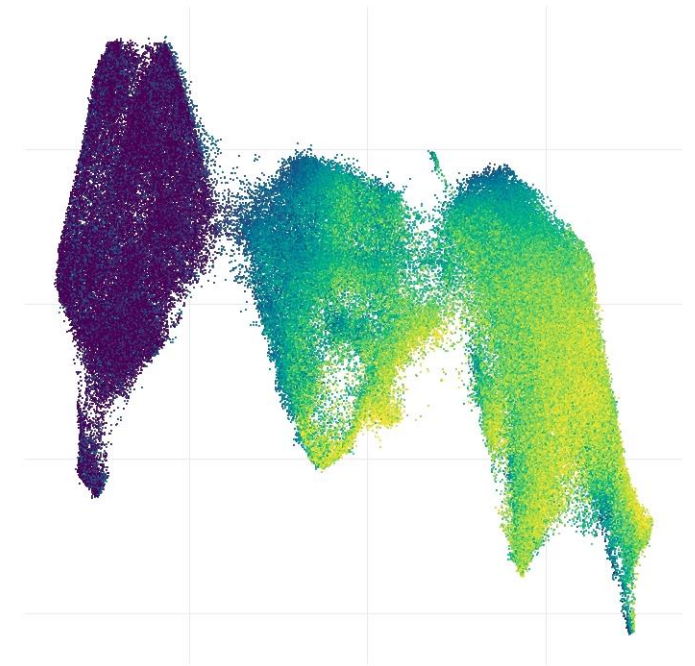


Daganatok immunterápiájának molekuláris háttere

Grolmusz Vince Kornél

Országos Onkológiai Intézet



HUN-REN
Magyar Kutatási Hálózat

Tartalom

1. Onkoimmunológiai kezelések molekuláris alapjai
2. Példák a HLA rendszer meghatározó szerepére
3. Immunológiai tényezők az örökletes daganatos hajlamokban

Tartalom

1. Onkoimmunológiai kezelések molekuláris alapjai
2. Példák a HLA rendszer meghatározó szerepére
3. Immunológiai tényezők az örökletes daganatos hajlamokban

All cancers are caused by somatic mutations

Alexandrov LB et al, Nature, 2013

All cancers are caused by somatic mutations

Alexandrov LB et al, Nature, 2013

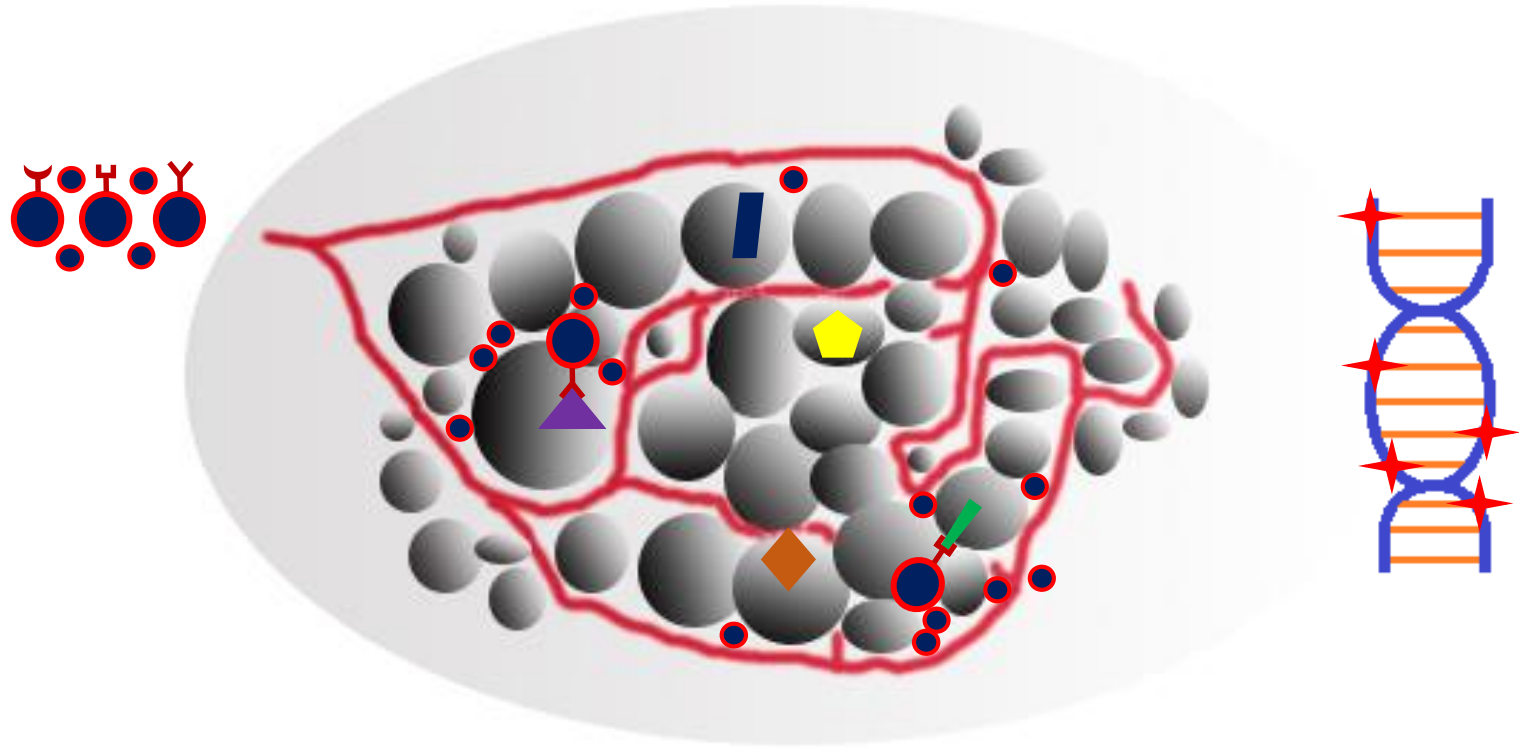
Tumor mutációs terheltség (TMB)



Neoantigén-profil

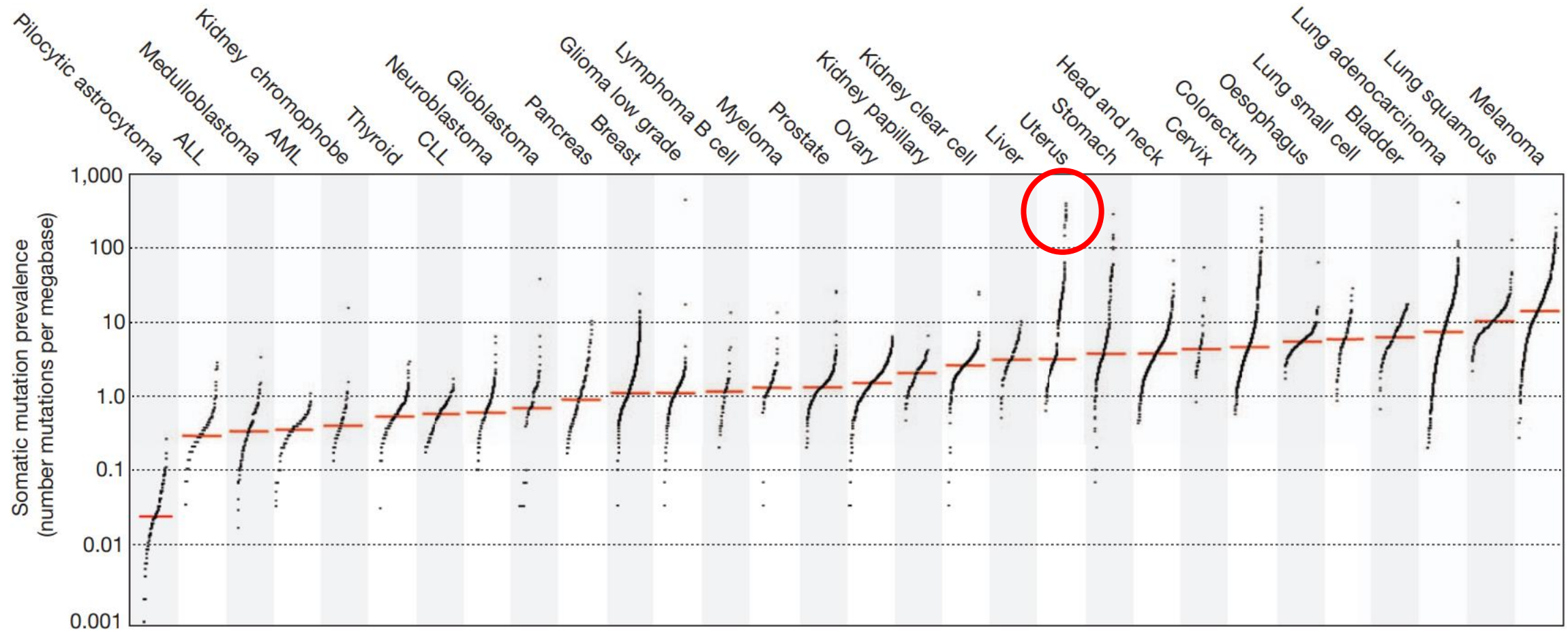


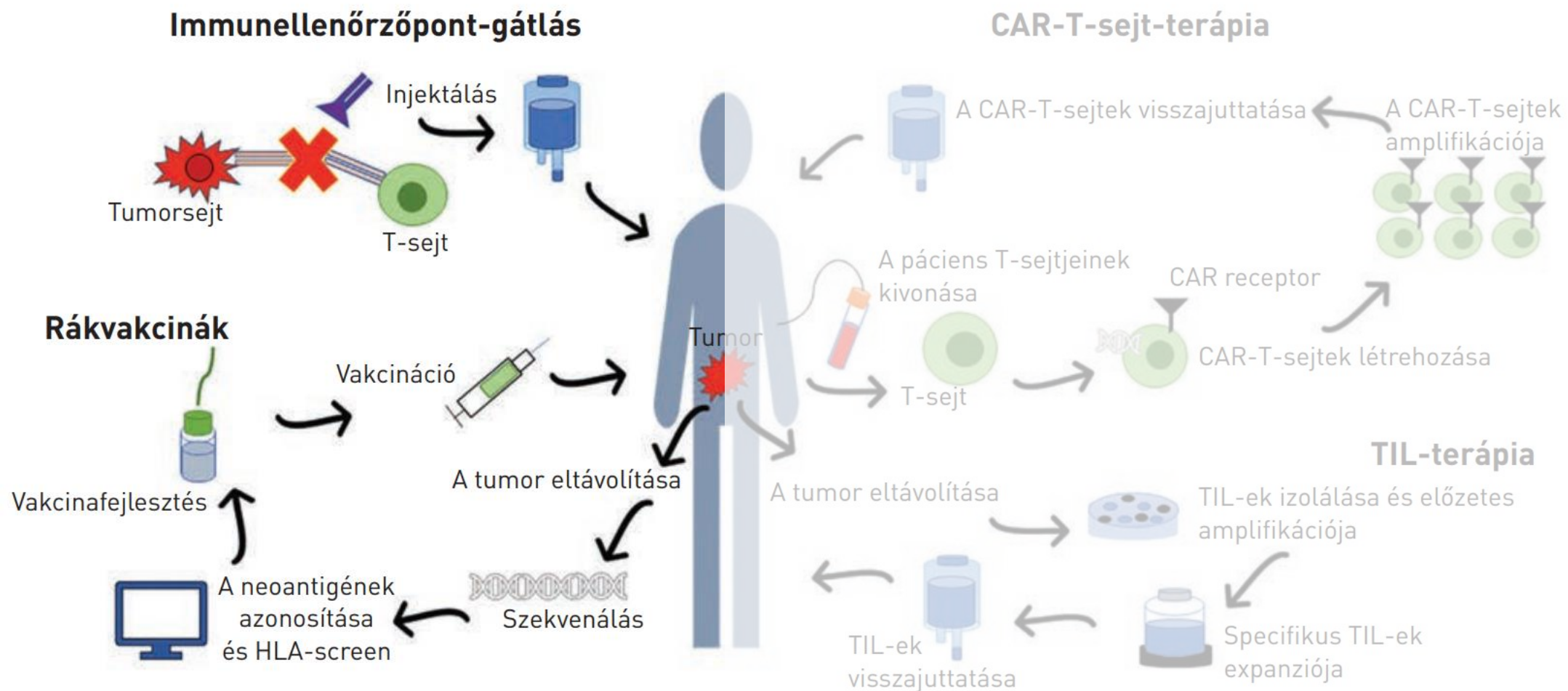
Immunaktiváció és infiltráció



All cancers are caused by somatic mutations

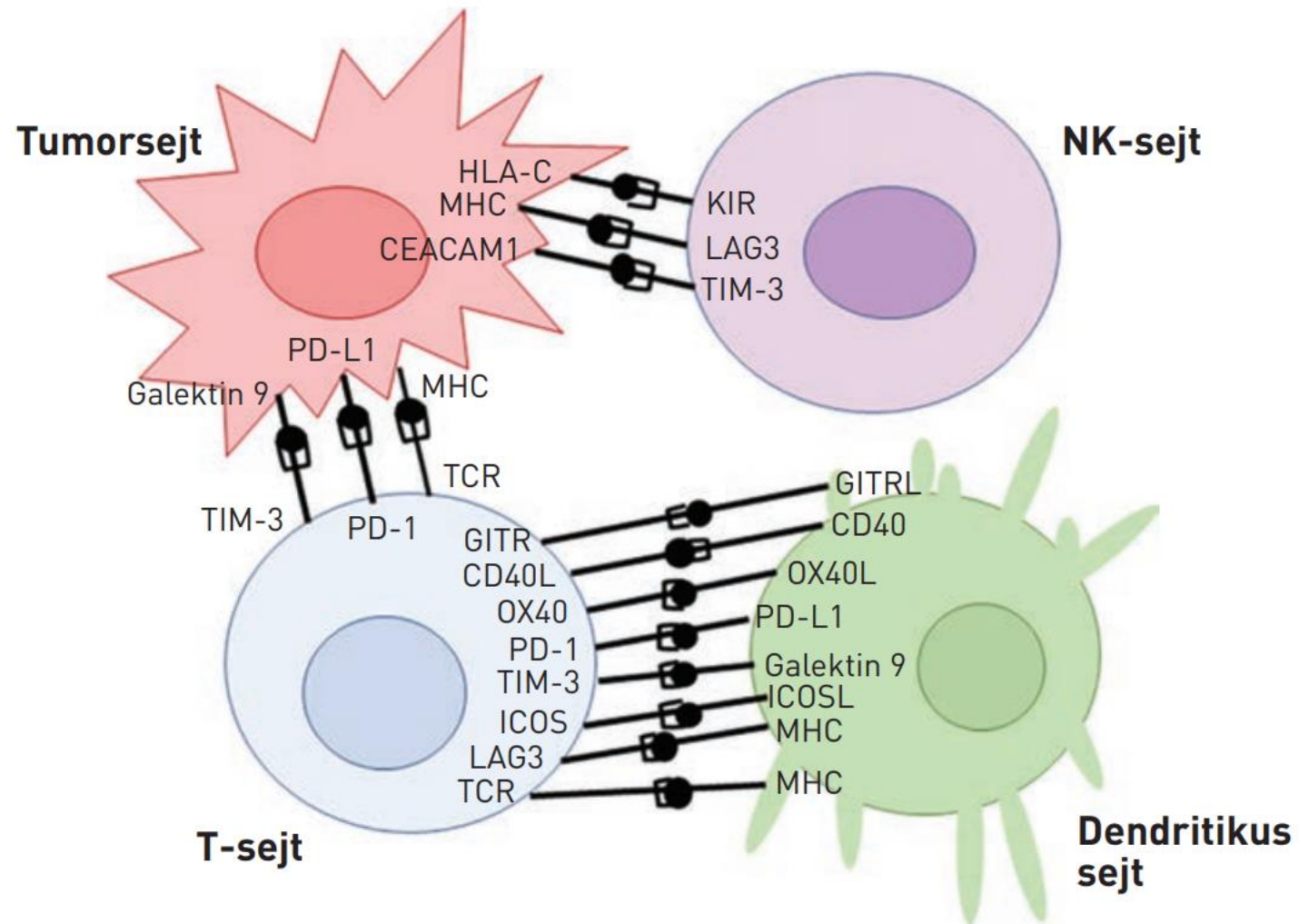
Alexandrov LB et al, Nature, 2013





1. ÁBRA. Az immunterápia főbb típusainak szemléltetése. A CAR-T-sejt-terápia, a TIL-terápia, a rákvakcinák és az immunellenőrzőpont-gátlás sematikus ábrázolása

Immunellenőrzőpont-gátlás

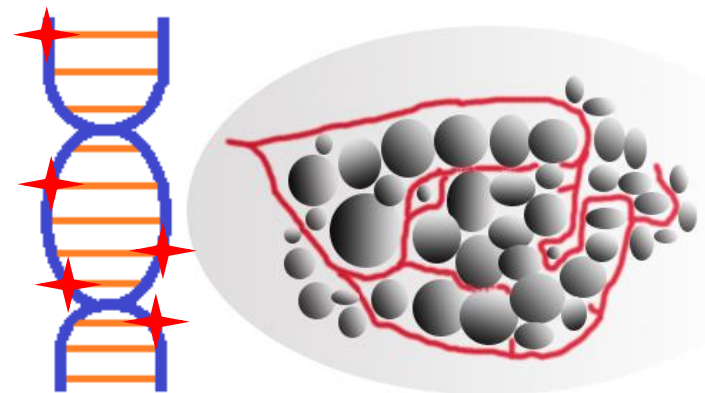
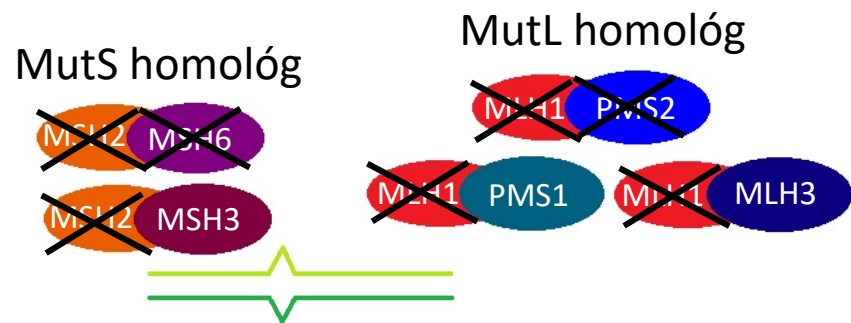


2. ÁBRA. Immunellenőrző pontok az egyes immunsejttípusokon

1. TÁBLÁZAT. Példák az ICI-terápiák hatékonyságára klinikai vizsgálatok alapján

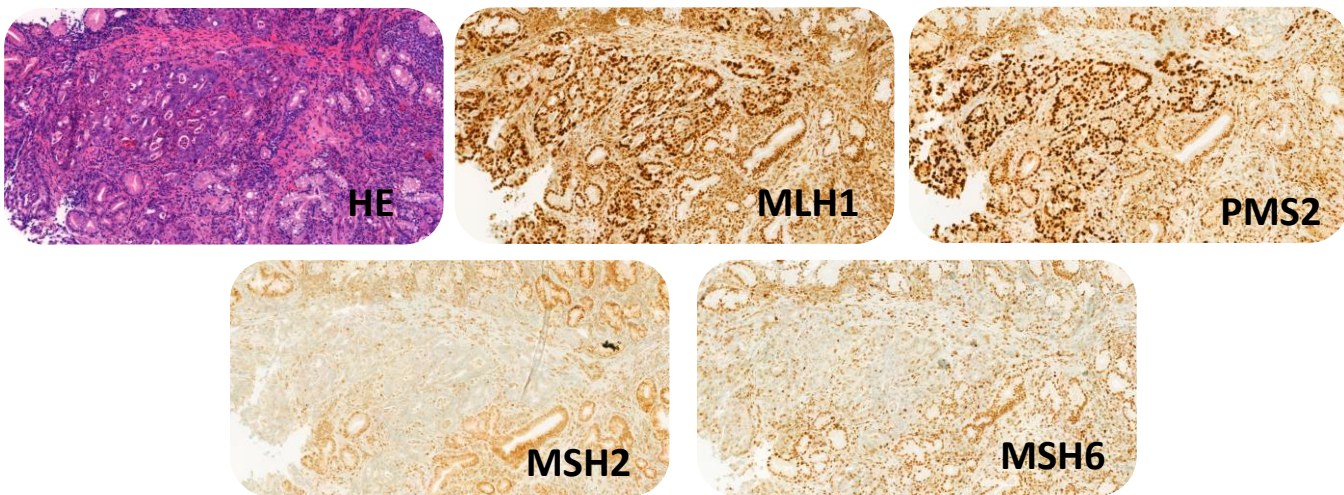
Fázis	Daganattípus	Klinikai eredmény
II.	dMMR	A dMMR daganatok érzékenyek az ICI-re [13]
III.	MSI-H dMMR metasztatikus kolorektális karcinóma	A progressziómentes túlélés pembrolizumabbal hosszabb a kemoterápiához képest [14]
II.	Előrehaladott dMMR rektumtumor	Érzékenység a dosztarlimab PD-1-gátló kezelésre [16]
II.	pMMR korai stádiumú vastagbélrák	Neoadjuváns ICI a pMMR tumorokban is indukálható válasszal jár [17]
II.	pMMR metasztatikus vastagbélrák	A temozolomid növelheti a tumor immunogenitását, ami javíthatja az ICI-kre adott terápiás választ [18]
III.	Előrehaladott melanóma	A túlélés nőtt a nivolumab és ipilimumab kombinációjával [19]
III.	Előrehaladott tripla-negatív emlődaganat	A kemoterápia és a pembrolizumab kombinációja megnöveli a túlélést [21]
III.	Előrehaladott nem kissejtes tüdőrák	A pembrolizumab hatékonyabb, mint a kemoterápia [22]
I/II.	Szolid tumorok	A szabatolimab és a spartalizumab jól tolerálhatók és daganatellenes aktivitást mutatnak [25]
II/III.	Áttétes/nem reszekálható melanóma	A LAG-3 és a PD-1 együttes gátlása kedvezőbb kezeletlen melanóma esetében [28]
I.	Szolid tumorok	Az ivuxolimab és utomilumab tolerálható volt és tumorelleses aktivitást mutatott emberben is [33]

mismatch repair **deficiencia (dMMR)** → **Mikroszatellita-instabilitás (MSI-H)**



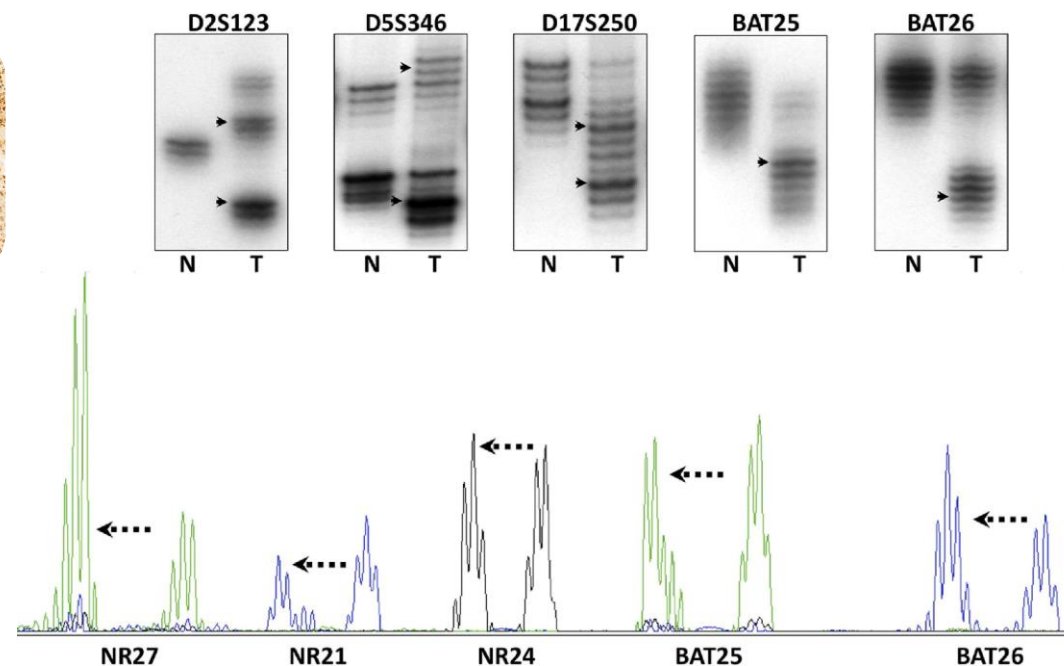
Vizsgálatának lehetőségei

Mismatch repair fehérjék immunhisztokémiai (IHC) vizsgálata
(MLH1, PMS2, MSH2, MSH6)



Horti-Oravecz K ... Grolmusz VK., *npj Genomic Medicine*, 2025

Mikroszatellita lókuszok analízise polimeráz láncreakció
segítségével (PCR)



Boland CR et al. *Gastroenterology*, 2010

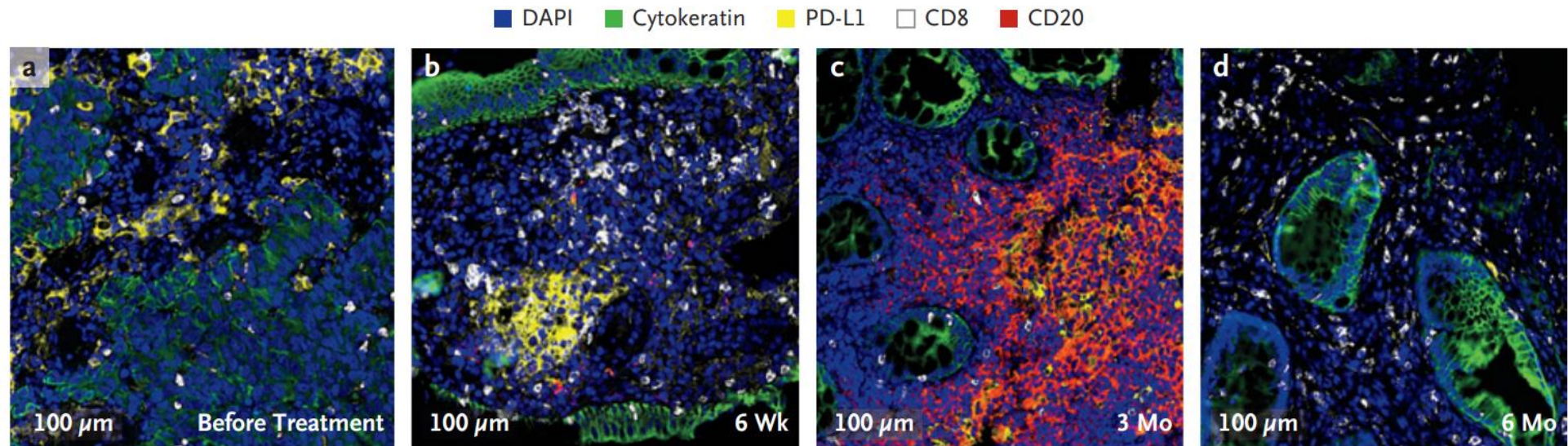
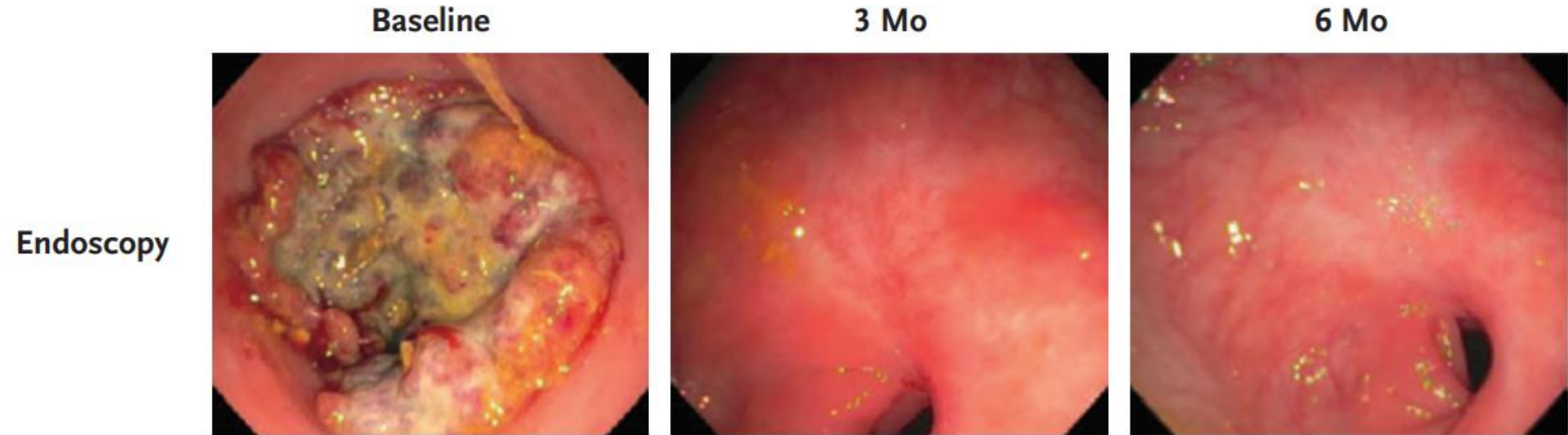
Magas (>90%) konkordancia PCR és IHC eredmények között

Loughrey MB et al, *Histopathology*, 2021

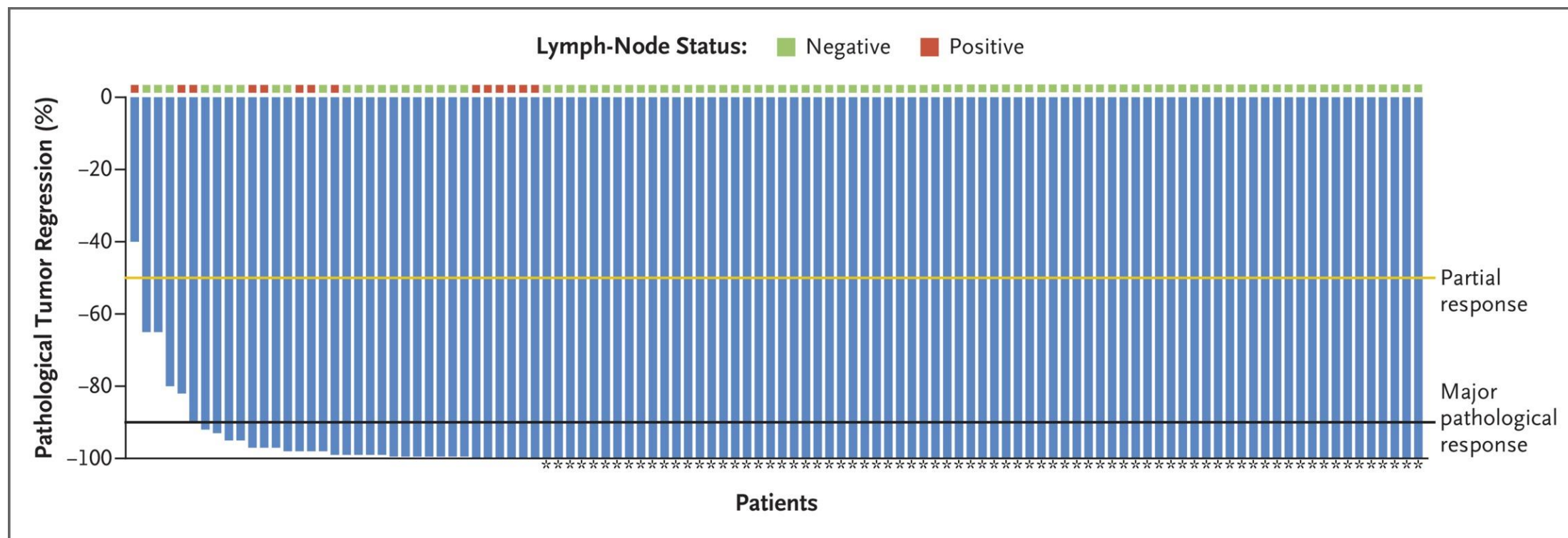
1. TÁBLÁZAT. Példák az ICI-terápiák hatékonyságára klinikai vizsgálatok alapján

Fázis	Daganattípus	Klinikai eredmény
II.	dMMR	A dMMR daganatok érzékenyek az ICI-re (13)
III.	MSI-H dMMR metasztatikus kolorektális karcinóma	A progressziómentes túlélés pembrolizumabbal hosszabb a kemoterápiához képest (14)
II.	Előrehaladott dMMR rektumtumor	Érzékenység a dosztarlimab PD-1-gátló kezelésre (16)
II.	pMMR korai stádiumú vastagbélrák	Neoadjuváns ICI a pMMR tumorokban is indukálható válasszal jár (17)
II.	pMMR metasztatikus vastagbélrák	A temozolomid növelheti a tumor immunogenitását, ami javíthatja az ICI-kre adott terápiás választ (18)
III.	Előrehaladott melanóma	A túlélés nőtt a nivolumab és ipilimumab kombinációjával (19)
III.	Előrehaladott tripla-negatív emlődaganat	A kemoterápia és a pembrolizumab kombinációja megnöveli a túlélést (21)
III.	Előrehaladott nem kissejtes tüdőrák	A pembrolizumab hatékonyabb, mint a kemoterápia (22)
I/II.	Szolid tumorok	A szabatolimab és a spartalizumab jól tolerálhatók és daganatellenes aktivitást mutatnak (25)
II/III.	Áttétes/nem reszekálható melanóma	A LAG-3 és a PD-1 együttes gátlása kedvezőbb kezeletlen melanóma esetében (28)
I.	Szolid tumorok	Az ivuxolimab és utomilumab tolerálható volt és tumorelleses aktivitást mutatott emberben is (33)

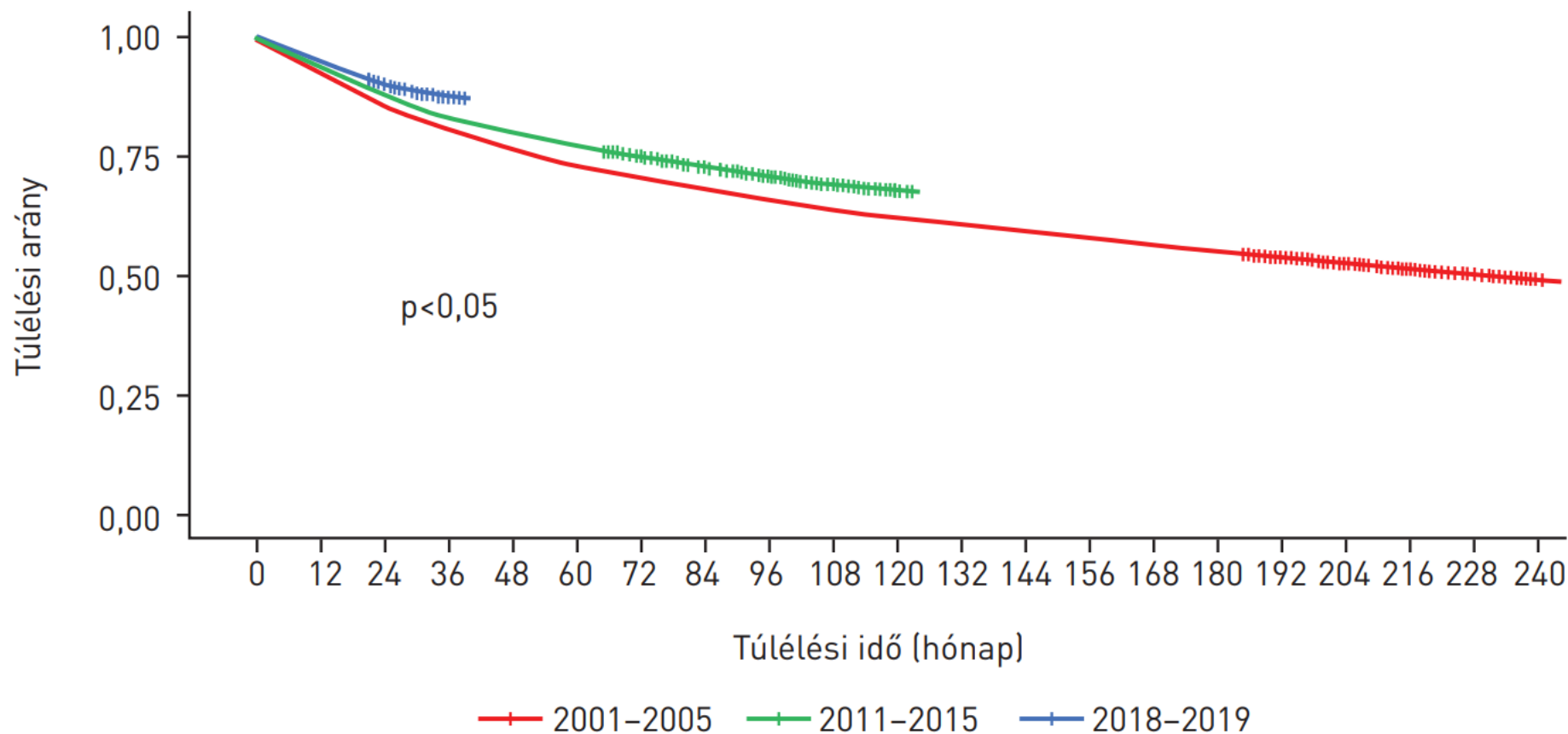
Neoadjuváns immunellenőrzőpont-gátló terápia hatékonysága lokálisan előrehaladott dMMR rektumtumorokban



Neoadjuváns kombinált PD-1 és CTLA-4 blokádnál dMMR vastagbélrákban NICHE2 study

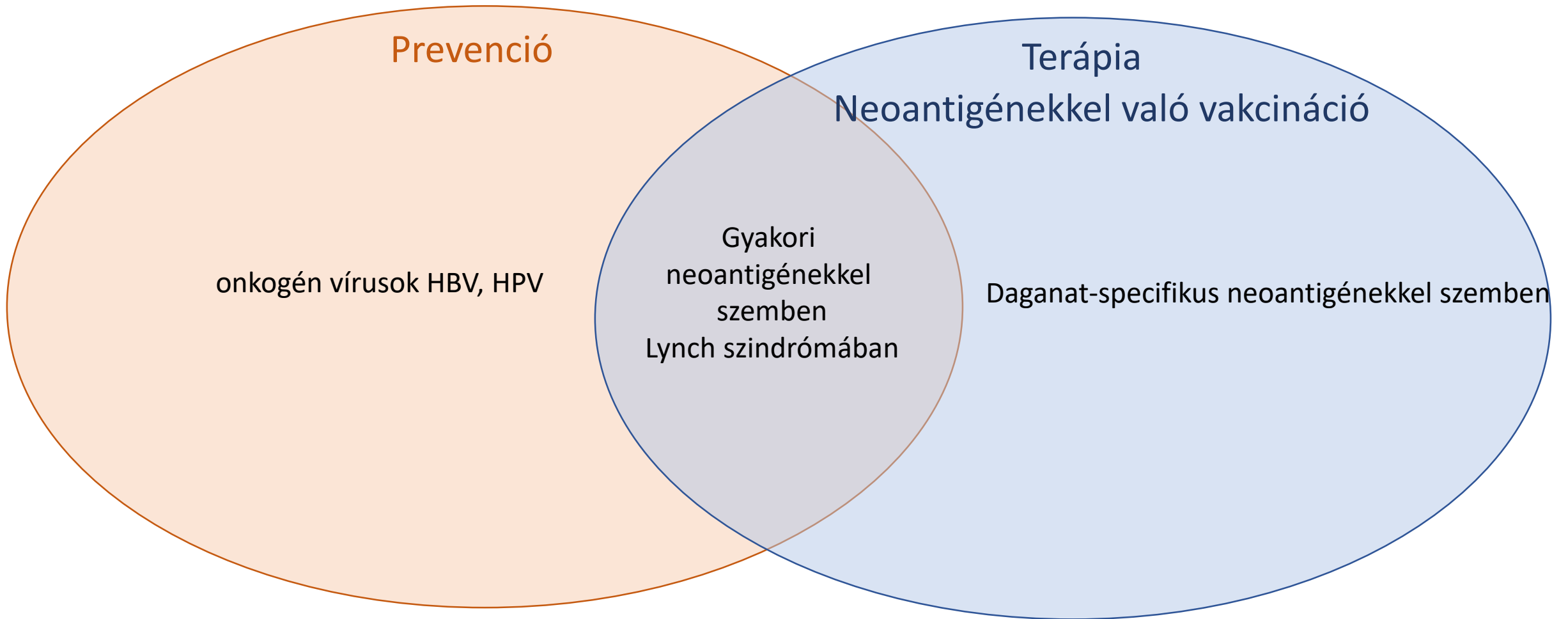


Melanóma túlélés Magyarországon a XXI. Század első évtizedeiben

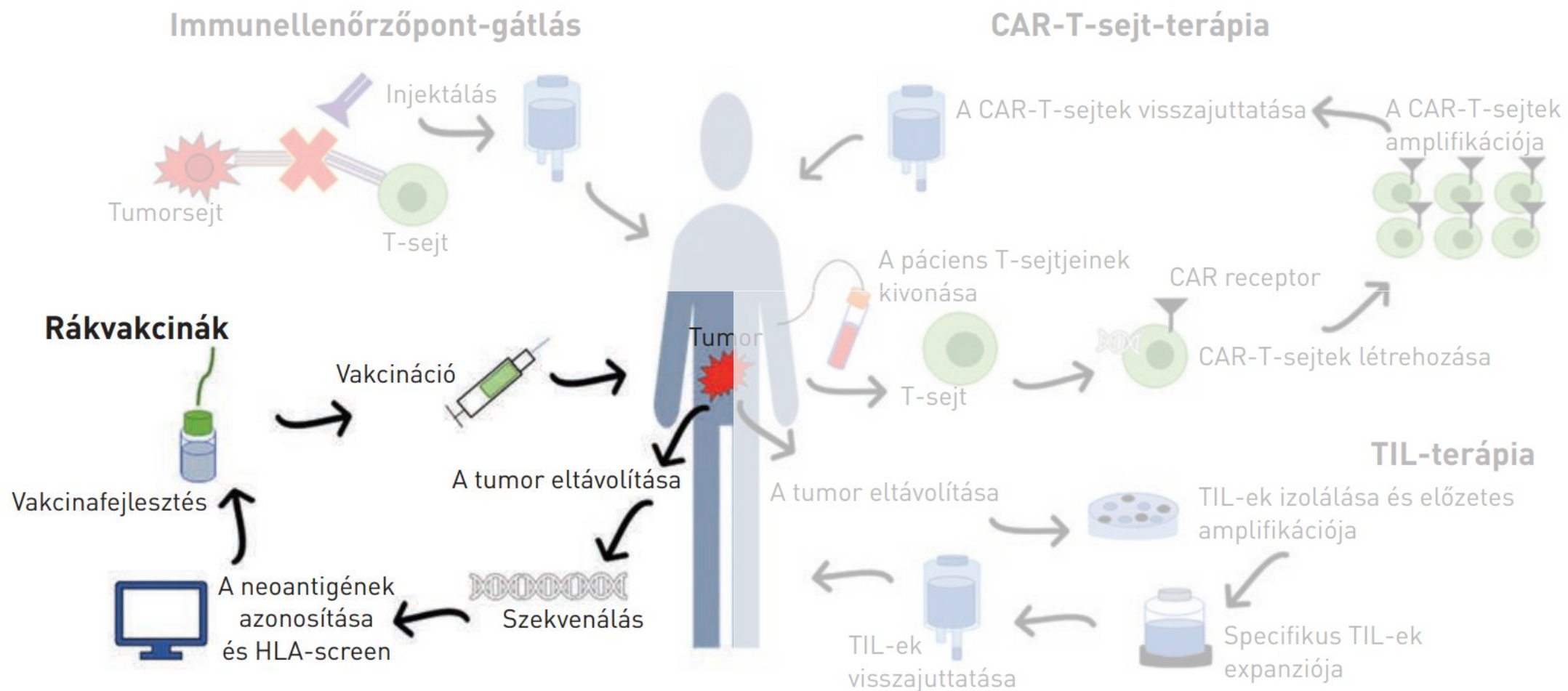


7. ÁBRA. A hazai melanómás betegek teljes túlélésének változása a 2001–2005, a 2011–2015 és a 2018–2019 közötti időszakban a Nemzeti Rákregiszter adatbázisa alapján

Rákvakcinák

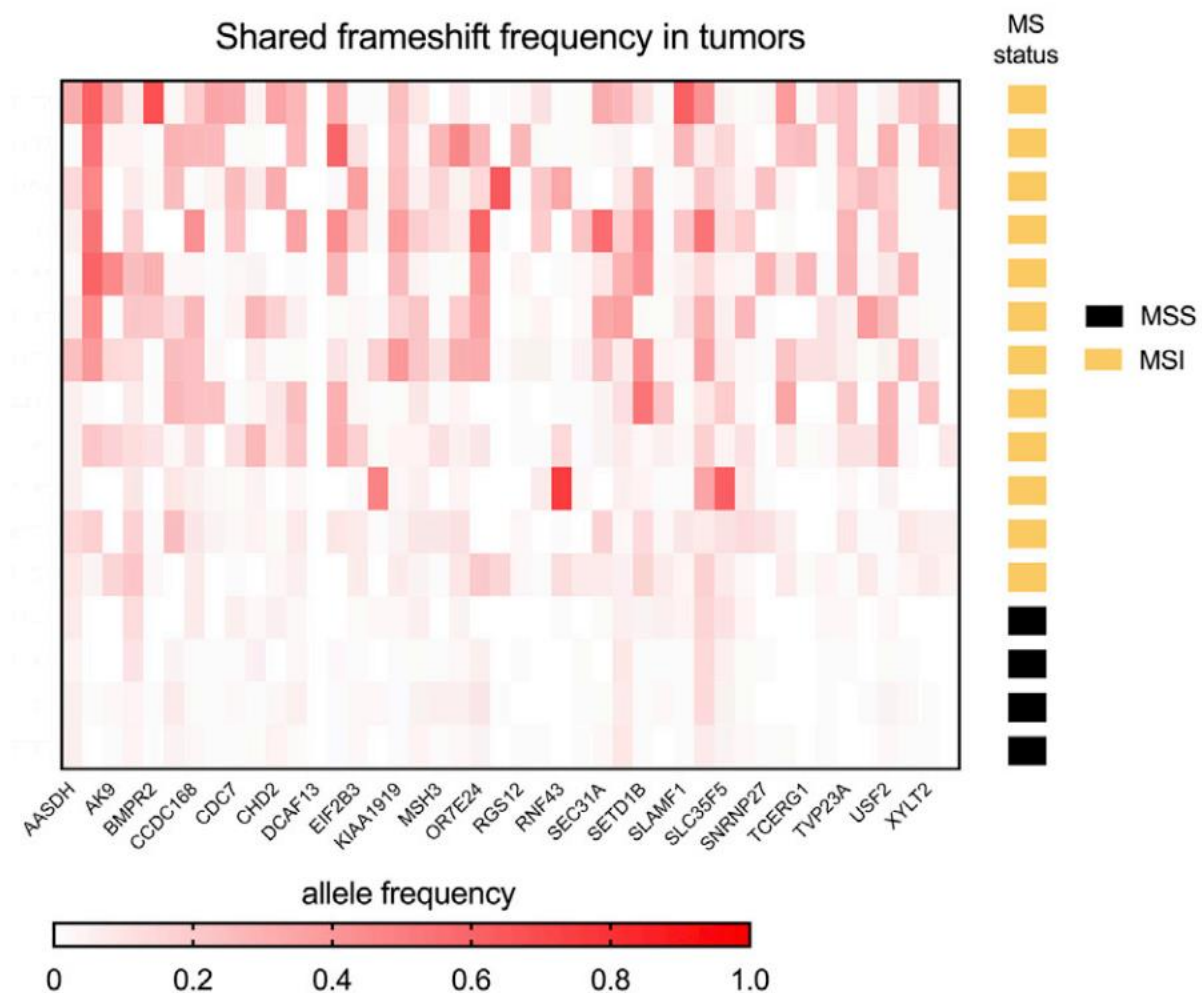


Rákvakcinák



1. ÁBRA. Az immunterápia főbb típusainak szemléltetése. A CAR-T-sejt-terápia, a TIL-terápia, a rákvakcinák és az immunellenőrzőpont-gátlás sematikus ábrázolása

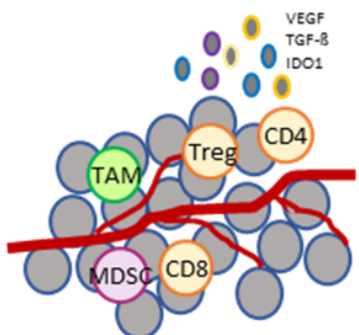
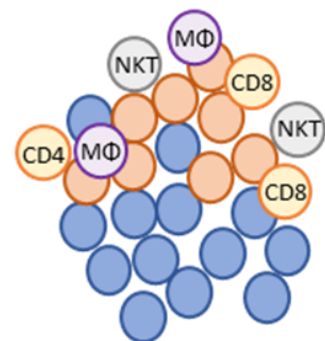
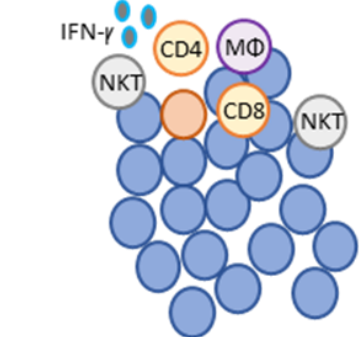
Ismétlődő neoantigének a kódoló mikroszatellita régiókban dMMR/MSI-H daganatokban



Immunosurveillance – immunoszerkesztés daganatokban

immunosurveillance

immunoszerkesztés



elimináció



daganat immunogenitásának fokozása
immunogén klónok eliminációja
alacsony immunogenitású klónok túlélése

egyensúly



tumorspecifikus citotoxikus sejtek
CAR-T sejtek
immunellenőrzőpont gátló terápiák
γδT-sejtek
B2M mutációk
HLA expresszió ↓
Immunellenőrzőpont expresszió ↑

szökés

Effektív immunonkológai terápiák

- fiziológias szöveti sejt
- tumorsejt
- immunoszerkesztett tumorsejt

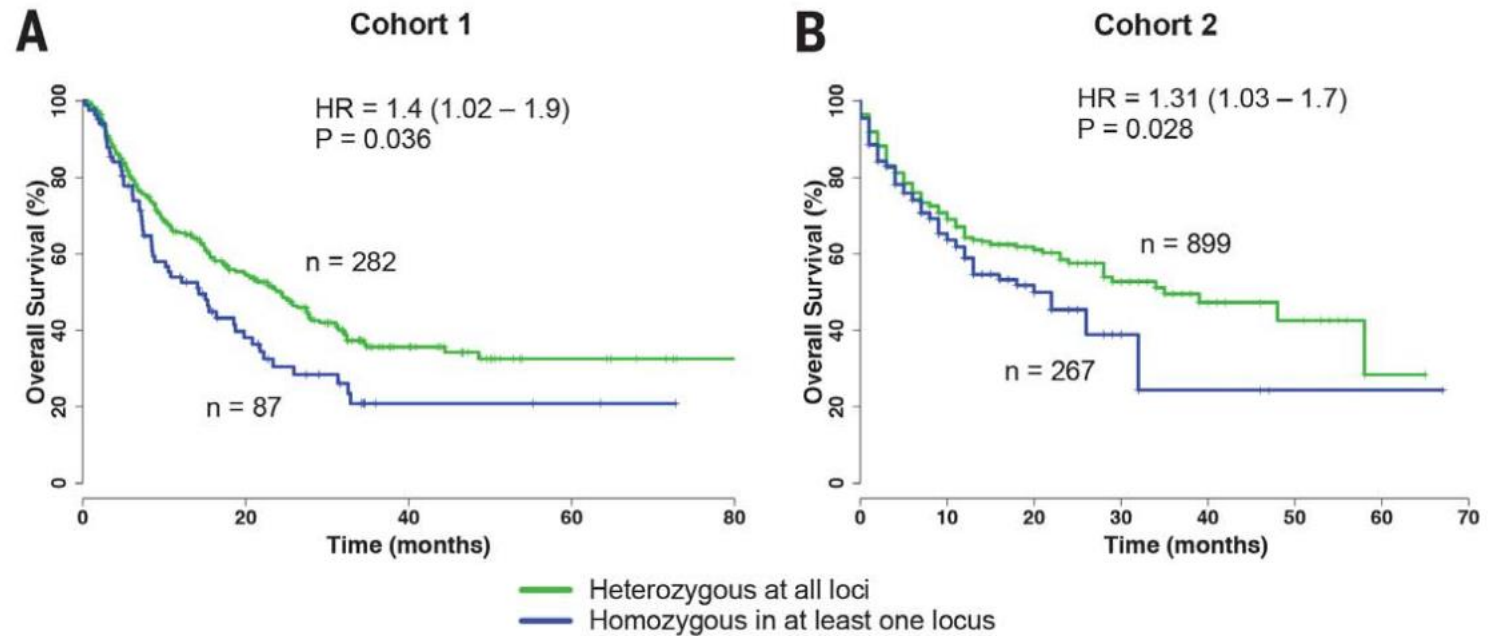
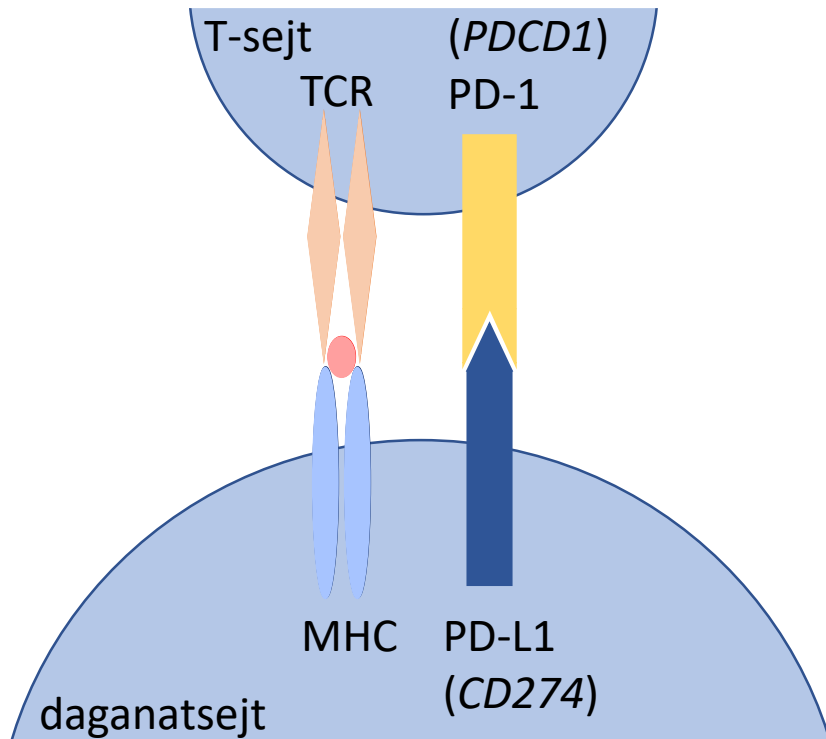
Összefoglalás I.

- Az onkoimmunológiai terápiák sikerességének meghatározója a daganat immunogenitása, mellyel jól korrelál a daganat mutációs terheltsége

Tartalom

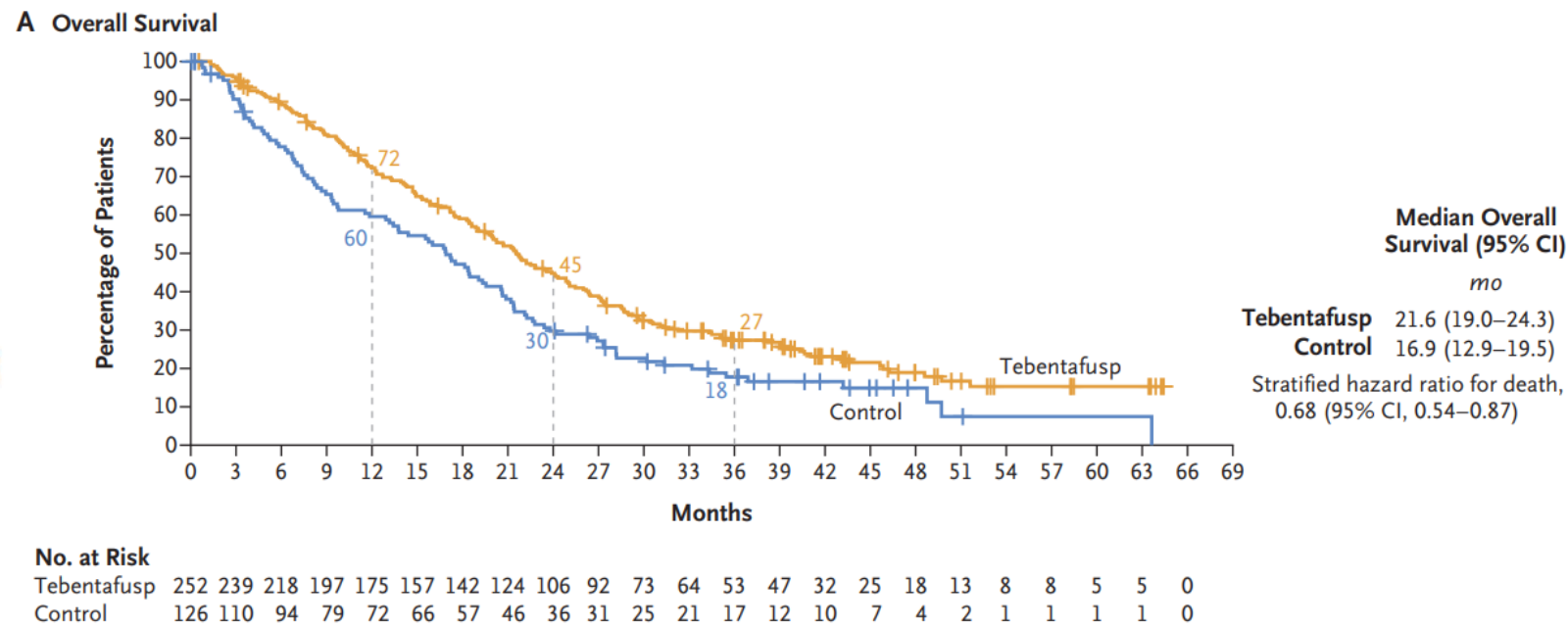
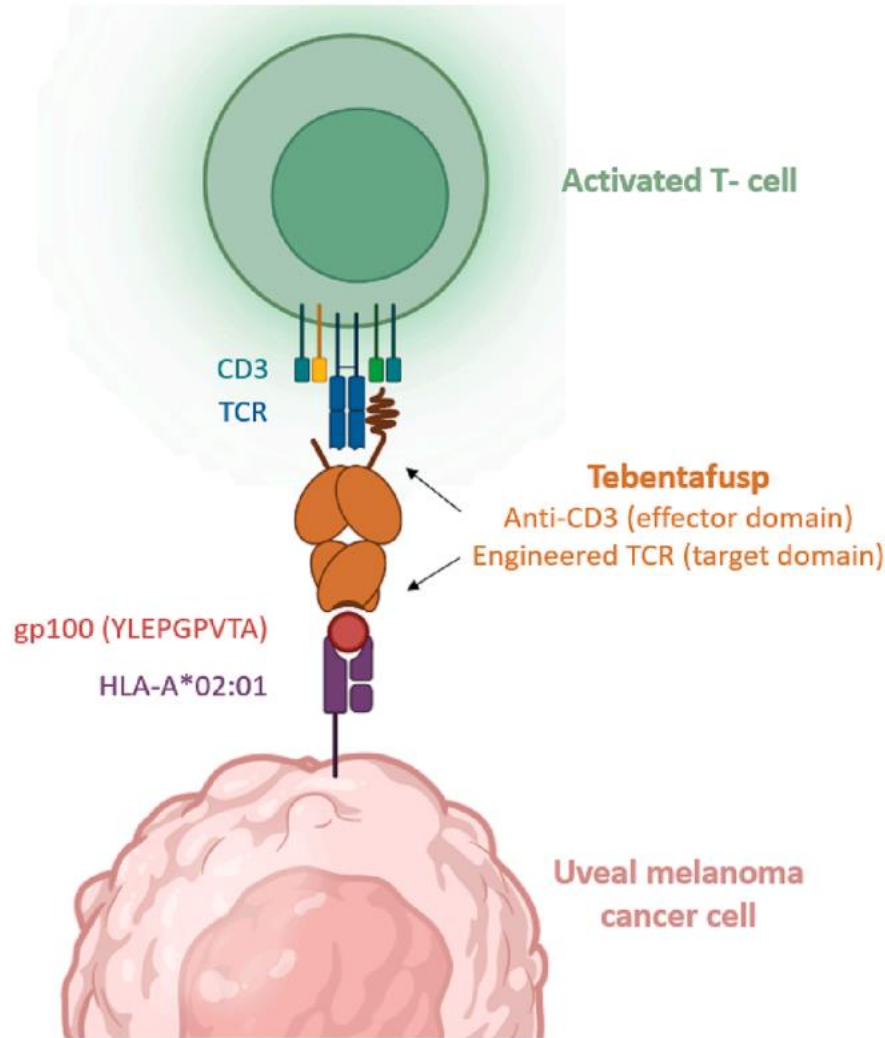
1. Onkoimmunológiai kezelések molekuláris alapjai
- 2. Példák a HLA rendszer meghatározó szerepére**
3. Immunológiai tényezők az örökletes daganatos hajlamokban

A humán leukocita antigén (HLA) genotípus szerepe Az immunellenőrzőpont-gátló terápiákra adott válaszban



Chowell D et al, Science, 2018

Bispecifikus antitestek: tebentafusp uveális melanomában



Hassel JC et al, NEJM, 2023

Wespier M et al, Cancer Treatment Reviews, 2023

Összefoglalás II.

- Az onkoimmunológiai terápiák sikerességének meghatározója a daganat immunogenitása, mellyel jól korrelál a daganat mutációs terheltsége
- A kifejeződő frameshift peptidek immunogenitását meghatározza az I. típusú HLA genotípus

Tartalom

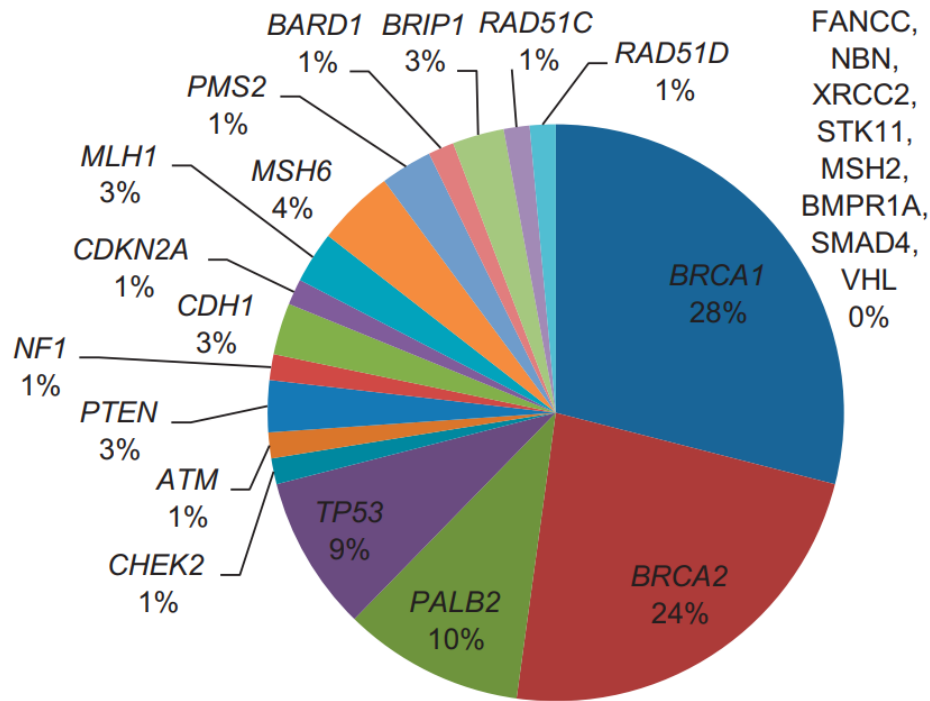
1. Onkoimmunológiai kezelések molekuláris alapjai
2. Példák a HLA rendszer meghatározó szerepére
- 3. Immunológiai tényezők az örökletes daganatos hajlamokban**

Örökletes daganatos hajlamok

- Csírasejtesen örökölhető patogén variánsok rákrizikót fokozó génekben
- Gyakran DNS hibajavítás károsodása vezet a fokozott daganatos rizikóhoz
 - Homológ rekombináció elégtelensége (*BRCA1*, *BRCA2* – örökletes emlő- és petefészekrák szindróma)
 - Mismatch repair elégtelensége (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* – Lynch szindróma)
- Preszimptómás, daganatos hajlammal együtt élő személyekben van-e változás az immunofenotípusban?
 - Immunosurveillance?
 - Immunológiai válaszreakció premalignus elváltozásokra?

Örökletes emlő- és petefészekrák szindróma (HBOC)

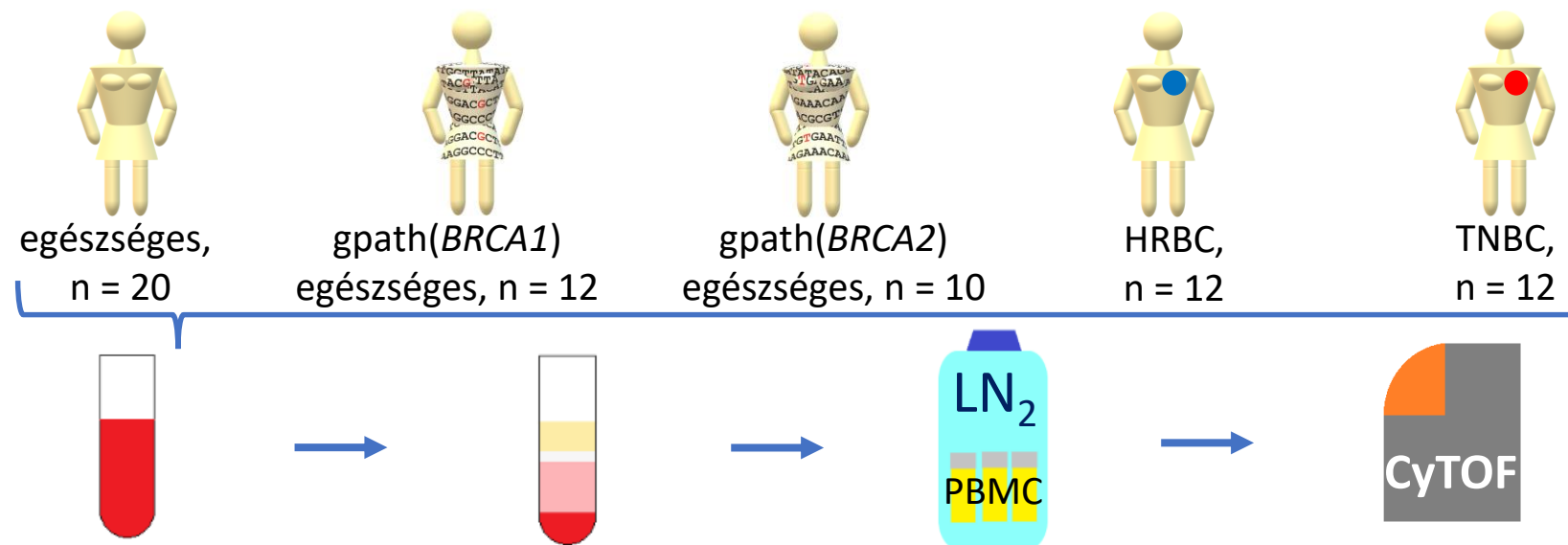
BRCA1- és *BRCA2*-asszociált HBOC



Wong et al. npj genomic medicine, 2016.

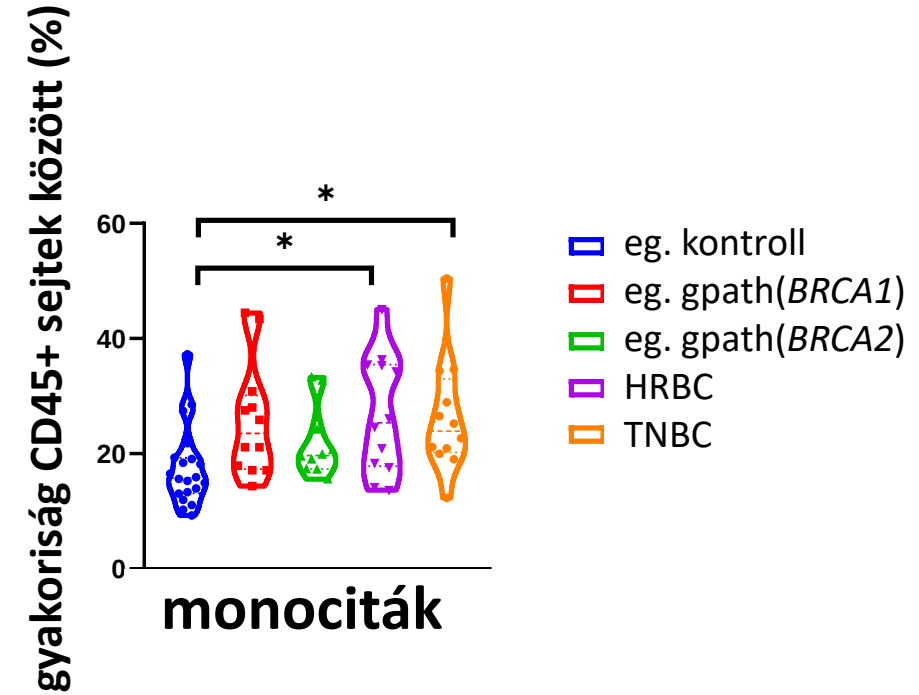
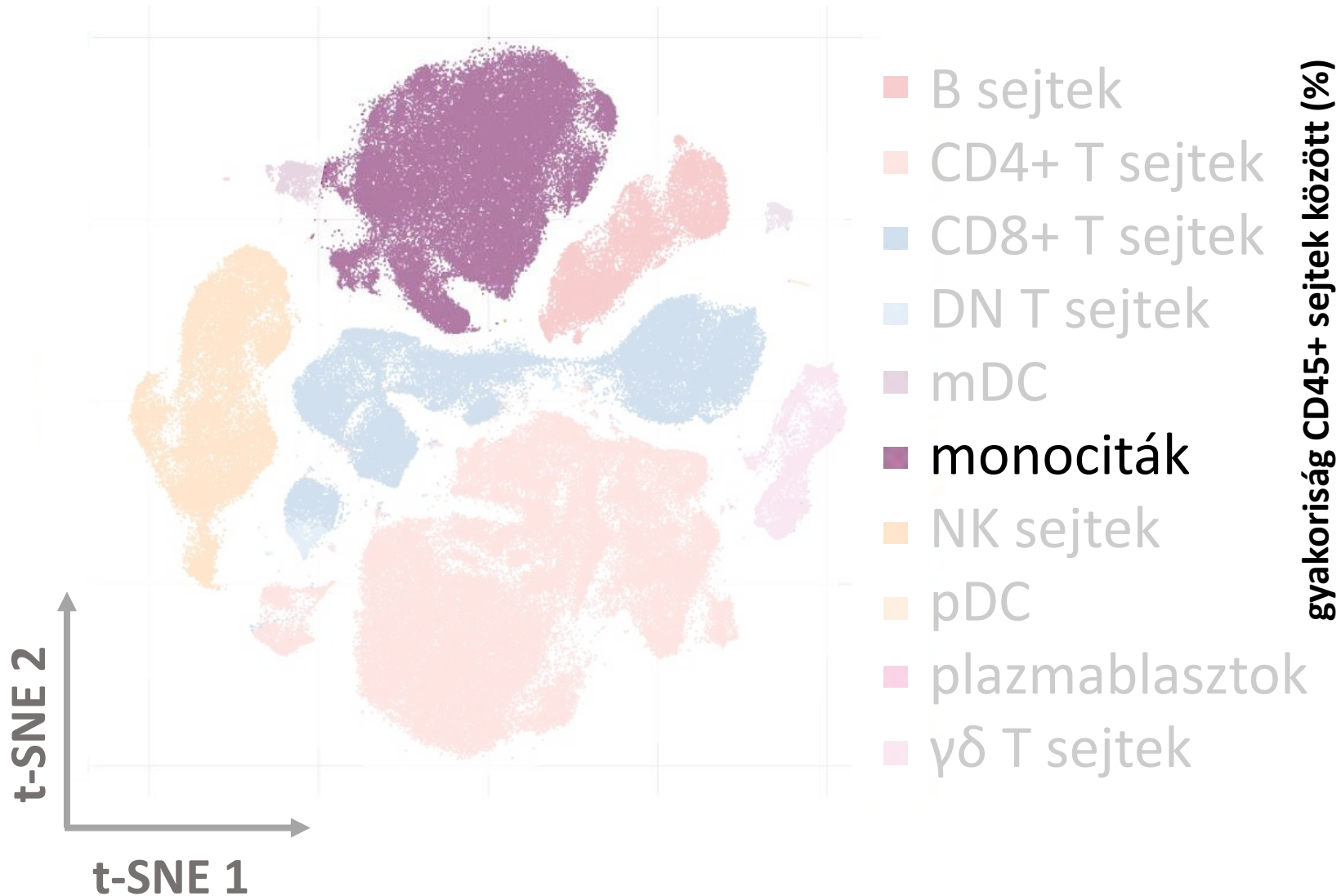
- Emelkedett rizikó emlőrák (~70%), petefészekrák (20-40%) kialakulására
- gpath(*BRCA1*) → tripla negatív fenotípus
- gpath(*BRCA2*) → hormonérzékeny fenotípus
- luminális progenitor sejtek és preneoplasztikus stroma onkogenitásának szerepe egészséges hordozókban

- Vérvétel
- PBMC izolálás
- Krioprezerváció
- Tömegcitometriai mérés
 - 35 marker + viabilitás, Helios citométer (Standard Biotech)
- Bioinformatikai kiértékelés
 - Cytobank (Beckman Coulter) és FlowSOM algoritmusok
- Statisztikai analízis
 - ANOVA/nonparametrikus próbák
 - Korrekció FDR-ra (Graphpad Prism)

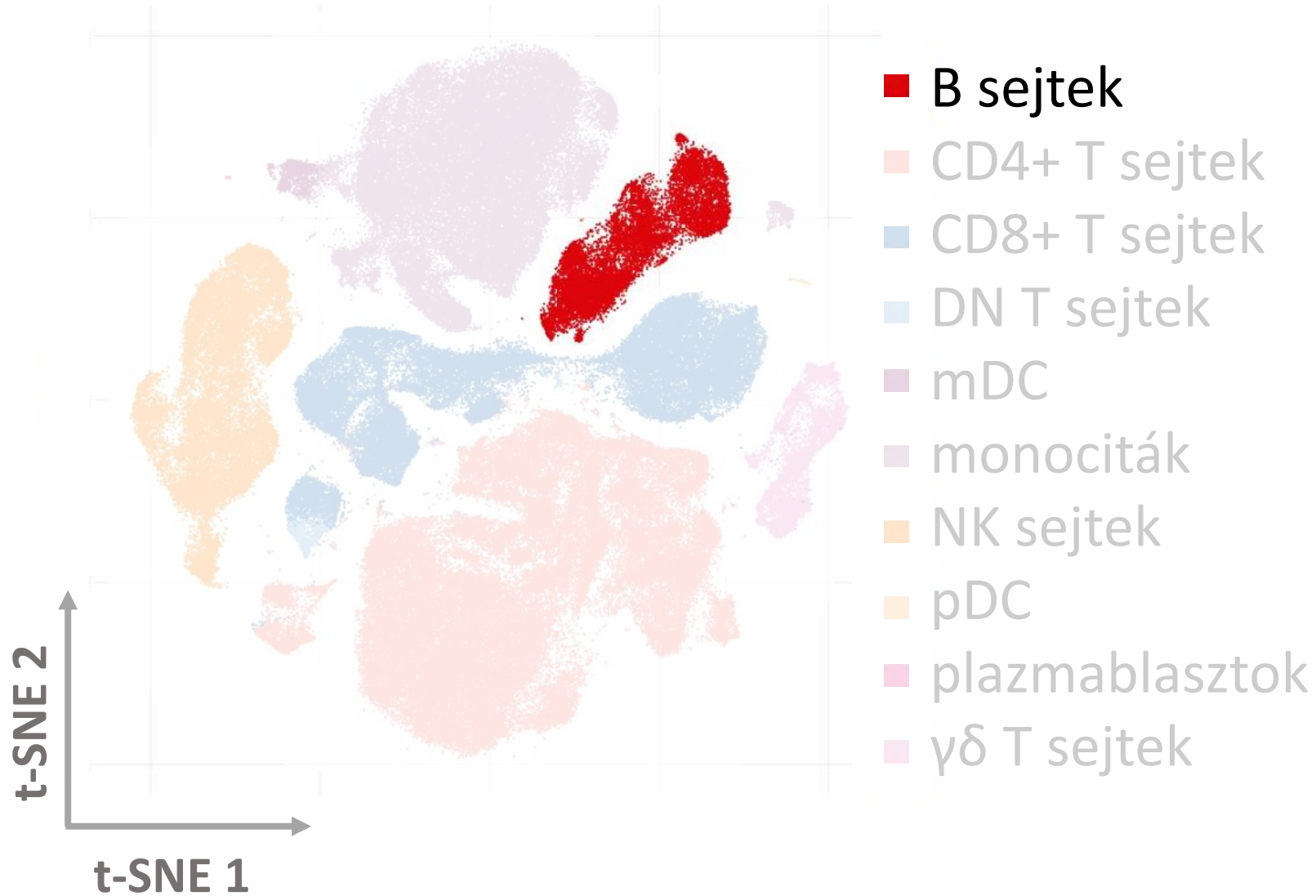


HRBC: hormonérzékeny emlőrák
TNBC: tripla-negatív emlőrák

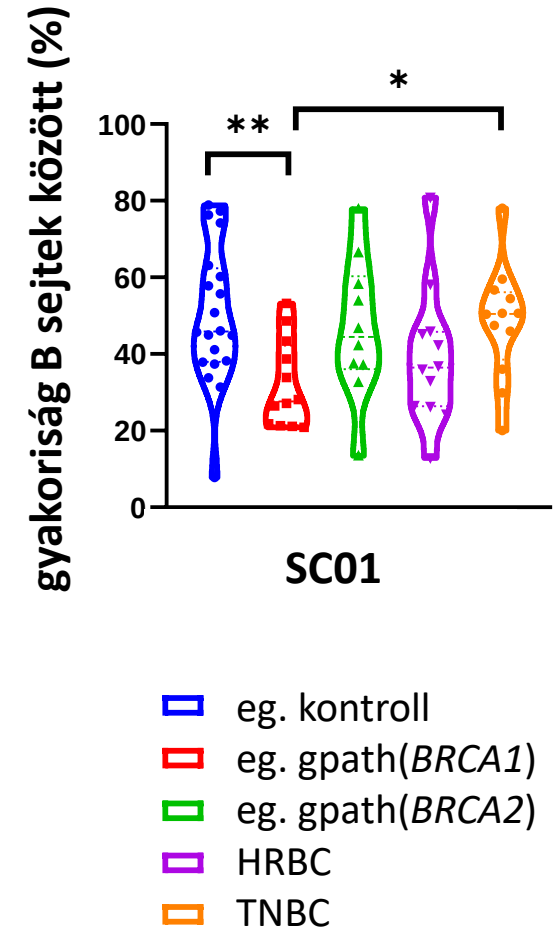
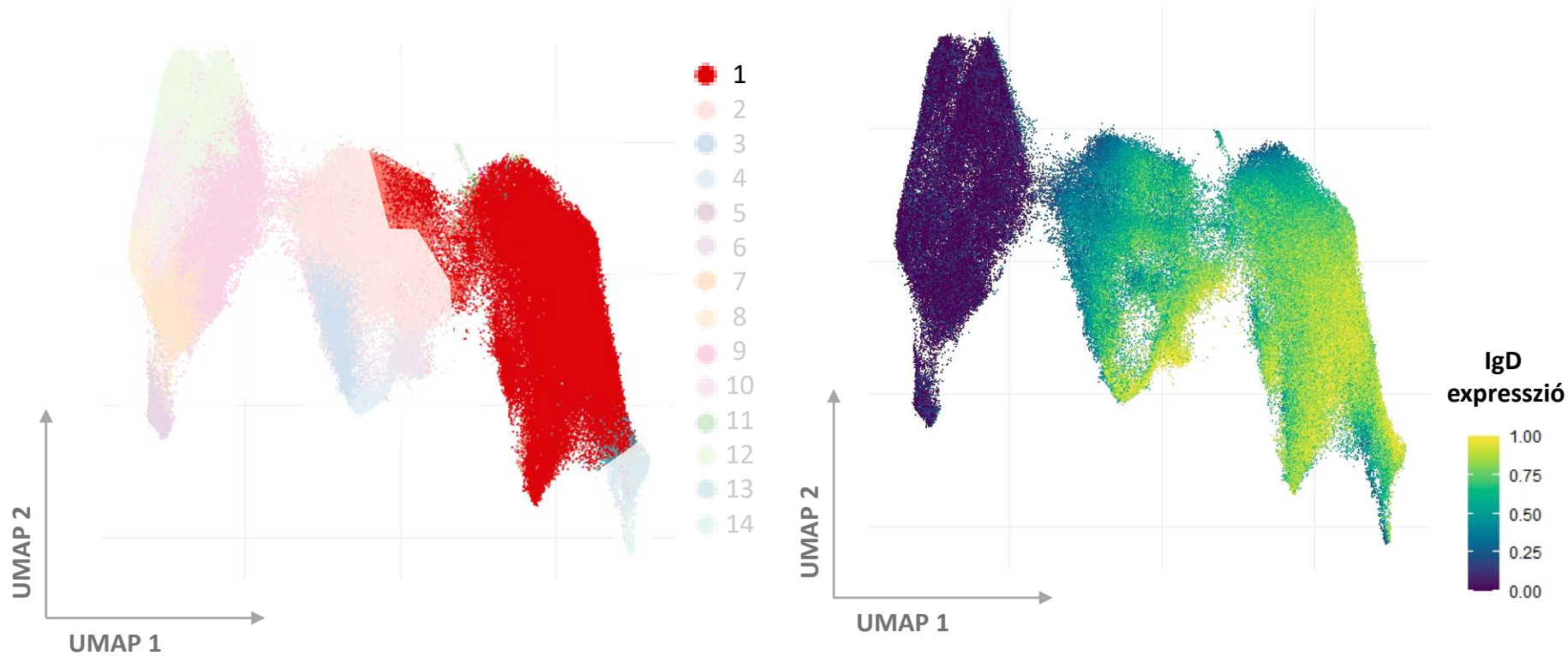
Fő immunpopulációk és előfordulási gyakoriságaik meghatározása



Különbségek a **B sejtek** fenotípusában

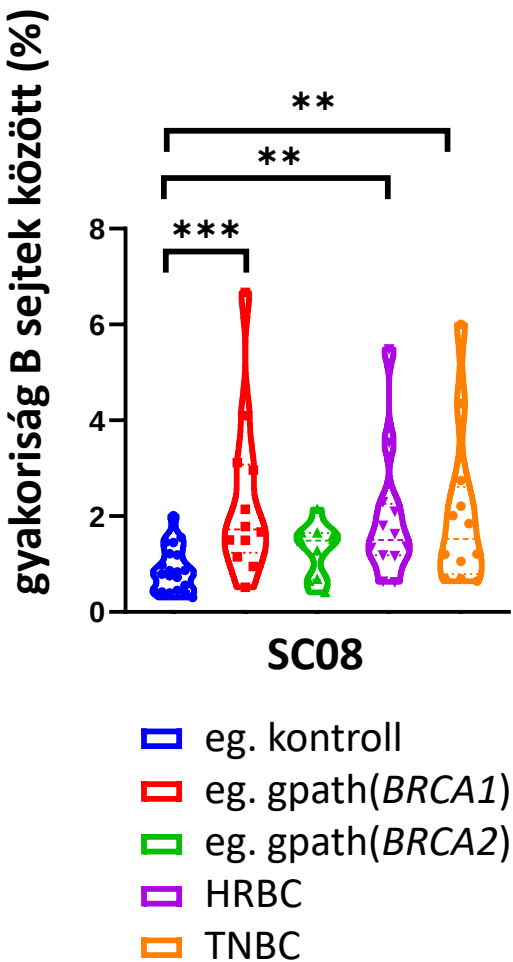
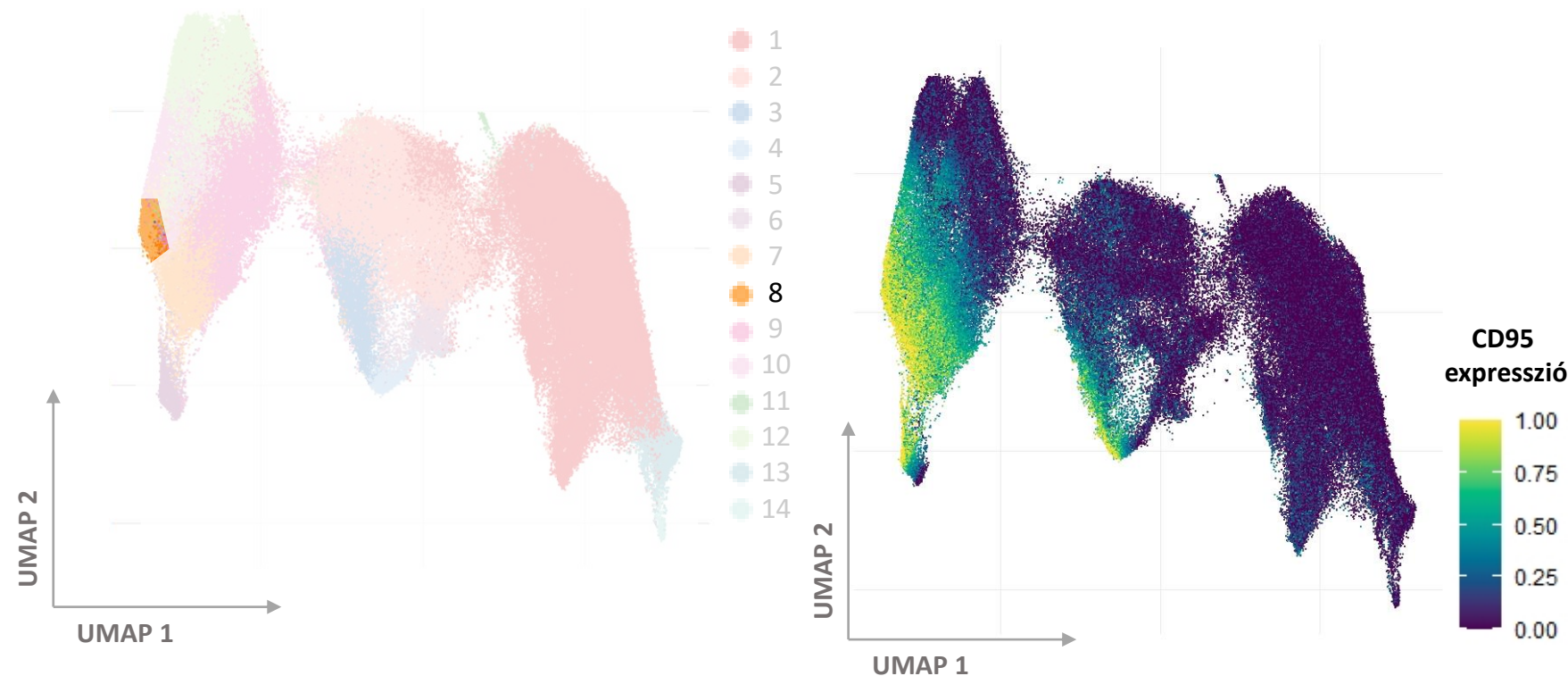


Különbségek a B sejtek fenotípusában



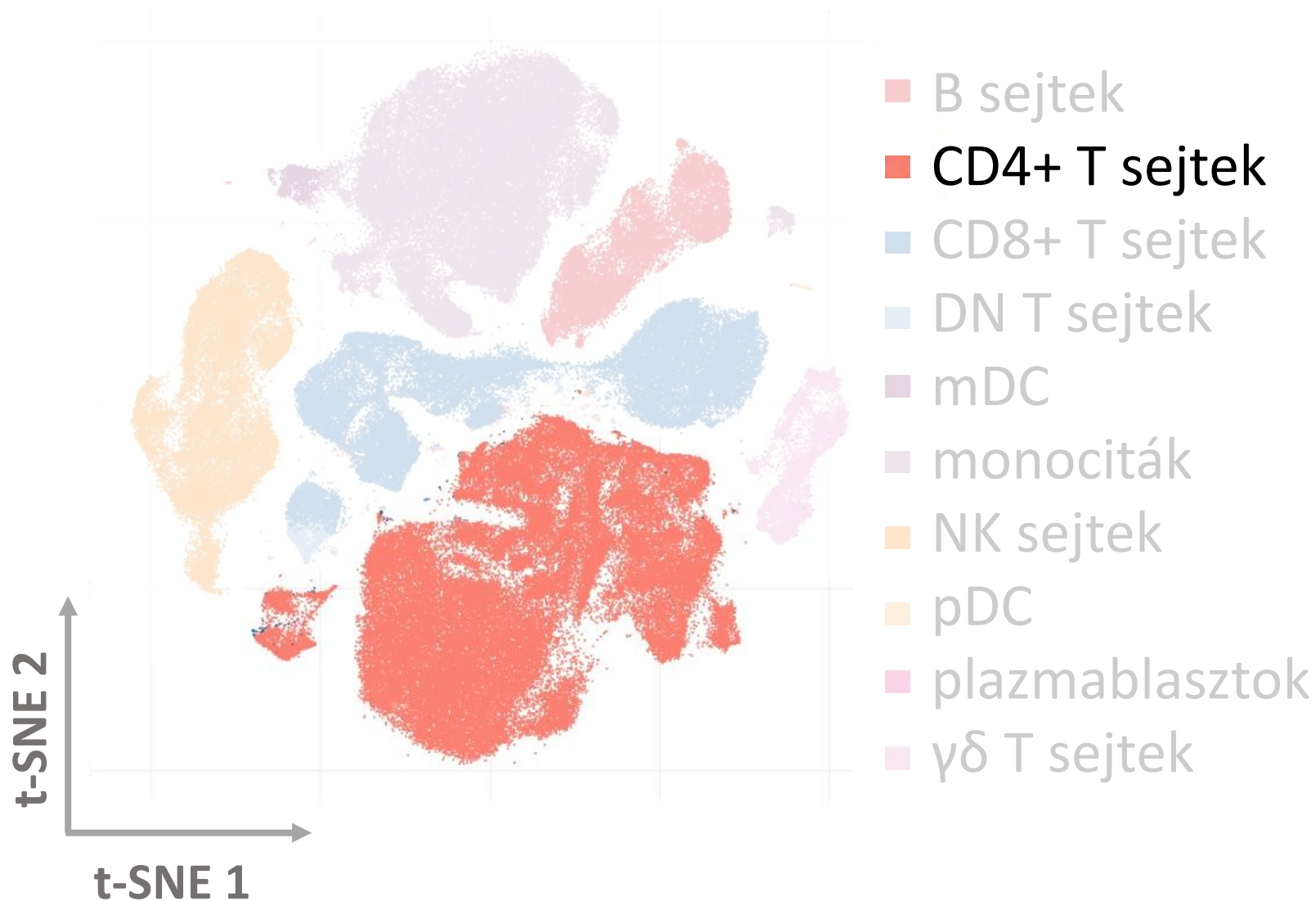
Csökkent naív B sejt populáció egészséges gpath(*BRCA1*) hordozókban

Különbségek a B sejtek fenotípusában

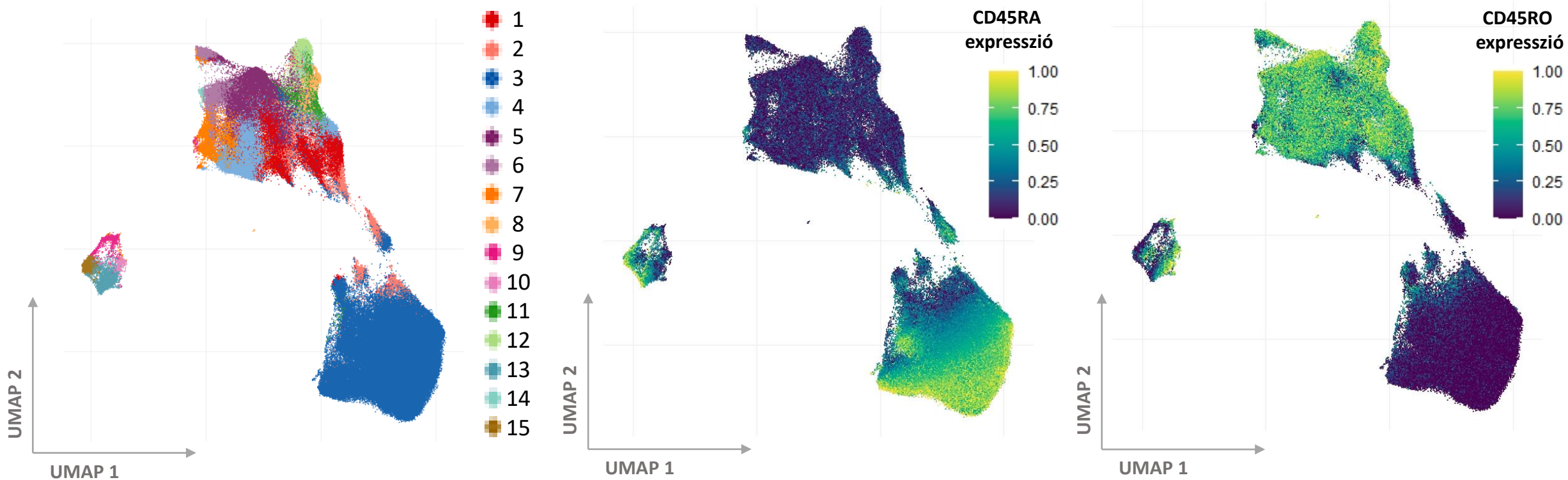


Csökkent naív B sejt populáció egészséges gpath(BRCA1) hordozókban
Emelkedett IgD-CD95+ stimulált B sejt alpopuláció egészséges gpath(BRCA1) hordozókban

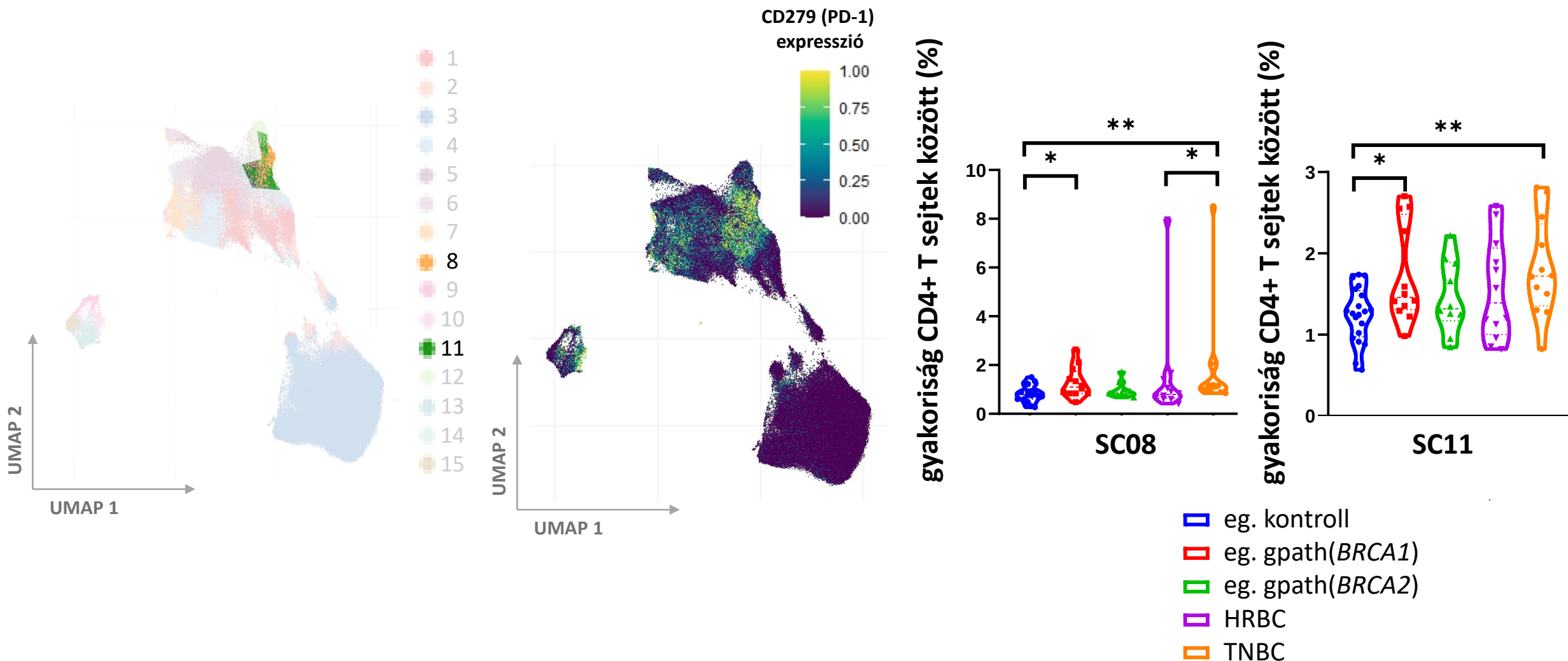
Különbségek a **CD4+ T sejtek** fenotípusában



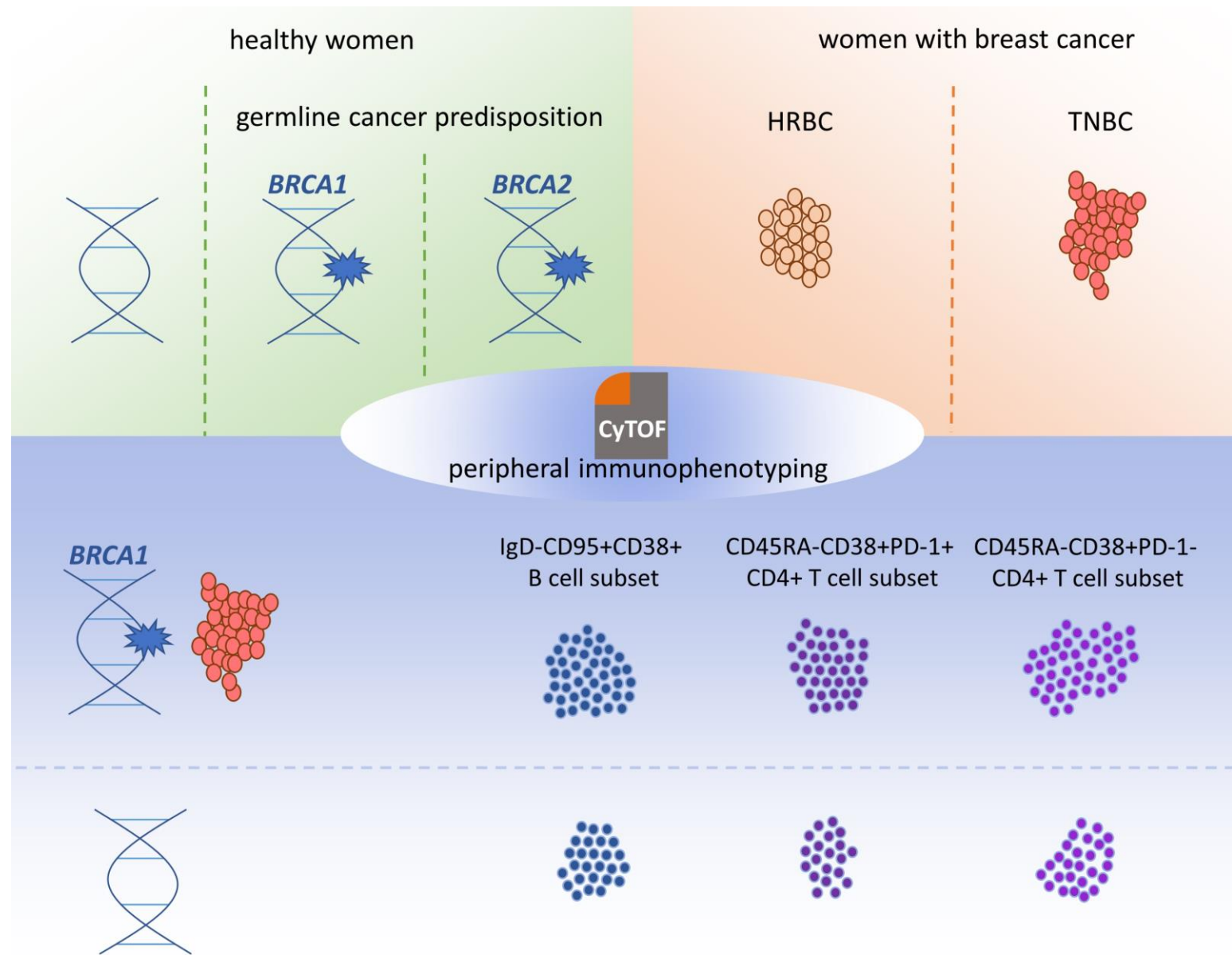
Különbségek a **CD4+ T** sejtek fenotípusában



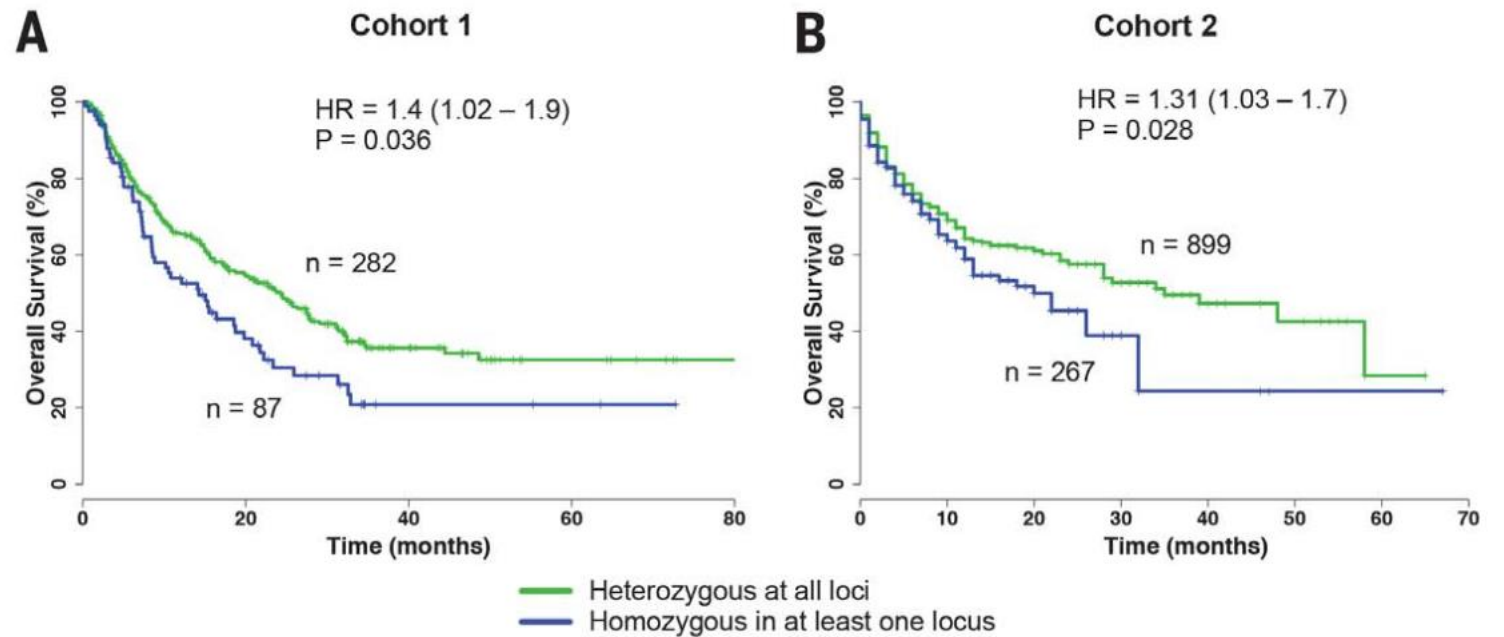
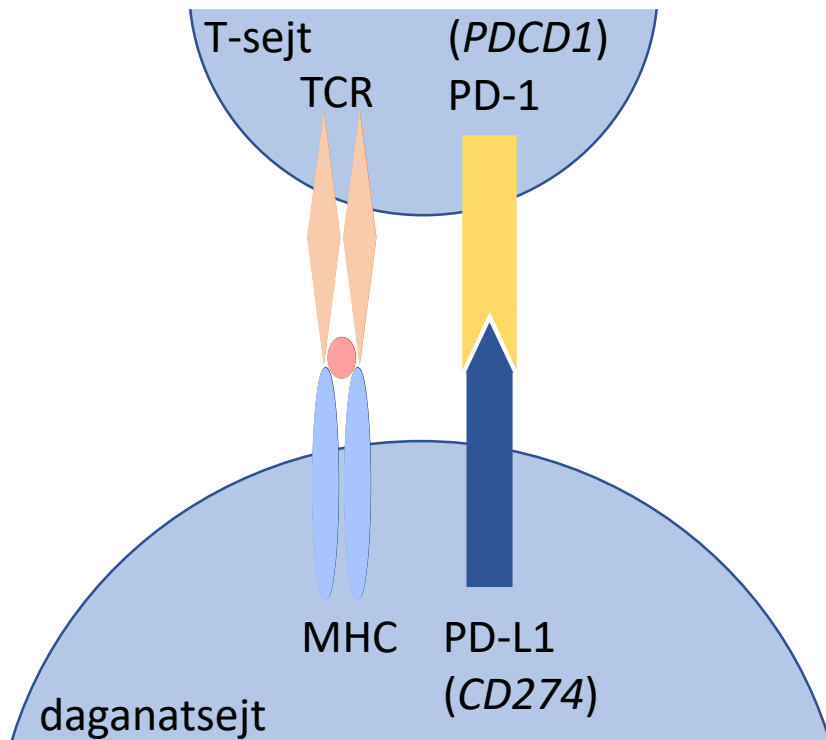
Különbségek a **CD4+ T sejtek** fenotípusában



Emelkedett stimulált, PD-1+ CD4+ T sejt populációk egészséges gpath(*BRCA1*) hordozókban



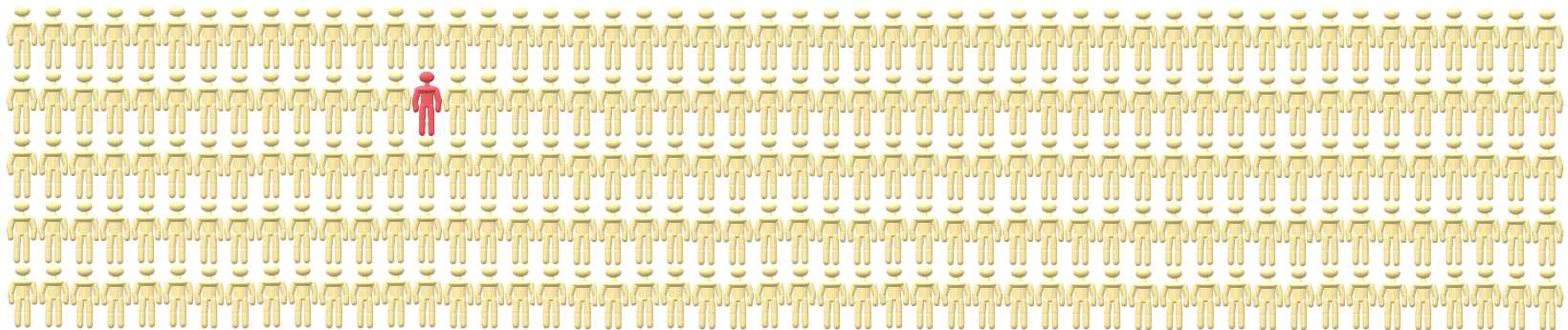
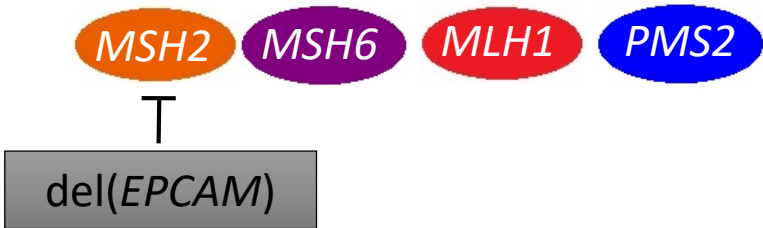
A humán leukocita antigén (HLA) genotípus szerepe az immunellenőrzőpont-gátló terápiákra adott válaszban



Chowell D et al, Science, 2018

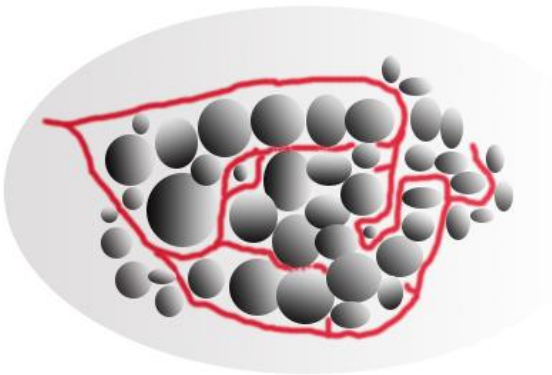
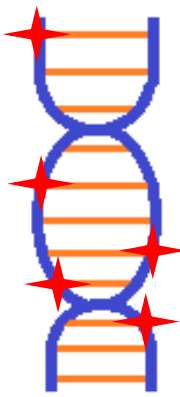
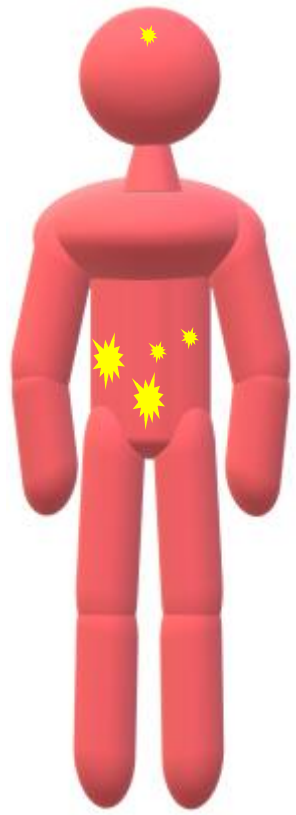
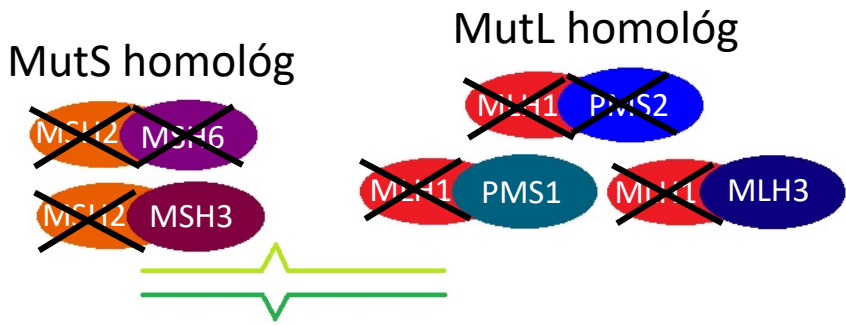
Lynch szindróma (LS)

csírasejtes, loss-of-function mutációk



prevalencia: 1:250-500

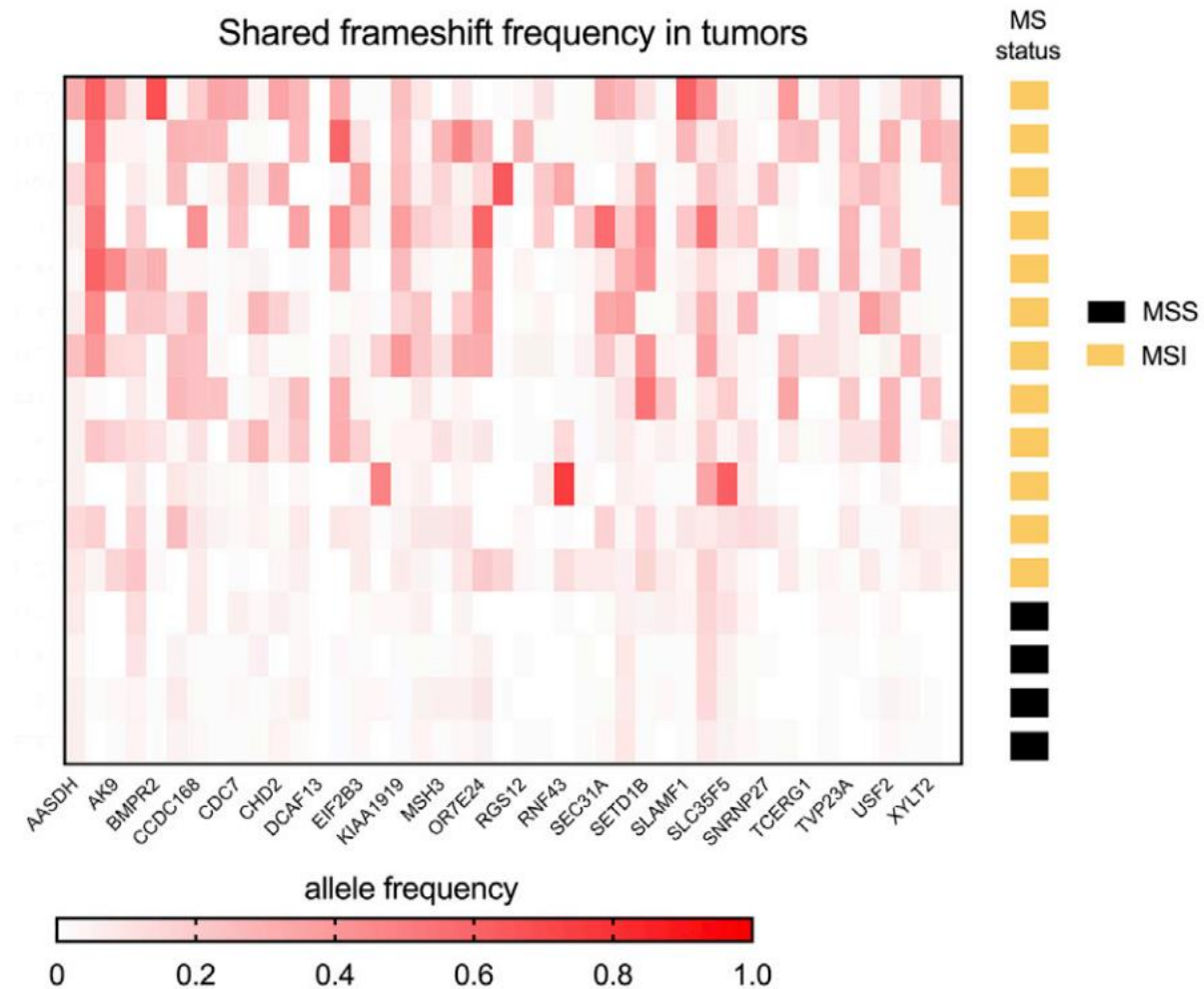
mismatch repair **deficiencia (dMMR)**



génspecifikus daganatrizikó

daganattípus	<i>MLH1/MSH2/EPCAM</i>	<i>MSH6</i>	<i>PMS2</i>
kolorektális karcinóma (CRC)	30-60%	10-40%	9-20%
endometrium karcinóma (EC)	20-60%	15-50%	13-26%
petefészekrák	4-40%	1-13%	1,3-3%
gyomorrák	5-9%	1-8%	nem ismert
vékonybélkarcinóma	1-10%	1-4%	0,1-0,3%
hasnyálmirigyrák	0,5-6%	1,4-1,6%	1-1,6%
cholangiocarcinoma	1-4%	0,2-1%	0,2-1%
agy tumor	1-7%	1-2%	0,6-1%

Ismétlődő neoantigének a kódoló mikroszatellita régiókban dMMR/MSI-H daganatokban



Kifejezett neoantigén-specifikus immunitás egészséges LS-ban

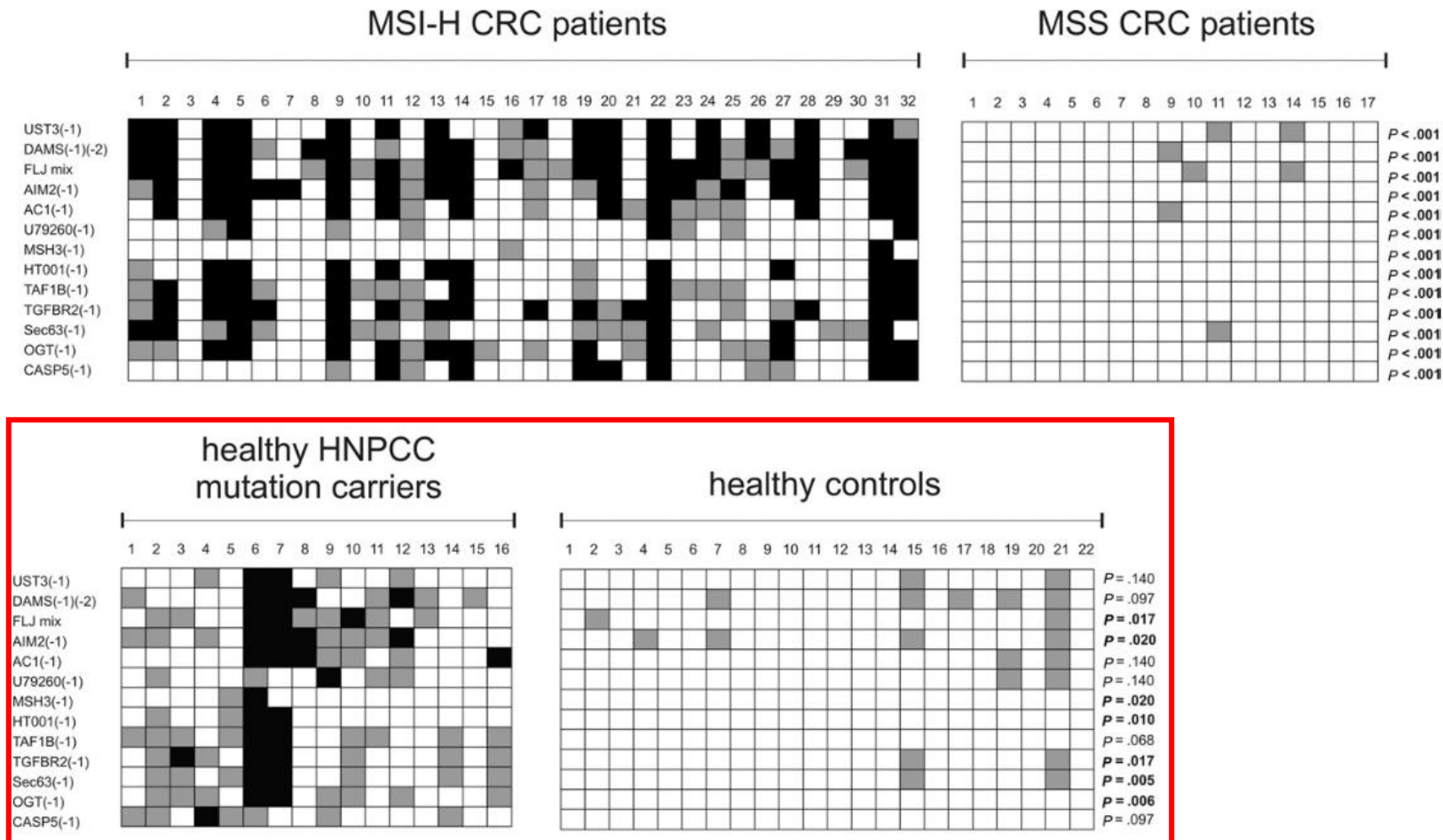
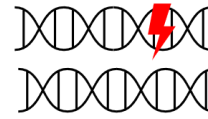


Figure 4. Schematic illustration of ELISpot results. Samples are arranged along the x-axis, FSP antigens along the y-axis. Squares represent normalized mean counts of IFN- γ -secreting T cells after subtraction of background and standard errors of peptide-specific counts and no peptide control counts. Open boxes, adjusted T-cell count ≤ 0 ; shaded boxes, adjusted T-cell count 0 to < 2.5 ; solid boxes, adjusted T-cell count ≥ 2.5 . Threshold between shaded and solid boxes is derived from highest adjusted counts observed in healthy control individuals.

LS
(*MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM*)

HBOC
(*BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, CHEK2, ...*)

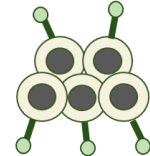
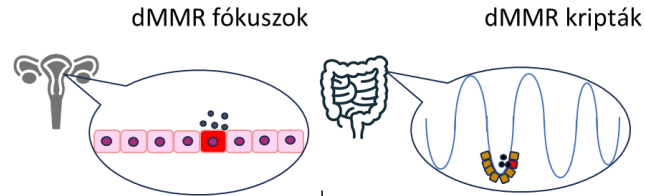
csírasejtes heterozigóta patogén variáns



LOH



Premalignus állapotok
+ immunológiai mikrokörnyezet



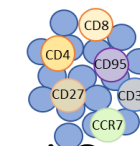
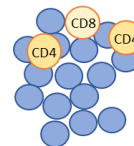
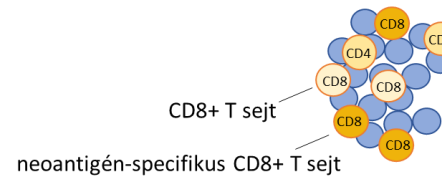
ismétlődő neoantigének
bemutatása

Szisztémás immunológiai következmények

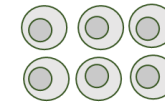
neoantigén-specifikus immunitás

tumormentes állapot a periférián

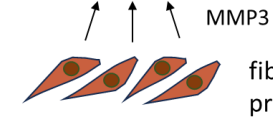
aktiváltabb B és T-sejt fenotípus megjelenése



daganatsejtek



luminális progenitor
sejtek



fibroblasztok/
preneoplasztikus stroma

Összefoglalás III.

- Az onkoimmunológiai terápiák sikerességének meghatározója a daganat immunogenitása, mellyel jól korrelál a daganat mutációs terheltsége
- A kifejeződő frameshift peptidek immunogenitását meghatározza az I. típusú HLA genotípus
- Egyes örökletes daganatos hajlamokkal élőkben a daganat kialakulását megelőzően is kimutatható fokozott immunválasz

Köszönetnyilvánítás

Horti-Oravecz Klaudia Likó István
Kelemen István Pongor Lőrinc
Kákonyi Marcell

Pócza Tímea
Bozsik Anikó
Papp János

Balog József
Szebeni Gábor

Patócs Attila
Butz Henriett



TDK? PhD?



X@vkgrolmusz
grolmusz.vince@oncol.hu



HUN-REN
Magyar Kutatási Hálózat
+Harmonis@tion



NKFIH-FK-21-138377

