

# NOVEJŠI PRISTOPI K ZDRAVLJENJU MEZOTELIOMA PLEVRE

Danijela Štrbac<sup>1</sup>, Vita Dolžan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sektor radioterapije, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup> Inštitut za Biokemijo, Laboratorij za farmakogenetiko, Zemljemerska ulica 12, 1000 Ljubljana, Slovenija

Elektronski naslov: dstrbac@onko-i.si

---

## Izvleček

Pleuralni mezoteliom je redek tumor katerega zdravljenje kljub sodobnemu pristopu z imunoterapijo ne prinaša želenih rezultatov, zaradi slabše imunološke odzivnosti tumorja in njegove genetske raznolikosti. Novejši pristopi k zdravljenju se osredotočajo predvsem na tumorske vakcine, CAR-T terapijo in gensko terapijo. Raziskovanje miRNA pa odkriva tudi nove biološke označevalce pri mezoteliomu.

---

## Uvod

Redki tumorji kot je mezoteliom so že desetletja diagnostičen in terapevtski izziv. Historičen pristop s trimodalnim zdravljenjem (operacija, obsevanje in kemoterapija) se pri mezoteliomu ni izkazal za učinkovitega, posebej pri napredovali bolezni. Tako se je pri mezoteliomu v prvi liniji zdravljenja uveljavila imunoterapija, bodisi z nivolumabom ali pembrolizumabom. Ker pa je mezoteliom molekularno in genetsko heterogena bolezen, ostajajo izzivi za uspešno zdravljenje.

## Izzivi imunoterapije pri mezoteliomu

Mikrookolje pri mezoteliomu lahko povzroča imunološko rezistenco, oz. imunološko »hladen« tumor. Vzrok je lahko obilna prisotnost tumorsko povezanih makrofagov (TAM- tumor associated macrophages) in mileoidnih supresorskih celic (MDSC- myeloid derived suppressor cells). Prisotnost TAM povzroči imunosupresiven fenotip, MDSC pa ustavijo proliferacijo T-celic, ki so bistvene za odziv na imunoterapijo (1). Pomemben mehanizem rezistence na imunoterapijo je tudi ekspresija VISTA (V-domain Ig-containing suppressor of T-cell activation), ki je gen imunske regulacije in je močno izražen pri mezoteliomu, predstavlja pa morebitno tarčo za premagovanje imunske rezistence (2). Kot mehanizem premagovanja imunološke rezistence je predlagana tudi terapija z dendritičnimi celicami, ki pa je še v fazi predkliničnih raziskav (3).

## Vakcine pri mezoteliomu

Različni tipi vakcin so že desetletja preizkušani pri mezoteliomu, največkrat adenovirusi v kombinaciji s kemoterapijo. Zanimiv je pristop z že znanim adenovirusnim vektorjem in aktivacijo TWIST 1 proteina, ki inducira T-limfocitni celični odgovor in poveča imunsko odzivnost tkiva na imunoterapijo (4).

## CAR-T celična terapija pri mezoteliomu

CAR-T celice prepoznajo antigene na celični površini in povzročijo lizo tumorskih celic. Za solidne tumorje je izdelava in učinkovitost CAR-T celic precejšen izziv. Pri mezoteliomu pa so CAR-T celice usmerjene na mezotelin, ki je močno izražen. Študija, ki je bila opravljena pri sicer majhnem številu bolnikov je vključevala tudi pembrolizumab, ki preko inhibicije PD1 spodbudi delovanje CAR-T celic. Vključeni bolniki so imeli napredovalo bolezen, vendar so bili rezultati obetavni z medianim preživetjem 23 mesecev (5).

## Genska terapija mezotelioma

Predlagani pristopi h genski terapiji so bodisi pred ali postranskripcijski. Ker so genetske mutacije in okvare pri mezoteliomu zelo heterogene (kromosomske delecije regije 9p, mutacije tumor supresorskih genov in epigenetskih regulatorjev), so raziskovali kromosomske aberacije, ki bi lahko vplivale na imunoterapijo in aplikacijo virusnih vakcin.

Zanimive so predklinične raziskave z interferenčno RNAi in shRNA (short hairpin RNA), ki lahko ustavijo izražanje timidilatne sintaze (TM).

Največ študij pa je bilo usmerjenih v raziskovanje miRNA in sicer miR15/16 in miR-126. MiR15/16 se vežejo na FGF (fibroblast growth factor) receptorje fibroblastov in ustavijo proliferacijo tumorskih celic v celičnih linijah. MiR-126 pa vpliva na angiogenezo. Zanimivo je, da lahko povečano izražanje miR-137 deluje kot slab napovedni dejavnik pri bolnikih z mezoteliomom, vendar v kombinaciji z YBX1 (Y-box binding protein 1) deluje supresivno na rast celičnih linij (6,7).

## Novejši genetski markerji

Raziskovanje miRNA ima lahko vlogo tako pri zdravljenju kot pri odkrivanju novih bioloških označevalcev. Goričar et al so raziskali serumske vezikle z miR-103-3p, miR-126-3p in miR-625-3p ter ugotovili, da so bolniki z višjo ekspresijo miR-625-3p in miR-126-3p imeli slabši odgovor na zdravljenje. Relativno zvišanje vrednosti miR-625-3p je prineslo 3,2 % nižje preživetje brez progressa pri raziskani kohorti okoli 200 bolnikov (8).

## Zaključki

Novejši pristopi k zdravljenju odpirajo več možnosti za bolnike z redkimi boleznimi kot je plevralni mezoteliom, vendar še vedno ostajajo ovire pri že uveljavljenem zdravljenju z imunoterapijo. V prihodnosti pa se obetajo premiki v genetskih raziskavah, ki bodo pomembne tako za odkrivanje novih terapevtskih tarč kot za odkrivanje bioloških označevalcev.

## Literatura

1. Van den Ende T, van den Boorn HG, Hoonhout NM, et al. Priming the tumor immune microenvironment with chemo(radio)therapy: A systematic review across tumor types. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2020;1874:188386

2. Chung YS, Kim M, Cha YJ, et al. Expression of V-set immunoregulatory receptor in malignant mesothelioma. *Mod Pathol*. 2020;33:263–270.
3. Cornelissen R, Hegmans JPJJ, Maat APWM, et al. Extended tumor control after dendritic cell vaccination with low-dose cyclophosphamide as adjuvant treatment in patients with malignant pleural mesothelioma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:1023–1031.
4. Haakensen VD, Nowak AK, Ellingsen EB, et al. NIPU: A randomised, open-label, phase II study evaluating nivolumab and ipilimumab combined with UV1 vaccination as second line treatment in patients with malignant mesothelioma. *J Transl Med*. 2021;19:232.
5. Castelletti L, Yeo D, van Zandwijk N, Rasko JEJ. Anti-mesothelin CAR T cell therapy for malignant mesothelioma. *Biomark Res*. 2021;9:11.
6. Schelch K, Kirschner MB, Williams M, Cheng YY, Zandwijk N, Grusch M, Reid G. A link between the fibroblast growth factor axis and the miR-16 family reveals potential new treatment combinations in mesothelioma. *Mol Oncol*. 2017;12:58–737.
7. Monaco F, Gaetani S, Alessandrini F, et al. Exosomal transfer of miR-126 promotes the anti-tumour response in malignant mesothelioma: Role of miR-126 in cancer-stroma communication. *Cancer Lett*. 2019;463:27–36.
8. Goričar K, Holcar M, Mavec N, et al. Extracellular vesicle enriched miR-625-3p Is associated with survival of malignant mesothelioma patients. *J Pers Med*. 2021;11(10):1014.

