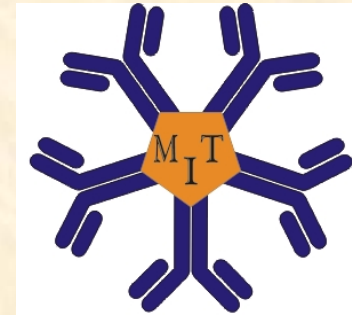




a Magyar Tudományos Akadémia
Biológiai Osztály, Immunológiai Bizottsága



és a Magyar Immunológiai Társaság

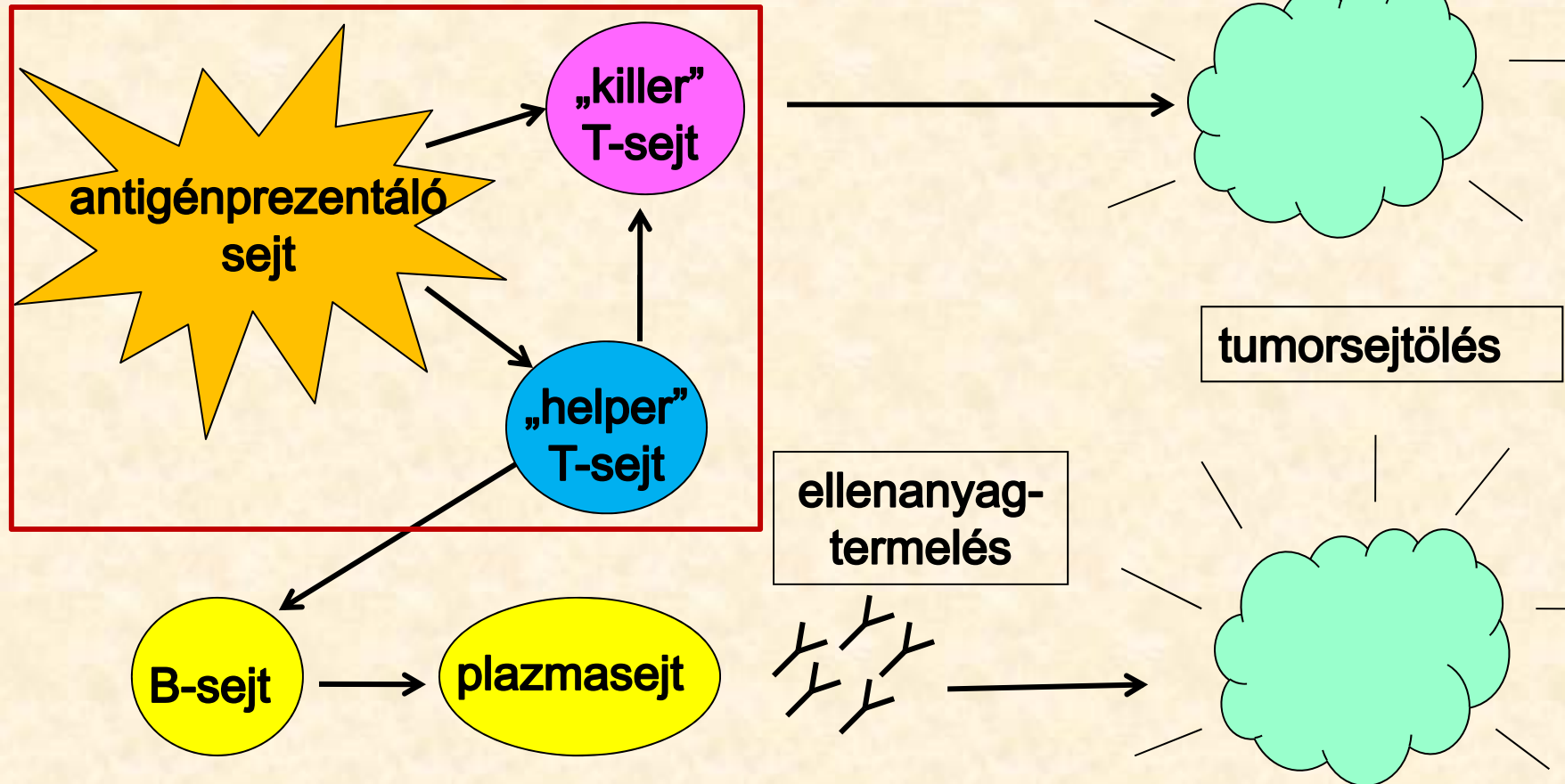
„Immunológia Világnapja - 2016”

Az immunválasz „akadálymentesítése” – újabb
lehetőségek a daganatok a immunterápiájában

Dr. Ladányi Andrea
(Országos Onkológiai Intézet)

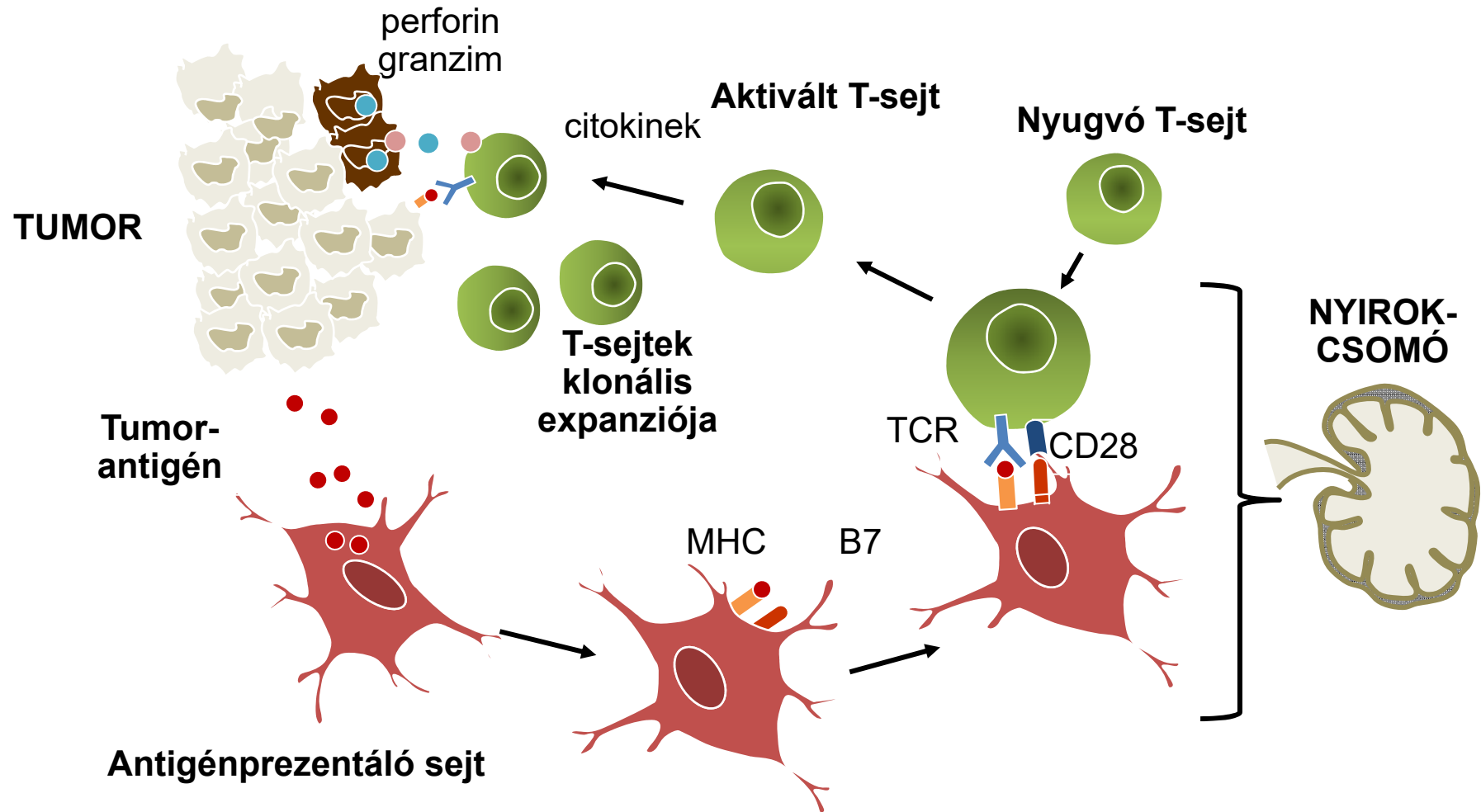
Szerzett (adaptív) immunválasz a daganatok elleni védekezésben

Sejtközvetített (celluláris) immunitás



Ellenanyag-közvetített (humorális) immunitás

A tumor elleni sejtközvetített immunválasz

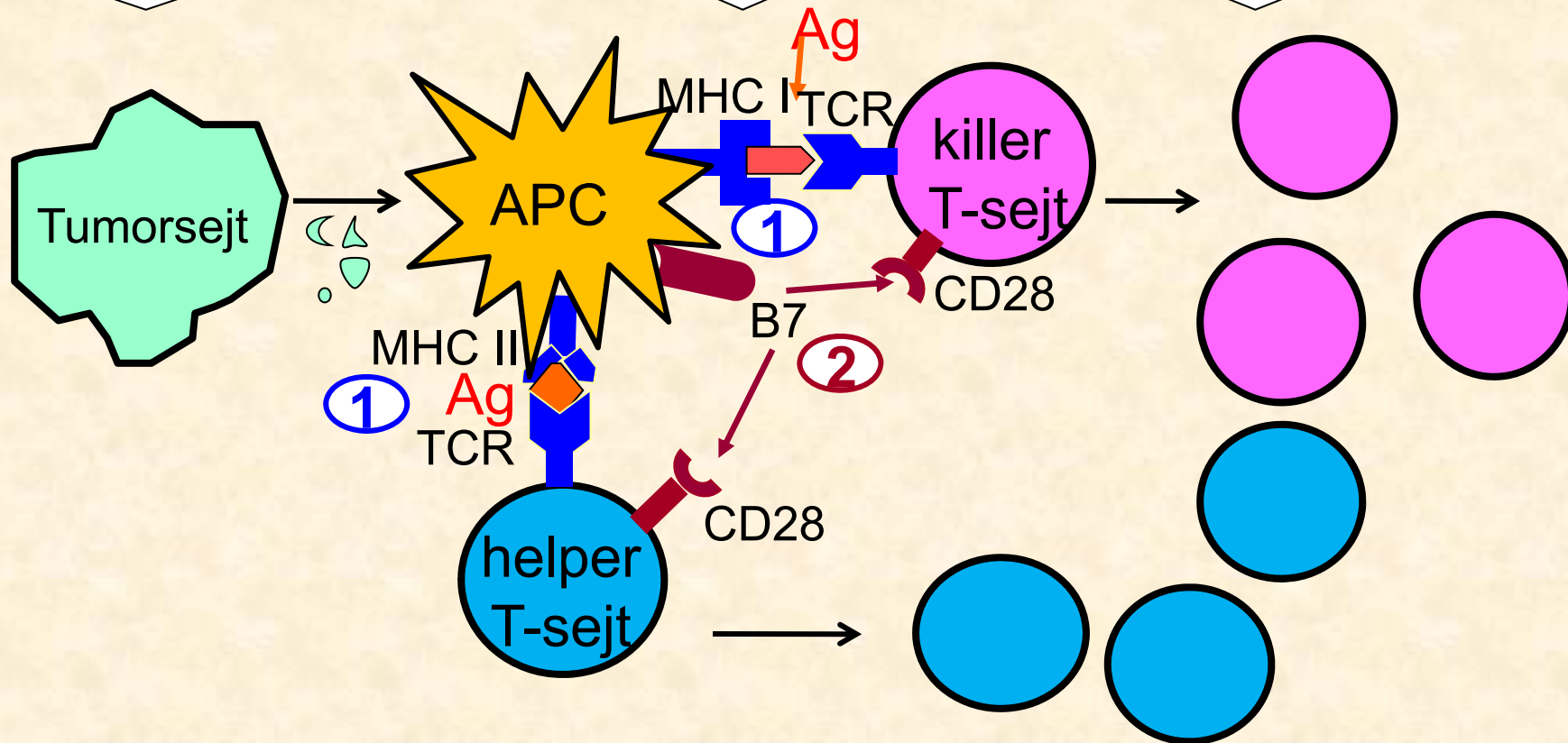


Antigénbemutató, T-sejt-aktiváció

Tumorantigének felvétele
antigénprezentáló sejt által

Antigénbemutató
specifikus T-sejtnek

T-sejt aktivációja,
klonális proliferáció



1. jel: antigén-T-sejt-receptor

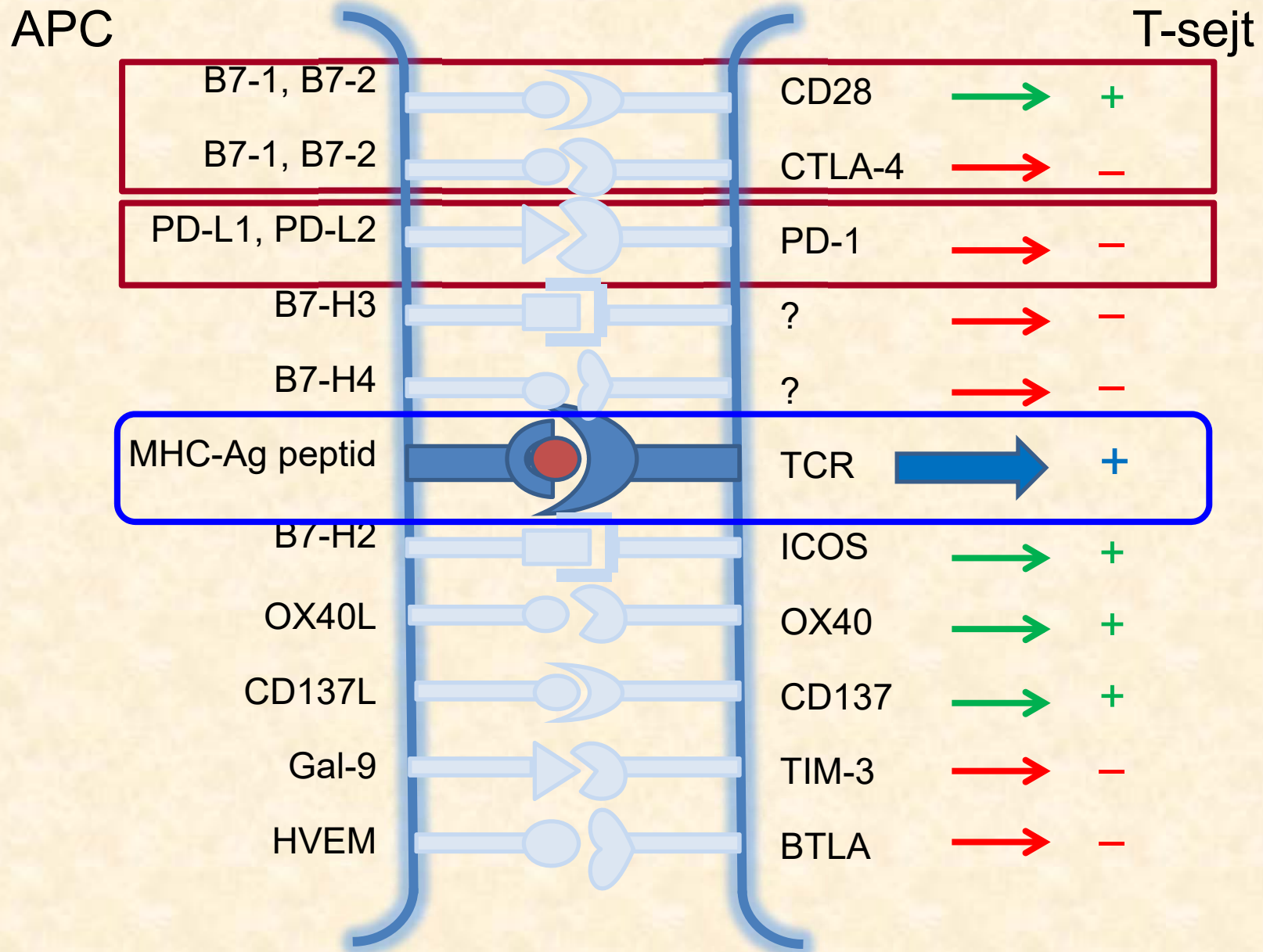
2. jel: „kostimuláció” (B7-CD28)

CTLA-4: gátló B7-receptor

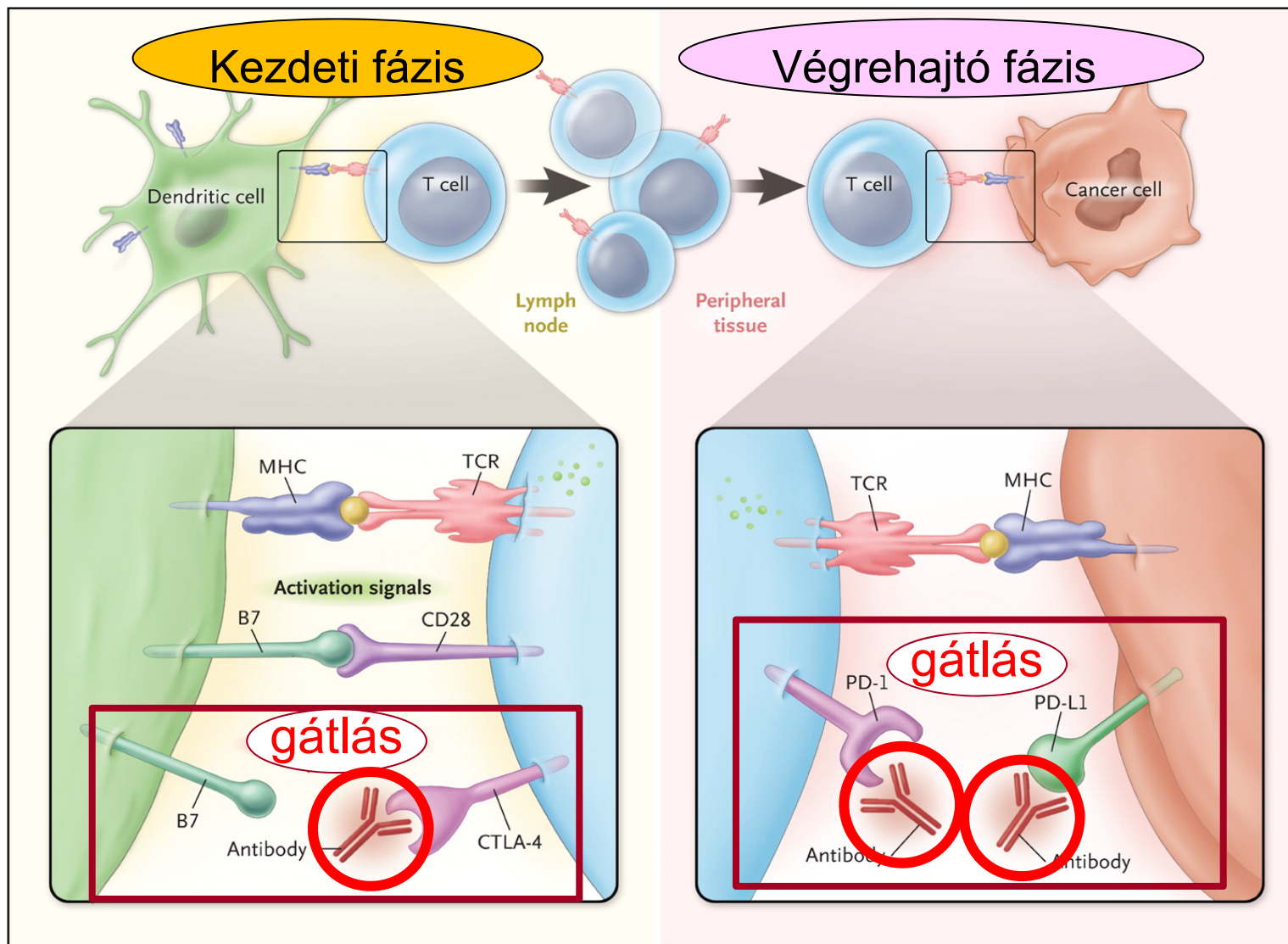
- 2. jel hiányzik → T-sejt válaszképtelen

- B7 – **CTLA-4** → T-sejt válaszképtelen

A T-sejtaktivációt szabályozó receptor-ligandum kölcsönhatások („immunellenőrző pontok” – „immune checkpoints”)



CTLA-4 és PD-1 útvonal gátlása a tumor-immunterápiában



✓ ipilimumab

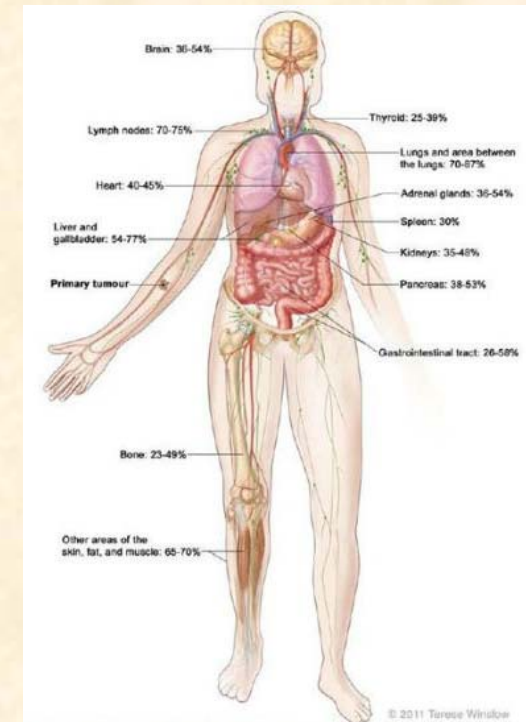
✓ nivolumab

✓ pembrolizumab

Melanóma: festékes bőrdaganat



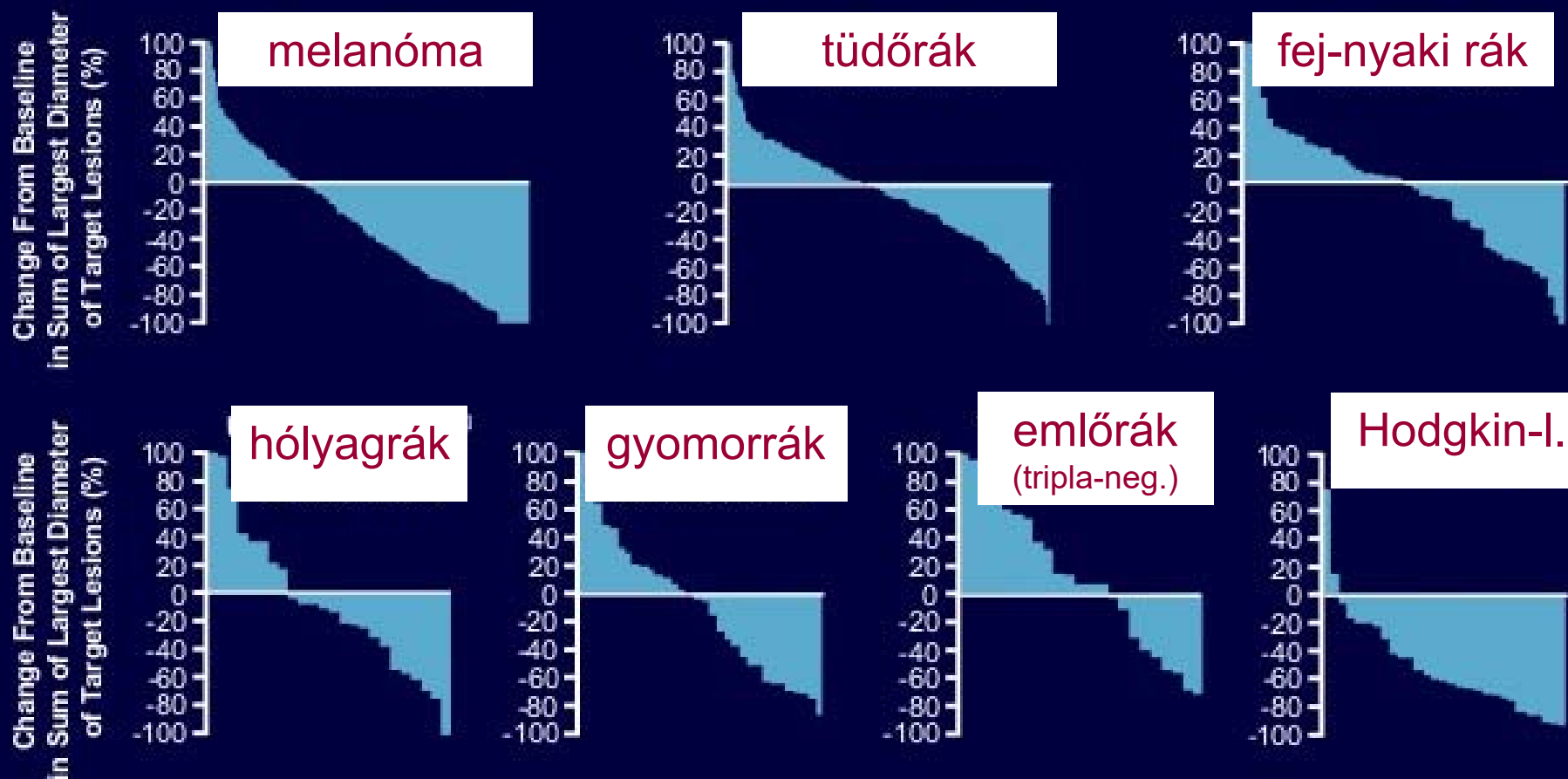
- Elsősorban a napfénynek (UV) kitett bőrfelületeken alakul ki
- Igen agresszív, egy pár mm-es melanóma is testszerte áttéteket képezhet



- Kemo-, sugárterápiára rezisztens
- Immunogén, immunterápiákkal viszonylag jól kezelhető (elsőként ezen tesztelték az ipilimumabot)

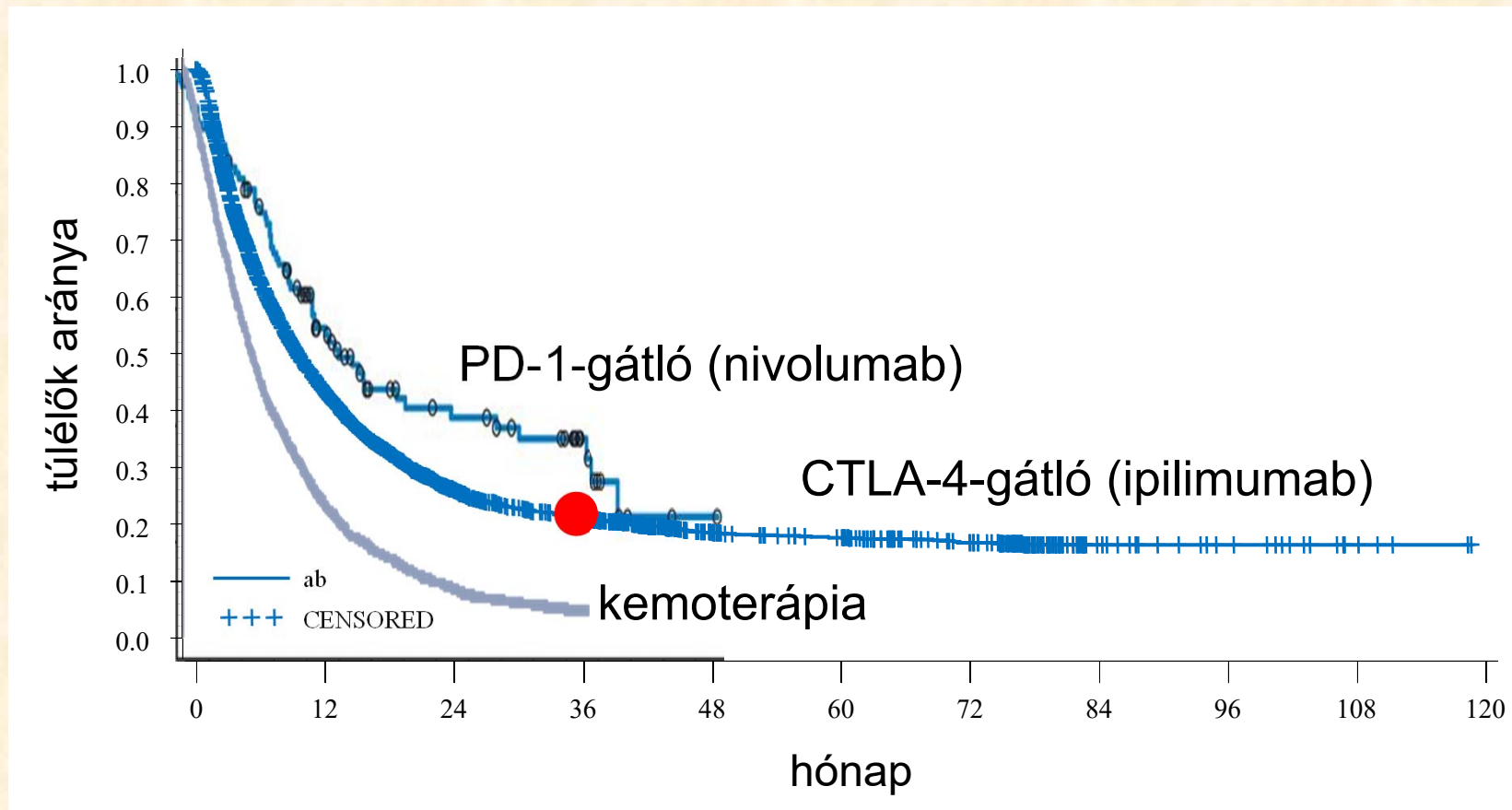
Előrehaladott daganatos betegek kezelése PD-1-gátlóval

A tumor méretének változása a kezelés után az egyes betegekben



1. Robert C, et al. Lancet. 2014;384:1109-1117. 2. Garon EB, et al. ESMO 2014. LBA43. 3. Chow LQ, et al. ESMO 2014. LBA31. 4. O'Donnell P, et al. ASCO GU 2015. Abstract 296. 5. Muro K, et al. ASCO GI 2015. Abstract 03. 6. Nanda R, et al. SABCS 2014. Abstract S1-09. 7. Moskowitz C, et al. ASH 2014. Abstract 290.

Áttétes melanómás betegek túlélése: ipilimumab, nivolumab vs. kemoterápia



Hodi S 2013 European Cancer Congress, Schadendorf D J Clin Oncol 2015

Topalian SL J Clin Oncol 2014

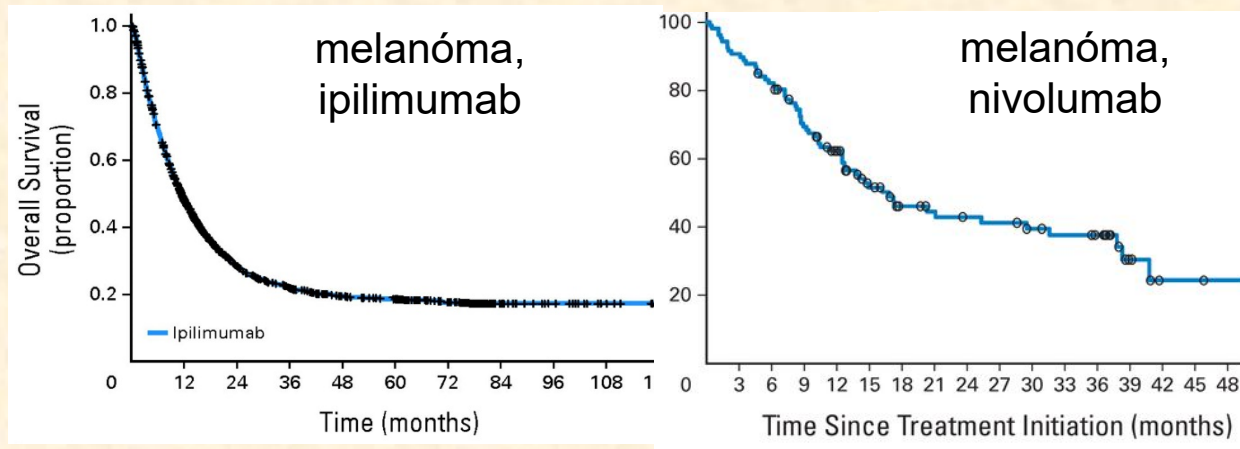
Problémák

- Immunellenőrző pontok: természetes fék, mely véd az autoimmun folyamatok kialakulása ellen (negatív visszacsatolás)

blokkolás → súlyos autoimmun mellékhatások: több szervben gyulladásoos folyamatok – **de kezelhetőek**

(főként CTLA-4-gátlásnál, PD-1-útvonal: kevésbé)

- Immunterápiák: a hagyományos kezelésmódokhoz képest kedvezőbb, **tartós** hatás, de csak az esetek egy részében



(Schadendorf D et al, JCO 2014)

(Topalian SL et al, JCO 2014)



- mellékhatások
- ár

Hogyan lehetne kiválasztani a kezelésre várhatóan reagáló betegeket?

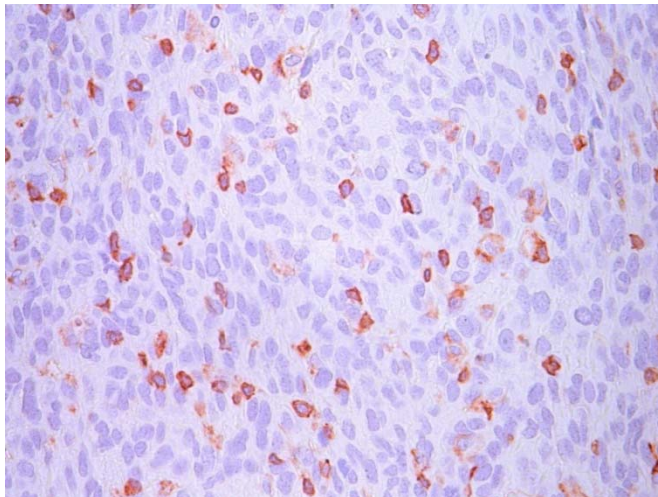
Az immunterápia hatását előrejelző tumor- vagy immunológiai jellemzők (biomarkerek) kutatása

Általánosságban (immunellenőrzőpont-gátlók, egyéb immunterápiák):

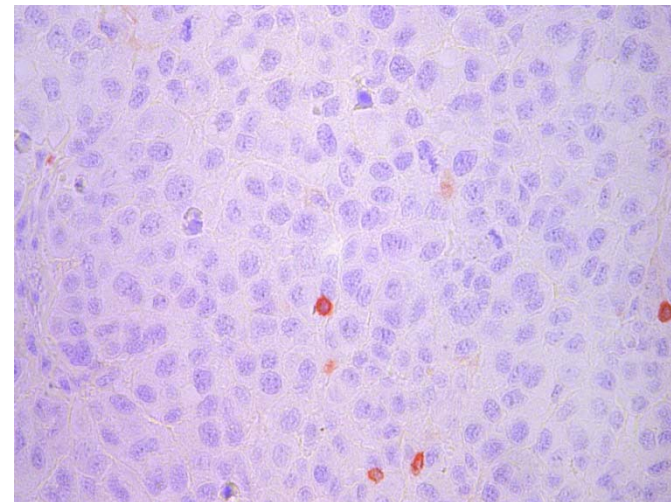
immunaktivitás (a keringő immunsejtekben, ill. lokálisan, pl. immunsejtek mennyisége a tumorban) összefüggésbe hozható az immunterápiák hatásosságával

**Ipilimumabbal kezelt betegek kezelés előtt operált nyirokcsomóáttétei:
T-sejtek immunhisztokémiai vizsgálata**

kezelésre reagált



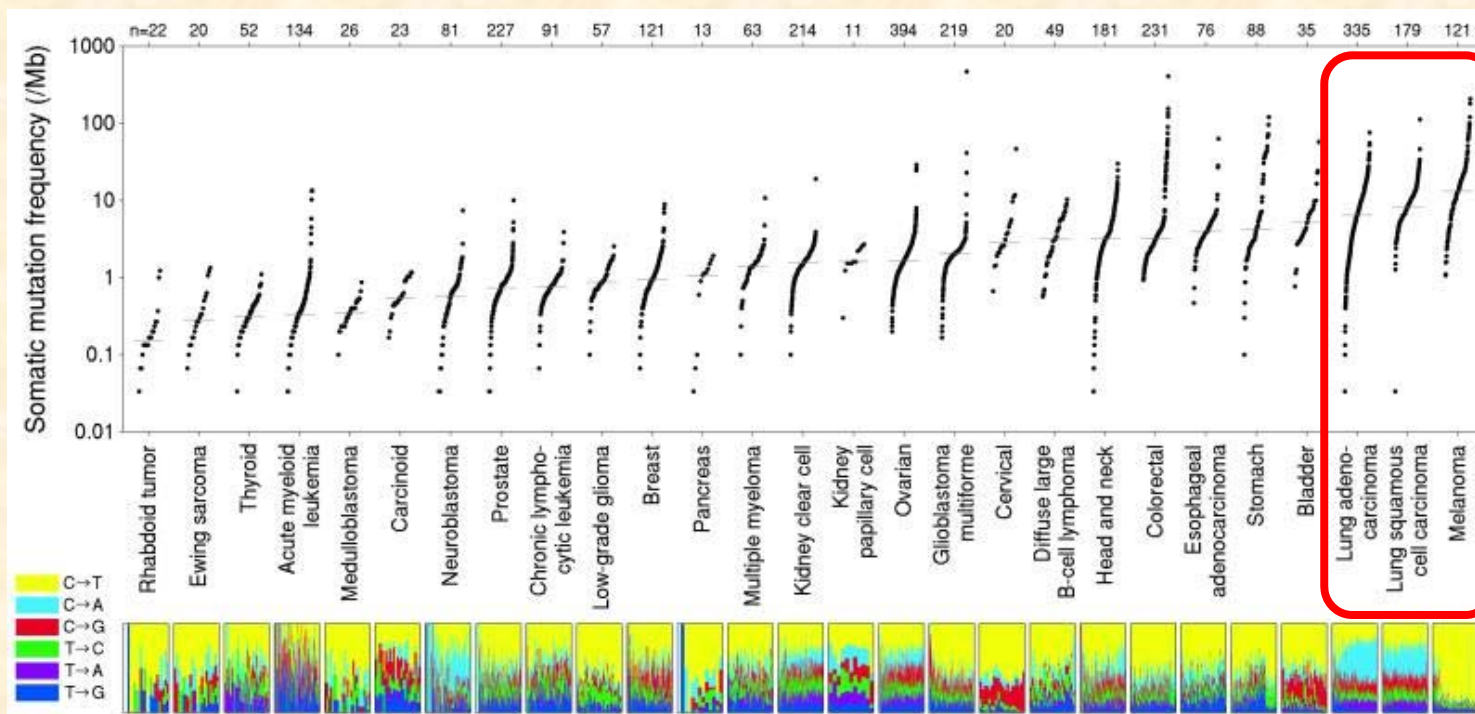
kezelésre nem reagált



Összefüggés a tumorokban detektálható mutációk mennyiségével → újonnan keletkező antigének

- CTLA-4-gátlás, melanóma (Snyder A et al, NEJM 2014, van Allen et al, Science 2015)
- PD-1-gátlás, tüdőrák (Rizvi NA et al, Science 2015)

Szomatikus mutációk frekvenciája tumorokban



magas:

- melanoma
(UV-sugárzás)

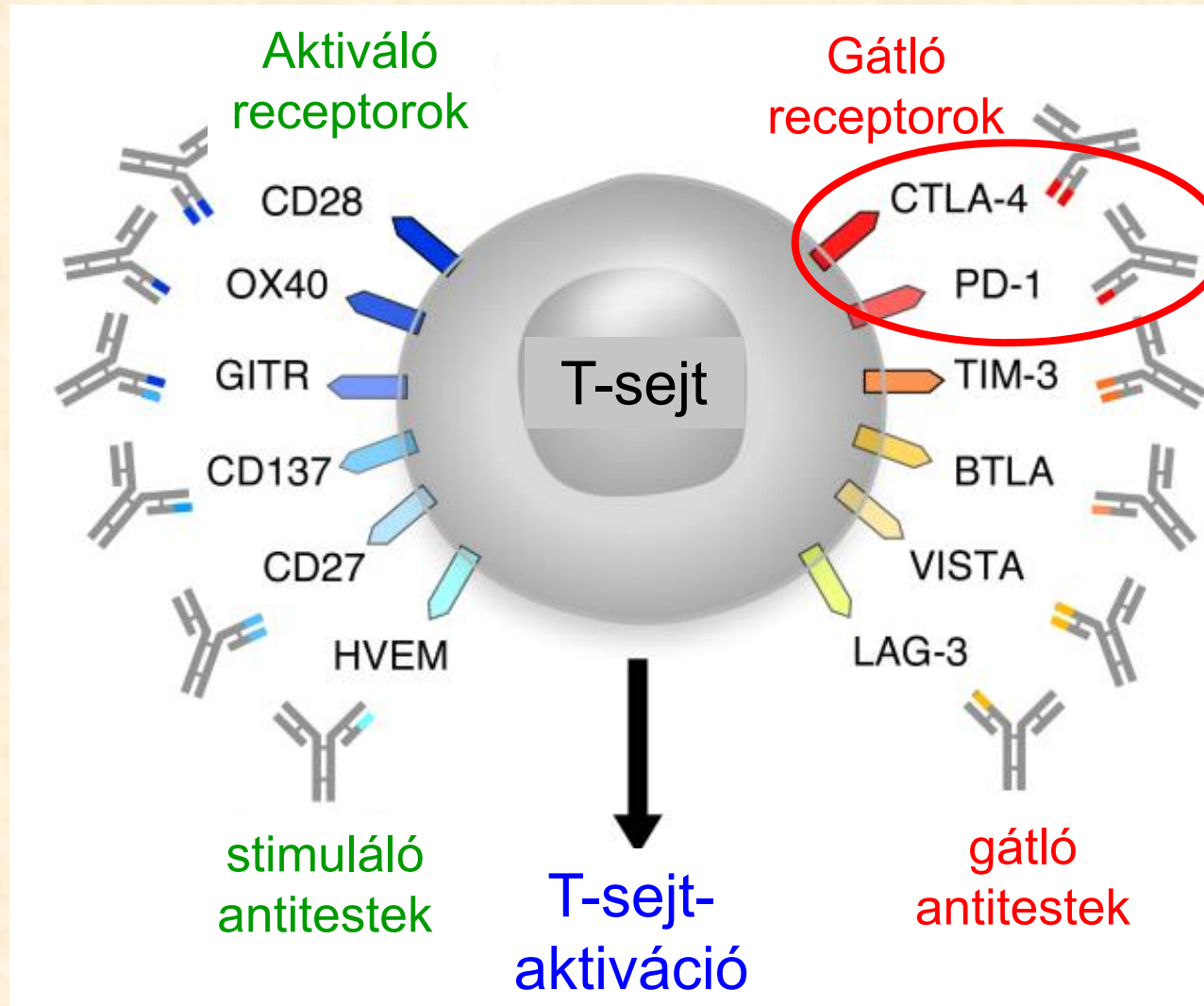
- tüdőrák
(dohányzás)

(Lawrence MS Nature 2013)

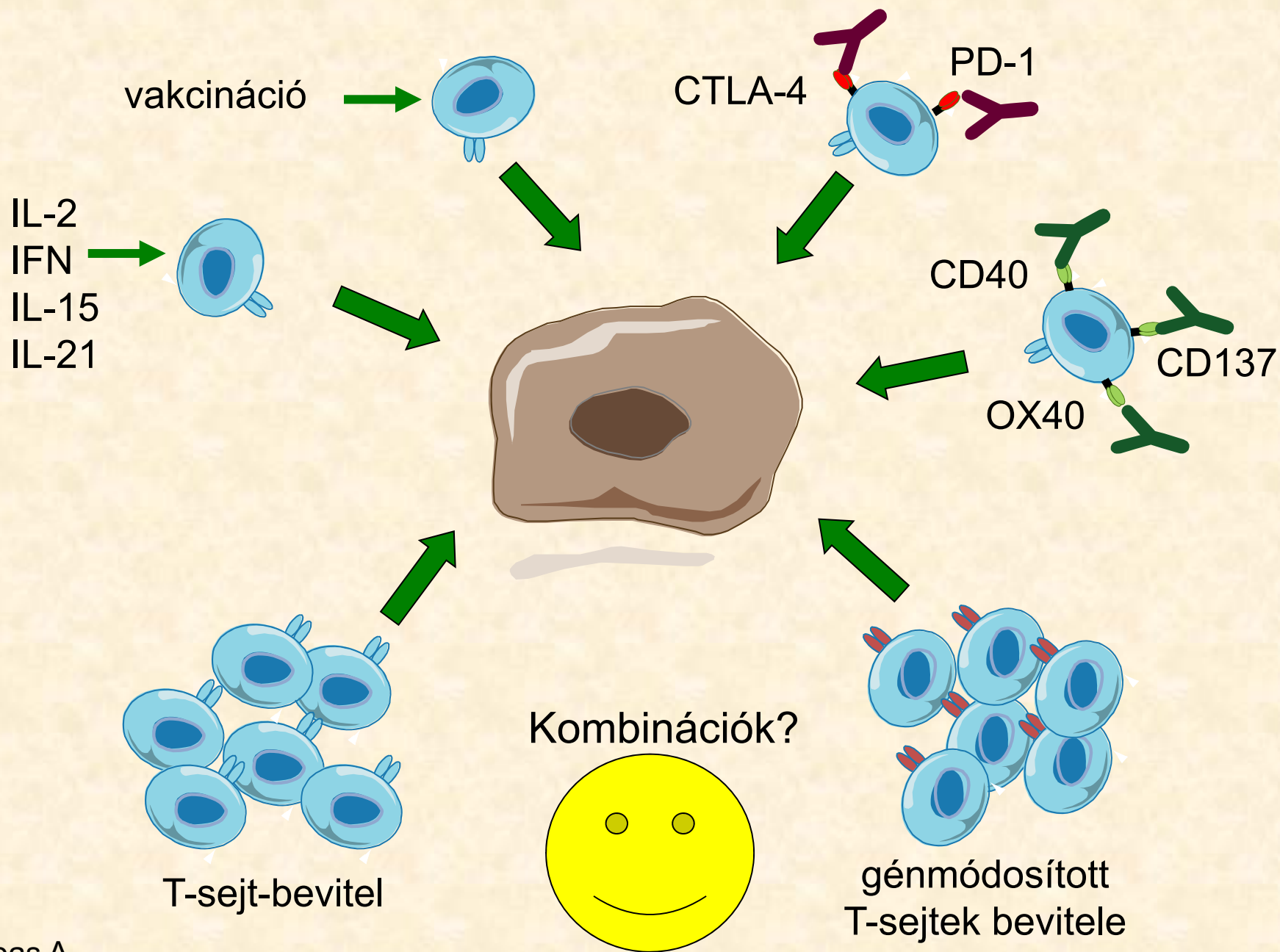
2013, Science:
a rák immunterápiája
az év áttörése!



Terápiás lehetőségek a T-sejtaktivációt szabályozó receptor-ligandum kölcsönhatások befolyásolására



Egyéb, T-sejt-alapú immunterápiás lehetőségek





Köszönöm a figyelmet!