

VLOGA ZAVIRALCEV IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK V ONKOLOGIJI

Dr. Mojca Unk, dr. med.^{1,2}

¹ Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

² Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana

Povzetek

Največji dosežek pri zdravljenju raka v zadnjem desetletju je nedvomno uvedba imunomodulatornih zdravil, usmerjenih proti limfocitom T. Ta zdravila zavirajo kontrolne točke imunskega sistema, kot na primer s citotoksičnimi T-limfociti povezana beljakovina 4 (CTLA-4, angl. cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4), beljakovina programirane celične smrti 1 (PD-1, angl. programmed cell death protein 1), ligand beljakovine programirane celične smrti 1 (PD-L1, angl. programmed death ligand 1) in gen za aktivacijo limfocitov 3 (LAG-3, angl. lymphocyte-activation gene 3). Leta 2011 je bil odobren ipilimumab, protitelo, zaviralec imunske kontrolne točke (ZIKT), za zdravljenje bolnikov z malignim melanomom, pri katerih je bilo izčrpano zdravljenje s kemoterapijo. Temu je hitro sledil razvoj monoklonskih protiteles, usmerjenih proti PD-1, PD-L1 in LAG-3. Protitelesa, usmerjena proti PD-1/PD-L1, so postala ena izmed najpogostejše predpisanih protirakavih zdravil, učinkovita so pri vsaj 50 različnih vrstah raka. V redni klinični praksi danes uporabljamo zaviralce PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab...), zaviralce PD-L1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab...), zaviralca CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab) ter zaviralec LAG-3 (relatlimab). Uporabljajo se kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji z drugimi sistemskimi zdravljenji. Postopno so ZIKT prešli iz zdravljenje drugega ali tretjega reda v zdravljenja prvega reda razsejane bolezni ter so uveljavljeni tudi kot del standardnega sistemskega zdravljenja lokalno napredovale in omejene bolezni. Glavni razlog za tako široko uporabo ZIKT je izboljšanje preživetja in možnost ozdravitve pri razsejani, do nedavno popolnoma neozdravljivi bolezni. Kateri bolniki se bodo na zdravljenje z ZIKT odzvali, danes še ni popolnoma razjasnjeno.

Uvod

Rak je hitro napredujoča bolezen z visoko stopnjo zbolewnosti in umrljivosti. V zadnjem desetletju je imunoterapija spremenila paradigmo obravnave bolnikov z rakom. Odkritje in razvoj zaviralcev imunskih kontrolnih točk sta bistveno izboljšala rezultate zdravljenja raka številnih solidnih in nekaterih hematoloških rakov. Imunske kontrolne točke so beljakovine, ki so sestavni del imunskega sistema. Tumorske celice jih uporabljajo za izogibanje imunskemu odzivu, kar vodi v nenadzorovano rast in razsoj. Z zavoro imunskih kontrolnih točk lahko ponovno vzpostavimo sposobnost imunskega sistema, da prepozna, napade in uniči rakave celice. Imunoterapija, ki temelji na zaviralcih imunskih kontrolnih točk, je eden najpomembnejših napredkov v zdravljenju na področju onkologije do sedaj.

Vloga v sistemskem zdravljenju raka

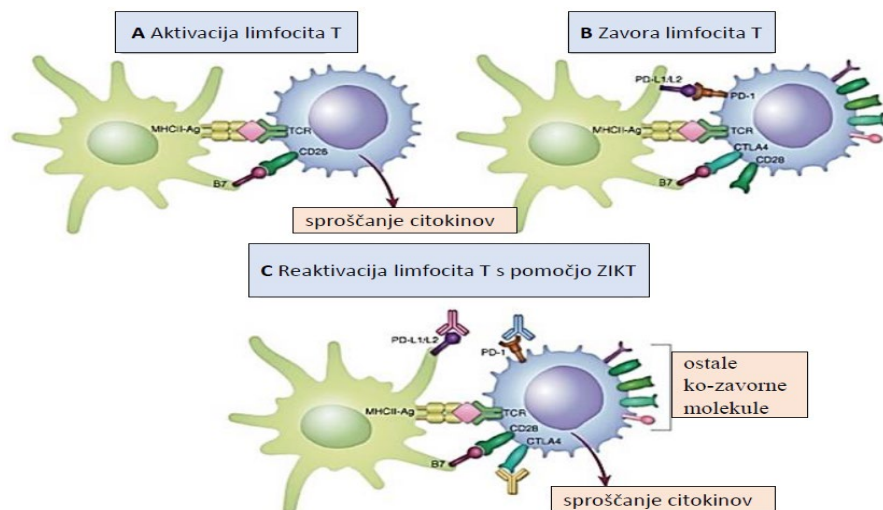
Zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk, ki so usmerjeni proti beljakovinom, kot so CTLA-4, PD-1, PD-L1 in LAG-3, se je izkazalo za učinkovito tako kot samostojno zdravljenje in v kombinaciji s tradicionalnimi pristopi, kot so kemoterapija, tarčno zdravljenje in obsevanje. Danes zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk predstavlja standardno sistemsko zdravljenje pri različnih solidnih in hematopoetskih rakih, tako v razsejanem kot lokalno napredujočem in omejenem stadiju. Njihova učinkovitost je nesporna; pri manjšem deležu bolnikov z razsejano boleznijo zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk vodi v dolgotrajne odzive, lahko ozdravitev, pri lokalno napredujoči in omejeni bolezni pa poveča verjetnost ozdravitve. A vsi raki niso enako občutljivi na zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk. Poleg tega imajo zaviralci imunskih kontrolnih točk svoje značilne neželene učinke, ki jih skupno imenujemo imunsko-posredovani neželeni učinki. Podrobneje bodo imunsko-posredovani neželeni učinki predstavljeni v posebnem prispevku tega zbornika. Kljub izjemnim terapevtskim učinkom, opaženim pri nekaterih vrstah tumorjev, se na zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk odzove le del bolnikov z rakom. Znatno delež bolnikov ima prirojeno odpornost na zdravljenje z njimi ali jo razvije med zdravljenjem. Zato je razumevanje novih molekul imunskih kontrolnih točk (npr. imunski receptor celic T z domenama Ig in ITIM (TIGIT, angl. T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains), T- celični imunoglobulin z mucinsko domeno, ki vsebuje domeno 3 (TIM-3, angl. T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3), imunoglobulinski zaviralec aktivacije celic T z domeno V (VISTA, angl. V-domain immunoglobulin suppressor of T cell activation), zaviralec limfocitov B in T (BTLA, angl. B and T lymphocyte attenuator) in signalno-regulatorni

protein α (SIRP α , angl. signal regulatory protein α)) danes postalo zelo aktivno področje raziskav. Boljše razumevanje tumorskega mikrookolja in imunskega sistema s pomočjo biooznačevalcev in drugih bioloških mehanizmov bi lahko pomagalo razvozlati razloge za različne odzive in razvoj odpornosti na zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk.

Mehanizem delovanja

Ena od temeljnih značilnosti človeškega imunskega sistema je njegova sposobnost razlikovanja med lastnimi in tujimi celicami, kot so tumorske celice. Ta proces uravnava ravnovesje med ko-stimulacijskimi in zaviralnimi signali, ki so skupno znani kot imunske kontrolne točke. Vzdrževanje tega ravnovesja je ključnega pomena za preprečevanje avtoimunske reakcije proti normalnim celicam. Limfociti T so celice, ki sodelujejo pri celično posredovanih imunskih odzivih. Aktivacija limfocitov T je večstopenjski proces. Začne se s predstavitvijo tumorskega antigena s strani antigen predstavitvenih celic (APC) iz prirojenega imunskega sistema limfocitom T prek glavnega histokompatibilnega kompleksa (MHC). Hkrati je potreben tudi drugi, ko-stimulacijski signal, ki izhaja iz vezave CD80 in CD86 (na APC) na CD28 na limfocitih T. Posledica je diferenciacija mirujočih limfocitov CD8 T v aktivirane citotoksične limfocite CD8 T. Ti so sposobni prepoznati tumorske celice in z izločanjem različnih citotoksinov pospešiti smrt tumorskih celic. V ta proces so dodatno vpleteni še drugi ko-stimulacijski in ko-zavorni signali. Natančen opis tega procesa presega obseg tega prispevka. Enostaven prikaz regulacije delovanja limfocitov T prikazuje **Slika 1**.

Beljakovine CTLA-4, PD-1, PD-L1 in LAG-3 so tarče za vezavo zaviralcev imunskih kontrolnih točk. Ti ustavijo zaviralne učinke tumorskih celic na limfocitih T. Z zaviranjem imunskih kontrolnih točk se ponovno vzpostavi imunsko posredovano protitumorsko delovanje in zmanjša sposobnost telesa, da zavira imunski odziv. Posledično se poveča odziv limfocitov T na tumorske celice. Pri zdravljenju limfoma so lahko vključeni dodatni ne-imunski mehanizmi. Zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko privede do prekomerne aktivacije limfocitov T in paradoksne prepoznavne lastnih tkiv kot tujih. S tem se pojavi tveganje za nastanek širokega nabora imunske posredovanih neželenih učinkov, povezanih z uporabo zaviralcev imunskih kontrolnih točk.



Slika 1: Regulacija aktivacije limfocitov T.

A; za aktivacijo limfocita T sta potrebna tako signal 1, povezuje T-celičnega receptorja (TCR) z glavnim histokompatibilnostnim kompleksom (MHC)-peptidnega antigena (MHC-Ag) na antigen predstavitveni celici (APC) ali tumorski celici, kot signal 2, interakcija ko-stimulatornega receptorja CD28 na limfocitu T s ko-stimulatornimi molekulami B7 (CD80/CD86). **B,** kot odgovor na aktivacijo limfocita T se na limfocitu T poveča izražanje imunskih kontrolnih točk CTLA-4 in PD-1, ki se vežeta na B7 oziroma PD-L1/L2 in zavirata aktivacijo limfocitov T. **C,** Zaviralci imunskih kontrolnih točk, usmerjeni proti CTLA-4 ali PD-1/PD-L1, zavirajo te zaviralne interakcije in ponovno aktivirajo limfocite T (prilagojeno po Sharma et al. Cancer Discover 2021)

Klinična uporaba

V redni klinični praksi v Evropski uniji danes uporabljamo zaviralce PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, tiselizumab, toripalimab, sintilimab), zaviralce PD-L1 (atezolizumab, durvalumab, avelumab) in zaviralce CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab) ter zaviralca LAG-3 (relatlimab). Uporabljamo jih v parenteralni obliki (intravenozno ali subkutano). Zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk je učinkovito le pri določenih razsejanih rakih (nedrobnocelični pljučni rak, maligni melanom, mezoteliom, svetlocelični ledvični rak, rak sečil, rak glave in vratu, Hodgkinova bolezen...) in pri le majhnem deležu teh bolnikov vodi v dolgotrajni nadzor bolezni, vendar je ta učinek izrednega kliničnega pomena. Do sedaj je namreč veljalo, da je razsejana bolezen neozdravljiva, zaviralci imunskih kontrolnih točk pa to prepričanje spreminjajo. Pri določenih vrstah raka v omejenem ali lokalno napredovalem stadiju (nedrobnocelični in drobnocelični pljučni rak, maligni melanom, trojno negativni rak dojk...) zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk vodi v višji delež ozdravitev.

Zaključek

Zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk vodi v trajne odzive (bolnikov z razsejano boleznijo) in izboljša celostno preživetje. Vendar so se zaviralci imunskih kontrolnih točk izkazali za učinkovite le pri določenih skupinah bolnikov in le pri določenih rakavih boleznih. Zdravljenje z zaviralci imunskih kontrolnih točk ima tako še vedno pomembne izzive: razumevanje prirojene in pridobljene odpornosti na zaviralce imunskih kontrolnih točk, dobra izbira bolnikov, izboljšanje obvladovanja neželenih učinkov, povezanih z zaviralci imunskih kontrolnih točk, in opredelitev ustreznih terapevtskih kombinacij z najboljšim učinkom in najmanj neželenimi učinki. Trenutno poteka več kot 3.000 aktivnih kliničnih preskušanj, v katerih preskušajo različne zaviralce imunskih kontrolnih točk, kar predstavlja približno 2/3 vseh onkoloških preskušanj. Po prvem uspehu zaviralcev imunskih kontrolnih točk in vse do danes postaja imunoterapija vodilna na področju sistemskega zdravljenja raka, imunologi pa imajo velik vpliv na raziskave raka, kar tudi dokazuje podelitev Nobelove nagrade za medicino za leto 2018 dvema imunologoma, ki sta postavila temelje koncepta imunoterapije z zaviralci imunskih kontrolnih točk.

Literatura

1. Linsley PS, Brady W, Grosmaire L, Aruffo A, Damle NK, Ledbetter JA. Binding of the B cell activation antigen B7 to CD28 costimulates T cell proliferation and interleukin 2 mRNA accumulation. *Journal of Experimental Medicine*. 1991;173(3):721-30.
2. Azuma M, Ito D, Yagita H, Okumura K, Phillips JH, Lanier LL, et al. B70 antigen is a second ligand for CTLA-4 and CD28. *Nature*. 1993;366(6450):76-9.
3. Alturki NA. Review of the Immune Checkpoint Inhibitors in the Context of Cancer Treatment. *J Clin Med*. 2023;12(13).
4. Arafat Hossain M. A comprehensive review of immune checkpoint inhibitors for cancer treatment. *Int Immunopharmacol*. 2024;143(Pt 2):113365.
5. Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy. *Nature Communications*. 2020;11(1):3801.
6. Kong X, Zhang J, Chen S, Wang X, Xi Q, Shen H, et al. Immune checkpoint inhibitors: breakthroughs in cancer treatment. *Cancer Biology & Medicine*. 2024;20240055.
7. Sharma P, Siddiqui BA, Anandhan S, Yadav SS, Subudhi SK, Gao J, et al. The Next Decade of Immune Checkpoint Therapy. *Cancer Discovery*. 2021;11(4):838-57.