

# TEORETIČNE OSNOVE: IMUNOTERAPIJA IN SINERGIZEM Z RADIOTERAPIJO

Maja Čemažar

Imunski sistem ima v procesu karcinogeneze pomembno vlogo. Naš pridobljeni imunski sistem, bolj natančno celice T, so namreč sposobne prepoznati do 10<sup>12</sup> različnih antigenov in s tem tudi transformirane celice, ki so v procesu karcinogeneze. V procesu karcinogeneze rakave celice interagirajo s celicami imunskega sistema v treh fazah: odstranjevanje, ravnovesje in pobeg (ang. elimination, equilibrium, escape). Te tri faze imunskega urejanja je predlagal leta 2002 Schreiber. V prvi fazi citotoksični CD8<sup>+</sup> limfociti T odstranjujejo transformirane celice preko mehanizmov, kot sta interakcija Fas/Fas-ligand in grancim-perforin povzročena celična smrt. Ta faza poteka stalno in nemoteno, dokler se ne pojavijo transformirane celice, ki so se sposobne izogniti citotoksičnemu delovanju limfocitov T. V drugi fazi naj bi se vzpostavilo ravnovesje med celičnimi kloni transformiranih celic, ki so se izognili ubijanju s citotoksičnimi T limfociti in med tistimi, ki jih citotoksični T limfociti še uspešno odstranjujejo. Sčasoma transformirane celice pridobijo nove mutacije, ki jim poleg izgube antigenov omogočajo še dodatno izgubo imunogenosti preko izražanja imunosupresivnih molekul (npr. PD-L1). Poleg tega pride tudi do razvoja imunosupresivnega mikrookolja s povečanjem števila s tumorjem povezanih makrofagov (TAM), mieloidnih supresorskih celic (MDSC), regulatornih limfocitov T in povečanega izražanja inhibitornih citokinov (TGF- $\beta$ ) ter ligandov (npr. CTLA-4 in PD-1). V tej tretji fazi rakave celice pobegnejo nadzoru imunskega sistema, kar vodi v napredovanje raka.

Čeprav se je radioterapija tradicionalno uporabljala za neposredni učinek na rakave celice, ki vodi v mitotsko celično smrt, so dokazani tudi njeni potencialni imunomodulatorni učinki, ki jih je mogoče izkoristiti za okrepitev imunskega odziva proti rakavim celicam. V splošnem lahko razdelimo učinek ionizirajočega sevanja na tri procese: sevanje povzroča imunogeno celično smrt rakavih celic, modulira antigensko predstavitev rakavih celic in, kar je najpomembnejše, spremeni mikrookolje znotraj obsevalnega polja. Po obsevanju limfociti, ki so infiltrirani v tumor, hitro propadejo zaradi svoje izjemne občutljivosti na ionizirajoče sevanje. Posledica tega je začasna selektivna ablacija imunskih celic znotraj obsevalnega polja, tako citotoksičnih limfocitov T in naravnih celic ubijalk kot regulatornih celic T, ki zavirajo lokalno protitumorsko imunost. Vsi trije naštetih lokalni učinki radioterapije lahko vodijo tudi v sistemski, tako imenovani »abskopalni«, učinek obsevanja na oddaljene nezdravljene tumorje. Ker pa so ti abskopalni učinki po samem obsevanju redki in obstajajo o tem v literaturi samo posamezni opisi, se raziskujejo različne strategije imunomodulacije, ki bi lahko povečala abskopalni učinek radioterapije.

Načinov imunomodulacije/imunoterapij, ki bi povečali učinek radioterapije, je več, ključno pa je, da dobro poznamo tumorsko mikrookolje posameznih tumorjev in učinke različnih obsevalnih terapij na tumorsko mikrookolje. Vpliv radioterapije je namreč različen glede na imunološki tip tumorja. Tumorje glede na imunološki status delimo na tri tipe. Prvi je vnetni (ang. inflamed), ki ima prisotno interferon gama (IFN  $\gamma$ ) signalizacijo, izražanje PD-L1 in MHC-1 in veliko prisotnih limfocitov T; taki tumorji dobro odgovorijo na terapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Drugi tip tumorjev je izključen (ang. excluded), katerega lastnosti so prisotnost TGF $\beta$  signalizacije, zmanjšano izražanje MHC-1, prisotnost MDSC-jev in angiogeneza. Tretji tip je imunsko zapuščen tip tumorja, za katere je značilno, da imajo povečan metabolizem maščobnih kislin, nimajo infiltracije limfocitov T in prisotno je Wnt/ $\beta$ -kateninsko signaliziranje. Imunsko zapuščeni

in izključeni tumorji slabše ali pa ne odgovarjajo na terapijo z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Vloga radioterapije je pomembna pri vseh imunološko različnih tumorjih. Pri vnetnih tumorjih bi lahko radioterapija povečala učinkovitost terapije z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Znano pa je tudi, da radioterapija lahko deluje imunosupresivno s povečanjem infiltracije MDSC-jev in s tumorji povezanih makrofagov. V takih primerih in pri imunsko izključenih in zapuščenih tumorjih pa bi lahko z drugimi imunomodulatornimi terapijami, ki so usmerjene npr. v inhibicijo TGF $\beta$  ali pa v povečano izražanje interleukina 2 (IL-2), granulocitno-makrofagne kolonije stimulirajočega faktorja (GM-CSF), vplivali na spremembo tumorskega mikrookolja, ki bi vodila v boljši odgovor na radioterapijo lokalno ter tudi v abskopalni učinek. Poleg izbire vrste imunoterapije pa so seveda zelo pomembni tudi doza in režim obsevanja, zaporedje in režim kombinacije radioterapije in imunskih terapij ter tudi mesto in velikost obsevalnega polja.

Zaključimo lahko, da je tako na področju radiobiologije/radioterapije kot tudi tumorske imunologije in imunoterapije še veliko neznank, ki zahtevajo poglobljeno raziskovanje na predkliničnem nivoju na ustreznih tumorskih singenskih modelih. Dobro poznavanje obeh področij pa bo vodilo v dobro načrtovanje kombinacije obeh terapij, kar bi lahko dodalo sistemsko komponento k lokalni učinkovitosti radioterapije.

## **Literatura**

Vatner RE, Cooper BT, Vanpouille-Box C, Demaria S, Formenti SC. Combinations of immunotherapy and radiation in cancer therapy. *Front Oncol.* 2014 Nov 28;4:325. doi: 10.3389/fonc.2014.00325. eCollection 2014.

Procureur A, Simonaggio A, Bibault JE, Oudard S, Vano YA. Enhance the Immune Checkpoint Inhibitors Efficacy with Radiotherapy Induced Immunogenic Cell Death: A Comprehensive Review and Latest Developments. *Cancers (Basel).* 2021 Feb 8;13(4):678. doi: 10.3390/cancers13040678.

Colton M, Cheadle EJ, Honeychurch J, Illidge TM. Reprogramming the tumour microenvironment by radiotherapy: implications for radiotherapy and immunotherapy combinations. *Radiat Oncol.* 2020 Nov 4;15(1):254. doi: 10.1186/s13014-020-01678-1.