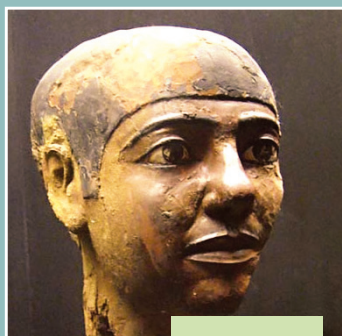


TUMORIMMUNOLÓGIA ÉS IMMUNONKOLÓGIA



Imhotep

Az immunonkológiáról azt gondolnánk, hogy újkeletű terápiás irányzat, azonban ez korántsem igaz. Az ókori egyiptomi civilizációban Imhotep orvosként úgy gyógyította a páciensein megjelent keléseket, hogy azokat megvagdalva piszkos kötéseket tett rájuk – azaz nem tett mást, mint aktiválta a szervezet immunrendszerét. Ha ugrunk egy jókorát az időben, és az 1890-ben lezajlott újításokat vesszük górcső alá, szintén az immunonkológia egy sajátos korai alkalmazására bukkanunk, amikor is diftériás kutyák szérumával gyógyítottak meg más kutyákat, majd ezt 1891-ben embereken is kipróbálták.

A feltételezés, hogy a daganatsejtek abnormális szaporodása kontrollálható az immunrendszer által, nem újkeletű. Elsőként Paul Ehrlichben merült fel ez a gondolat 1909-ben, hipotézisét azonban elvetették. Frank M. Burnet és Lewis Thomas az 1950-es években álltak elő a daganat „immunosurveillance” elméletével, amely szerint az immunrendszer és főként a T-sejtek egyik élettani feladata az abnormális daganatos sejtek felismerése és elpusztítása. Évtizedekig tartó vitákat követően mára világossá vált, hogy az immunrendszerünk képes a különböző szöveti típusú daganatokra reagálni.

Az 1950-es években a karcinogén metil-kolantrénnel idéztek elő szarkómát (kötőszövetekből kiinduló daganatot) kísérleti egerekben. Azt figyelték meg, hogy ha sebészileg eltávolítják a daganatot, és újra beültetik ugyanabba az egérbe, akkor kilökődés jön létre. Ha a tumort viszont egy másik (nem immunis) egérbe ültetik be, akkor a daganat növekedésnek indul, ez a tumornövekedés pedig meggátolható, ha az immunis egérből származó T-limfocitákat adunk be. Ezek alapján metil-kolantrén indukált tumorokban a



Paul Ehrlich

daganatos egérben tumorelles immunválasz alakul ki, amely a megfelelő T-sejtek átvitelével átadható egy másik, nem immunis egérnek.

Hogyan ellenőrzi az immunrendszer a daganatokat? A tumorok keletkezése során 3 „E” betűvel foglalkozhatunk össze a daganatok és az immunrendszer küzdelmét. Az első „E” az *elimináció*, amikor az éber immunrendszer elpusztítja a keletkező daganatsejteket. A második



Lewis Thomas

„E” betű az egyensúly, idegen szóval *equilibrium*. Ebben a fázisban az jellemző, hogy a daganat „dormans”, azaz alvó állapotban van jelen, nem terjed, illetve nem képez áttéteket. Az egyensúlyi állapot létezésére egy 2003-ban megjelent tudományos közlemény szolgáltatott bizonyítékokat, amelyben a szerzők arról tudósítottak, hogy egy vesetranszplantáció során a recipiensben úgy alakult ki végzetes melanóma (festéksejtes bőrdaganat), hogy a donorból átültetett vesében reaktiválódtak az alvó melanómasejtek. A recipiens immun-

sejtjei nem tudták kordában tartani a korábban a donor szervezetében kellően féken tartott, agresszív daganatsejteket, amelyek a donor melanómáját eltávolító műtétet követően 16 éven keresztül nem okoztak klinikai tüneteket, egy békés egyensúlyi állapotban szunnyadtak a veséjében, nem értek el észlelhető nagyságot. Végül a harmadik „E” betű az úgynevezett „escape” avagy elszabadulás, amely során a daganat kijátssza az immunrendszer éberségét. Ez jellemzően alacsony immunogenitási vagy immunszuppresszív kapacitással rendelkező daganatok esetében fordul elő.

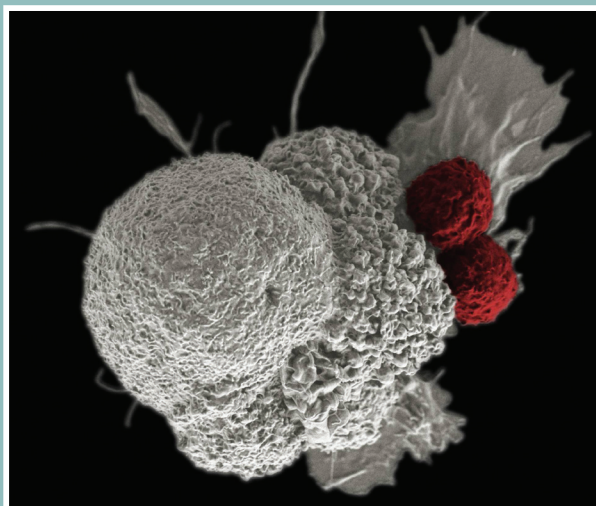
Az „escape”-re, azaz az immunrendszer ellenőrzése alól való elmenekülésre a daganatsejtek számtalan stratégiát fejlesztettek ki. Nézzünk meg ezek közül néhányat a minden bizonynyal temérdek, még feltáratlan stratégia mellett!

Elsőként említjük azt a jelenséget, amikor a ráksejtek elvesztik az „azonosító cédulájukat”, a tumorantigéneket. A tumorantigének olyan molekuláris célpontok, amelyeket a nyiroksejtek: T- és B-limfociták felismernek, és ezáltal érzékelik a szervezetre leselkedő veszélyforrást. Viszont ha a daganatsejtek „levetik” a célpontokat, akkor „láthatatlanokká” válnak az immunrendszer bizonyos része számára.

Sajnos az így elvesztett tumorantigének elég ragaszkodók, és a környéken található más, nem tumoros sejtekhez hozzákapcsolódnak. Ezáltal a levetett céltáblák nagy galibát okoznak, mivel fals célpontokat hoznak létre, egészséges sejteket jelölnek meg, amelyeket az immunrendszerünk normális esetben megkímélne a pusztítástól. Emellett az immunsejtek kevésbé pontosan tudnak célozni, és hiába érkezik meg a helyszínre a harcra kész immunsejt, nem tudja eldönteni, hogy kiirtsa-e a közelben lévő, szintén megjelölt egészséges sejteket, vagy hagyja őket

életben, viszont ekkor a daganatsejt is megmenekül. A bajt még tovább tetézi, hogy az oldékony tumorantigének képesek direkt megakadályozni bizonyos immunsejteket, így például a killer- („gyilkos”) T-limfociták és természetes ölősejtek működését.

Az előbb említetteken kívül további ravaszságokkal is megpróbálnak a daganatsejtek túljárni immunsejtje-



ink eszén. Olykor a véralvadás során képzett fibrinhálóval burkolják be az „azonosító cédulájukat”, máskor a tumorsejtek felismeréséhez szükséges egyéb fehérjék, kostimulációs ingerek eltüntetése révén maradnak észrevétlenek az immunrendszer előtt.

Az utóbbi időkben a tumorimmunológiai kutatás az escape irányába fordult. A daganatból kikerülő tumorantigéneket a dendritikus sejtek (amelyek az antigénprezentáló sejtek közé tartoznak), felismerik, majd bemutatják a limfocitáknak, amelyek előtte alvó fázisban voltak. Az antigénbemutatás létrejöttéhez számos kapcsolódási pontra van szükség. A daganat ezeken keresztül próbálja elhárítani, hogy a T-limfocita felismerje, illetve az antigénprezentáló sejtlimfocita kapcsolatba is beleszól a tumor.

Fiziológiás körülmények között a stimuláció és a gátlás, fék egyensúlyban van, azaz egy aktivizált folyamat után le kell „nyugodnia”

az immunrendszernek. Az immunonkológiai terápia hatásmechanizmusát talán úgy fogalmazhatnánk meg, hogy a gyógyszer „kifékezi a fékeket”.

Az utóbbi időben nagy áttörést hoztak a PD- (programozott sejthál) receptornak, illetve ligandjainak (a receptorhoz kapcsolódó molekulák) gátlószerei, amelyek ezidáig szinte minden rákfajtánál, a vérképzőszervi és egyéb daganatoknál is meglehetősen ígéretesnek bizonyultak a klinikai vizsgálatokban. Az új terápiás irányzat azonban új dilemmákat és kihívásokat is hozott, és továbbiakat is tartogat még minden bizonynyal. Új felismerés volt például az, hogy amikor az immunonkológiai szer alkalmazása során a daganat mérete a képalkotó vizsgálatokkal követhetően megnő, az nem a daganat progresszióját, előrehaladását jelenti, hanem a tumor körül lévő szövet „nagyobbodik meg”, mert immunsejtek szövik be a rákot. A későbbiekben ezt a hamis progressziót egy jelentős tumormasszabeli csökkenés követi majd.

Mindazonáltal az onkológia új irányzata, az immunonkológiai terápia nem szorította ki a korábban alkalmazott tumorelles terápiaikat. Például a veserák kezelésében az arany standardnak számító tirozinkináz-gátlók és az új immunonkológiai szerek kombinációja adja a legjobb eredményeket. Nagyon érdekes az is, hogy a sugárterápia mellett adott immunonkológiai szer esetén más, nem besugarazott területen lévő áttétek méretének csökkenését is megfigyelték már.

Összefoglalva az immunonkológiai terápia nagy lehetőségeket rejt magában, amelyek kiaknázása egyelőre még a jövő feladata. Természetesen, mint minden gyógymódnál, itt is elkerülhetetlenül megjelennek különböző mellékhatások, de ezek kedvezően kezelhetők a kezdeti tapasztalatok alapján.

GLASSENHARDT KATALIN