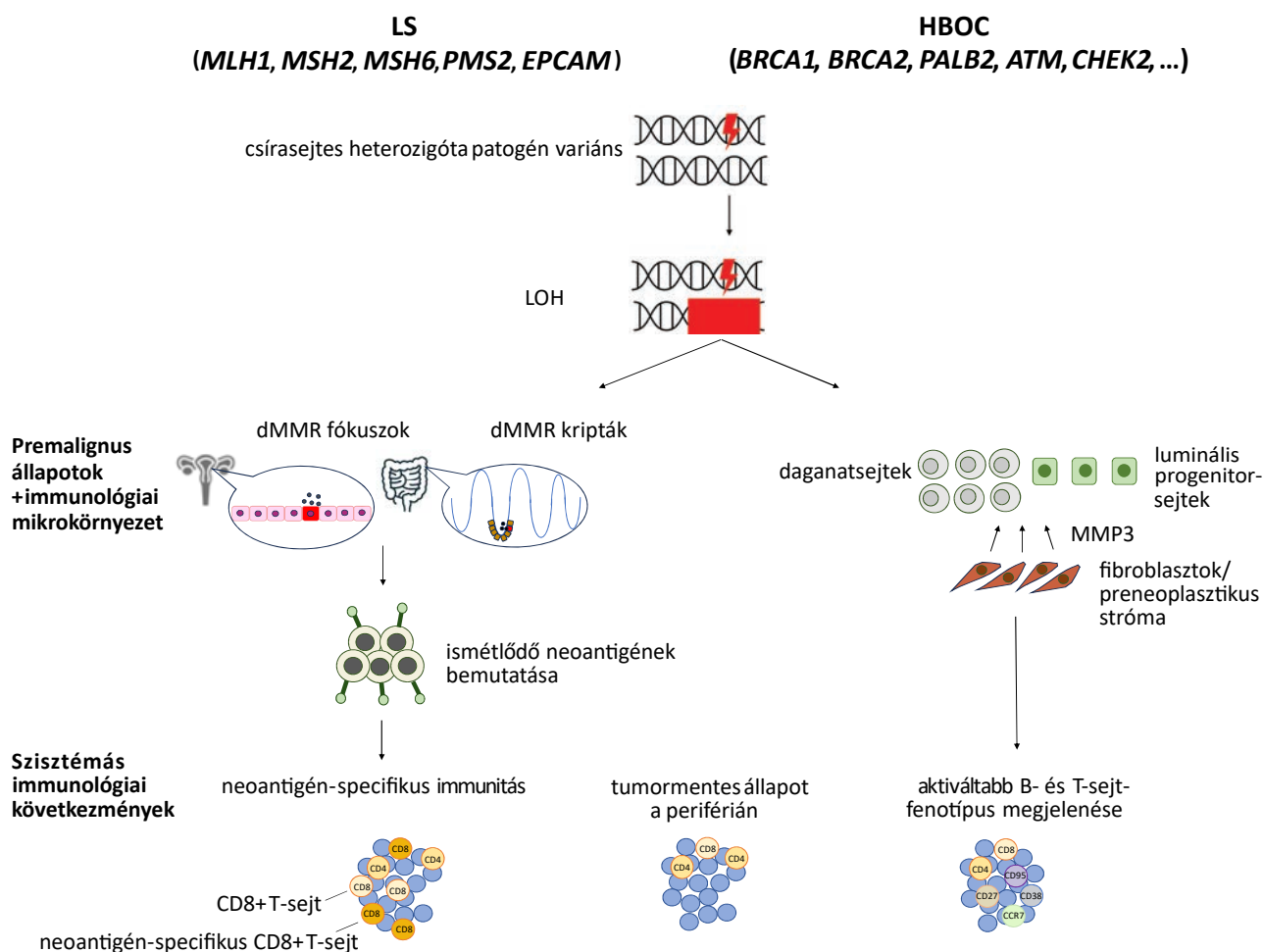
A Lynch-szindróma (LS) egy autoszomális dominánsan öröklődő daganatos hajlam, melynek hátterében a mismatch repair mechanizmus (MMR) kulcsenzimeit kódoló *MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6* gének csíravonalas patogén variánsai (PV) és az *EPCAM* gén 3' (terminális) részének csírasedes deléciói állnak [26]. Az LS előfordulása gyakori, prevalenciája 1:279 [26] és a gyomor-bél rendszer és a genitourinális traktus területén emelkedik a daganatok kialakulásának a rizikója, leggyakoribb manifesztációk a vastagbél- és endometriumdaganatok [26]. A MMR-deficiencia következményeként típusosan a néhány bázis hosszúságú repetitív szekvenciák (mikroszatelliták) a legjobban kitettek a mutációs mechanizmusnak. Ennek a mutációs mechanizmusnak régóta fennálló molekuláris patológiai vizsgálómódszere a mikroszatellita-instabilitás polimeráz láncreakció (PCR)-alapú vizsgálata, illetve az MMR fehérjék immunhisztokémiai analízise [27]. Knudson daganatképződéshez kapcsolódó kettős ütés elmélete alapján [28] az örökletes daganatos hajlamokban az első ütés a csírasedes öröklött patogén variáns, melyet – szomatikusan – az ép allél elvesztése követ. Ennek mechanizmusa változatos, előfordulnak pontmutációk, nagy genomi deléciók, melyek LOH-t eredményeznek az érintett genomi szakaszra, de leírtak epigenetikus mechanizmusokat is [29].

Az LS-asszociált daganatképződés lépéseit legjobban a vastagbélrák esetében tárták fel [30]. Ahadova és munkatársai kutatásai azon korábbi ismeretanyagra épültek, hogy LS-sel élő személyek ép vastagbélregióiban is megtalálhatók olyan dMMR vastagbélkripták [31, 32], melyek a Knudson szerinti második ütest elszorítva az első lépését jelentik a daganatképződésnek [30]. Ezek a vastagbélkripták még morfológiailag épek, ugyanakkor immunhisztokémiai vizsgálattal igazolható bennük az MMR-deficiencia. Ugyanakkor más tanulmányok megtartott MMR-státuszú adenómák jelenlétét is igazolták LS-sel élő személyekben [33]. Ezen eredmények alapján Ahadova és munkatársai az LS-asszociált kolorektális daganatképződés többféle útvonaltól egyesítő modellt alkottak, melyben az MMR-deficiencia és az adenómaképződés lépéseinek sorrendje különbözhet. Érdekes módon, egészséges, LS-sel élő nők endometriummintáinak szövettani feldolgozása is igazolta dMMR preneoplasztikus fókuszok jelenlétét (2. ábra). Wong és munkatársai tanulmánya a vizsgált 27, LS-sel élő nő 70%-ában igazolta non-neoplasztikus dMMR endometriummirigyek jelenlétét [34], míg Hegazy és munkatársai hasonló esetszámú LS-kohorszvizsgálata során 47%-ukban igazolta ezt a daganatmegelőző állapotot [35]. Ez utóbbi tanulmány

összevetette a dMMR fókuszok gyakoriságát a vastagbél- és az endometriumszövetekben, és azt találta, hogy ezek gyakoribbak az endometriumszövetekben [35].

Az egészséges, LS-sel élő személyekben felfedezett dMMR fókuszoknak kiemelt jelentősége lehet az immunosurveillance kialakításában. Bohaumilitzky és munkatársai egészséges, LS-sel élő személyek kolonoszkópiás vizsgálata során nyert biopátumok immunhisztokémiai analízisével vizsgálta a vastagbél-nyálkahártya immunológiai mikrokozonyát [36]. Egészséges, LS-sel élő személyek vastagbél-nyálkahártyája a CD3+, FOXP3+ és CD8+ T-sejtek szignifikánsan emelkedett infiltrációjával volt jellemezhető a sporadikusan előforduló mikroszatellita-instabil (MSI) és a mikroszatellita-stabil (MSS) kolorektális karcinómás betegek tumormentes nyálkahártyamintáihoz képest [36]. Emellett az egészséges LS-es populációban végzett prospektív vizsgálat pozitív korrelációt igazolt az egészséges nyálkahártya T-sejtes infiltrációja és a legközelebb kialakuló tumor detektálásáig eltelt idő között [36]. Ezek az eredmények igazolják, hogy egészséges, LS-sel élő személyekben a daganatmegelőző állapotokra potenciálisan reflektáló immunfenotípus van jelen. Ennek prognosztikus jelentősége igazolja ezen immunsejtek funkcionális jelentőségét az immunosurveillance folyamatában. Ezek az adatok hozzájárulhatnak a kolorektális karcinóma patogenezisének jobb megértéséhez, és potenciálisan új biomarkereket vagy terápiás célpontokat azonosíthatnak. Az immunrendszer különböző komponenseinek vizsgálata fontos lehet az LS-sel élők és a sporadikus kolorektális karcinómás betegek közötti különbségek feltárásában.

Egymástól független kutatócsoportok megerősítették, hogy dMMR daganatokban a kódoló mikroszatellita-régiókban, mint predilekciós pontokon kialakuló bizonyos mutációk ismételt fordulnak elő nemcsak egyazon személy különböző dMMR daganataiban, hanem egymástól független emberek dMMR daganataiban is [37–39]. Az ilyen, a translációs olvasási keret eltolódásával járó (frameshift) mutációk úgynevezett frameshift peptidek kialakulásához vezetnek, melyek – immunológiai bemutatásukat követően – neoantigénekként stimulálhatják a specifikus immunitás aktorait [38]. Ezeket a dMMR daganatokban gyakrabban előforduló neoantigéneket az angol elnevezés után (shared neoantigens) ismétlődő neoantigéneknek nevezzük, melyek már rák megelőző állapotokban is jelen vannak LS-sel élő személyekben [38]. Schwitalle és munkatársai már 2008-ban kimutatták, hogy tumormentes, LS-sel élő személyekben jelen van neoantigén-specifikus immunitás [40]. Munkájukban neoantigén-specifikus T-sejtek reaktivitását mutatták ki ebben a populációban, egyértelműen bizonyítva az aktív immunosurveillance jelenségét LS-ben. Enzyme-linked immunosorbent spot (ELISpot) analízissel igazolódott, hogy az egészséges mutációhordozók csoportjában az egészséges, LS-asszociált mutációt nem hordozó csoporthoz képest szignifikánsan megemelkedett a T-sejtek IFN- γ -termelése neoantigén adását követően [40].



2. ÁBRA. Az LS-hez és a HBOC-hez tartozó preneoplasztikus elváltozások és azok immunológiai asszociációi (LS: Lynch-szindróma, HBOC: örökletes emlő- és petefészekrák szindróma, LOH: heterozigótaság elvesztése, dMMR: mismatch repair deficiens, MMP3: 3-as típusú mátrix-metalloproteináz)

Immunológiai rizikócsökkentés lehetőségei Lynch-szindrómában

A dMMR daganatokban előforduló ismétlődő neoantigének és az LS-ben tapasztalt effektív szisztémás neoantigén-specifikus immunitás jelenléte az elmúlt évtizedekben felvetette ezen immunosurveillance mechanizmus specifikus vakcinával történő stimulálásának lehetőségét a daganatos rizikó csökkentése érdekében LS-ben [41]. Preklinikai vizsgálat során egy Msh2 kondicionális knockout LS egérmodellben (VCMsh2 egértörzs) kialakuló daganatokat megvizsgálva 4 olyan ismétlődő neoantigén igazolódott, mellyel való vakcináció C57BL/6 egerekben effektív immunaktivációt váltott ki mind a celluláris, mind a humorális immunitás szintjén. A kiválasztott neoantigén-vakcináció effektív tumorelles hatását az LS-egérmodellben (VCMsh2) megvizsgálva azt találták, hogy a vakcináció fokozta az immunválaszt, késleltette a tumornö-

vekedést és növelte a túlélést, különösen nemszteroid gyulladásgátló naproxennel kombinációban [41]. Humán klinikai vizsgálatok is elkezdődtek a neoantigén-vakcinációk hatásait vizsgálva. Egy holland munkacsoport dendritikussejt-alapú vakcina fázis I-es vizsgálatának előzetes eredményei alapján biztonságosnak és jól tolerálhatónak írja le a vakcinációt, de hosszú távú klinikai következmények nem ismertek [42]. Egy másik preventív fázis I/II vakcinakísérletben, mely 209 ismétlődően előforduló neoantigént tartalmazó oltásból áll, az előzetes eredmények a vakcina biztonságosságát, jó tolerálhatóságát és magas szintű adaptív immunológiai válaszokat mutatott ki a beoltott személyekben az első analízis során [43].

IMMUNSZERKESZTÉS dMMR DAGANATOKBAN

A dMMR daganatokban megfigyelhető ismétlődő neoantigének immunogénitáshoz elengedhetetlenül fontos azok

optimális prezentációja az I. osztályú HLA-molekulák által. Mint a bevezetésben említettük, a daganatok immunszerkesztésének mechanizmusai közé tartozik a daganat immunogenitásának csökkentése akár *B2M*-mutációkon keresztül. Ballhausen és munkatársai szisztematikus munkájukban a dMMR daganatokban kialakuló, mikroszatellitákat érintő mutációk genomiális lokalizációját és előfordulási gyakoriságait vizsgálta [39]. Eredményeik negatív korrelációt igazoltak a kódoló mikroszatellita-mutációk mennyisége és a megtartott, vad típusú *B2M* státusz között, igazolva azt az evolúciós nyomást, mely a potenciálisan immunogén mutációk megtartása ellen hat az immunszerkesztés folyamatában [39]. További analízisük során az egyik leggyakoribb I. osztályú HLA fehérje, a HLA-A*02:01 általi kötődés valószínűségét vizsgálták a kódoló, mikroszatellitákat érintő mutációk esetében. Vizsgálatuk mind dMMR kolorektális, mind endometriumkarcinómák esetében szignifikáns negatív korrelációt igazolt a neoantigének HLA-A*02:01-kötődése és a daganatokban tapasztalt előfordulási gyakoriságuk között HLA-A*02:01-pozitív betegekben, ugyanakkor ez az összefüggés nem igazolódott HLA-A*02:01-negatív betegek daganataiban [39]. Eredményeik új molekuláris immunszerkesztési mechanizmusokat igazoltak dMMR daganatokban, és ez alapján egy nemzetközi konzorcium keretében elkezdődött a HLA-genotípusok, mint potenciális betegségmódosító faktorok vizsgálata LS-ben [44].

A dMMR daganatok kifejezett immunogenitása alapján felmerült az a célkitűzés, amely megtartott MMR-rel jellemezhető daganatokban kívánja károsítani ezt a DNS-hibajavító mechanizmust, végső célként fokozva a daganat immunogenitását és visszafordítva az immunszerkesztés irányát. Bardelli professzor munkacsoportjának ARET-HUSA elnevezésű klinikai vizsgálata azon a korábbi megfigyelésen alapul, hogy a temozolomidkezelés MMR-deficiencia kialakulását okozza szomatikus *MSH6*-mutáció kialakításának következtében [45]. Ugyan a vizsgálatba bevont, temozolomiddal előkezelt, eredetileg MMR-proficiens kolorektális karcinómás betegek nagy részében sikerült kimutatni a iatrogén *MSH6*-mutáció megjelenését, a pembrolizumabkezelés csupán egy esetben eredményezett hosszú távú (>24 hónap) túlélést [23].

AZ ÖRÖKLETES EMLŐ- ÉS PETEFÉSZEKRÁK (HBOC) SZINDRÓMÁHOZ TARTOZÓ IMMUNOSURVEILLANCE

Az örökletes emlő- és petefészekrák (HBOC) szindróma egy autoszomális domináns öröklésmentet mutató daganatos hajlam, melynek hátterében leggyakrabban a *BRCA1* és a *BRCA2* gének csíravonalbeli patogén variánsai állnak [46]. Csírasejtes *BRCA1*-variánst hordozó nőkben az élethossziglani emlőrákkrizikó 55–65%, és nagyobb a valószínűsége tripla-negatív fenotípusú daganat kialakulásának, míg csírasejtes patogén *BRCA2*-variánst hordozó nők esetében az élethossziglani emlőrákkrizikó 45–55% és a kialakuló daganatokat gyakrabban jellemzi hormonérzékeny fenotípus

[47]. A petefészekrák kialakulásának kockázata a HBOC szindrómával élő nők körében változó, a *BRCA1* és *BRCA2* gének érintettsége esetén az egész életre vonatkoztatva 20–40% [48].

A Lynch-szindrómához viszonyítva, amelynek manifesztációiban az immunológiai elemek bőséges lokális infiltrációja régóta ismert és újabban az ICI-terápiák elterjedésével céltzoltan ki is használt, az örökletes emlő- és petefészekrák szindróma manifesztációi esetében jóval kisebb mind az immunológiai elemek infiltrációja, mind az ICI-terápiák klinikai hatékonysága. Első vonalban immunonkológiai terápiás alternatíva (pembrolizumab) csak tripla-negatív emlőrák esetében merül fel [49]. Ezzel egybefüggően a HBOC szindrómához tartozó immunosurveillance jelenségéről is jóval kevesebb ismeret látott napvilágot.

Preneoplasztikus sejtek és immunológiai elváltozások HBOC szindrómában

A HBOC szindrómához kapcsolódó daganatképződés első lépései kevésbé ismertek. Legtöbb ismeretünk az emlőrák kialakulásával kapcsolatban elérhető, csírasejtes patogén *BRCA1*-variánst hordozó nőkben. Lim és munkatársai az emlőszövet epiteliális szubpopulációinak prospektív áramlási citometriás vizsgálataival azt találták, hogy a *BRCA1*-aszociált daganatképződés kiindulási sejtjei a c-KIT-pozitív luminális progenitorsejtek [50]. Legutóbbi vizsgálatok alapján a hámproliferáció és a luminális progenitorsejtek megnövekedett differenciációja a preneoplasztikus stromális kompartmentumokkal együttműködve segítik a *BRCA1*-aszociált tumorgenezist [51]. Ennek az interakciónak a molekuláris alapja a preneoplasztikus állapothoz asszociálódó, fibroblasztok által termelt tumorigén faktorok, pl. mátrix metalloproteináz 3 (MMP3) fokozottabb mennyisége [51]. Goff és munkatársa összefoglaló közleményükben részletesen mutatják be a preneoplasztikus emlőszövetben detektálható immunsejteket [52].

A megnövekedett immunsejt-beszűrődés már egészséges emlőszövetben is igazolódott a csíravonalas patogén *BRCA1*- és *BRCA2*-variánst hordozó nők körében [53], ami felvetette azt a kérdést, hogy igazolható-e egy aktiváltabb perifériás immunfenotípus ebben a daganatos hajlamban? Kutatócsoportunk kollaborációs kutatómunka során multiparametrikus tömegcitometria segítségével vizsgálta a perifériás immunfenotípust egészséges, daganatos hajlammal nem rendelkező nők, ill. egészséges, csírasejtes patogén *BRCA1*- és *BRCA2*-variánssal élő nők és frissen felismert, hormonérzékeny és tripla-negatív daganatos nőbetegek csoportjaiban [54]. Vizsgálatunk három olyan immunsejt-szubpopulációt azonosított (egy IgD-CD27+CD95+ B-sejt- és két CD45RA-CCR7+CD38+ CD4+ T-sejt-alpopuláció), melyek nagyobb gyakorisággal fordultak elő mind egészséges, csírasejtes patogén *BRCA1*-variánst hordozó nők, mind frissen felismert tripla-negatív emlőrákos nők mintáiban [54]. Eredményeink felvetik annak lehetőségét,

hogy egészséges, csírasejtes patogén *BRCA1*-variánst hordozó nők perifériás immunsejtjei egy preneoplasztikus elváltozásokra reagáló aktivált immunválaszt jelezhetnek. A B-sejtek és a T-sejtek kulcsfontosságúak az adaptív immunválasz kialakításában. Az IgD-CD27+CD95+ B-sejt-alpopuláció memória-B-sejtekre utal, melyek az antitestek termelésében és a korábbi antigénnel való interakciót rögzítő memória kialakításában játszanak fontos szerepet. A CD45RA-CCR7+CD38+ CD4+ T-sejt-alpopuláció pedig valószínűleg központi memóriasejteknek (central memory) feleltethető meg, melyek gyorsan aktiválódnak és proliferálnak antigén jelenlétében, ezzel biztosítva a pontos és hatékony immunválaszt [54].

Csupán néhány publikáció vizsgálta a szomatikus *BRCA1*- és *BRCA2*-mutációk hatását az emlődaganatok immunológiai mikrokozonyterével és az immunonkológiai következményekkel kapcsolatban. Ruangapirom és munkatársai azt vizsgálták, hogy – LS-hez hasonlóan – csírasejtes patogén *BRCA1*-variánssal élő nők emlődaganataiban megtalálhatóak-e ismétlődően előforduló neoantigének, melyek akár rizikócsökkentő rákvakcinák alapját jelenthetnék. Három korábbi emlődaganatos kohorsz reanalízisével eredményeik ugyanakkor azt mutatták, hogy a leggyakrabban előforduló mutáció a *TP53* gén R175H mutációja, ami – különböző tanulmányokban – a *BRCA1*-deficiens daganatok 6,5%-, 11,5%-, 9,5%-ában fordult elő. Ezek az arányok lényegesen alatta maradnak az ismétlődő neoantigének dMMR daganatoknál észlelt gyakoriságának [55]. Samstein és munkatársainak eredményei azonban felvetették, hogy szomatikus *BRCA1*- és *BRCA2*-mutációk különbözőképpen befolyásolják a tumor immunológiai mikrokozonyterének összetételét. *Brca1*- és *Brca2*-null egérmódellenek végzett vizsgálataik eredményei azt igazolták, hogy *Brca2*-null egerek daganataiban gyakoribb bizonyos T-sejt-, NK-sejt-, dendritikussejt- és makrofágpulációk előfordulása, mely meghatározhatja az ICI-terápiákra adott válaszokat is [56]. Ezen eredményeik humán mintákból származó validálása megerősítheti ennek az észrevételnek a jelentőségét az immunszerkesztés részjelenségeiben.

IMMUNOLÓGIAI ASPEKTUSOK

EGYÉB ÖRÖKLŐDŐ DAGANATOS HAJLAMOK ESETÉN

Polimeráz-hibajavítással asszociált polipózis szindróma

Az angol elnevezés alapján (polymerase proofreading-associated polyposis) PPAP-nek rövidített ritka, magas penetranciájú, autoszomális domináns öröklődésmentet mutató daganatos hajlam hátterében a DNS-polimeráz δ -t és a DNS-polimeráz ϵ -t kódoló *POLD1* és *POLE* gének csírasejtes mutációi állnak, leggyakoribb manifesztációjuk a névadó vastagbél-polipózis és annak talaján nagyobb valószínűséggel kialakuló malignitás [57]. Ritkaságuk miatt a csírasejtes talajon kialakuló daganatok molekuláris profilja és immunológiai jellemzői kevésbé karakterizáltak, ugyanakkor ezen gének szomatikus mutációi jóval gyakrabban fordulnak elő

sporadikus vastagbél- és endometriumdaganatokban, ahol következményesen szerepük van a jelentősen megemelkedett tumormutációs terheltség és ICI-terápiákkal szembeni érzékenység kialakításában [58].

MSH3-asszociált polipózis

Az MMR DNS-hibajavító mechanizmus tagjának, az *MSH3* génnek biállélikus mutációi recesszív öröklésmentet mutató polipózishoz vezetnek [59]. Roppant ritka kórkép, a szakirodalomban hozzávetőlegesen 10 független családot írtak le; leggyakoribb manifesztációja az attenuált polipózis [59]. A kialakuló *MSH3*-deficiencia típusosan a tetranukleotid-ismétlődéseket tartalmazó lókuszon fokozza a mutációk kialakulását, a típusos mutációs profilt az angol elnevezés alapján (elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats) EMAST-nak rövidítik. Jelenleg kérdéses, hogy az EMAST talaján kialakuló neoantigének ismétlődően fordulnak-e elő a kórképpel élő független családokban? A kórkép ritkasága miatt továbbá nincs érdemi információ a biállélikus *MSH3*-mutációk talaján kialakuló daganatok immunogenitására, leendő kutatások remélhetőleg képesek lesznek részletesen jellemezni ezen daganatok mikrokozonyterét.

Konstitutív mismatch repair deficiencia (CMMRD)

A konstitutív MMR-deficiencia (CMMRD) egy ritka, már gyermekkorban manifesztálódó, autoszomális recesszív öröklődésmentetű daganatos hajlam, melynek hátterében leggyakrabban az *MSH6* és a *PMS2* gének biállélikus csírasejtes mutációi állnak. Míg ezekben a génekben tapasztalt heterozigóta patogén variánsok talaján felnőttkorban kialakuló daganatok korai felismerés esetén jó prognózisúak, CMMRD-ben már gyermekkorban gyakran manifesztálódnak dMMR hematológiai malignitások, agytumor, vastagbél-tumorok [60]. A CMMRD talaján gyermekkorban kialakuló daganatok gyakran rezisztenssé válnak a kemo- és sugárterápiás modalitásokra, ugyanakkor egy nemzetközi konzorcium eredményei igazolták az ICI-terápiák hatékonyságát. 38 rekurrens/progresszív daganatos beteg esetében többségük tartós objektív klinikai választ mutatott, a 3 éves túlélés 41,4%-nak igazolódott, ami ebben a ritka és rossz prognózisú betegségben javította a kilátásokat [61].

KÖVETKEZTETÉSEK

Az optimális szisztémás és szöveti immunosurveillance fontos szerepet játszik a daganatellenes immunitás kialakításában. Az örökletes daganatos hajlamokkal élő személyek esetében a gén- és szervspecifikus daganatrizikót lényegesen befolyásolhatja, hogy a lokális immunitás képes-e felismerni a preneoplasztikus daganatos állapotokat és képes-e eradikálni őket? LS esetében az elmúlt két évtized eredményei igazolták az LS-asszociált daganatokra jellemző neoantigénnel szembeni immunitást egészséges, LS-sel

élő személyekben is. A daganatmegelőző állapotban már jelen lévő specifikus tumorellenes immunitás potencirozása jelenleg több futó klinikai vizsgálat célja. Csírasejtes patogén *BRCA1*-variánsal élő nők esetében a luminális progenitorsejtek mellett a szöveti mikro környezet tumorigén mechanizmusai is részt vesznek az emlődaganat-képződés folyamataiban, és eredményeink felvetik az erre esetlegesen reagáló szisztémás immunológiai következményeket is. Az örökletes daganatos hajlammal élő személyekben ugyanakkor az immunosurveillance mechanizmusok to-

vábbi vizsgálata hozzásegíthet újabb mechanizmusok feltérképezéséhez, melyek a jövőben további rizikócsökkentő lehetőségek alapjául szolgálhatnak.

Anyagi támogatás: A publikáció megjelenését a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal (Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium: NLP-17, 2022-2.1.1-NL-2022-00010, NKFIH-138377), a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíja (BO/00141/21) és a Kulturális és Innovációs Minisztérium Új Nemzeti Kiválósági Ösztöndíja (ÚNKP-23-5-SE-16) támogatta.

IRODALOM

- Horti-Oravec K, Grolmusz KV: Az immunonkológiai kezelések bővülő lehetőségei. *Magy Onkol* 67:107-114, 2023
- Ehrlich P: *Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde: Ueber den jetzigen Stand der Karzinomforschung. Weekblad Jaargang Eerst helft* 5:273, 1909
- Burnet M: Cancer; a biological approach. I. The processes of control. *Br Med J* 1:779-786, 1957
- Thomas L: On immunosurveillance in human cancer. *Yale J Biol Med* 55:329-333, 1982
- Yang YL, Yang F, Huang ZQ, et al: T cells, NK cells, and tumor-associated macrophages in cancer immunotherapy and the current state of the art of drug delivery systems. *Front Immunol* 14:1199173, 2023
- Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD: The roles of IFN gamma in protection against tumor development and cancer immunoeediting. *Cytokine Growth Factor Rev* 13:95-109, 2002
- Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al: Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 3:991-998, 2002
- Kim R, Emi M, Tanabe K: Cancer immunoeediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology* 121:1-14, 2007
- Aoki H, Tsunoda M, Ogiwara H, et al: Clonal spreading of tumor-infiltrating T cells underlies the robust antitumor immune responses. *Cancer Immunol Res* 11:847-862, 2023
- Kitsou M, Ayiomamitis GD, Zaravinos A: High expression of immune checkpoints is associated with the TIL load, mutation rate and patient survival in colorectal cancer. *Int J Oncol* 57:237-248, 2020
- Guo Z, Zhang R, Yang AG, et al: Diversity of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Front Immunol* 14:1121285, 2023
- Ariyan CE, Brady MS, Siegelbaum RH, et al: Robust antitumor responses result from local chemotherapy and CTLA-4 blockade. *Cancer Immunol Res* 6:189-200, 2018
- Zhou J, Mahoney KM, Giobbie-Hurder A, et al: Soluble PD-L1 as a biomarker in malignant melanoma treated with checkpoint blockade. *Cancer Immunol Res* 5:480-492, 2017
- Willsmore ZN, Coumbe BGT, Crescioli S, et al: Combined anti-PD-1 and anti-CTLA-4 checkpoint blockade: Treatment of melanoma and immune mechanisms of action. *Eur J Immunol* 51:544-556, 2021
- Jiang T, Shi T, Zhang H, et al: Tumor neoantigens: from basic research to clinical applications. *J Hematol Oncol* 12:93, 2019
- Jurtz V, Paul S, Andreatta M, et al: NetMHCpan-4.0: improved peptide-MHC class I interaction predictions integrating eluted ligand and peptide binding affinity data. *J Immunol* 199:3360-3368, 2017
- Wang C, Wang Z, Yao T, et al: The immune-related role of beta-2-microglobulin in melanoma. *Front Oncol* 12:944722, 2022
- Liu F, Zhong F, Wu H, et al: Prevalence and associations of beta2-microglobulin mutations in MSI-H/dMMR cancers. *Oncologist* 28:e136-144, 2023
- Germano G, Lu S, Rospo G, et al: CD4 T cell-dependent rejection of beta-2 microglobulin null mismatch repair-deficient tumors. *Cancer Discov* 11:1844-1859, 2021
- de Vries NL, van de Haar J, Veninga V, et al: $\gamma\delta$ T cells are effectors of immunotherapy in cancers with HLA class I defects. *Nature* 613:743-750, 2023
- Perea F, Sánchez-Palencia A, Gómez-Morales M, et al: HLA class I loss and PD-L1 expression in lung cancer: impact on T-cell infiltration and immune escape. *Oncotarget* 9:4120-4133, 2018
- Kawase K, Taguchi A, Ishizaka A, et al: Allelic loss of HLA class I facilitates evasion from immune surveillance in cervical intraepithelial neoplasia. *HLA* 103:e15509, 2024
- 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
- Germano G, Lamba S, Rospo G, et al: Inactivation of DNA repair triggers neoantigen generation and impairs tumour growth. *Nature* 552:116-120, 2017
- Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD: The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoeediting. *Immunity* 21:137-148, 2004
- Abu-Ghazaleh N, Kaushik V, Gorelik A, et al: Worldwide prevalence of Lynch syndrome in patients with colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Genet Med* 24:971-985, 2022
- Dedeurwaerdere F, Claes KB, Van Dorpe J, et al: Comparison of microsatellite instability detection by immunohistochemistry and molecular techniques in colorectal and endometrial cancer. *Sci Rep* 11:12880, 2021
- Knudson AG: Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 68:820-823, 1971
- Luzi E, Marini F, Giusti F, et al: The negative feedback-loop between the oncomir Mir-24-1 and menin modulates the Men1 tumorigenesis by mimicking the "Knudson's second hit". *PLoS One* 7:e39767, 2012
- Ahadova A, Gallon R, Gebert J, et al: Three molecular pathways model colorectal carcinogenesis in Lynch syndrome. *Int J Cancer* 143:139-150, 2018
- Shia J, Stadler ZK, Weiser MR, et al: Mismatch repair deficient-crypts in non-neoplastic colonic mucosa in Lynch syndrome: insights from an illustrative case. *Fam Cancer* 14:61-68, 2015
- Kloor M, Huth C, Voigt AY, et al: Prevalence of mismatch repair-deficient crypt foci in Lynch syndrome: a pathological study. *Lancet Oncol* 13:598-606, 2012
- De Jong AE, Morreau H, Van Puijnenbroek M, et al: The role of mismatch repair gene defects in the development of adenomas in patients with HNPCC. *Gastroenterology* 126:42-48, 2004
- Wong S, Hui P, Buza N: Frequent loss of mutation-specific mismatch repair protein expression in nonneoplastic endometrium of Lynch syndrome patients. *Mod Pathol* 33:1172-1181, 2020
- Hegazy S, Brand RE, Dudley B, et al: DNA mismatch repair-deficient non-neoplastic endometrial glands are common in Lynch syndrome patients and are present at a higher density than in the colon. *Histopathology* 79:573-583, 2021
- Bohauilitzky L, Kluck K, Hüneburg R, et al: The different immune profiles of normal colonic mucosa in cancer-free Lynch syndrome carriers and Lynch syndrome colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 162:907-919, 2022
- Roudko V, Bozkus CC, Orfanelli T, et al: Shared immunogenic poly-epitope frameshift mutations in microsatellite unstable tumors. *Cell* 183:1634-1649, 2020
- Bolívar AM, Duzagac F, Deng N, et al: Genomic landscape of Lynch syndrome colorectal neoplasia identifies shared mutated neoantigens for immunoprevention. *Gastroenterology* 166:787-801, 2024

39. Ballhausen A, Przybilla MJ, Jendrusch M, et al: The shared frameshift mutation landscape of microsatellite-unstable cancers suggests immunoediting during tumor evolution. *Nat Commun* 11:4740, 2020
40. Schwitalle Y, Kloor M, Eiermann S, et al: Immune response against frameshift-induced neopeptides in HNPCC patients and healthy HNPCC mutation carriers. *Gastroenterology* 134:988-997, 2008
41. Roudko V, Cimen Bozkus C, Greenbaum B, et al: Lynch syndrome and MSI-H cancers: from mechanisms to "off-the-shelf" cancer vaccines. *Front Immunol* 12:757804, 2021
42. Westdorp H, Gorris MAJ, Boudewijns S, et al: Preventive dendritic cell vaccination in healthy Lynch syndrome mutation carriers. *Ann Oncol* 27:vi362, 2016
43. Michael JO, Joan M, Paul E, et al: Results of phase I-II bridging study for Nons-209, a neoantigen cancer immunotherapy, in combination with pembrolizumab as first line treatment in patients with advanced dMMR/MSI-h colorectal cancer. *JCO* 41(16_suppl):e14665, 2023
44. Ahadova A, Witt J, Haupt S, et al: Is HLA type a possible cancer risk modifier in Lynch syndrome? *Int J Cancer* 152:2024-2031, 2023
45. Hunter C, Smith R, Cahill DP, et al: A hypermutation phenotype and somatic MSH6 mutations in recurrent human malignant gliomas after alkylator chemotherapy. *Cancer Res* 66:3987-3991, 2006
46. Petrucelli N, Daly MB, Pal T: BRCA1- and BRCA2-associated hereditary breast and ovarian cancer. In: *GeneReviews*®, ed. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al. University of Washington, Seattle, 1993
47. Godet I, Gilkes DM: BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integr Cancer Sci Therap* 4:10.15761/ICST.1000228, 2017
48. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer* 28:1167-1180, 2021
49. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al: Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 382:810-821, 2020
50. Lim E, Vaillant F, Wu D, et al: Aberrant luminal progenitors as the candidate target population for basal tumor development in BRCA1 mutation carriers. *Nat Med* 15:907-913, 2009
51. Nee K, Ma D, Nguyen QH, et al: Preneoplastic stromal cells promote BRCA1-mediated breast tumorigenesis. *Nat Genet* 55:595-606, 2023
52. Goff SL, Danforth DN: The role of immune cells in breast tissue and immunotherapy for the treatment of breast cancer. *Clin Breast Cancer* 21:e63-e73, 2021
53. Ogony J, Hoskin TL, Stallings-Mann M, et al: Immune cells are increased in normal breast tissues of BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat* 197:277-285, 2023
54. Balog JÁ, Horti-Oravec K, Kövesdi D, et al: Peripheral immunophenotyping reveals lymphocyte stimulation in healthy women living with hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *iScience* 27:109882, 2024
55. Ruangapirom L, Sutivijit N, Teerapakpinyo C, et al: Identification of shared neoantigens in BRCA1-related breast cancer. *Vaccines (Basel)* 10:1597, 2022
56. Samstein RM, Krishna C, Ma X, et al: Mutations in BRCA1 and BRCA2 differentially affect the tumor microenvironment and response to checkpoint blockade immunotherapy. *Nat Cancer* 1:1188-1203, 2021
57. Church JM: Polymerase proofreading-associated polyposis: a new, dominantly inherited syndrome of hereditary colorectal cancer predisposition. *Dis Colon Rectum* 57:396-397, 2014
58. Ma X, Riaz N, Samstein RM, Lee M, et al: Functional landscapes of POLE and POLD1 mutations in checkpoint blockade-dependent antitumor immunity. *Nat Genet* 54:996-1012, 2022
59. Villy M-C, Masliah-Planchon J, Schnitzler A, et al: MSH3: a confirmed predisposing gene for adenomatous polyposis. *J Med Genet* 60:1198-1205, 2023
60. Wimmer K, Kratz CP, Vasen HFA, et al: Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium "care for CMMRD" (C4CMMRD). *J Med Genet* 51:355-365, 2014
61. Das A, Sudhaman S, Morgenstern D, et al: Genomic predictors of response to PD-1 inhibition in children with germline DNA replication repair deficiency. *Nat Med* 28:125-135, 2022