

Kako z lastnim imunskim odzivom premagati raka – ob letošnji Nobelovi nagradi za medicino

Radovan Komel

Letošnjo Nobelovo nagrado za pomembno odkritje v medicini si bosta razdelila imunologa Američan James P. Allison in Japonec Tasuku Hondžo, ki sta svoje raziskovalno življenje posvetila preučevanju zaviralcev našega imunskega sistema in iskanju odgovora na vprašanje, kako onemogočiti te zaviralce, da bi bolniku lastne celice ubijalke (T-limfociti, ki so del imunskega sistema) lahko padle in uničile rakave celice.



James Patrick Allison, imunolog, rojen leta 1948 v mestecu Alice v Teksasu v Združenih državah Amerike. Študij mikrobiologije je zaključil leta 1969 na Univerzi Teksas v Austinu in tam tudi doktoriral iz bioloških znanosti leta 1973, nato pa vse do leta 2012 kot biokemik in kasneje kot redni profesor imunologije znanstvenoraziskovalno deloval na številnih uglednih ameriških ustanovah na področju preučevanja mehanizmov v razvoju rakavih bolezni. Od leta 2012 naprej je profesor in predstojnik katedre za imunologijo v Centru MD Andersona (Monroe Dunaway Anderson) za raziskave raka teksaške univerze v Austinu in predsedujoči v znanstvenem svetu ameriškega Inštituta za raziskave raka.

Kaj je rak?

Beseda rak označuje veliko skupino bolezni, za katere sta značilni nenadzorovana rast in pomik celic po organizmu. Nastane kot posledica večletnega kopičenja poškodb (mutacij) večjega števila genov, ki so udeleženi v uravnavanju rasti in delitve celic, presnovi in popravljanju genskih okvar. Poškodbe nastanejo zaradi zunanjih (ionizirajoča sevanja, mutagene kemikalije, zloraba alkohola, kajenje, nepravilna prehrana) in notranjih (podedovane poškodbe dednine, hormonske in



Tasuku Hondžo, zdravnik imunolog, rojen leta 1942 v Kjoto na Japonskem. Po zaključenem študiju medicine leta 1966 in podiplomskem raziskovalnem delu v Združenih državah Amerike, kjer je preučeval genetske osnove imunskega odgovora, je leta 1975 doktoriral iz medicinske kemije na Univerzi Kjoto, kot docent in izredni profesor nadaljeval z znanstvenoraziskovalnim delom na tokijski univerzi in na Univerzi v Osaki, od leta 1984 pa ima mesto rednega profesorja na kjotski univerzi, kjer v zadnjem obdobju tudi vodi Oddelek za imunologijo in genomsko medicino ter predseduje upravnemu odboru Fundacije za biomedicinske raziskave in inovacije.

presnovne motnje, oslabljeni imunski sistem) dejavnikov. Celica, ki zaradi mutacije uide nadzoru, raste in se deli hitreje od neprizadetih celic v svoji neposredni okolici (tkivu) in iz nje izhajajoče celice so še bolj dovzetne za nove poškodbe in če se v neki hitreje deleči se celici to zgodi, imajo njene potomke še večjo zmožnost rasti in nenadzorovanega širjenja zunaj svojega ožjega okolja (proliferacija). Ko se to večkrat zgodi, v končni fazi pride do izoblikovanja tumorja, ki iz benigne in preko »blažje« maligne oblike (ko tumor še ni imel zmožnosti širjenja zunaj svojega tkiva oziroma organa) preide v agresivno maligno, v kateri zelo spremenjene tumorske celice zapuščajo tumorsko maso in po krvnem ali limfnem obtoku lahko dosežejo oddaljene organe, v katerih izoblikujejo tako imenovane metastaze, ki usodno prizadenejo delovanje organov in so glavni vzrok smrtnosti pri raku.

Po podatki Svetovne zdravstvene organizacije bo leto 2018 zaključilo 18 milijonov novih primerov raka po vsem svetu in 9 milijonov ljudi bo zaradi te bolezni umrlo. Število novih primerov kljub izrednemu napredku pri preprečevanju in zdravljenju bolezni raste iz leta v leto in napovedi so slabe: če danes ena od treh oseb v svojem življenju zbolí in ena od šestih tudi umre za rakom, bo v prihodnjih dveh desetletjih ta bolezen ugotovljena že pri vsaki drugi osebi, predvsem zaradi vse daljše življenjske dobe ljudi in kot posledica boljših diagnostičnih metod. Prav napredek pri preprečevanju in zgodnjemu odkrivanju bolezni, ki izvira iz novih znanstvenih spoznanj o izvoru, nastanku in poteku raka, pa je po drugi strani povzročil, da se je doba petletnega preživetja po zdravljenju dvignila iz manj kot tretjine na več kot dve tretjini primerov in danes za številne vrste raka (predvsem v razvitem delu sveta) velja, da ob najnovejših načinih zdravljenja niso več usodna, temveč kronična ali celo popolnoma ozdravljiva bolezen. Najhujši problem so še vedno njene prepozno odkrite in agresivne oblike, ki

metastazirajo v druga tkiva in organe, kjer kljub izboljšanim metodam zdravljenja in posledično nekoliko izboljšani dobi preživetja popoln nadzor bolezni in ozdravitev v večini primerov nista mogoča. Sodobna medicina pozna in uporablja tri stebre zdravljenja raka: kirurško odstranitev, zdravljenje z obsevanjem z ionizirajočimi žarki (radioterapija) in zdravljenje s kemičnimi snovmi (citostatiki), ki zavirajo rast tumorskih celic (kemoterapija). Kljub vsemu popolna kirurška odstranitev tumorja v številnih primerih ni mogoča, zaradi njegove problematične lege (na primer v možganih) in večkrat tudi navzočnosti tako imenovanih matičnih celic raka, ki jih kirurgija ne odstrani, se pa hitro razsejejo v druge dele organa in povzročijo novo rast tumorja. Ob vsem tem tudi radioterapija in kemoterapija nista popolnoma specifični, lahko prizadene tudi zdrave celice (stranski učinki zdravljenja), nekatere rakaste celice pa preživijo in povzročijo ponovitev bolezni. V zadnjem desetletju je bilo zdravljenje raka zelo uspešno nadgrajeno z uporabo tako imenovanih bioloških zdravil oziroma iz bioloških virov pridobljenih biofarmaceutikov, med katere uvrščamo proteine, pridobljene z gensko tehnologijo, cepiva, monoklonska protitelesa in pripravke za gensko zdravljenje. Številna nova zdravila zaznamuje veliko večja specifičnost do rakavih celic in zato danes že lahko govorimo o usmerjenem načinu zdravljenja raka. Trem omenjenim stebrom zdravljenja raka sta letošnja nobelovca dodala popolnoma nov pristop, ki vključuje poseg v imunski sistem bolnika na način, ki imunskim celicam omogoči, da prepoznajo rakaste celice kot tujke, jih napadejo in uničijo. S tem sta postavila nov mejnik v imunskem zdravljenju raka, tako imenovani imunoterapiji.

Nekaj osnov o tem, kako deluje naš imunski sistem

Imunski sistem sestavljajo specializirane imunske celice (makrofagi, limfociti B, limfociti T) in organi (bezgavke, limfatični

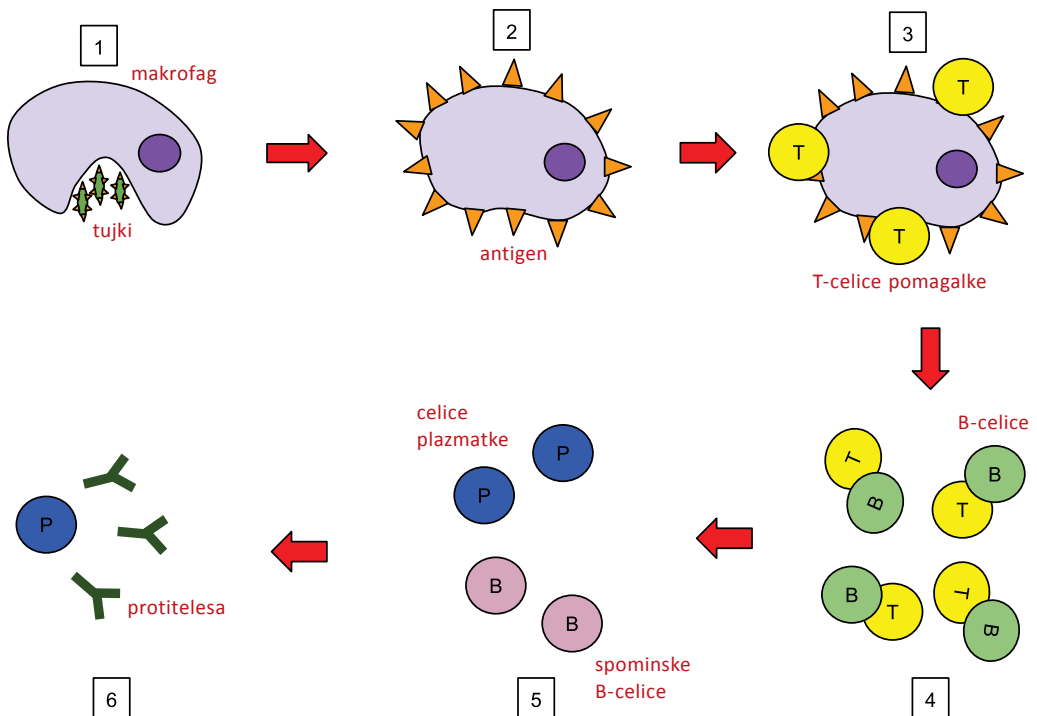
organi), ki s posebnimi procesi varujejo naš organizem pred tujki (patogenimi organizmi, strupi in tujimi celicami oziroma tkivi). Tujim molekulam, ki sprožijo imunski odziv s tem, da se vežejo na specifične imunске receptorje na površini imunskih celic, pravimo antigeni. Antigeni so lahko prisotni na bakterijah, virusih, parazitih in glivah ter na površini tujih celic.

Poznamo **prirojeni** in **prilagodljivi (pridobljeni) imunski odziv** na prisotnost antigena. **Prirojeni imunski odziv** je takojšen in nespecifičen odziv organizma, ki pride v stik s tujkom (antigenom): ob vdoru tujka se sproži vnetje, ki na mestu poškodbe omogoči prekrvavljenost tkiva in s tem kopičenje obrambnih celic; v vnetem tkivu nastajajo beljakovine (beljakovine komplementnega

Slika 1: **Imunski odziv s posredovanjem makrofagov.**

- (1) Makrofag, ki požira patogene celice.
- (2) Makrofagi encimsko razgradijo (prebavijo) patogene celice in izpostavijo (predstavijo) njihove antigene na svoji površini; s tem delujejo kot »predstavitvene celice«.
- (3) Celice pomagalke (T-limfociti, ki imajo na površini širokospecifične T-receptorje in lahko prepoznajo različne antigene oziroma patogene), se vežejo na površino makrofagov in se s tem aktivirajo ter postanejo specifične za določeno vrsto antigena.
- (4) Aktivni T-limfociti nase vežejo B-limfocite, jih s tem aktivirajo in vsakega diferencirajo v obliko za prepoznavo določenega antigena.
- (5) Nekateri B-limfociti se pretvorijo v celice plazmatke in te se sprostijo v krvni obtok. Preostali B-limfociti pa postanejo spominske B-celice, ki ob drugi invaziji omogočijo hiter imunski odziv na novo prisotnost patogena.
- (6) Celice plazmatke takoj proizvajajo protitelesa (imunoglobuline), ki specifično prepoznajo in nase vežejo antigene invazivne patogene celice.

Slika prirajena po: Wikipedija - https://en.wikipedia.org/wiki/Humoral_immunity.

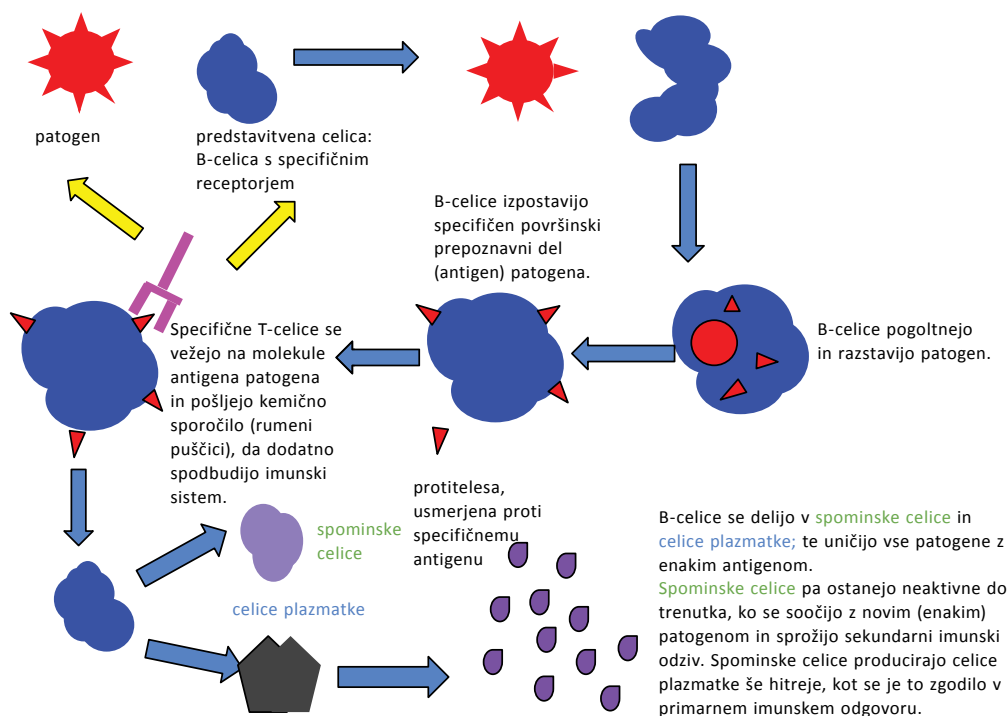


sistema), ki ustvarijo pore v membranah tujih celic, skozi katere vdre voda in jih uniči; bele krvne celice (levkociti) prepoznajo tujke, jih požirajo in z encimsko razgradnjo uničijo. Do **prilagodljivega imunskega odziva** pa pride šele po nekaj dnevih ali tednih. Razlikujemo **humoralni imunski odziv** kot odziv na antigene, prisotne v telesnih tekočinah (limfa, kri), in **celično posredovani imunski odziv** kot odziv na antigene, ki so vdrli v celice našega organizma. Humoralni odziv posredujejo protitelesa (imunoglobulini), ki jih izdelujejo limfociti B in ki specifično spoznajo, vežejo in odstranijo antigene. **Limfociti** so podvrsta belih krvnih celic, v katero uvrščamo naravne **celice ubijalke** (citotoksični limfociti, dejavni v prirojenem

hitrem in nespecifičnem imunskem odgovoru), **limfocite T** (različne vrste T-celic, dejavnih v celično posredovanem oziroma citotoksičnem prilagodljivem imunskem odgovoru) in že omenjene **limfocite B** (B-celice, dejavne v humoralnem prilagodljivem imunskemu odzivu). Posebna vrsta belih krvničk s fagocitno (požiralno) aktivnostjo so **makrofagi**, ki pri vretenčarjih predstavljajo pomembno sestavino tako nespecifične kot tudi prilagodljive imunosti. Razvijejo se iz monocitov v rdečem kostnem mozgu in v organizmu delujejo kot čistilci propadlih celic in ostankov, v imunskem sistemu pa imajo posebno vlogo kot »predstavitvene celice«, celice, ki imunskemu sistemu izpostavijo antigene tujih celic.

Slika 2: Poenostavljeni prikaz primarnega imunskega odziva na specifični patogen.

Slika prirjena po: Wikipedia - https://en.wikipedia.org/wiki/Immune_response.



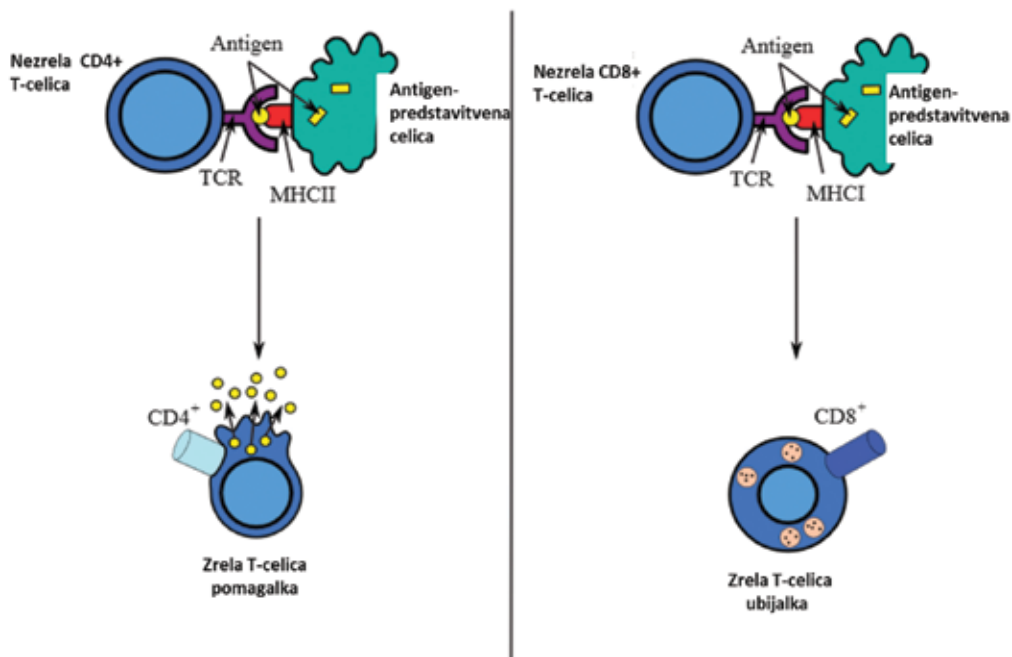
Celice **humoralne prilagodljive imunosti** (B-celice in T-celice) so zelo specifične, saj vsaka med svojim razvojem oblikuje receptor, ki prepozna samo določeni antigen. V primeru invazije več vrst patogenov ali patogena, ki vsebuje več vrst antigenov, se seveda oblikuje široka množica imunskih celic, v kateri se vsaka celica B razlikuje od druge in enako velja tudi za celice T, zato je sistem pripravljen na odgovor proti raznolikim tujim celicam in snovem in lahko proizvede množico protiteles, v kateri vsako prepozna svoj specifični antigen. Humoralni imunski sistem je druga linija obrambe organizma, ko so tujki že prešli prvo linijo obrambe. Primarni odgovor je razmeroma počasen, saj je zelo specifičen (usmerjen proti določenemu antigenu) in njegova aktivacija zahteva nekaj časa. Imunske celice z izločanjem sporočilnih molekul, limfokinov, med seboj komunicirajo in aktivirajo ostale celice imunskega sistema. Ob prvem stiku z antigenom se tudi razmeroma počasi vzpostavi spominska sposobnost celic T in B za prepoznavanje tega antigena. Vzpostavitev spominskega sistema pa ob ponovnem stiku z istim patogenom (antigenom) omogoči neprimerno hitrejši in odločnejši sekundarni odziv.

Posebna vrsta limfocitov T, ki so dejavni v **celično posredovanem (citotoksičnem) imunskem odzivu**, pa so tako imenovani citotoksični limfociti T (T-celice ubijalke, ki so analogne naravnim celicam ubijalkam prirojenega hitrega imunskega odziva), namenjeni odstranjevanju tujih, okuženih ali poškodovanih oziroma spremenjenih celic. Na površini imajo izpostavljene T-celične receptorje, ki prepoznavajo antigene tujih celic, te vežejo nase in tuje celice uničijo. V procesu zorenja limfocitov v priželjcu (limfatični organ, timus) pride do preurejanja genskih segmentov genov, ki imajo zapis za zgradbo proteinov T-celičnih receptorjev, v številne kombinacije. Nastane na milijone različic T-limfocitov z različnimi T-celični-

mi receptorji, kar omogoči imunskemu sistemu, da lahko da odgovor na skoraj vsak tuji protein, s katerim se sooči. V procesu zorenja limfocitov so ti v timusu izpostavljeni tisočem različnih, tudi telesu lastnih antigenov, med njihovo selekcijo pa se izločijo in propadejo tisti, ki premočno prepoznavajo in vežejo telesu lastne antigene, saj bi v nasprotnem primeru prišlo do pojava avtoimunosti.

T-receptorji limfocitov T (T-celični receptorji) prepoznajo in vežejo tuje antigene, ki jim jih izpostavijo (predstavijo) tako imenovane **antigen-predstavitvene celice**. Predstavljeni antigeni so povezani s proteini poglobitnega histokompatibilnostnega kompleksa (angleško *major histocompatibility complex*, MHC, pri človeku HLA). Proteini poglobitnega histokompatibilnostnega kompleksa, ki se izražajo na površini celic, imajo v imunskem sistemu vlogo razločevanja med lastnimi in tujimi antigeni. Antigen-predstavitvene celice so lahko makrofagi in limfociti B (B-celice), ki pogoltnejo in prebavijo tuje celice in predstavijo njihove antigene (povezane s proteini poglobitnega histokompatibilnostnega kompleksa) T-receptorjem celic pomagalk (posebni obliki T-limfocitov), kot je prikazano na slikah 1 in 2. Antigen-predstavitvene celice pa so tudi dendrične celice, ki na enak način predelajo tuje celice, njihove antigene pa predstavijo citotoksičnim limfocitom (T-celicam ubijalkam), ki so dejavni tudi v imunskem odgovoru na tuje celice in potencialno tudi na celice raka.

T-receptorji limfocitov T torej vežejo tuje antigene, ki jim jih izpostavijo antigen-predstavitvene celice, in sprožijo imunski odziv, vendar pri tem sodelujejo tudi posebni pomožni proteini, ki imunski odziv pospešujejo ali zavirajo; ravnotežje med delovanjem enih in drugih zagotavlja nadzor imunskega odgovora tako, da se ta učinkovito odzove na pojav tujih celic, obenem pa se izogne čezmerni aktivaciji, ki bi pripe-



Slika 3: Predstavitev antigena s strani antigen-predstavitvenih celic spodbudi različne vrste T-limfocitov, da dozori v T-celice pomagalka ali T-celice ubijalke. CD4 in CD8 sta pomožna proteina T-celičnega receptorja (TCR), ki omogočata njegovo povezavo s proteinom poglavitnega histokompatibilnostnega kompleksa (MHC) antigen-predstavitvene celice in aktivacijo T-celic. Aktivirane zrele T-celice pomagalka ob interakciji z antigenom izločajo sporočilne molekule citokinov, ki spodbudijo druge celice imunskega sistema, medtem ko zrele T-celice ubijalke prepoznajo antigene tujih celic, te pogoltnejo in jih razgradijo.

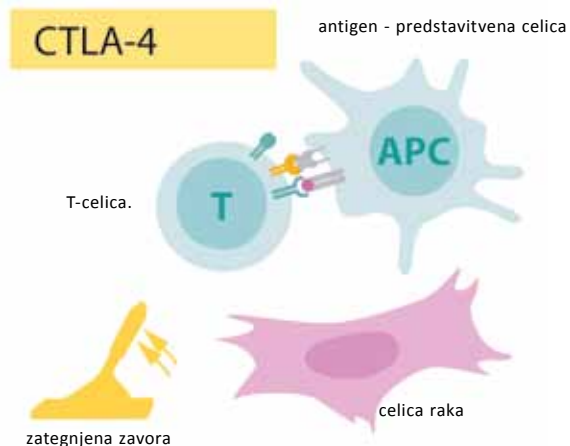
Slika prvirjena po: Wikipedija - http://psychology.wikia.com/wiki/T_helper_cell.

ljala do avtoimunskega uničevanja zdravih telesnih celic in tkiv. Znanstveniki, ki so odkrivali in raziskovali proteine pospeševalce in zaviralce T-celic, so prispevali ključna spoznanja, ki so utrla pot novim načinom v imunskem zdravljenju raka in letošnji Nobelovi nagradi.

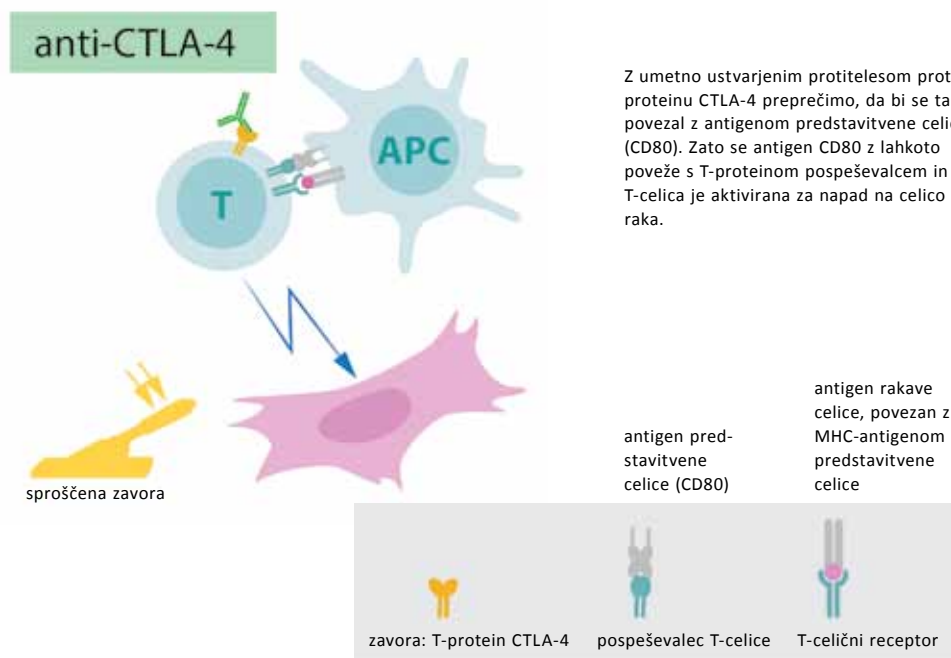
Odkritje Jamesa P. Allisona

V devetdesetih letih preteklega stoletja je letošnji nagrajenec, imunolog James P. Allison, na kalifornijski univerzi v Berkeleyju z natančnimi poskusi potrdil opažanja svojih predhodnikov, namreč da predhodno že odkriti protein T-celic, imenovan CTLA-4, deluje kot zaviralec njihovega delovanja. Medtem ko so ostali po logičnem sklepanju protein CTLA-4 želeli uporabiti kot zavo-

ro pri zdravljenju avtoimunskih bolezni, je Allison ubral popolnoma nasprotno pot: razvil je protitelo, ki z vezavo na CTLA-4 blokira njegovo zaviralno sposobnost, kar T-celici omogoči izražanje njene citotoksične dejavnosti proti celici, katere antigen(e) prepoznava kot tujek. Prvi poskus zdravljenja raka je s sodelavci opravil konec leta 1994, pred božičnimi prazniki in po njih: v poskusnih miših, v katerih so sprožili nastanek in razvoj raka, mu je s protitelesi proti zavori T-celic uspelo »odkleniti«
njihovo citotoksično aktivnost in rak je izginil. Zanimivo je, da je bila farmacevtska industrija do spektakularnega odkritja v začetku zelo zadržana, predvsem zato, ker še vedno ni bilo dovolj znanja o tem, kateri so razpoznani antigeni celic raka, poleg tega pa so



Predstavitevna celica T-receptorju limfocita T (T-celice) izpostavi antigen rakave celice, ki je v kompleksu z njenim površinskim proteinom MHC, obenem pa tudi svoj antigen CD80 (protein CD 80) izpostavi izvornemu proteinu T-celice (CTLA-4), ki antigen CD80 veže močnejše od proteina pospeševalca T-celice. Zavora je vključena in T-celica ni aktivirana za napad na celico raka.



Z umetno ustvarjenim protitelesom proti proteinu CTLA-4 preprečimo, da bi se ta povezal z antigenom predstavitvene celice (CD80). Zato se antigen CD80 z lahkoto poveže s T-proteinom pospeševalcem in T-celica je aktivirana za napad na celico raka.

Sliki prirejani po: *The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018 – Advanced information*;
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/advanced-information/>.

na poskusnih miškah ugotavljali tudi resne avtoimunske učinke zdravljenja. Allison je s svojimi raziskavami kljub temu nadaljeval

in postopek izpopolnil za uporabo v humani medicini. Ni minilo veliko časa in številne raziskovalne skupine so v preteklem

desetletju poročale o spodbudnih rezultatih zdravljenja raka s to metodo. Več neodvisnih študij je dokazalo zelo učinkovito zdravljenje agresivnega kožnega raka melanoma, kjer je pri večjem številu bolnikov prišlo do popolnega ozdravljenja, čeprav so opazili tudi resne stranske avtoimunske učinke zdravljenja. Kljub temu je ameriška nacionalna agencija za zdravila leta 2011 dala soglasje za proti-CTLA-4 terapijo, predvsem v luči dejstva, da je predhodna klinična študija pokazala občutno podaljšano dobo

preživetja tako zdravljenih bolnikov s hudo, neoperabilno metastatsko obliko melanoma.

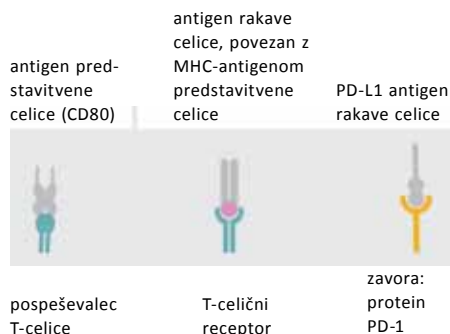
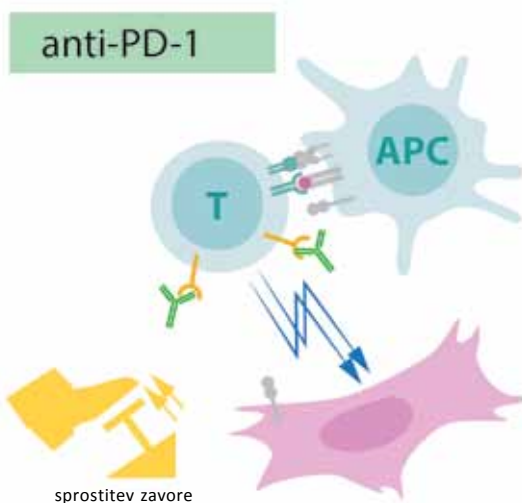
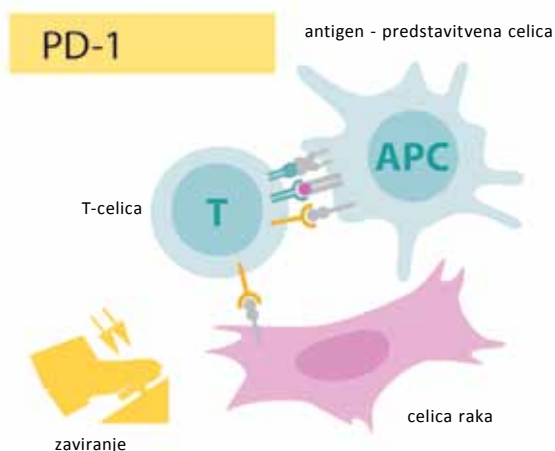
Odkritje Tasukuja Hondža

Dve leti pred prvim Allisonovim poskusom zdravljenja raka pri poskusnih miškah, leta 1992, je drugi letošnji nagrajenec, japonski zdravnik imunolog Tasuku Hondžo, sam

Slika prirerjena po: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018 – Advanced information; <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/advanced-information/>.

Predstavitvena celica T-receptorju limfocita T (T-celice) izpostavi antigen rakave celice v kompleksu s svojim proteinom MHC, obenem pa izpostavi tudi svoj antigen CD 80 (protein CD80) proteinu pospeševalcu T-celice (CTLA-4), kot tudi antigen rakave celice PD-L1, ki se veže na T-celični protein PD-1, zavora limfocita T. Zavora je vključena in T-celica ni aktivirana za napad na celico raka.

Z umetno ustvarjenim protitelesom proti zavornemu proteinu PD-1 preprečimo, da bi se ta povezal z antigenom rakave celice PD-L1, ki ga izpostavlja predstavitvena celica. Zavora je izključena, antigen predstavitvene celice CD80 sedaj deluje brez nasprotujočih zavornih signalov in T-celica je aktivirana za napad na celico raka.



odkril nov protein, imenovan PD-1, ki se tudi, tako kot protein CTLA-4, izraža na površini limfocitov T. Večletno raziskovanje v njegovem laboratoriju na kjotski univerzi je pokazalo, da tudi ta protein deluje kot zaviralec T-celic, vendar na drugačen način kot protein CTLA-4. Na PD-1 se namreč veže protein PD-L1, ki ga rakave celice izražajo na svoji površini in s tem preslepijo imunski sistem, da bi jih prepoznal kot tujek. Ko se na PD-1 limfocita T veže protein PD-L1, je citotoksično delovanje limfocita T zavrto. Hondžo s sodelavci je pokazal, da z okupiranjem zavore PD-1 z ustreznim protitelesom preprečimo vezavo onkoproteina PD-L1, zavora je zato izključena in limfociti T lahko uničijo celice raka. Leta 2012 so z obsežno študijo dokazali, da na ta način lahko dosežemo učinkovito zdravljenje različnih vrst raka in celo njegovih najbolj agresivnih metastaznih oblik, ki so do tega trenutka veljale za neozdravljive.

Pot do spoznanja, da imunski sistem lahko izkoristimo za uničenje celic raka, je bila dolga

Celice raka se po obliki in lastnostih nedvomno zelo razlikujejo od normalnih celic organizma in znanstveniki so dolgo vrsto let iskali odgovor na temeljno vprašanje, zakaj jih naš organizem ne prepozna kot tujke. Ideja, da bi spodbudili imunski sistem, da bi jih prepoznal kot tujke, ni nova. Ob koncu 19. stoletja so že vedeli, da okužba s patogenimi bakterijami in virusi spodbudi imunski sistem. Prve poskuse zdravljenja raka na tak način sta pred 150 leti izvedla nemška zdravnik Busch (leta 1868) in Fehleisen (leta 1882), sledil je poskus Williama B. Coleya leta 1890, vendar negotovi izidi zdravljenja medicinske javnosti niso prepričali in tudi še v začetku 20. stoletja niso razumeli, na kakšen način naj bi infektivni agensi delovali na tumorske celice, čeprav so nekateri zdravniki ta pristop predlagali, ga uporabili in ga tudi uporabljajo v novejšem času pri zdravljenju raka me-

hurja (Morales leta 1976, Alexandroff leta 1999). Odkritja iz sredine in druge polovice 20. stoletja so omogočila, da smo spoznali, kako limfociti izrabljajo molekule (proteine) poglobitnega histokompatibilnostnega kompleksa (MHC), ki jih na svoji površini izražajo celice vretenčarjev, da razlikujejo med »telesu lastnim« in »telesu tujim« in z njihovo pomočjo izločajo invazivne patogene. Misel, da imunski sistem deluje tudi kot sistem nadzora nad rakom, se je izoblikovala po nizu odkritij o naravni in pridobljeni imunosti do te bolezni, zato raziskave ob koncu 20. in začetku 21. stoletja zaznamuje intenzivno iskanje za tumorske celice specifičnih antigenov in načrtovanje postopkov zdravljenja, usmerjenega proti njim. Konvencionalne metode zdravljenja, usmerjene v neposredno uničevanje celic raka, katerih napredek je omogočilo odkrivanje novih in za rakaste celice bolj značilnih antigenov, so se močno izboljšale s prihodom tako imenovanih bioloških zdravil, med katerimi vidno mesto zavzemajo monoklonska protitelesa, usmerjena proti omenjenim označevalcem (antigenom) rakastih celic. Z njimi se je dalo doseči bolj specifično in natančno zdravljenje, z manj stranskimi učinki na ostale celice organizma, tako da lahko govorimo o »ciljanem« oziroma »tarčnem« načinu zdravljenja bolezni. Kljub temu pa se ta način v osnovi razlikuje od poskusov »imunskega zdravljenja raka«, katerega namen je spremeniti ali spodbuditi celice naše imunske obrambe za boj proti raku. Ta način namreč izrablja znanje o antigenih tumorskih celic za sproženje imunskega odgovora v bolnikovem organizmu.

Tumorsko specifični antigeni so lahko proteini, produkti mutiranih onkogenov, proteini, ki se zaradi okvarjenega izražanja genov v tumorskih celicah pojavljajo različno od pojavnosti v normalnih celicah, produkti onkogenih virusov in podobno. V tem pogledu in že v samem začetku so bili limfociti T kot osrednji dejavniki imunskega sistema deležni največje pozornosti, vendar

dolgo niso vedeli, na kakšen način prepoznajo antigene tujih oziroma spremenjenih celic. Odkritje T-celičnega receptorja (TCR) in njegove interakcije s peptidi poglobitnega histokompatibilnostnega kompleksa (MHC) na antigen-predstavitvenih celicah v osemdesetih letih preteklega stoletja je kmalu dopolnilo odkritje signalnih molekul (citokinov), ki se izločajo iz spodbujenih limfocitov in učinkujejo kot komunikatorji in aktivatorji celic imunskega sistema. Kmalu pa je postalo jasno, da samo interakcija med T-celičnim receptorjem in antigenom poglobitnega histokompatibilnostnega kompleksa ne zadostuje za popolno aktivacijo limfocitov T in da so za to potrebni še dodatni pomočniki. Dogodki so se nato v letih od 1980 do 2000 odvijali v logičnem zaporedju. Odkritju T-celičnega površinskega proteina CD28 je sledilo odkritje njegovega liganda na površini antigen-predstavitvenih celic, proteina CD80 (D7); njuna interakcija oziroma vezava drug na drugega spodbudi aktivacijo citotoksične aktivnosti T-limfocita. Izoblikoval se je koncept »dvojne aktivacije« kot posledice (a) povezave »T-celični receptor – antigen predstavitvene celice MHC« oziroma »T-celični receptor – MHC-antigen, povezan z antigenom tujka«, in (b) sočasne povezave »T-celični protein pospeševalec CD28 – antigen predstavitvene celice CD80«. Kmalu zatem so odkrili še dva površinska proteina T-limfocitov, protein CTLA-4 in protein PD-1, ki pa delujeta kot zaviralca citotoksične aktivacije T-limfocita. Prvi se povezuje z antigenom predstavitvene celice CD80 in v tem pogledu tekmuje s T-celičnim pospeševalcem CD28, drugi pa ima na površini antigen-predstavitvenih celic »izključno svojega« liganda, protein PD-L1. Raven izražanja genov za spodbujevalce in zaviralce je odvisna od fiziološkega stanja organizma in se kaže v večji ali manjši prisotnosti ene ali druge vrste proteinov in zato posledično tudi v tem, ali je ravnotežje bolj premaknjeno v aktivacijo T-limfocitov ali v njihovo mirovanje. Spo-

znanja so nemudoma izkoristili tako, da so izdelali monoklonska protitelesa, s katerimi so lahko blokirali proteine, ki sodelujejo v spodbujanju aktivnosti limfocitov T, in na tej podlagi leta 1992 registrirali zdravilo za zdravljenje avtoimunskega revmatoidnega artritisa, ki z vezavo na antigen predstavitvene celice, protein CD80, prepreči njegovo povezavo s spodbujevalcem CD28 in tako tudi ovira aktivacijo T-limfocitov. Letošnja nobelovca pa sta, kot rečeno, ubrala popolnoma nasprotno pot, saj sta s svojimi poskusi želela spodbuditi aktivacijo T-limfocitov, vendar ne proti telesu lastnim antigenom, temveč prvenstveno proti specifičnim antigenom rakavih celic.

Imunoterapija raka danes in pogled naprej

Imunoterapija raka (imunsko zdravljenje raka) po definiciji temelji na umetnem spodbujanju imunskega sistema za zdravljenje raka, kar z drugimi besedami pomeni izboljšanje naravne sposobnosti organizma, da premaga raka. Spodbujeni oziroma izboljšani imunski sistem naj bi prepoznaval antigene celic raka, ki so spremenjeni, okvarjeni ali lokacijsko/količinsko drugačni proteini normalnih celic organizma.

Tako imenovana *pasivna terapija s protitelesi* temelji na ciljanju površinskih receptorjev rakavih celic z monoklonskimi protitelesi, ustvarjenimi v laboratoriju; ko se protitelo poveže z antigenom rakave celice, nastalo proteinsko združbo prepoznajo naravne celice ubijalke in v rakavi celici sprožijo proces njene samorazgradnje. Drugi, bolj neposredni način delovanja pa je, da se z vezavo protitelesa na onkogeni receptor prepreči vezava njegovega pravega liganda in s tem onemogoči za rakavo celico vitalno delovanje receptorja, to je posredovanje signalov za njene življenjske funkcije in preživetje. Tak je tudi način z onemogočanjem »zavornih stikal«, ki sta ga razvila letošnja Nobelova nagrajenca; omenjeni način zdravljenja so poimenovali »imunsko zdravljenje z zaviralci imunskih stikal« (angleško *immune checkpo-*

int inhibitors, ICIs). Uvedba tega načina je dramatično izboljšala preživetje bolnikov z metastaznim melanomom, ki je bil še pred nekaj leti za večino bolnikov usodna oblika raka. Danes po vsem svetu potekajo številne študije preučevanja učinkov te vrste zdravljenja na skoraj vseh vrstah raka. Ob številnih spodbudnih poročilih se pojavljajo tudi poročila o stranskih učinkih, ki se kažejo v obliki prizadetosti posameznih organov zaradi pojava avtoimunosti. Zato so novodobne raziskave usmerjene v preučevanje uporabe tega pristopa v kombinaciji z drugimi oblikami zdravljenja raka in v preučevanje mehanizmov za boljši nadzor nad delovanjem imunskega sistema. Način imunskega zdravljenja z inhibicijo zaviralcev imunskih stikal že vrsto let uporabljajo tudi na Onkološkem inštitutu v Ljubljani, vzporedno in v kombinaciji z drugimi naprednimi metodami zdravljenja raka, ki vključujejo biološka zdravila na osnovi monoklonskih protiteles. Ob tem je treba omeniti tudi drugo vejo imunskega zdravljenja raka, tako imenovano **aktivno celično terapijo**, ki jo sestavlja odvzem imunskih celic (citotoksičnih T-limfocitov, antigen-predstavitvenih dendritskih celic) iz krvnega obtoka in: (a) ali osamitev tistih, ki kažejo težnjo (specifičnost) do celic raka, ali (b) njihova sprememba s postop-

ki genske tehnologije, da v njihovo zgradbo uvedemo receptorje za antigene tumorskih celic. Sledi vrnitev enih (a) ali drugih (b) celic v krvni obtok bolnika. Ta način je v številnih laboratorijih po vsem svetu še vedno v razvojni fazi in v te poskuse se vključujejo tudi prizadevanja na Medicinskem centru za molekularno biologijo (MCMB) Medicinske fakultete v Ljubljani, kjer v okviru projekta TRANS-GLIOMA preučujemo možnosti kombiniranega tarčnega zdravljenja tumorja možganov glioblastoma z nanoprotitelesi v kombinaciji z gensko spremenjenimi T-limfociti, usmerjenimi proti novo ugotovljenim površinskim antigenom matičnih celic omejnene vrste raka.

Viri:

The 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine - Advanced information: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/advanced-information/>.

Lee Ventola, 2017: Cancer Immunotherapy, Part 3: Challenges and Future Trends. Pharmacy & Therapeutics, 42 (8): 514–521.

Wikipedia – The Free Encyclopedia: https://en.wikipedia.org/wiki/Cancer_immunotherapy.

Understanding the Immune System: How it works. IMGT, NIH Publication No. 03-5423: http://www.imgt.org/IMGTeducation/Tutorials/ImmuneSystem/UK/the_immune_system.pdf.