

ÚJ LEHETŐSÉG A DAGANATOK IMMUNTERÁPIÁJÁBAN A PUSZTÍTÓ T-SEJTEK MEGZABOLÁZÁSA

Bakács Tibor

az orvostudomány doktora, a matematikai immunológiai csoport kutatóorvosa,
MTA Rényi Alfréd Matematikai Kutatóintézet
Valószínűségszámítási és Statisztika osztály
tiborbakacs@gmail.com

„Az igaz az egész.”
Hegel

Az immunrendszer védőoltásokkal tanítható

A járványokat az ókorban még az istenek büntetésének tartották. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) szerint a fekete himlő, az emberiség egyik legpusztítóbb betegsége, valószínűleg háromezer évvel ezelőtt, Indiából és Egyiptomból terjedt el. Több ezer éven át számos járványt okozott, és elképesztő pusztítást végzett, amelyek sokszor alapvetően formálták a történelmet.

A spanyol hódító Hernán Cortés alig kilencszáz katonával, a fekete himlő „segítségé” nélkül, még lovakkal és puskákkal sem tudta volna legyőzni az azték birodalmat, és meghódítani Mexikót, amelynek 15–30 millióra becsült lakosságát a spanyolok által behurcolt himlő 1568-ra hárommillióra redukálta. Az európaiak érkezése demográfiai katasztrófát okozott Amerikában, mert az őslakosság 70–90%-a kipusztult az új járványok miatt.

A 18. század végén a betegség mintegy négyszázezer embert ölt meg évente csak Európában, és a vakság harmadát is a himlő

okozta. A fertőzöttek 20–60%-a, de a fertőzött gyerekek több mint 80%-a halt meg a fertőzésben. A 20. században 300–500 millióan haltak meg himlőben. Még 1967-ben is 15 millió embert fertőzött meg a betegség, és kétmillióan haltak meg himlő következtében.

Ugyanakkor a 18. században már általánosan ismert volt, hogy a tehénfejő lányok általában nem kapták el a fekete himlőt. Erre a megfigyelésre alapozva *Edward Jenner* angol sebész elméletet dolgozott ki, hogy a lányokat a tehénhimlő-hólyagból származó genny védte meg a fekete himlőtől (a tehénhimlő a fekete himlőhöz hasonló, de sokkal enyhébb betegség). Elméletét 1796. május 14-én tesztelte. Kertészének nyolcéves fiát egy fejőlány tehénhimlőhólyagjából lekapart gennyel oltotta be, és a gyerek később ellenállt a fekete himlőnek. Jenner felfedezését a Londoni Királyi Társaság kétkedve utasította el.¹ A Jenner által kidolgozott védőoltást, vakcinázást máig alkalmazzák (a tehén latin nevéből,

¹ „A Társaság Tagjának óvatosnak kellene lennie, és nem volna szabad kockára tennie megbecsültségét azáltal, hogy olyasmit nyújt be a tanult testület elé, ami ennyire eltér az elfogadott ismeretektől, ráadásul ennyire hihetetlen.”

– *vacca* – származik a *vakcina* elnevezés). Jenner munkássága iránti tiszteletből a vakcinázás kifejezést *Louis Pasteur* használta először.

A mikrobák elleni védőoltások bevezetése, az *immunizálás* tekinthető a modern immunológia kezdetének. A védőoltás azért működik, mert a kórokozó mikrobákat az immunrendszer képes megjegyezni. A mikrobákon található *antigén*² molekula *antitest* termelést vált ki az immunrendszerben. Egy azonos mikrobával bekövetkező ismételt fertőzéskor az első fertőzést követően „legyártott” antitestek megkötik a mikrobákat, így a szervezet gyorsabban és hatékonyabban tudja legyőzni a *második* fertőzést. A vakcinázással betegséget nem okozó, elölt vagy legyengített élő mikrobát adnak be az embernek, hogy mesterségesen váltsák ki a védelmet biztosító antitestek termelését. Szerencsére az immunrendszert be lehet csapni, ugyanis a nagyon hasonló mikrobákat nem mindig tudja megkülönböztetni. Például az emberre nem veszélyes tehénhimlő vírusa által kiváltott antitest a járványt okozó feketehimlő-vírus hasonlósága miatt utóbbi ellen is védelmet ad.

Az immunizáció hatalmas sikereket aratott. A fekete himlőt eltörölte a föld színéről, 99%-kal csökkentette a járványos gyermekbénulás előfordulását, radikálisan csökkentette a diftéria, a tetanusz, a szamárköhögés, a kanyaró, a járványos agyhártyagyulladás, influenza, hepatitisz és más fertőzések okozta szenvedést és halálozást.

Csak az immunrendszer képes saját sejtjeit az idegen (ellenséges) sejtektől megkülönböztetni

Az immunrendszer olyan, mint egy honvéddő hadsereg; míg a szervezet saját sejtjeivel béké-

ben él együtt, a betolakodó idegent felismeri és megtámadja. Mégpedig hatalmas erővel. Előfordul azonban, hogy az immunrendszer saját sejtjeit is idegennek nézi. Ilyenkor saját polgárait támad, és súlyos, akár halálos autoimmun betegség alakulhat ki.

A saját–nemsaját elkülönítésének mechanizmusa az immunológia talán legfontosabb, máig nem tisztázott problémája. Abban konszenzus van, hogy az immunrendszer járőröző rohamcsapatainak, a T-sejteknek az a legfontosabb feladatuk, hogy felismerjék az idegen sejtet, de nem tisztázott, hogy ennek mi a pontos molekuláris biológiai alapja.

Két elméleti tábor áll szemben egymással. Az egyik szerint az idegen antigénmolekulák valamilyen teljes listája jön létre az immunrendszerben. Ha ezen a listán az immunrendszer valakit azonosít, azt elpusztítja. A másik tábor szerint ennek semmi realitása nincs. Arról nem is beszélve, hogy nincs is szükség erre, hiszen ha valaki nem saját, és kárt okoz, az csak ellenség lehet. A T-sejtek kezdetben csak a saját minden fajtáját ismerik, és az első fázisban az idegent arról ismerik meg, hogy nem saját. A második fázisban kialakulhatnak a konkrétan ezt az idegent felismerő speciális T-sejtek is, és így alakulhat ki az immunmemória. Az a gondolat, hogy az immunrendszer elsődleges feladata a saját antigénvilág megismerése („ismerd meg önmagad!”) egyidős az immunológiával.

A T-sejtek a szervezet szinte valamennyi sejtjén megtalálható komplex molekularendszerrel (Major Histocompatibility Complex – MHC) állnak állandó kapcsolatban (ezt a rendszert a transzplantáció során felfedezték fel). Az MHC-rendszer olyan, mint egy, a sejt felszínre kitett virágváza, amelybe a sejt tíz-tizenkét aminosavból álló molekulacsokrot (peptideket) raknak ki. A T-sejtek dolga

² Az elnevezés onnan ered, hogy az *antigén* az *antitest* generáló molekula.

ezek felügyelete, ugyanis a prezentált peptidok alapján azonosítja a T-sejt a sajátot, és támadja meg az idegent. Nem tartható reálisnak az a feltevés, hogy minden T-sejt minden MHC molekulában megjelenő peptidet felismerne.

Korábban azt feltételezték, hogy az evolúció során az MHC-rendszer a fertőzések felfedezésére fejlődött ki. Ma már tudjuk, hogy az MHC funkciója ennél összetettebb; szerepe van a szaglás útján történő párválasztásban és a szervezet saját sejtjeiből keletkező ráksejtek felismerésében is. Azt azonban csak nemrég ismertük meg, hogy a szervezetbe *kívülről* került fertőző ráksejtek eltávolítását is az MHC-rendszer biztosítja.

A 20. század végén, Ausztráliában fedezték fel, hogy a tasmán ördög³ nevű erszényes ragadozót az állat pofáján kialakuló rendkívül agresszív rák kipusztulással fenyegeti (O'Neill, 2010). A rák az egymással harcoló állatok harapásával, *sejttranszplantáció* útján, közvetlenül egyik állatból a másikba terjed. A tasmániai ördögöket azért fenyegeti kihalás, mert az állatok között olyan minimális az MHC-antigén-különbség (ami valószínűleg egy evolúciós szűk keresztmetszet miatt alakult ki az elődökben), hogy immunrendszerük nem képes a harapással átvitt idegen daganatsejteket a saját sejtektől megkülönböztetni. Az Anyatermészet „kísérlete” így arra utal, hogy az MHC-rendszer evolúciós kialakulását a közvetlenül átvihető fertőző rákok elleni védekezés is elősegítette.

Így viszont már van biológiai „értelme” a transzplantációs kilökődési reakciónak is, amit evolúciós előnnyel eddig nem lehetett megmagyarázni. A sebész ugyanis egészséges szervet (nem daganatot) ültet át, ami nem

³ A tasmán vagy erszényes ördög az emlősök osztályának az erszényes ragadozók rendjéhez, ezen belül az erszényes nyestfélék családjához tartozó faj.

hogy nem ártalmas, de életet ment. Az immunrendszer a beültetett szervet ennek ellenére betolakodó idegenként könyörtelenül elpusztítja. A tasmán ördög példája arra utal, hogy ez az alapvető immunológiai védekezési stratégia azért alakult ki, hogy az egyik egyedből a másikba átvihető fertőző daganatoktól védje a szervezetet, és nem azért, hogy a 20. századi sebészek életét kesserítse.

Tíz éve jelentek meg a kísérleti megfigyeléseket feldolgozó elméletek, amelyek szerint a T-sejtek és a saját sejteken található MHC-molekulák folyamatos kapcsolatára életbevágó szükség van. Viszont az MTA Rényi Alfréd Matematikai Kutatóintézetében gondoltuk végig először azt a problémát, hogy hogyan ellenőrizhet egy komplex rendszert egy olyan ellenőrköből álló rendszer, amelynek tagjai csak töredékét ismerik annak, amit ellenőrizniük kell (Szabados – Bakács, 2011).

*A mikrobák kívülről,
a ráksejtek belülről fenyegetik a szervezetet,
de melyik a veszélyesebb ellenség?*

Általános az a nézet, hogy az immunrendszer hatékonyan képes a szervezetet a fertőzésekkel szemben védeni. Ezzel szemben a valóság az, hogy az antibiotikumok felfedezése és a védőoltások bevezetése előtt annak az esélye, hogy valaki fertőzésben fiatalon halt meg, körülbelül 40% volt.

Ugyanakkor csak az emberek egyharmadában alakul ki rákos betegség, és az is főleg csak időskorban. Vagyis az emberek sokkal kisebb százaléka hal meg ma rákban, mint korábban fertőzésekben, az antibiotikumok felfedezése és a védőoltások bevezetése előtt. Ez azért meglepő, mert minden egyes sejtosztódás során, amikor az ember hárommilliárd bázispárból álló DNS-készlete duplikálódik, átlagosan három mutáció keletkezik. Egy

ember élete során viszont összesen 10^{16} alkalommal osztódnak a sejtek. Természetesen nem minden mutáció okoz rákot. De ha csak a tízmilliárdod része okozna rákot ennek a csillagászati számnak, akkor egy élet folyamán egymillió daganatsejt keletkezne. Mivel már egyetlen ráksejt is képes a szervezetet elpusztítani, a rák paradoxonja valójában nem az, hogy miért alakul ki, hanem az, hogy miért csak ilyen ritkán?

Frank Macfarlane Burnet már az 1950-es években kidolgozta az ún. *immunfelügyelet* hipotézisét. Szerinte az immunrendszer nemcsak a mikrobák, de a szervezet saját sejtjeiből mutációk hatására keletkező daganatsejtek ellen is folyamatosan védekezik. Feltételezte hogy a mikrobákhoz hasonlóan a rákos sejteken is található olyan antigén, aminek alapján az immunrendszer képes a normális sejtek között a transzformált sejteket is felismerni.

Hosszú ideig azonban nem tudták az elméletet kísérletesen igazolni. Csak a T-sejtek tenyésztésére szolgáló módszerek kifejlesztése tette lehetővé, hogy daganatos betegekben a tumort felismerő T-sejteket keressenek. Ez a módszer áttörést eredményezett. Ugyanis sikerült egy bőrrák- (melanóma-) specifikus antigént (MAGE-1) kimutatni, ami *in vitro* stimulálta a T-sejteket. Az antigént kódoló *MAGE-1* gént is sikerült izolálni. Ezek a vizsgálatok bizonyították, hogy az immunrendszer képes tumorantigénekre reagálni. A tumorantigének listája egyre bővül, és ezek hasznos célpontok lehetnek a daganatok kezelésében.

A rákos sejtekkel szembeni állandó védekezés nyomait ki is mutatták. Ugyanis bal esetben elhunyt, halálukkor egyébként egészséges emberekben mikroszkópos vizsgálattal szinte kivétel nélkül találtak ráksejteket a boncoláskor. Az ilyen daganatokat „alvó” vagy

látens ráknak nevezik. A látens rák jelensége alapján a rosszindulatú daganatot olyan krónikus betegségként kell elképzelni, amelyet többnyire a szervezet védekező mechanizmusai, elsősorban az immunrendszer, folyamatosan féken tart. Ebben az értelemben a halálos rákbetegséget a fenti szabályt erősítő kivételnek lehet tekinteni.

Néha saját sejtjeit is megtámadja az immunrendszer

Az immunrendszer finom szabályozása biztosítja, hogy a fertőzések legyőzése ne indukáljon autoimmunitást. Vita folyik azonban arról, hogy ez a szabályozás hogyan működik. A szakértők túlnyomó többsége által elfogadott immunmodellek szerint az autoimmun betegség megelőzésére a T-sejtek aktivációjához két jel szükséges. Ez a feltétel számos fontos problémát figyelmen kívül hagy, ami persze csak a biológiai ésszerűség kárára történhet meg (a részleteket lásd Szabados – Bakács, 2011-ben).

Ezek közül is az egyik legfontosabb, hogy egy sejtklónokból álló rendszer képtelen hatékonyan versenyezni a bakteriális és vírusfertőzésekkel. Egy fertőzést megelőzően ugyanis rendkívül kevés olyan T-sejt-klón van, amely egy adott mikrobával specifikusan tud reagálni, 10^5 vagy 10^6 T-sejt közt találni egy ilyet. A T-sejt osztódásához viszont legalább hat óra szükséges. Ugyanakkor a baktériumok már húsz perc alatt képesek duplikálódni, a vírusok pedig ezer utódot is produkálnak néhány óra alatt. Ezért egy baktérium- vagy vírusfertőzés néhány nap alatt képes a lassan osztódó T-sejt-klónokat túlbujránzani. Tovább rontja a helyzetet, hogy a mikrobák nemcsak sokkal gyorsabban szaporodnak, de sokkal változékonyabbak is, mint a T-sejtek. Ugyanis az emlősök genetikai állományának

csak egy parányi (ráadásul nem változékony) részlete található meg a T-sejtekben, miközben a mikrobák DNS/RNS készlete sokkal hatalmasabb, aminek mutációs rátája a magasabbrendű sejtekénél akár hét nagyságrenddel is nagyobb lehet. Így állandóan képesek antigénjeiket változtatni, ezáltal nehezen eltávolítható, „mozgó célpontot” jelentenek.

Az elfogadott immunelmélet szerint az antigén-felismerést követően a T-sejt-receptoron (TCR) keresztül indukálódik az első jel, amely antigénspecifikus (*i.a. ábra*). Az autoimmun reakció elkerülésére, a T-sejtek aktivációjához azonban egy második jelre is szükség van, ez az ún. segédstimuláció. A mikrobák segédstimulációs molekulákat indukálnak az antigénprezentáló sejtek (APCs) felszínén (ilyen például a B7-es molekula). A B7-es segédstimulációs molekulákat a T-sejteken található CD28 receptorok ismerik fel, utóbbiakon keresztül jön létre a segédstimuláció. Ha a második, segédstimulációs jel elmarad, nem termelődik megfelelő mennyiségű stimuláló anyag, ún. interleukin molekula (IL-2), és így elmarad a T-sejtek osztódása is. *Anergiának* nevezett állapot alakul ki, amikor a T-sejtek nem reagálnak az antigénre (Abbas – Lichtman, 2004).

A fertőzés leküzdése után a T-sejtek aktivációját le kell állítani. A T-sejtek negatív szabályozója, a CTLA-4 receptor *csak* aktivált T-sejteken található. Szokták mondani, hogy a CD28 receptor a T-sejtek gázpedálja, a CTLA-4 receptor pedig a T-sejtek fékje. A CTLA-4 receptorok szintén a B7-es molekulákhoz kötődnek, és leállítják az aktivációt. Ha genetikai hiba vagy orvosi manipuláció miatt a CTLA-4 receptorok nem működnek, a CD28 receptorok korlátozás nélkül fejthetik ki aktivitásukat. Ilyenkor a T-sejtek a saját sejteket is idegenként támadják meg, és au-

toimmun betegség jön létre. Ezért a CD28 és a CTLA-4 molekulák kiegyensúlyozott működése az egészség megőrzésében meghatározó fontosságú.

Ipilimumab (Yervoy®):

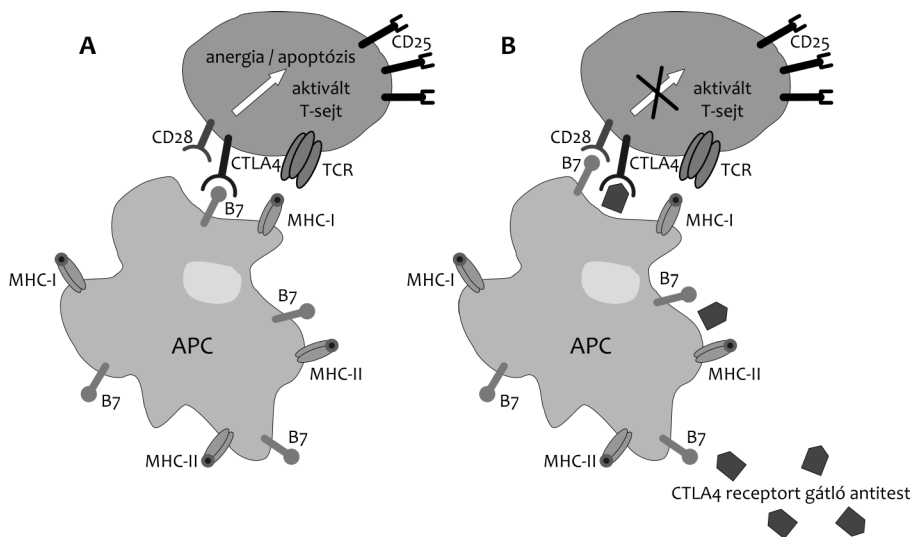
csodagyógyszer vagy veszélyes kísérlet?

Régóta feltételezik, hogy rákos betegekben a daganat képes az őket pusztítani igyekvő T-sejtek működését gátolni. A Bristol-Myers Squibb amerikai gyógyszergyár azért fejlesztette ki az ipilimumab (Yervoy) nevű gyógyszert, hogy ezt a T-sejtekre ható gátlást ellensúlyozza. Ezt úgy érték el, hogy a daganatot támadó T-sejtek fékjét, a CTLA-4 receptort egy, a receptorhoz kötődő antitesttel kiiktatták.

A fejlesztők ugyanis azt feltételezték, hogy egy rákos betegben, akinek nincs más kísérő betegsége (például fertőzés), csak a tumort támadó T-sejtek aktiválódnak. Ezért a CTLA-4 receptorok csak a tumort támadó specifikus T-sejteken találhatóak. Így az antitest csak ezekhez a sejtekhez képes kapcsolódni, és csak ezeken hatástalanítja a féket (*i.b. ábra*).

Az ipilimumab-kezelést olyan távoli áttéteket adó bőrrákos (melanomás) betegekben alkalmazták, akik már minden más terápiás lehetőséget kimerítettek. A kezelés néhány hónappal valóban meghosszabbította a betegek életét, és néhány betegben látványos javulást (hosszan tartó tumormentes időszakot) is eredményezett. A média csodagyógyszerről beszél, és a daganatterápiában szeizmikus méretű áttörésről ír. (URL₃)

Ritkán fordul elő, hogy egy kezelést megalapozó teóriát – hogy tudniillik a CTLA-4 receptor kikapcsolása felszabadítja a T-sejteket a gátlás alól – több ezer beteg adatai alapján, rövid időn belül egyértelműen sikerült igazolni. A CTLA-4 receptorblokádi megjósolt következményei esetében pontosan ez történt.



1. ábra • A – A CTLA-4-blokád tumorelles hatása. A B7-es receptor és a CTLA-4 receptor összekapcsolódása korai sejthalált és anergiát indukál a T-sejtekben • B – A CTLA-4 receptor blokkolása egy antitesttel (ipilimumab) megakadályozza a korai sejthalált és az anergiát. Ag – antigén; APC – antigén-prezentáló sejt; CTLA-4 – citotoxikus T-limfocita antigén 4; MHC – major hisztokompatibilitási komplex; TCR – T-sejt receptor. (Forrás: Bakács et al., 2012b)

A probléma az, hogy nemcsak a célba vett tumorspecifikus T-sejtek, hanem szinte *valamennyi* T-sejt felszabadult a gátlás alól, azok is, amelyekkel a fejlesztők nem is számoltak. Ezért nem meglepő, hogy a ma elfogadott ipilimumab-kezelési paradigma számos klinikai megfigyeléssel nem egyeztethető össze.

Ahogy már szó volt róla, a fejlesztők várakozása szerint a CTLA-4-blokád csak a tumorspecifikus T-sejteken akadályozza meg a fékek működését. Ez azonban nem egyeztethető össze a kiterjedt autoimmun mellékhatásokkal, amelyek a dózis emelésével súlyosbodtak, és arra utaltak, hogy a betegekben nemcsak a tumort támadó T-sejtek aktiváltak. Miközben a klinikai vizsgálatok során a gyógyszer dózist 0,3 mg/kg-ról először 3 mg/kg-ra, majd később 10 mg/kg-ra emelték, az autoimmun mellékhatások is egyre gyako-

ribbá váltak: 26,4%-ról 64,8%-ra, majd 70,4%-ra emelkedtek (Ghiringhelli, 2009). Tizennégy befejezett klinikai vizsgálat (fázis I-es, II-es és III-as tanulmányok) biztonságossági adatai szerint a betegek 64,2%-ában figyeltek meg autoimmun mellékhatásokat. Ezekben a vizsgálatokban 1498 hagyományos kezelésre nem reagáló melanómás beteg vett részt. Számos vizsgálat során írtak le életveszélyes mellékhatásokat, de előfordult gyógyszerrel összefüggő halálozás is (Graziani et al., 2012). Lehet, hogy az immunrendszer működéséről kialakult elképzelést módosítani kell?

Az ipilimumab autoimmun mellékhatásai elkerülhetetlenek

A jelenleg általánosan elfogadott immunelmélet szerint egy rákos betegben csak a tumort

támadó specifikus T-sejtek aktiválódnak, így az ipilimumab csak ezekhez kötődhet.

Az MTA Rényi Alfréd Matematikai Kutatóintézetében munkatársaimmal kidolgozott új immunelméletet szerint (Szabados – Bakács, 2011) azonban a T-sejtek egy része, ha rövid időre is, rendszeresen aktivált állapotba kerül akkor is, ha nincs fertőzés vagy daganatos betegség a szervezetben. A T-sejtek ugyan is a szervezet saját sejtjeitől kapják az őket életben tartó jeleket. Így a CTLA-4 receptor-molekula nemcsak a célba vett tumorspecifikus T-sejteken található meg, hanem időről időre (átmenetileg) a többi T-sejten is.

Ezzel összhangban van az a megfigyelés, hogy már az ipilimumab legalacsonyabb dózisa (0,3 mg/kg) – ami több mint harmincszor kisebb, mint a jelenleg alkalmazott dózis – is enyhe vagy mérsékelt autoimmun mellékhatásokat okozott (Wolchok, 2010). Az ipilimumab dózisának növelése azért veszélyes, mert egyre több *nem* tumorspecifikus, aktivált T-sejt is megköti az antitestet (Farzaneh et al., 2007). Így a dózistól függően az antitestblokádot valamennyi aktivált CTLA-4 pozitív T-sejten létrejön. Ezért nyilvánvaló, hogy a receptorblokádot nem lehet csak a tumor- (pl. melanóma-) specifikus T-sejtekre korlátozni. Végül is egy általános T-sejt-aktiváció jön létre, amely már kontrollálhatatlan (Farzaneh et al., 2007).

Valójában a második fázis III-as ipilimumab klinikai vizsgálata (Robert et al., 2011) mutatta meg egyértelműen, hogy feltételezésünk megalapozott. A tumorelles hatása felerősítéséhez a kezdeti alacsony dózist (0,3 mg/kg) harmincháromszorosára kellett növelni. Így viszont a betegek csaknem 80%-ában alakultak ki autoimmun mellékhatások, ezek 42%-a sajnos nagyon súlyos fokú volt. Harminchat német bőrgyógyász nemrég azt

állapította meg (Voskens et al., 2013), hogy mivel az ipilimumab okozta autoimmun mellékhatások szinte bármelyik szervet érintetik, az orvosoknak valamennyi mellékhatást potenciálisan az ipilimumab-kezeléssel összefüggőnek kell tekinteniük.

Arra is figyelmeztettünk, hogy a mellékhatások súlyosságát és időtartamát nehéz lesz az immunrendszer gátló szerekekkel enyhíteni. Ezzel ugyanis a gyógyszer hatékonyságát is csökkentjük. Ezen a helyzeten az sem fog segíteni, hogy az orvosok idővel majd klinikai tapasztalatot szereznek az autoimmun mellékhatások kezelésében (Curran et al., 2012).

Érdekes lehetőség az ipilimumab biztonságosságának és hatékonyságának javítására

Az ipilimumabbal kapcsolatos első cikkünket (Bakács et al., 2012a) követően, Michael A. Curran és kollégáinak (2012) gondolatébresztő megjegyzései nyomán, egy új kezelési paradigmát dolgoztunk ki (Bakács et al., 2012b). Egy praktikus is kivitelezhető megoldást javasoltunk, hogy tudniillik hogyan lehetne az ipilimumab-kezelés biztonságosságát és hatékonyságát egyaránt növelni. Véleményünk szerint ugyanis az általános T-sejt-aktivitás jelenlétében nem az a feladat, hogy T-sejt-gátló kezeléssel kétségbeesetten próbáljuk meg a szellemet visszagyömöszölni a palackba. Sokkal inkább arra lenne szükség, hogy a T-sejtek hatalmas erejét, amelyet a CTLA-4-receptorblokádot szabadított fel, terápiás célra próbáljuk megzabolázni. Azt reméljük, hogy javaslatunk megvalósításával a reagáló betegek száma nő, miközben a terápia biztonságossága és hatékonysága is javul.

Javaslatunk lényege, hogy a T-sejteket egy a radiológiai diagnosztikában és terápiában már jól bevált kétlépcsős célzási módszerrel a tumorsejtekhez irányítsuk (Sharkey – Gold-

enberg, 2011). A koncepció bizonyítására egy megvalósítható gondolat kísérletet dolgoztunk ki, amelyhez melanóma helyett azért választottunk leukémiasejteket (krónikus limfocita leukémia – CLL), mert a leukémia-sejtek a vérben keringenek, ahogy a T-sejtek is, és így a daganatsejtek a T-sejtek számára könnyebben hozzáférhetőek.

A gondolat kísérlet ötletét David L. Porter és munkatársainak cikke adta (Porter et al., 2011), akik genetikai változtatással olyan kettős (kiméra) T-sejt-antigénreceptort hoztak létre, amellyel elvileg tetszés szerint lehet az aktivált T-sejteket irányítani és működésüket fenntartani. A kettős antigénreceptor két receptormolekulából áll: az egyik a CLL-sejtek CD19-antigénjével szembeni ellenanyag, ez a T-sejtek új specificitását biztosítja; a másik egy segédstimulációs molekula, ami megakadályozza a T-sejtek idő előtti programozott pusztulását. A kettős receptort hordozó T-sejtek mindaddig tevékenyek, amíg eléri és elpusztítják a daganatot. Ezekkel a T-sejtekkel körülbelül 10^{12} daganatsejtet pusztítottak el. Utóbbi mintegy 1 kg daganatszövetnek felel meg.

A kettős receptorú T-sejt-kezelés nehézsége, hogy minden beteg számára lényegében egy új reagenst kell kifejleszteni; ez nagyon munkaigényes, valamint komoly laboratóriumi felszerelést és módszereket kíván, ezért az ipari előállítása és a kereskedelmi hasznosítása sincs megoldva. Ezzel szemben antitesteket könnyű iparilag gyártani, és a kezeléshez szükséges hatékony mennyiségük is kiszámítható. Az antitest alapú gyógyszereket bármilyen T-sejt „átirányítására” fel lehet használni. Ebből adódóan olyan, kereskedelmi forgalomba hozható kezelési módszerre lenne szükség, amellyel az aktivált T-sejteket súlyos mellékhatások nélkül lehetne a ráksejtekhez irányí-

tani. Az alábbiakban egy olyan „polcról levehető” ellenanyag-kezelési módszert javasolunk, amellyel az aktivált T-sejteket lehetne a leukémiasejtekre irányítani. Ezt a módszert számos másfajta, tumorantigént hordozó daganatsejt elpusztítására is alkalmazni lehetne.

A kísérletben először egy olyan antitestet alkalmazunk, ami a CLL-sejtek CD19 antigénje ellen irányul, és egy streptavidin- (StAv-) molekulát hordoz. Ezek az antitestek a CLL-sejtekhez kötődnek. Ezt követően adjuk be a biotinmolekulával konjugált ipilimumab antitestet (a CTLA-4 receptor ellen), amelyek viszont az aktivált T-sejtekhez kötődnek, és megakadályozzák, hogy idő előtti programozott sejthalál induljon be a T-sejtekben. Mivel a StAv- és a biotinmolekulák egymás iránti affinitása rendkívül magas ($K_D, 10^{-15}$; ez a leg-erősebb antitest kötődésénél kb. 5 nagyságrenddel erősebb reakció), a CLL-sejtekhez kötődött StAv-molekulák mint mágnes a vasport, magukra húzzák az összes biotinmolekulát, és velük együtt valamennyi aktivált T-sejtet is. Így a CTLA-4-blokkáddal a T-sejtek-ből felszabadított hatalmas erőt a tumorsejtekre lehet koncentrálni, miközben a normál sejteket nem éri kollaterális károsodás.

Az általunk javasolt módszer nagy előnye, hogy betegenként már 5 mg-os ipilimumabdózisban is hatékony lehet. Ez több mint háromszor kisebb, mint az eddig alkalmazott legalacsonyabb ipilimumabdózis, ami viszont már enyhe autoimmun reakciót okozott. Ha az általunk javasolt kétféle célzasi módszer hatékonyságát állatkísérletes és klinikai vizsgálatok is megerősítik, akkor a módszert minden valószínűség szerint számos daganatos betegségben lehet majd alkalmazni.

Az új terápiás paradigma segítségével ki lehetne törni az ördögi körből, hogy tudniillik a hatékonyság növelése érdekében az

ipilimumabdózsist emelni kell, de ezzel az autoimmun mellékhatások is növekednek. Azt reméljük, hogy az új elv alapján az ipilimumab pozitív hatása az eddig alkalmazott dózisoknál már lényegesen alacsonyabb dózis mellett is jelentkezhet (Robert et al., 2011).

Nem vitatható, hogy a hagyományos terápiára rezisztens melanómás betegek közül néhány beteg ipilimumabkezelés hatására drámai módon javult (a betegek 0,2%-a). Ugyanakkor a túlnyomó többségük sajnos súlyos mellékhatásokkal fizetett pár hónappal meghosszabbított életéért.⁴ Nyilvánvaló tehát, hogy az ipilimumab-kezelés immunstimuláló hatásának optimális kihasználásához további vizsgálatok szükségesek (Graziani et al., 2012). Ez a megállapítás az Amerikai Klinikai

⁴ Az ipilimumab-kezelés átlagosan 3,7 hónappal hosszabb túlélést biztosít (lásd Bakács et al., 2012b).

Onkológus Társaság (ASCO) irányelveinek is megfelel, amely azt hangsúlyozta, hogy az előrehaladt daganatos betegek kezelésében az életminőség javításának prioritást kell kapnia (Peppercorn et al., 2011).

A szerző hálás köszönetet mond Tusnády Gábor akadémikus emeritus professornak (MTA Rényi Alfréd Matematikai Kutatóintézet Valószínűségszámítási és Statisztika osztály [URL₁]), Szabados Tamás PhD, docensnek (BMGE Matematika Intézet Sztochasztika tanszék) és Kerepesi Csaba okleveles matematikusnak (URL₂) a kézirat megírásához nyújtott fontos javaslataikért.

Kulcsszavak: *tumorelles hatás, autoimmun mellékhatások, a hatékonyság és biztonság javítása, ipilimumab, Yervoy*

IRODALOM

Abbas, Abul K. – Lichtman, Andrew H. (2004): *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System*. 2nd ed. PA: Saunders, Philadelphia

Bakács Tibor – Mehrishi, J. N. – Moss, R. W. (2012a): Ipilimumab (Yervoy) and the TGN1412 Catastrophe. *Immunobiology*. 217, 6, 583–589. DOI: 10.1016/j.imbio.2011.07.005

Bakács Tibor – Mehrishi, J. N. – Szabó M. – Moss, R. W. (2012b): Interesting Possibilities to Improve the Safety and Efficacy of Ipilimumab (Yervoy). *Pharmacological Research*. 66, 2, 192–197. DOI:10.1016/j.phrs.2012.03.015

Curran, Michael A. – Callahan, M. K. – Subudhi, S. K. – Allison, J. P. (2012): Response to "Ipilimumab (Yervoy) and the TGN1412 Catastrophe". *Immunobiology*. 217, 6, 590–592. DOI: 10.1016/j.imbio.2011.11.001

Farzaneh, Labibi – Kasahara, N. – Farzaneh, F. (2007): The Strange Case of TGN1412. *Cancer Immunology Immunotherapy*. 56, 2, 129–134. DOI: 10.1007/s00262-006-0189-8

Goldenberg, David M. et al. (2006): Antibody Pretargeting Advances Cancer Radioimmunodetection

and Radioimmunotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 24, 523–834.

Graziani, Grazia – Tentori, L. – Navarra, P. (2012): Ipilimumab: A Novel Immunostimulatory Monoclonal Antibody for the Treatment of Cancer. *Pharmacological Research*. 65, 1, 9–22. DOI: 10.1016/j.phrs.2011.09.002

O'Neill, Iain D. (2010): Tasmanian Devil Facial Tumor Disease: Insights into Reduced Tumor Surveillance from an Unusual Malignancy. *International Journal of Cancer*. 127, 7, 1637–1642. DOI: 10.1002/ijc.25374 • <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.25374/pdf>

Peppercorn, Jeffrey M. – Smith, T. J. – Helft, P. R. – Debono, D. J. – Berry, S. R. – Wollins, D. S. et al. (2011): American Society of Clinical Oncology Statement: Toward Individualized Care for Patients with Advanced Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 29, 6, 755–760. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.1744 • <http://jco.ascopubs.org/content/early/2011/01/24/JCO.2010.33.1744.full.pdf+html>

Porter, David L. – Levine, B. L. – Kalos, M. – Bagg, A. – June, C. H. (2011): Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells in Chronic Lymphoid Leukemia.

- The New England Journal of Medicine*. August 10. DOI: 10.1056/NEJMoa103849 • <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa103849#t=articleTop>
- Robert, Caroline – Ghiringhelli, François (2009): What is the Role of Cytotoxic T Lymphocyte-associated Antigen 4 Blockade in Patients with Metastatic Melanoma? *Oncologist*. 14, 8, 848–861. DOI: 10.1634/theoncologist.2009-0028 • <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/14/8/848.long>
- Robert, Caroline – Thomas, L. – Bondarenko, I. – O'Day, S. – Garbe, C. et al. (2011): Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *The New England Journal of Medicine*. 364, 26, 2517–2526. DOI: 10.1056/NEJMoa104621 • <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa104621#t=article>
- Sharkey, Robert M. – Goldenberg, D. M. (2011): Cancer Radioimmunotherapy. *Immunotherapy*. 3, 3, 349–370. DOI: 10.2217/imt.10.114. • <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3123828/>
- Szabados Tamás – Bakács T. (2011): Sufficient to Recognize Self to Attack Non-self: Blueprint for a One-signal T Cell Model. *Journal of Biological Systems*. 19, 2, 299–317. DOI: 10.1142/S021833901003919
- Voskens, Caroline J. – Goldinger, S. M. – Loquai, C. – Robert, C. – Kaehler, K. C. – Berking, C. et al. (2013): The Price of Tumor Control: An Analysis of Rare Side Effects of Anti-CTLA-4 Therapy in Metastatic Melanoma from the Ipilimumab Network. *PLoS ONE*. 8, 1, e53745. DOI: 10.1371/journal.pone.005374 • <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0053745>
- Wolchok, Jedd D. – Neyns, B. – Linette, G. – Negrer, S. – Lutzky, J. – Thomas, L. et al. (2010): Ipilimumab Monotherapy in Patients with Pretreated Advanced Melanoma: A Randomised, Double-blind, Multicentre, Phase 2, Dose-ranging Study. *The Lancet Oncology*. 11, 2, 155–164. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70334-1
- URL1: <http://www.renyi.hu/>
URL1: <http://www.cs.elte.hu/~kerepesi/>
URL2: <http://www.msnbc.msn.com/id/37514210/ns/health-cancer/>

