

Cvetka Grašič Kuhar

# Smer raziskav pri sistemskem zdravljenju raka

## POVZETEK

Imunoterapija raka je najnovejša obetajoča terapija pri tistih vrstah raka, ki so tipično rezistentne na zdravljenje s kemoterapijo. Telo sprva rakave celice prepozna kot tuje in se jih uspešno obrani, vendar se sčasoma rakaste celice spretno izmaknejo delovanju imunskega sistema. Cilj imunoterapije je ponovno vzpostaviti protitumorsko delovanje imunskega sistema. Z imunoterapijo lahko pri manjšem deležu bolnikov z rakom pljuč, ledvic in malignem melanomu dosežemo dolgotrajne zazdravitve sicer napredovale bolezni.

**Ključne besede:** rak, imunoterapija.

## Uvod

Imunski sistem ima vlogo, da prepozna lastno in tuje. Aktivira se, ko zazna telesu tuje snovi. Glavna vloga imunskega sistema je obramba pred klicami, ki povzročajo okužbe. V zadnjih desetletjih se je izkazalo, da ima imunski sistem lahko pomembno vlogo tudi pri obrambi pred rakom. Rakave celice nastanejo iz normalnih celic, v katerih pride do genskih sprememb, ki povzročajo nenehno delitev, rast, tvorbo krvnih žil, prodiranje lokalno in v oddaljene organe.

## Vloga imunskega sistema pri tumorjih

Imunski sistem ima lahko dvojno vlogo: protitumorsko in protumorsko delovanje.

Pri protitumorskem delovanju imunski sistem prepozna in odstrani tumorske celice, ker te izražajo drugačne (tumorske) antigene. Sodelujejo celice prirojene imunosti (dendritične celice, naravne ubijalke...) in celice pridobljene imunosti (T limfociti in B limfociti). Ta proces imenujemo 'immunoediting' in ima tri faze:

- I. faza (ELIMINACIJA): razvoj imunosti proti tumorskim antigenom,
- II. faza (RAVNOVESJE),
- III. faza (TOLERANCA): izogib tumorskih celic delovanju imunskega sistema.

Med protumorsko delovanje imunskega sistema štejemo proces, ko imunski sistem tvori rastne dejavnike, encime in proangiogene dejavnike, ki celo spodbujajo rast, metastaziranje in tvorbo novih žil v tumorju.

## Protitumorsko delovanje imunskega sistema

Za zdravljenje raka nas zanima predvsem protitumorsko delovanje imunskega sistema. Sprva imunski sistem prepozna rakaste celice, ker izražajo drugačne antigene kot normalne celice in take celice odstrani. Sčasoma zaradi genetske nestabilnosti tumorskih celic nastanejo heterogene tumorske celice. Nekatere od teh izražajo take antigene, ki jih imunski

sistem več ne prepozna kot tuje, druge pa še vedno prepozna in izloči. Obstaja neko ravnovesje, da se rakave celice ne razbohotijo preveč. Vendar pa se postopoma selekcionirajo in ostanejo le tisti kloni tumorskih celic, ki so ušli nadzoru imunskih celic.

Tumorske celice v telesu najprej prepoznajo dendritične celice. Dendritične celice (imenujemo jih tudi antigen predstavitvene celice) vstopijo v limfatično tkivo in v bezgavkah dozoriijo. Zrele dendritične celice v bezgavkah predstavijo tumorski antigen T limfocitom in ostalim limfocitom. Nastanejo aktivirani T limfociti (CD4+, CD8+), B limfociti, naravne ubijalke in T naravne ubijalke. T limfociti in naravne ubijalke po krvnem sistemu pridejo do tumorskega tkiva, vstopijo v tumorsko tkivo, prepoznajo tumorske celice in jih ubijejo. Pri tem se zopet sprostijo tumorski antigeni, ki jih zaznajo dendritične (antigen predstavitvene) celice. Cel ciklus se spet ponovi. Vendar pa na vsaki stopnji tega ciklusa obstaja kontrolna točka ali stikalo (angl. 'check-point') (slika 1). Na vsaki od teh kontrolnih točk delujejo lahko stimulatorni dejavniki (ki spodbujajo protitumorsko delovanje imunskega sistema) ali inhibitorni dejavniki (ki zavirajo delovanje imunskega sistema proti tumorju). Tako se npr. na T limfocitih poveča izraženost inhibitornih receptorjev CTLA-4 (angl. cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4) in PD-1 (receptor za programirano smrt).

## Uporaba imunoterapije za zdravljenje raka

Na podlagi razumevanja kompleksnosti tega ciklusa (rak-imunost) potekajo raziskave zdravljenja raka z imunoterapijo. Cilj teh raziskav je, da bi ponovno zagnali oz. spodbudili naravni telesu lastni ciklus imunosti. Klinične raziskave so predvsem na dveh kontrolnih točkah:

- faza prepoznavanja in aktivacije v bezgavkah (npr. anti-CTLA-4 protitelesa),

- faza ubijanja rakavih celic – efektorska faza v tumorskem mikrookolju (npr. anti PD-1, anti-PD-L1 protitelesa...)

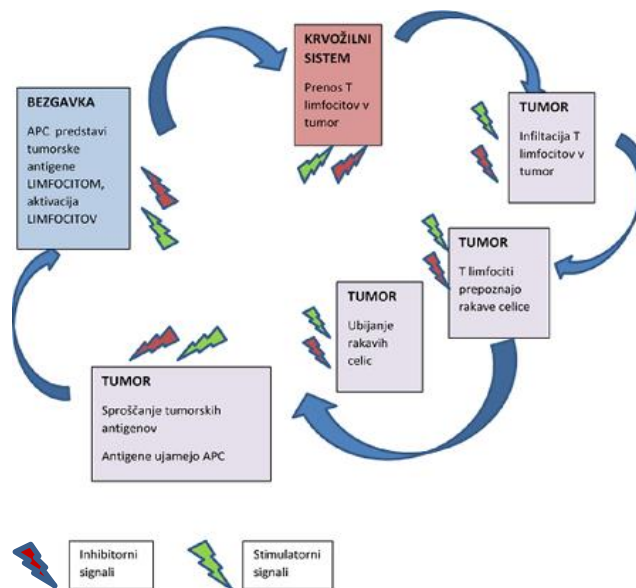
Pri tumorjih, kjer se je že dolgo vedelo, da ima imunski sistem pomembno vlogo (pljučni rak, rak ledvic in maligni melanom), so potekale in še potekajo številne raziskave z imunoterapijo. Cilj je bil ponovno vzpostaviti latentno imunost usmerjeno proti tumorju. Nekatere raziskave so že privedle do registracije zdravil in njihove uporabe v klinični praksi. Imunoterapevtiki prve generacije imajo prijemališče bolj zgodaj v ciklusu v fazi prepoznavanja in aktivacije preko CTLA-4 antigena, npr. ipilimumab pri malignem melanomu. S tem zdravljenjem so možne dolgotrajne zazdravitve, vendar pa je zdravljenje povezano s številnimi imunsko pogojenimi neželenimi učinki. Imunoterapevtiki druge generacije delujejo preko mehanizma t.i. receptorjev PD (receptorji za programirano smrt). T limfociti imajo na površini povečano izraženost receptorjev PD-1, to so receptorji, ki povzročijo, da celica, na katero se vežejo, gre v proces programirane smrti. Tumorske celice imajo seveda mehanizme, ki izklopijo ta mehanizem programirane smrti, zato se nenehno delijo in širijo. To izvedejo tako, da na površini celice izrazijo PD-L1 (ligand, ki se veže na PD-1 na T limfocitu) in s tem onemogočijo, da bi jih T limfocit ubil. Tarčna zdravila proti PD-1 in PD-L1 (npr. nivolumab, pembrolizumab) tako ponovno vzpostavijo ubijalsko funkcijo T limfocitov na tumorske celice (imunski sistem se spet zažene). Delujejo v tumorskem mikrookolju. Učinkovita so pri raku pljuč, ledvice, malignem melanomu, raku mehurja... Zdravljenje z inhibitorji PD-1 in PD-L1 ima veliko manj neželenih učinkov. Z imunoterapijo lahko dosežemo pri približno 20 % bolnikov dolgotrajne remisije (zazdravitve) raka.

### Neželeni učinki imunoterapije

Imunoterapija ima tudi značilne neželene učinke, ki so imunsko pogojeni. Ipilimumab (protitelo proti CTLA-4) lahko povzroča kožne izpuščaje in srbenje, gastrointestinalne težave (hud enterokolitis in hepatitis) ter endokrine motnje (hipofizitis, tiroiditis). Anti PD-1/PD-L1 protitelesa imajo podobne, vendar veliko bolj blage neželene učinke (izpuščaj, srbenje, enterokolitis, pneumonitis...).

### Zaključek

Imunoterapija kot najnovejša oblika sistemskega zdravljenja raka ima vlogo pri zdravljenju nekaterih vrst raka. Nadaljnje raziskave bodo pokazale, kdaj in kje je njeno najprimernejše mesto med ostalimi razpoložljivimi oblikami sistemskega zdravljenja (kemoterapija, tarčna terapija).



**Slika 1.** Shematski prikaz kontrolnih točk (stikal) v procesu interakcij med rakastimi celicami in imunskim sistemom.

### Literatura

1. Sharma P, Allison JS. Immune Checkpoint Targeting in Cancer Therapy: Toward Combination Strategies with Curative Potential. *Cell* 2015; 161 (2): 205–214.
2. Chen DS, Mellman. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity* 2013; 39: 1-10. doi.org/10.1016/j.immuni.2013.07.012.
3. Philips GK, Atkins M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. *International Immunology* 2014; 27 (1): 39–46. doi:10.1093/intimm/dxu095.