

ZGODOVINA IMUNOTERAPIJE RAKA

Doc. dr. Simona Borštnar, dr. med., Sektor za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Že pred dobrim stoletjem se je razvil koncept, da je aktiviranje imunskega sistema lahko tudi strategija napada na rakave celice. Kljub temu pa je sposobnost imunskega sistema za prepoznavanje in zdravljenje raka ostala zelo kontroverzna tema večji del 20. stoletja. V preteklih desetletjih pa se je nekaj imunoterapevtskih pristopov prebilo v rutinsko zdravljenje: vnos oslabiljene vakcine BCG v sečni mehur pri zdravljenju površinskega raka in terapija z interferonom in interleukinom pri zdravljenju malignega melanoma in razsejanega raka ledvičnih celic. Danes so se možnosti imunoterapije razvile tako, da vključujejo uporabo monoklonskih protiteles, zaviralcev imunskih kontrolnih točk, gensko spremenjenih imunskih celic, cepiv proti raku in kombiniranih terapij, ki združujejo tradicionalno kemoterapijo z enim od zgornjih pristopov za zdravljenje raka.

Uvod

Že dolgo vemo, da ima imunski sistem pomembno vlogo pri razvoju in nadzoru raka, saj imajo bolniki z oslabljenim imunskim sistemom večje tveganje za razvoj raka, spontan regres mnogih vrst malignih tumorjev pa je redek, a dobro znan pojav, ki se pojavi pri približno 1 od 100.000 primerov raka. Skozi zgodovino obstaja več poročil o tumorjih, ki so se zmanjšali ali izginili po okužbi ali ob visoki vročini, o čemer so poročali od stare Grčije do zgodnjega 18. stoletja v Evropi. Znanstvena podlaga za raziskovanje spreminjanja delovanja imunskega sistema za namen zdravljenje raka pa sega v drugo polovico 18. stoletja, ko je postala mogoča histološka potrditev malignosti.

Mikrobi in rak

Pred poldrugim stoletjem sta nemška zdravnika Wilhelm Busch in Friedrich Fehleisen neodvisno opazila zmanjšanje tumorjev pri bolnikih z rakom po naključnih

okužbah z erizipelom. Leta 1868 je Busch prvi namerno okužil bolnika z rakom z erizipelom in opazil zmanjšanje tumorja. Fehleisen je to zdravljenje ponovil leta 1882 in je nazadnje identificiral bakterijo *Streptococcus pyogenes* kot povzročitelja.

Leta 1891 je ameriški kirurg William Coley iz bolnišnice Memorial v New Yorku nadaljeval svoje lastno neodvisno opazovanje dolgotrajnega regresa sarkoma po okužbi z erizipelom, tako da je injiciral toplotno inaktivirane bakterije (»Coleyevi toksini«) bolnikom z neoperabilnimi raki. Poročal je o znatnem številu odzivov in celo ozdravitev pri več kot 1.000 bolnikih. Tovrsten način zdravljenja je postopoma izginil iz uporabe zaradi več dejavnikov, vključno z neupoštevanjem dobrih znanstvenih protokolov in nezmožnostjo doslednega pridobivanja ponovljivih rezultatov. Zamisel o uporabi imunskega sistema za boj proti raku je zaradi teh razlogov ter ob razvoju radioterapije in kemoterapije padla v nemilost do sredine 20. stoletja.

Leta 1976 je Morales s sodelavci ugotovil učinkovitost Calmette-Guérinovega bacila (BCG) pri zdravljenju površinskega raka sečnega mehurja. Povod za to klinično preskušanje vključuje raziskavo iz leta 1959, ki so jo izvedli Old in sodelavci, ki so dokazali protitumorske učinke BCG na mišjem modelu. Leta 1990 je ameriški urad za hrano in zdravila FDA, kmalu pa tudi evropska agencija za zdravila EMA, odobril uporabo cepiva BCG za zdravljenje površinskega raka sečnega mehurja. Morales je izvedel tudi obsežne raziskave na drugih področjih imunoterapije raka in leta 1975 odkril dejavnik tumorske nekroze (TNF). Na žalost je sistemska infuzija TNF povzročila hudo toksičnost, vključno z zvišano telesno temperaturo, okorelostjo in pljučnim edemom, zato je bila njena uporaba močno omejena in je od takrat padla v nemilost tudi zaradi drugih razpoložljivih zdravljenj. Zaradi njunih temeljnih odkritij in vseživljenjske predanosti znanstvenem področju so Coleyja in Olda imenovali »očeta imunoterapije«.

Citokini

Prvi protitumorski citokin, interferon alfa 2 (IFN $\alpha 2$), je leta 1986 odobril ameriški FDA za zdravljenje levkemije dlakastih celic leta. Kasneje se je IFN $\alpha 2$ uporabljal tudi v dopolnilnem zdravljenju malignega melanoma in zdravljenju razsejanega ledvičnega raka, Kaposijevega sarkoma in folikularnega limfoma. Interlevkin 2 (IL-2), ki je bil prvič identificiran leta 1976, pa je v visokih odmerkih pokazal klinično učinkovitost pri bolnikih z razsejanim rakom prek mehanizma povečanja proizvodnje celic T. FDA je leta 1991 odobril IL-2 za zdravljenje razsejanega ledvičnega rakain nato leta 1998 še za razsejani melanom. Zaradi znatne toksičnosti

zdravljenje z IL-2 ni bilo v široki uporabi in je nato ob razvoju drugih terapevtskih možnosti izgubilo pomen.

Cepiva

Prvo veliko obdobje raziskav cepiv proti raku sega v 90. leta prejšnjega stoletja. FDA je odobril prvo cepivo proti raku, sipuleucel-T, za raka prostate, odpornega na kastracijo, potem ko so v klinični raziskavi dokazali podaljšanje preživetja. Razvoj in uporaba cepiv proti raku sta bila omejena predvsem zaradi pomanjkanja razumevanja o tem, kako učinkovito spodbuditi citotoksični T-celični odziv pri bolnikih ter kako zaobiti in/ali onеспособiti delovanje tumorskega mikrookolja, da bi omogočili protitumorski odziv. V zadnjem desetletju so raziskave z različnimi cepivi ponovno aktualne.

Terapije z monoklonskimi protitelesi

70. leta prejšnjega stoletja sta zaznamovala razvoj in proizvodnja monoklonskih protiteles v laboratoriju. Šele leta 1997 pa so raziskave vodile do odobritve prvega klinično pomembnega monoklonskega protitelesa rituksimaba za zdravljenje ne-Hodgkinovega limfoma. Od takrat je bilo odobrenih več deset drugih monoklonskih protiteles za zdravljenje številnih vrst raka, tako levkemij in limfomov ter tudi solidnih rakov.

Zaviralci imunskih kontrolnih točk

Odkritje proteina na celici, imenovanega citotoksični T-limfocitni antigen-4 (CTLA-4), ki ga je izvedla skupina francoskih raziskovalcev pod vodstvom Pierra Golsteina v 80. letih prejšnjega stoletja, je privedlo do revolucije v imunskem zdravljenju raka in razvoja zaviralcev imunskih kontrolnih točk.

Američan James Allison je odkril, da je CTLA-4 deloval kot zavora na imunski sistem, tako da je celicam T preprečil imunski odziv. Domneval je, da bi z blokiranjem molekul CTLA-4 odstranili zavoro imunskega sistema in bi celice T lahko napadle in ubile rakave celice. Raziskave o delovanju druge imunske kontrolne točke, PD-1, so bile izvedene podobno kot pri CTLA-4. Japonec Tasuku Honjo je leta 1992 kloniral gen PD-1 kot novo superdružino imunoglobulinskih genov iz stimuliranega mišjega T-celičnega hibridoma.

James Allison in Tasuku Honjo sta s svojimi raziskavami o CTLA-4 in PD-1 spremenila paradigmo imunoterapije raka ter leta 2018 prejela Nobelovo nagrado za fiziologijo in medicino.

Leta 2010 je bila zaključena prva klinična raziskava pri bolnikih z razsejanim melanomom, s katero so dokazali, da so tisti bolniki, ki so prejeli zaviralec imunske kontrolne točke CTLA-4, imeli srednje preživetje 10 mesecev v primerjavi s 6 meseci v kontrolni skupini, ki ni prejela tega zdravila. Leta 2011 je zaviralec imunske kontrolne točke CTLA-4 ipilimumab postal prva registrirana imunoterapija »nove generacije«. Od takrat je FDA odobril terapijo proti PD-1 in PD-L1 za zdravljenje melanoma in pljučnega raka, nato pa še številnih drugih rakov.

Onkolitična virusna terapija

Teorije o virusih kot metodi zdravljenja raka so v preučevanju že od začetka 20. stoletja. Že leta 1904 so tudi za virusne okužbe verjeli, da imajo zaviralni učinek na raka, potem ko je George Dock z Univerze v Michiganu opisal primer 42-letne bolnice z akutno levkemijo, ki je po domnevni okužbi z gripo leta 1896 prešla v začasno remisijo. Temu je leta 1912 sledila ciljna uporaba virusa stekline za zdravljenje raka materničnega vratu.

Leto 1991 je pomenilo mejnik za onkolitično virusno terapijo, ko je Martuza s sodelavci dokazal, da je virus herpesa simpleksa tipa 1 (HSV-1) mogoče oblikovati tako, da se selektivno razmnožuje in cilja na celice v možganskih tumorjih.

Prvi onkolitični virus je bil odobren v Latviji leta 2004, in sicer sev enterovirusa RIGVIR za zdravljenje melanoma, vendar pa je bila odobritev preklicana leta 2019. Onkolitični adenovirus, imenovan H101, je bil odobren na Kitajskem leta 2005 za zdravljenje raka glave in vratu.

Prvi pri EMA in FDA registriran onkolitični virus je talimogen laherparepvek za zdravljenje melanoma. Pridobljen je iz oslabiljenega virusa herpesa simpleksa tipa 1. FDA pa je leta 2022 odobril tudi nadofaragene firadenovec-vncg za odrasle bolnike z visoko rizičnim, na BCG neodzivnim neinvazivnim rakom sečnega mehurja.

Zdravljenje s himernim antigenskim receptorjem (CAR-T)

Začetki razvoja himernih antigenskih receptorjev (CAR) segajo v 80. leta prejšnjega stoletja. Klinično uporabnost je tehnologija dosegla pred približno desetimi leti, ko je napredovalo znanje o sintetski biologiji, genski terapiji, imunologiji in imunoterapiji. Prvo zdravilo na osnovi CAR-T je tisagenlecleucel, ki je avgusta 2017 prejel odobritev s strani FDA za zdravljenje akutne limfoblastne levkemije. Nekaj mesecev kasneje je FDA odobril še drugo zdravilo, aksicabtagen ciloleucel, in sicer za zdravljenje difuznega velikoceličnega limfoma B. Obe zdravili sta bili odobreni tudi s strani EMA avgusta 2018.

Zaključek

Od leta 1891 je prišlo do pomembnih odkritij in uspeha pri uporabi imunoterapije, ki je v zadnjih letih postala eden izmed stebrov zdravljenja raka, skupaj s kemoterapijo, kirurgijo, obsevanjem in tarčnim zdravljenjem.

Literatura

1. Oiseth SJ, Aziz MS. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. *J Cancer Metastasis Treat.* 2017;3:250-61.
2. Ikeda H. Cancer immunotherapy in progress-an overview of the past 130 years. *Int Immunol.* 2025 Apr 7;37(5):253-260.
3. Lee JB, Kim HR, Ha SJ. Immune Checkpoint Inhibitors in 10 Years: Contribution of Basic Research and Clinical Application in Cancer Immunotherapy. *Immune Netw.* 2022 Feb 14;22(1):e2.
4. Dobosz P, Dzieciatkowski T. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. *Front Immunol.* 2019 Dec 17;10:2965.
5. Zhang Y, Zhang Z. The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol* 2020; 17, 807–821.
6. Eno J. Immunotherapy Through the Years. *J Adv Pract Oncol.* 2017 Nov-Dec;8(7):747-753.
7. Conlon KC, Miljkovic MD, Waldmann TA. Cytokines in the Treatment of Cancer. *Interferon Cytokine Res.* 2019 Jan;39(1):6-21.