

Tumorimmunológia

(felületes...) vázlat egy klinikus szemével

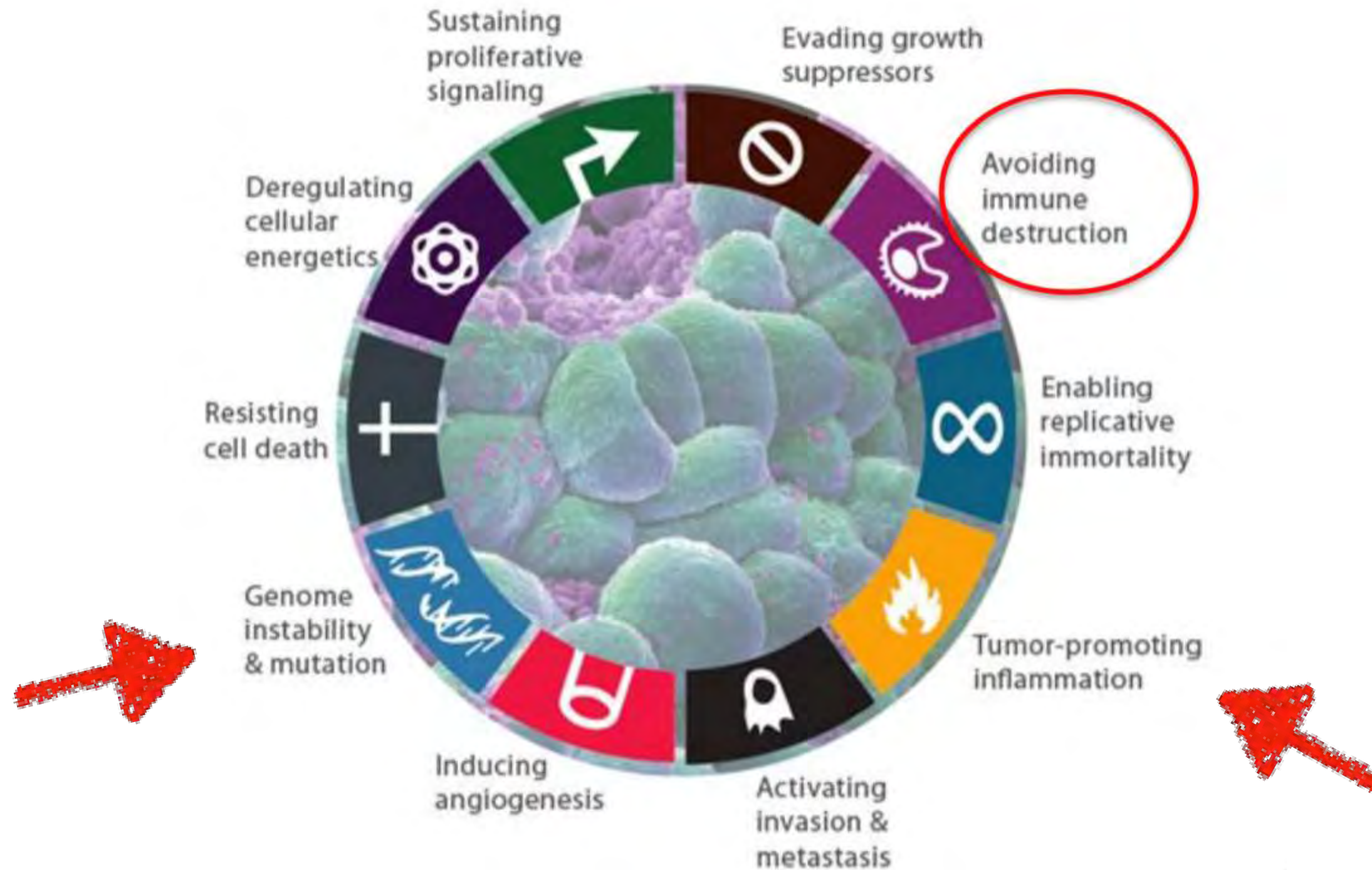
Dohán Orsolya

Belgyógyász, endokrinológus, onkológus

PBI-Onkológia, Semmelweis Egyetem

ORFI Továbbképző tanfolyam 2026.03.17. (09:00-9:45)

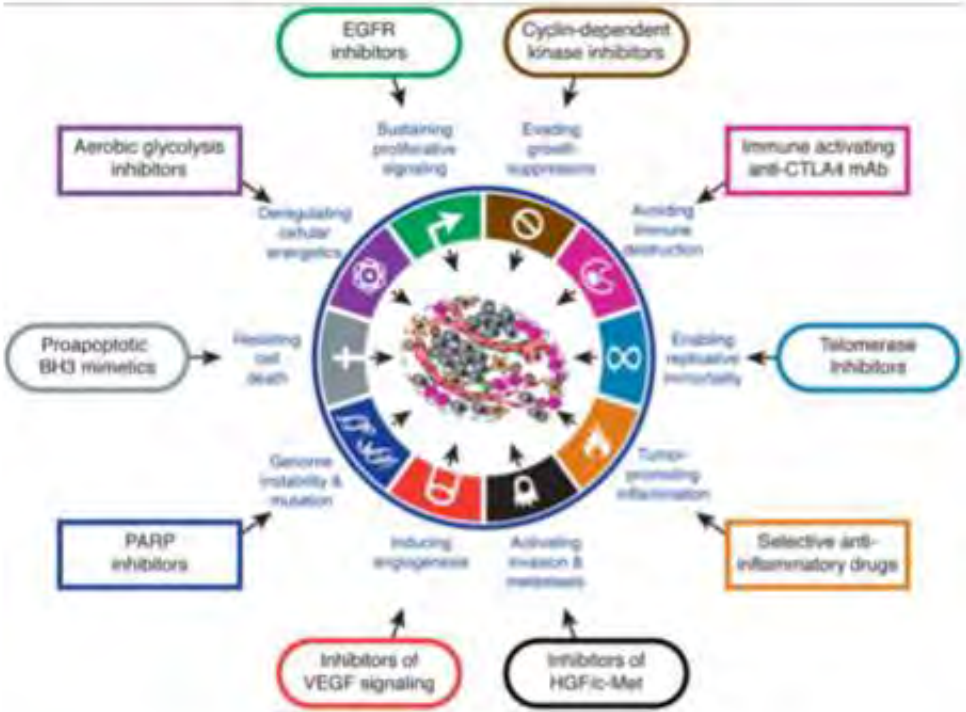
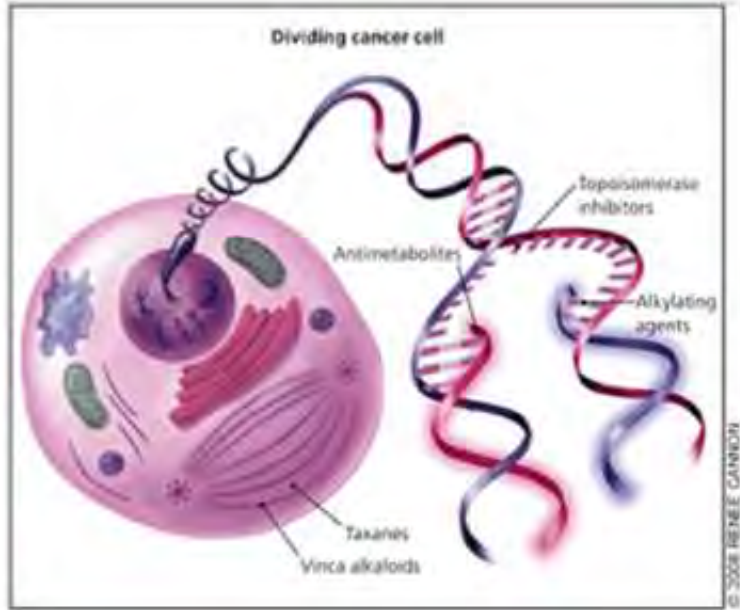
Hallmarks of Cancer



Hanahan D, Weinberg RA.
Cell. 2000 Jan 7;100(1):57-70.
Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74.

Rendelkezésre álló daganatellenes kezelések

Cytotoxics	Hormone-Therapy	Targeted Agents		Immunotherapy	
Alkylating agents	Antiestrogens	Monoclonal Antibodies		Cytokines	IL-2, IFN-gamma
Antifolates	Aromatase inhibitors	Antibody Drug Conjugates		Monoclonal Antibodies	
Antimetabolites	GH-RH Agonist	Small molecules			Anti-CTLA4
Antimicrotubule drugs	GH-RH Antagonist		Kinase inhibitors		Anti-PD1 / Anti-PDL1
Antitumour antibiotics	Antiandrogens		Enzyme inhibitors	Vaccines	
Cytidine analogues			Protein inhibitors	Cell therapy	
Fluoropyrimidines			Agonist/antagonist	Small Molecules	
Platinum analogues		Other			
Topo-isomerase inhibitors			Peptides		
			Oligonucleotides		



ÉS: Sugárterápia, izotópterápiák.....továbbá mindezek kombinációja

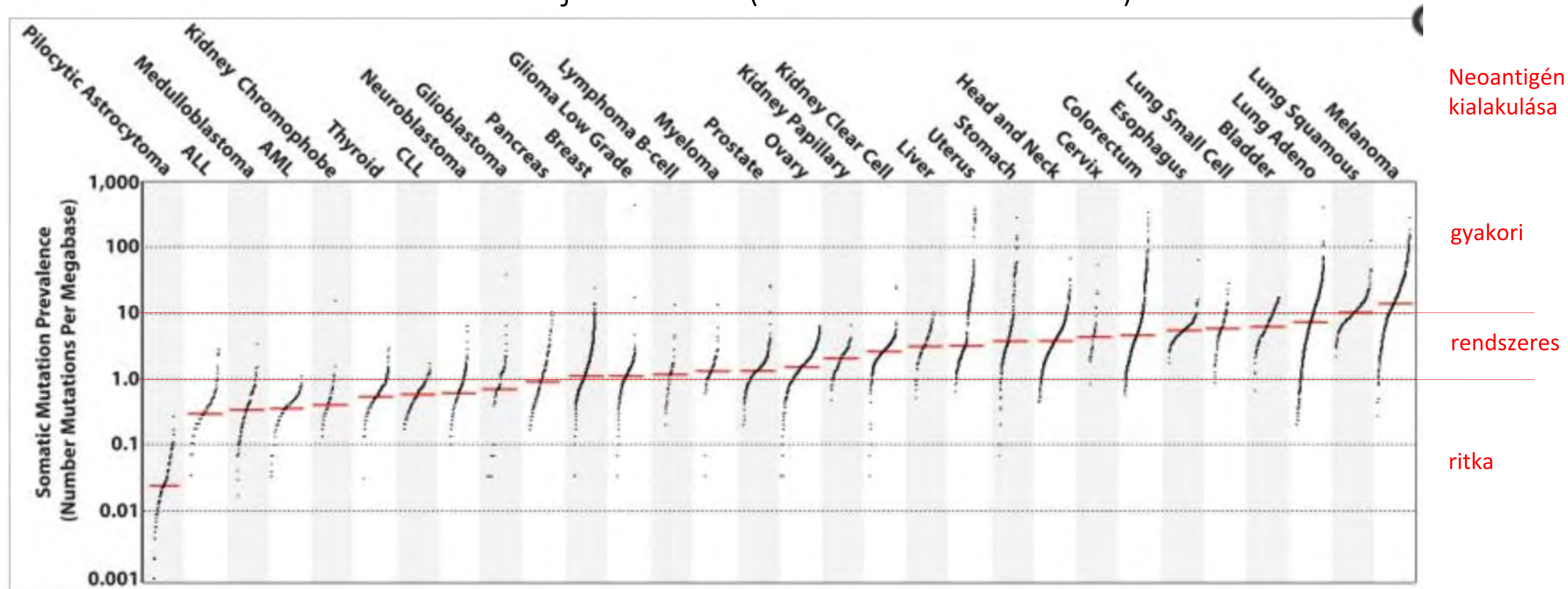
„All cancer are caused by somatic mutations. However, understanding of the biological processes generating these mutations is limited.”

Alexandrov LB et al. Nature 2013, Aug.22. 500: 415-421

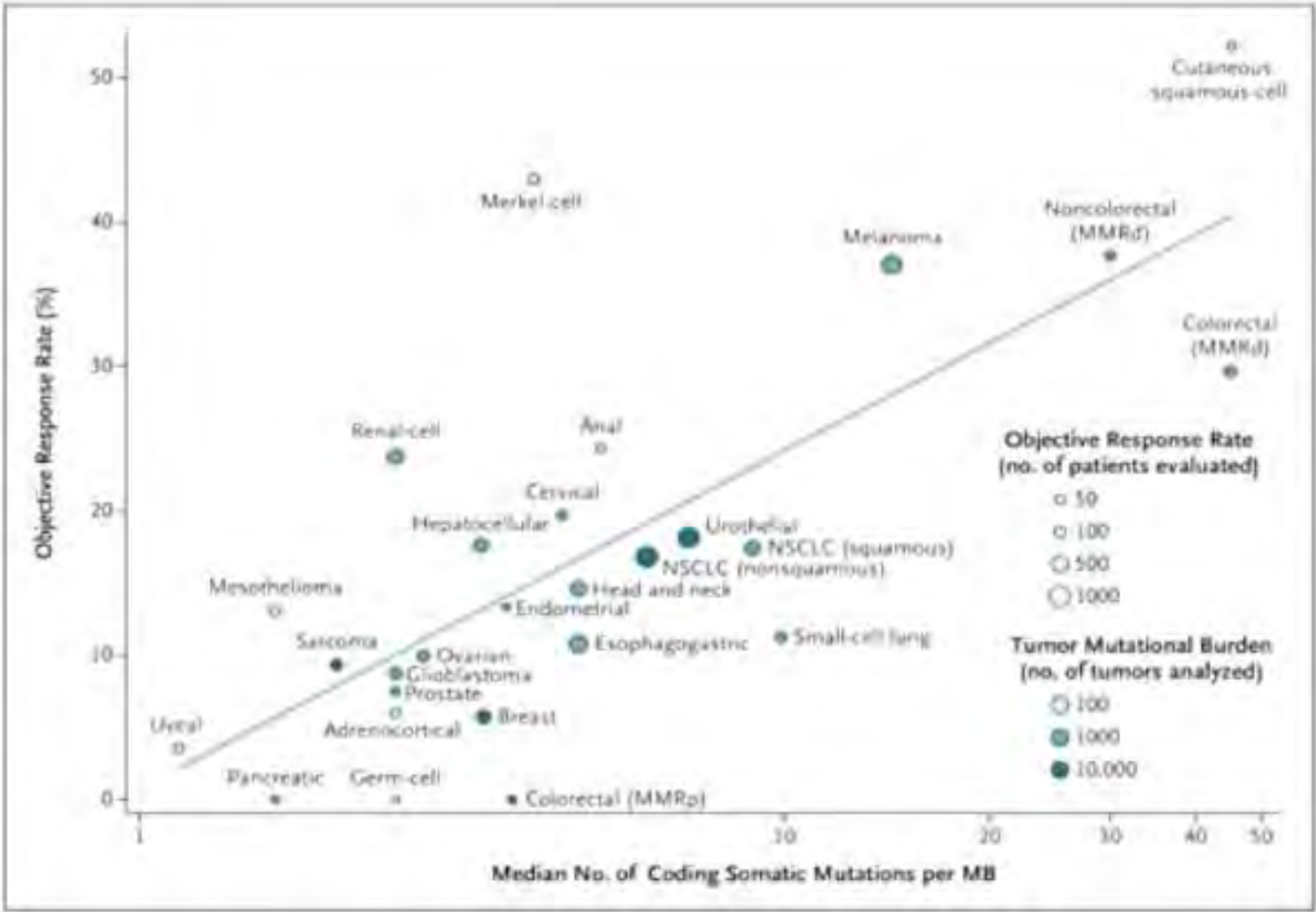
- **Daganat – genetikai betegség** : onkogen driver gének aktivációját elindító mutációk. (Ez kombinálódik a proliferációt segítő gének genetikus vagy nem genetikus aktiválódás/inaktiválódásával.
- A daganat **genetikai diverzitása minél nagyobb**, annál nagyobb a valószínűsége, hogy **”idegenné”** válik, immunválaszt generálva
- **daganat mutációs terheltsége** a daganat ellenes immunválaszhoz vezethet, és ez meghatározhatja az adott beteg terápiás válaszát immunterápia esetében.

Somatikus mutációk előfordulása humán daganatokban

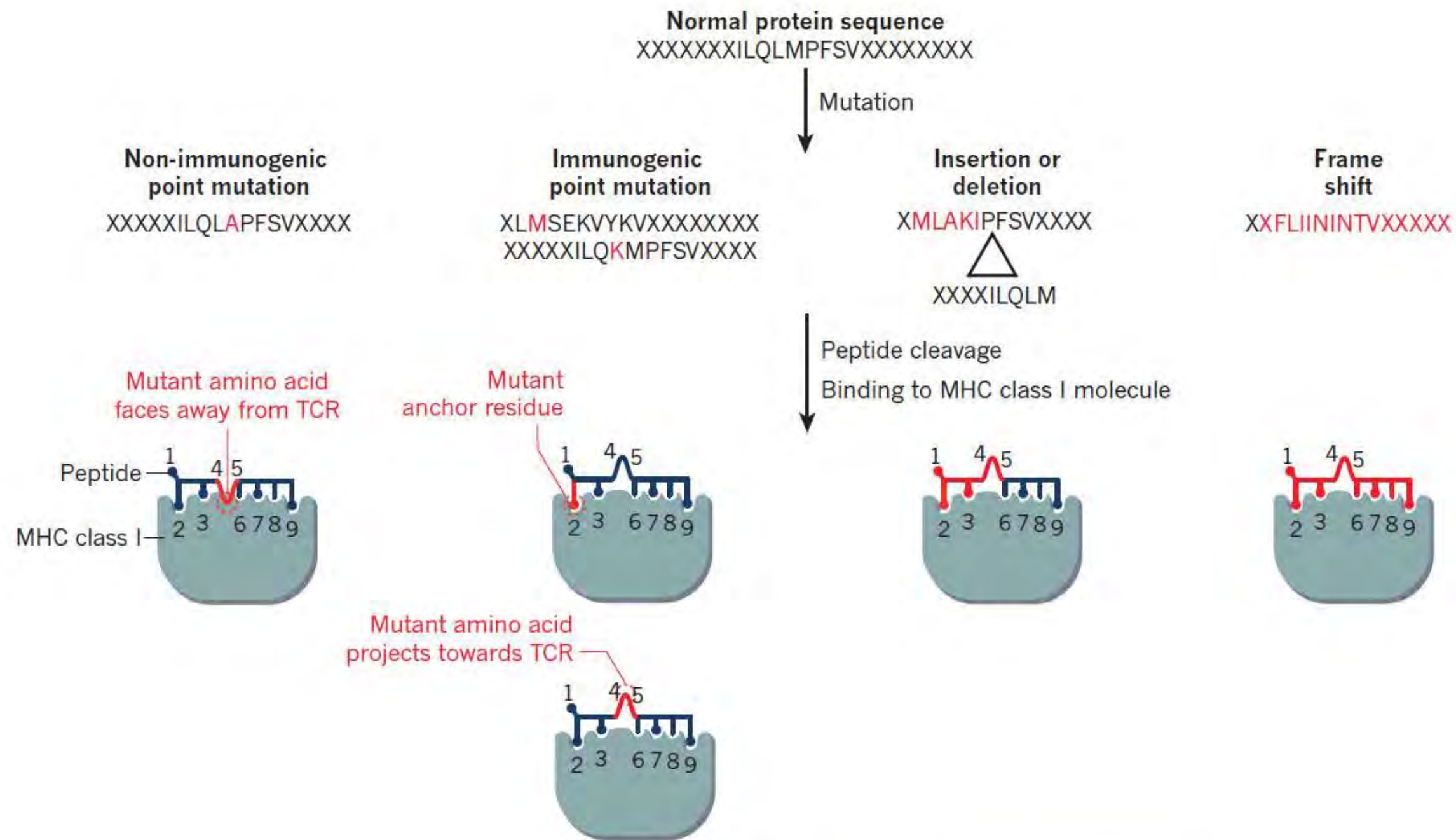
Somatikus mutációk előfordulása jól korrelál a neoantigének létrejöttével.....(és immunválasszal....)



Mutációk száma egyenesen korrelál az immunterápiára adott objektív válaszaránnyal



Daganat: sajátból idegen - mutációk, neoantigének és immunogenitás
immunrendszer feladata: szervezet strukturális és funkcionális védelme, szervezet homeosztázisának fenntartása



**Az immunrendszer csak akkor képes észlelni egy daganatot és azt elpusztítani, ha egy bizonyos számú sejt ugyanazon immunogenikus peptidekkel rendelkezik.
A szükséges mennyiségű sejt száma, más különböző immunogén peptidek esetében is!**

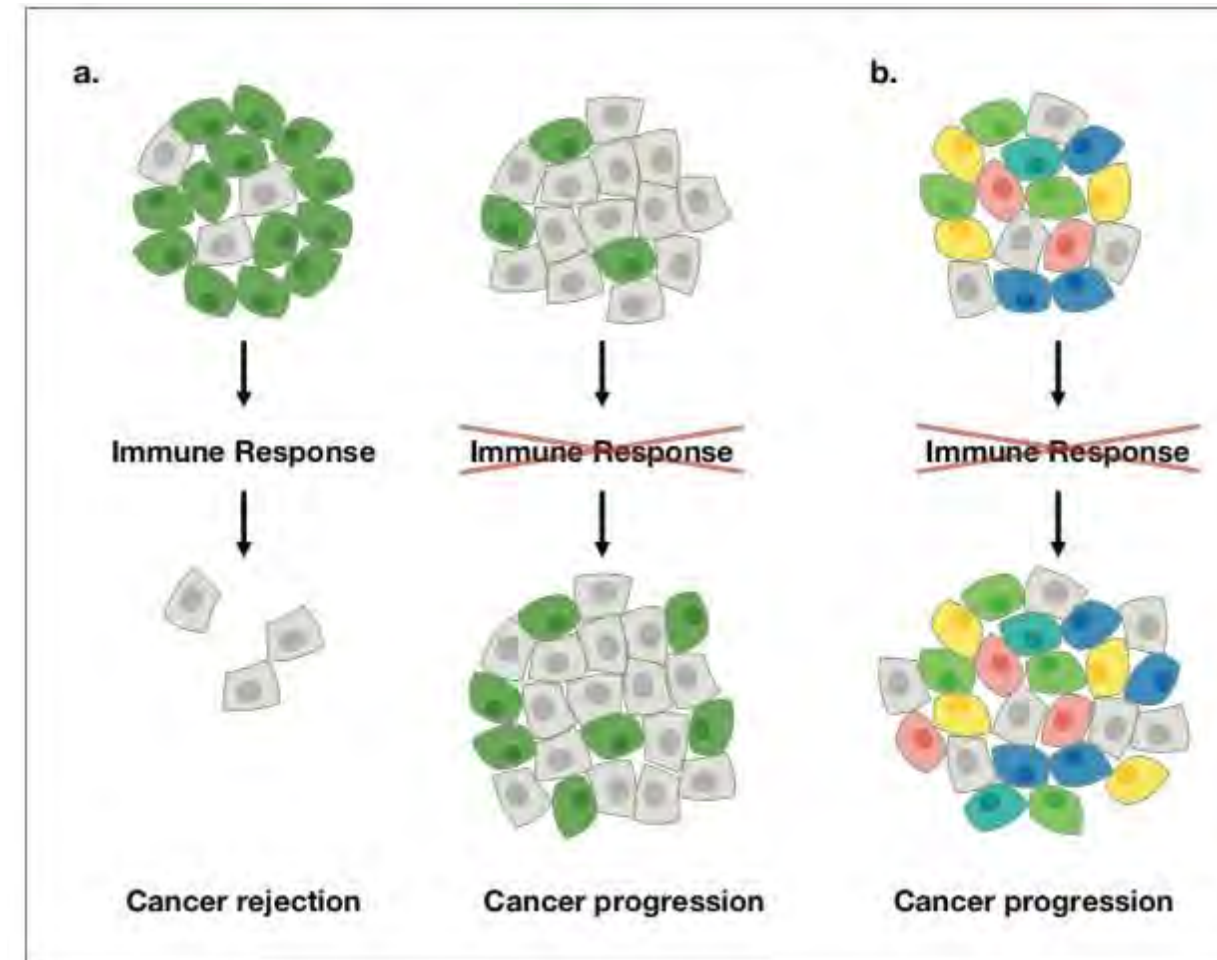


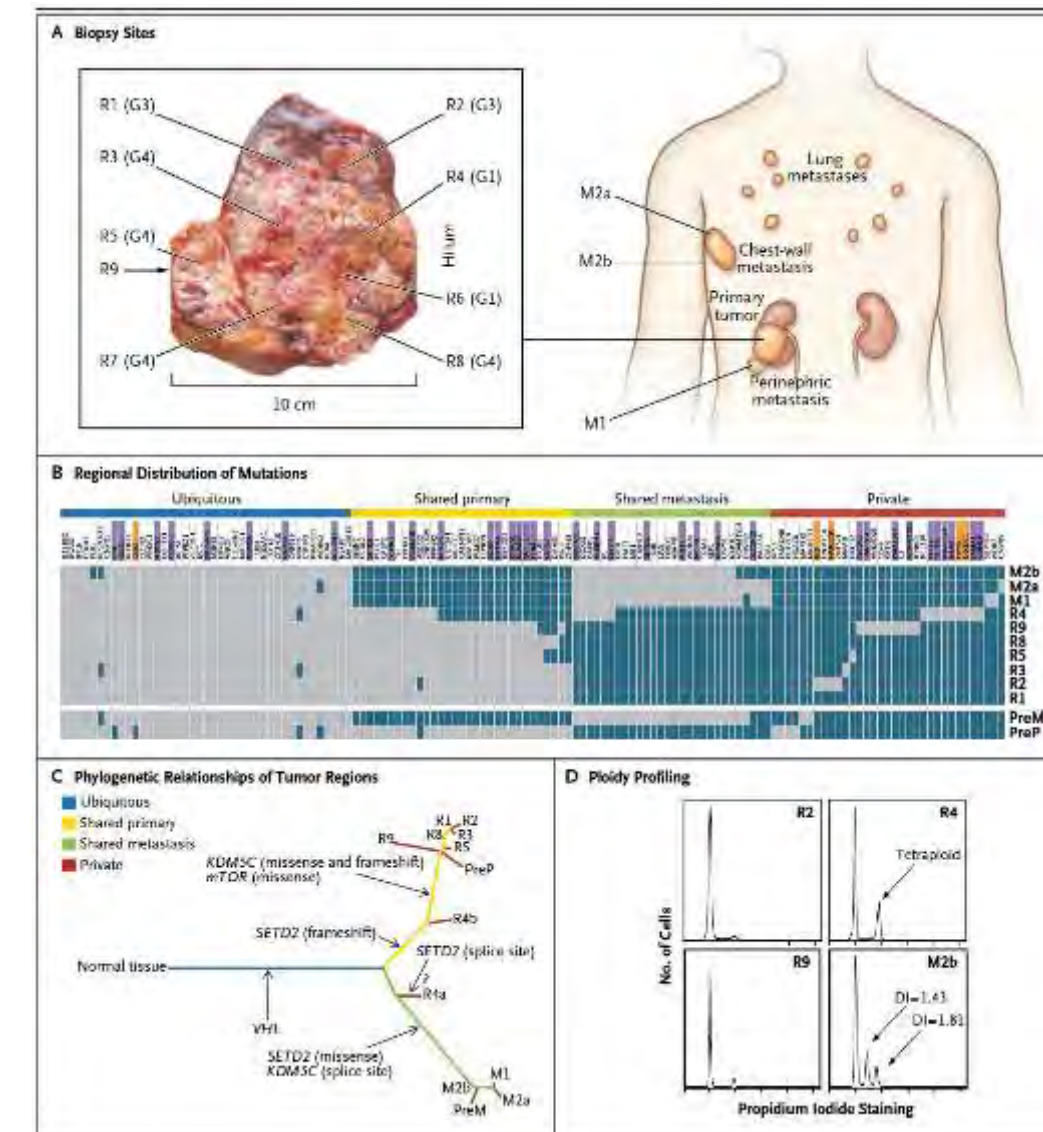
Figure 1. Schematic illustration of the anti-cancer immune response. (a) Gejman et al. found that a cancer that contains a large fraction of immunogenic tumor cells of the same type (shown in green) can be effectively rejected by the immune system of the mouse (left), whereas a cancer that contains a small fraction of immunogenic tumor cells will not be rejected (right). (b) However, a cancer that contains a large fraction of immunogenic tumor cells of different types (shown in different colors) will not be rejected. This behavior observed by Gejman et al. in mice is similar to that seen in humans who do not respond to immunotherapy (McGranahan et al., 2016).

Intratumoralis **heterogenitás** primer és metasztatikus dagant **filogenezise**



Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing

Marco Gerlinger, M.D., Andrew J. Rowan, B.Sc., Stuart Horswell, M.Math., James Larkin, M.D., Ph.D., David Endesfelder, Dip.Math., Eva Gronroos, Ph.D., Pierre Martinez, Ph.D., Nicholas Matthews, B.Sc., Angus Stewart, M.Sc., Patrick Tarpey, Ph.D., Ignacio Varela, Ph.D., Benjamin Phillimore, B.Sc., Sharmin Begum, M.Sc., Neil Q. McDonald, Ph.D., Adam Butler, B.Sc., David Jones, M.Sc., Keiran Raine, M.Sc., Calli Latimer, B.Sc., Claudio R. Santos, Ph.D., Mahrokh Nohadani, H.N.C., Aron C. Eklund, Ph.D., Bradley Spencer-Dene, Ph.D., Graham Clark, B.Sc., Lisa Pickering, M.D., Ph.D., Gordon Stamp, M.D., Martin Gore, M.D., Ph.D., Zoltan Szallasi, M.D., Julian Downward, Ph.D., P. Andrew Futreal, Ph.D., and Charles Swanton, M.D., Ph.D.

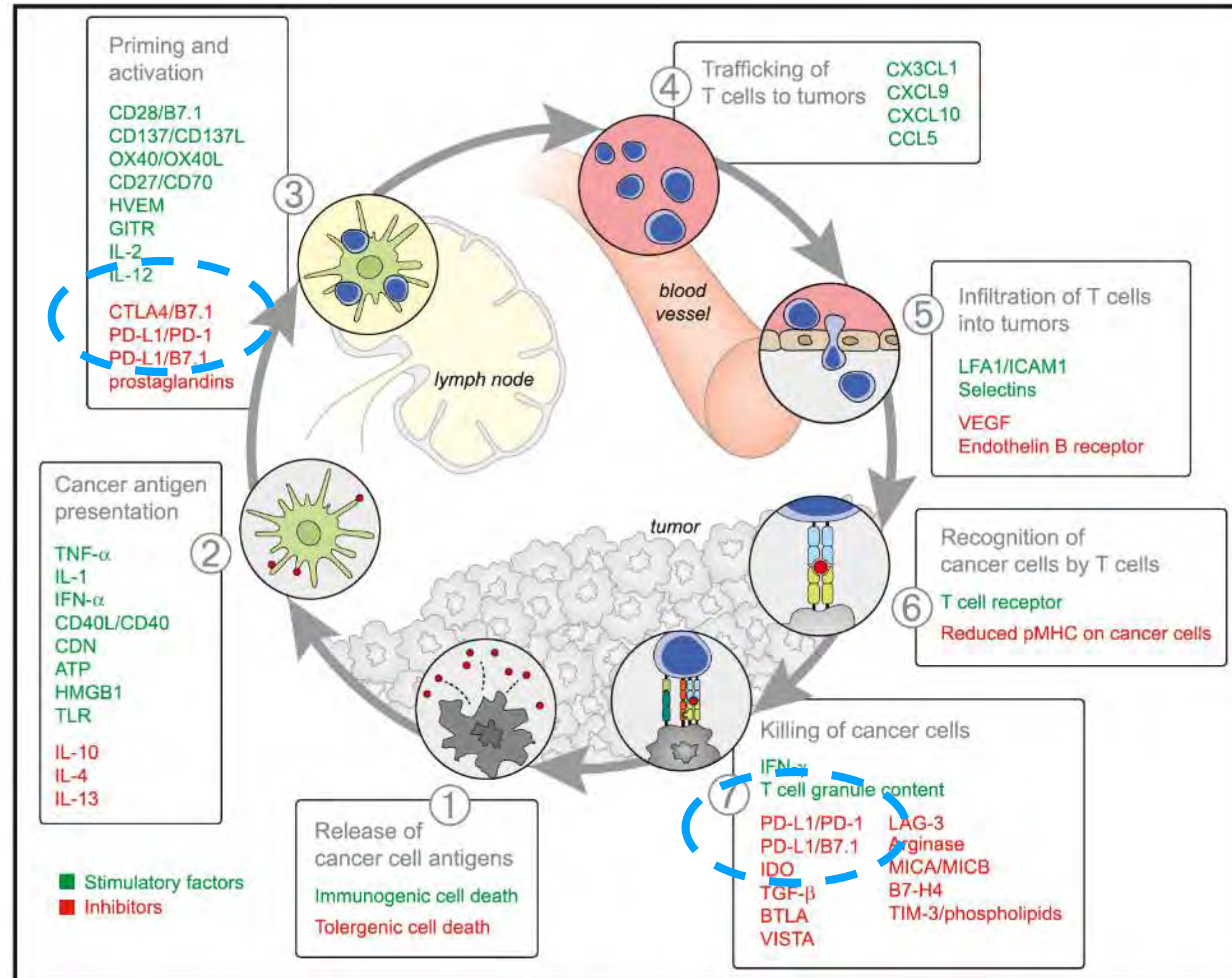


A solid daganatok heterogének és dinamikusan változnak, spontán és a kezelések hatására is

ÖSSZEFOGLALVA

- DAGANAT SAJÁT SEJTBŐL ALAKUL KI MUTÁCIÓK KÖVETKEZTÉBEN
- DAGANATOS TRANSZFORMÁCIÓ (NEOANTIGÉNEK) KÖVETKEZTÉBEN A DAGANATSEJT KEZD IDEGENNÉ VÁLNI, AMIT AZ IMMUNRENDSZER ÉSZLEL
- A DAGANATSEJT SAJÁTBŐL KELETKEZIK, ÍGY VÉLHETŐEN MEGTARTJA AZT A KÉPESSÉGÉT HOGY AZ IMMUNVÁLASZT LE TUDJA ÁLLÍTANI

A daganat elleni immunitás kialakulása: daganat-immun ciklus és a befolyásoló aktiváló/gátló tényezők

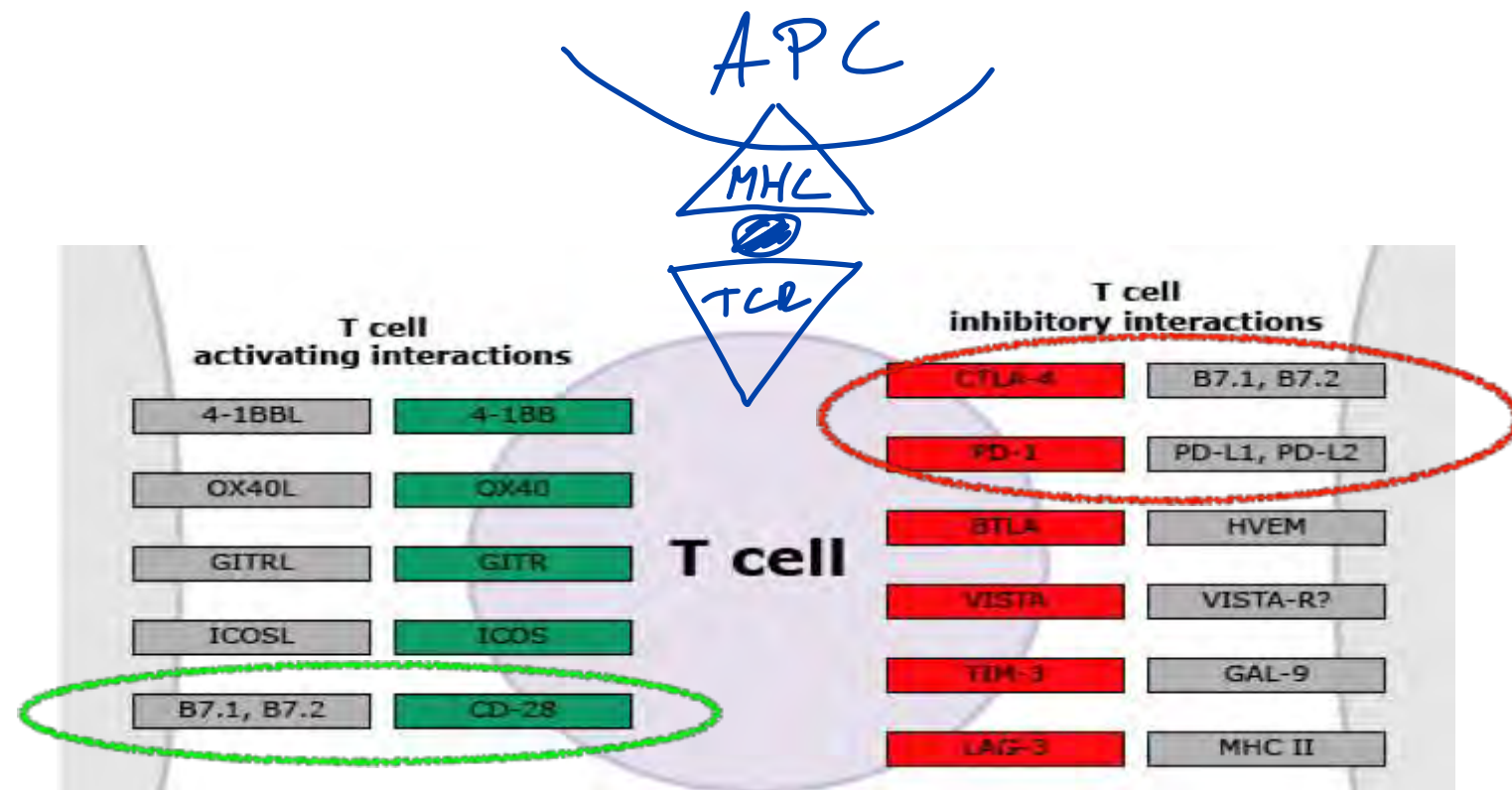


Tumor immunológia – klinikusként egyszerűsítve

Immunsejtek szerepe: szervezet számára káros struktúra - daganat felismerése és elpusztítása (Ag prezentáció, effektor sejtek, reguláló sejtek, tumor mikrokörnyezet)

- APC – antigén prezentáció
- CD8+ (cytotoxikus) és CD4+ (helper lymphocyta): saját/idegen elkülönítése immun synapsison keresztül szabályozva
- NK sejtek – nem szükséges Ag prezentáció, az alacsony MHC1 expressziót észlelik és pusztítják el.
- Egyéb sejtek - cytotoxikus T lymphocytaikat gátolják: Treg (FoxP3+, CD25+, CD4+) mMDSC (myeloid derived suppressor cells)
- Macrophagok – M1 (IFNgamma termelés, és fagocytosisért felelősek), M2 (IL4, IL10, TGFbeta termelése, gyulladásos választ csökkentve erősítik a toleranciát)

Immun-synapsis

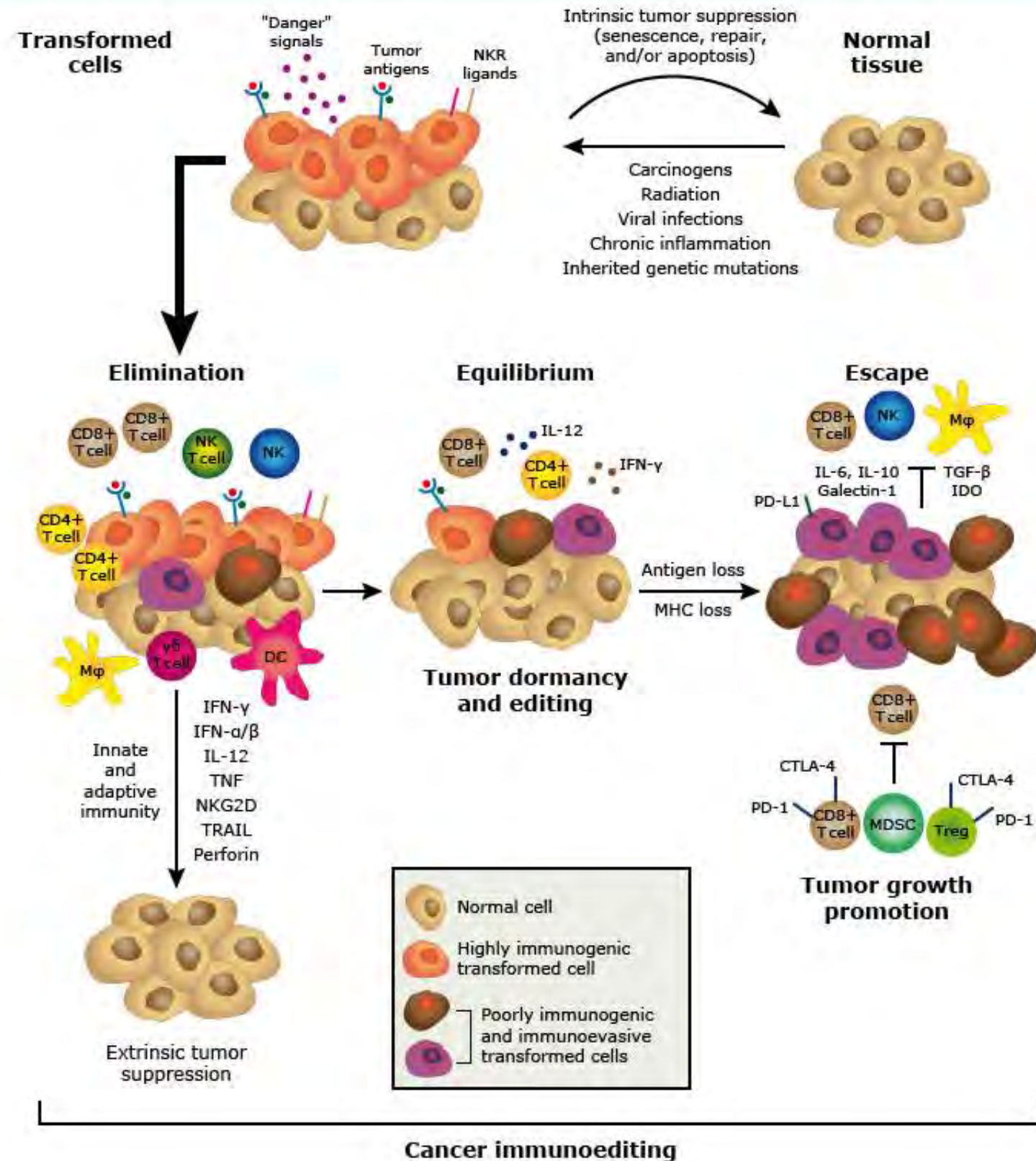


- **Immunellenőrzés:** az APC-k által prezentált saját-idegen elkülönítése a T sejtek képessége
- CD8+ cytotoxikus T sejtek regulációja az immun synapsison keresztül történik: a jelenlévő, időrendben, térben orientálta működő aktiváló/gátló receptorokn keresztül, melyek expresszióját rengeteg citokin szabályozza
- TCR (**T cell receptor complex**):
 - CD 4/8 variábilis régiója: Ag felsimerése
 - CD3 nem variábilis transzmembrán fehérje: jelátvitel az intracelluláris downstream effektorok felé.
- **MHC1 – minden magvas sejten**
- **MHC2– APC-ken van jelen**
- CD8+ T sejtek aktiválódásához szükséges a **costimuláció** → CD3 intracelluláris jelátvitel aktiválódása → proinflammatorikus citokinek szekréciója: IL12, IFNgamma
- Ha nincsen costimuláció : perifériás tolerancia (anergia) az adott antigénnel szemben.
- A legfontosabb (mert sok van!) costimulációs szignál a naiv T sejteken:
 - CD28 , mely az APC-ken jelenlévő CD80/86-hoz kötődik (ua.mint B7-1, B7-2)
 - A costimulációs szignál szigorú szabályozás alatt áll:
 - Agonista molekulák (GITR, OX4, ICOS)
 - Gátló, antagonisták molekulák: CTLA-4 (cytotoxikus T lymphocita asszociált protein), PD1 (programmed cell death 1), TIM3, LAG3....stb
- Egy adott antigén krónikus észlelése az effektor T sejt funkció feed back gátlásához vezethet: exhausztiós fenotípusú T sejt

Daganat hogyan kerül el az immunrendszer?

„Cancer immunoediting”

Cancer immunoediting



Immunrendszer és a neoplasztikus folyamat egymásra hatása

- **Eliminációs fázis** – a természetes és adaptív IR felismeri a tumorantigéneket és eliminálja a tumort (ezt a T, B és NK sejtek effektor működése jellemzi amit cytokinek mediálnak – IFNgamma, IFNalfa, IL-12)
- **Ekvilibrium fázisa** – egyensúly a daganat és a dagantellenes immunválasz (aktivált CD4+, CD8+) között, malignus klónok perzisztálása
- **Immun „escape” fázisa** – a malignus klónok átlépik az adaptív immunrendszer ellenőrzését.

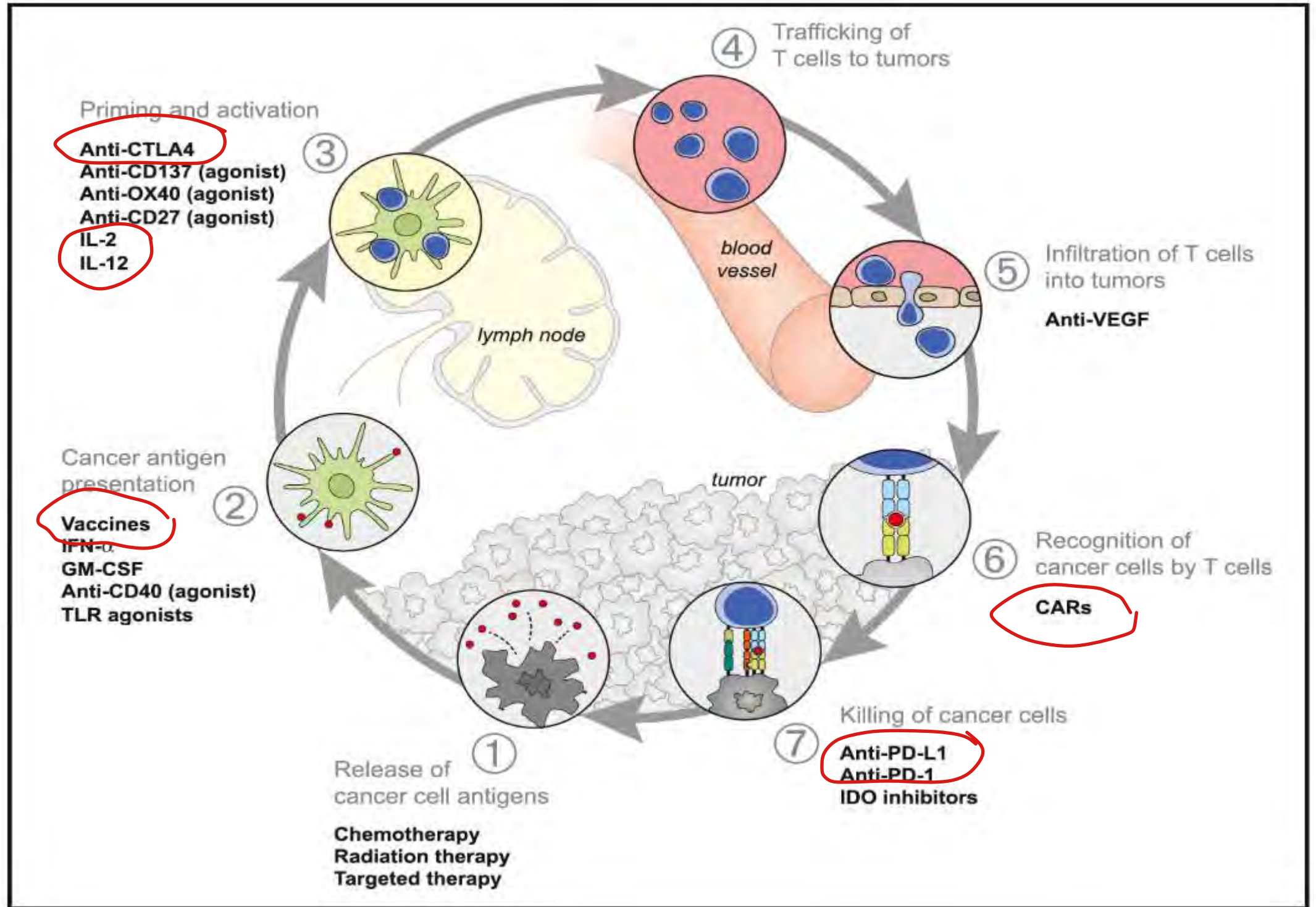
Daganat heterogenitás !!!

Az „escape” feltételezett mechanizmusai

- Ag prezentáció zavara (MHC1 expresszió elvesztése a tumorsejt felszínén, MHC1 mutációja, Ag sejtfelszínre történő transzportjának zavara)
- Immuntoleráns mikrokörnyezet létrejötte (macrophagok M1/M2) – tumor promoting inflammation
- Daganatban **immune-checkpoint molekulák „upregulációja”**
- Proliferációt elősegítő onkogén jelátviteli útvonalak immunescape-t elősegítik

Immunterápiás lehetőségek

- Cytokine
- Vakcinák
- T sejt manipuláció
- Checkpoint inhibitors



Immunterápia

Cytokinek (egyre kevésbé alkalmazzák)

- IL-2 – Mint T cell growth factor fedezték fel. T lymphocyták termelik, és T lymphocyták proliferációját, differenciálódását segíti. Dózis függő pleitrop hatása van a cytotoxikus, és regulációs T sejtekre, de az NK sejtekre is. RCC és melanomás páciensek egy kis részénél nagy dózisban hatékony lehet.
- IFNalfa-2b – segíti a Th1 mediálta effector sejt válaszokat. Melanoma esetében még adják, hatása az OS-re kérdéses.

Vakcináció

Adaptív immunrendszer aktiválása – különböző antigénekkal (peptidekkel), immunadjuvánsokkal, adminisztrációs időpontok variálásával

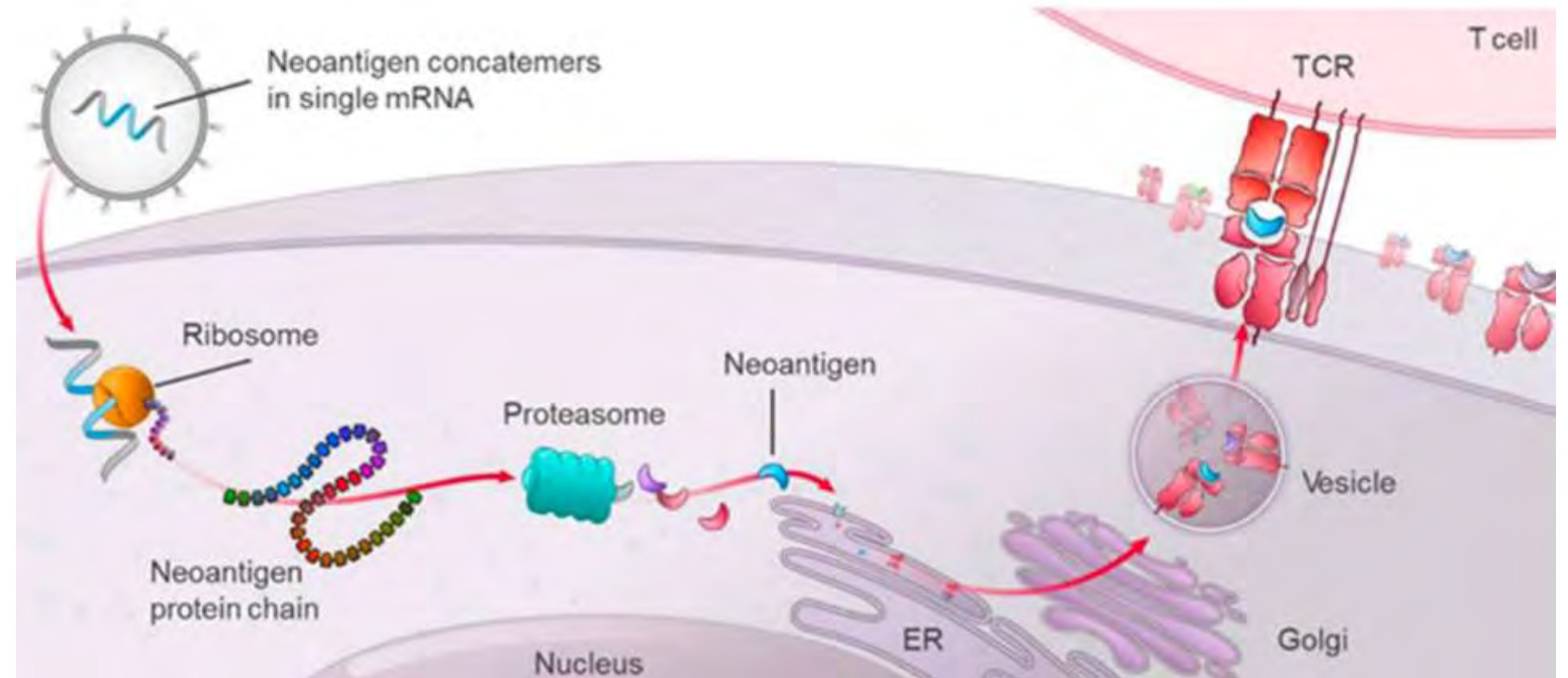
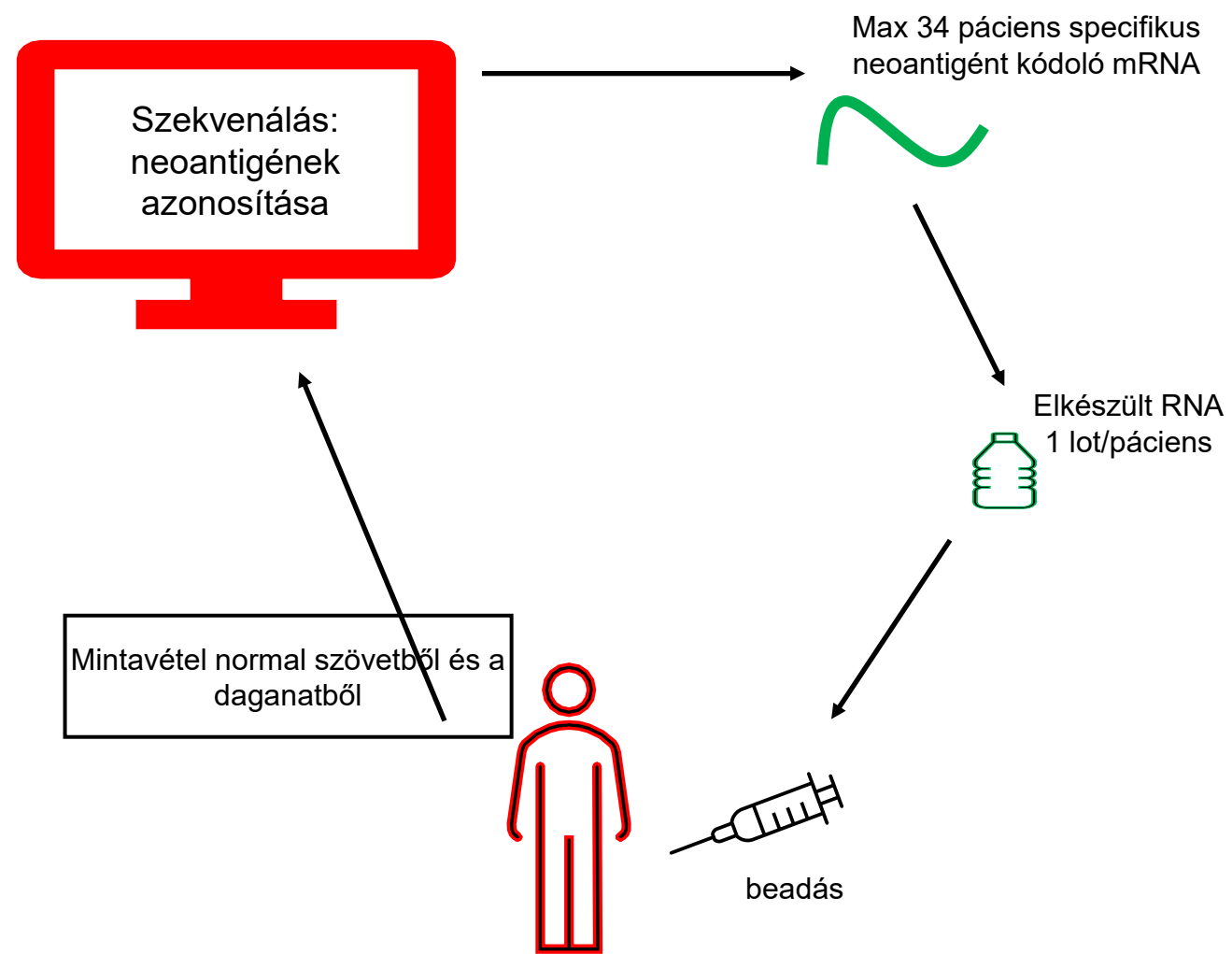
„**single peptid**” vakcinákat folyamatosan tesztelnek immunogén daganatok (melanoma) esetében, de jelentős sikert nem értek el.

Kísérletek folynak individualizált **pool-ozott tumor-specifikus antigénekkal**. Vélhetően a páciens specifikus vakcináció sikeres lehet immunogén tumorok esetében (melanoma, NSCLC, mismatch repair deficient CRC, hólyagrák).

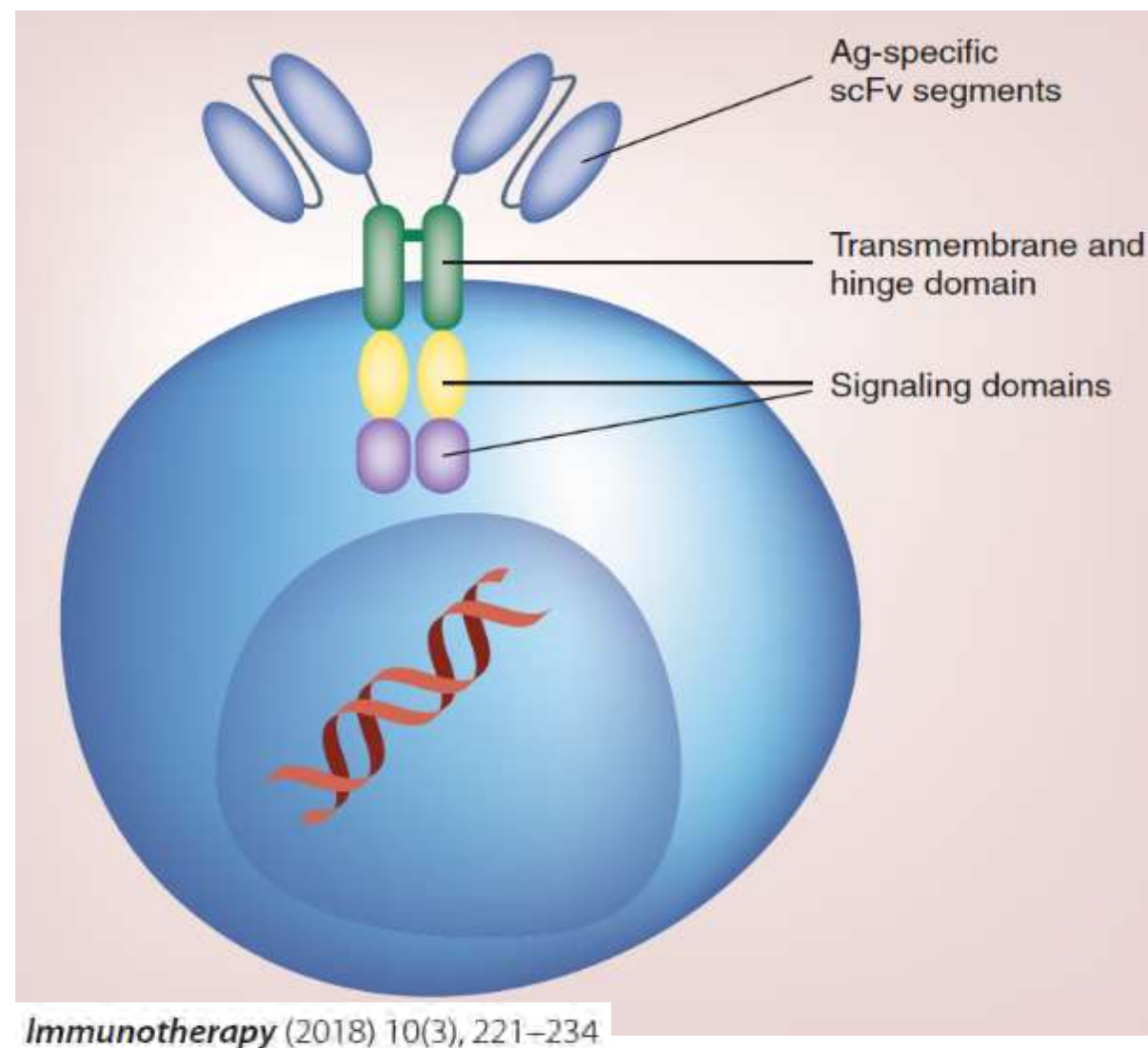
RNA alapú immunizálás: klinikai vizsgálatban pl.: NSCLC anti-PD1 + liposomális RNA (páciens specifikus mutatanom és HLA) Glycin inszerciókkal gátolják az esetleges pseudo-antigének kialakulását. A neoantigének endogén módon transzlálódnak és lépnek be a természetes cellularis antigén feldolgozási és prezentáló útvonalba.

A nem “védett” RNA percek alatt degradálódik a szöveti nedvekben, nem tud perzisztálni a szövetekben, és számos vizsgálat igazolja, hogy nem tud integrálódni a genomba. Az INT (individualised neoantigen therapy), a páciens specifikus neoantigének prezentálásával fokozva az endogen T sejt daganatellenes hatást, fokozza az anti-PD1 vagy anti-PDL1 antitest hatékonyságát

RNA vakcina



CAR-T



Chimeric antigen receptor T cell construct: (CAR-T) Genetikailag modifikált, páciens saját (autolog) T sejtje

- Ag specifikus extracellularis konstrukt (B sejt receptorból pl.)
- Összekötő transzmembrán domain, dimerizációs képességgel
- C terminus: kostimulációs és TCR signaling domain tandem elhelyezkedve.

B sejtes akut leukémiában, s myelomában hatékony kezelések

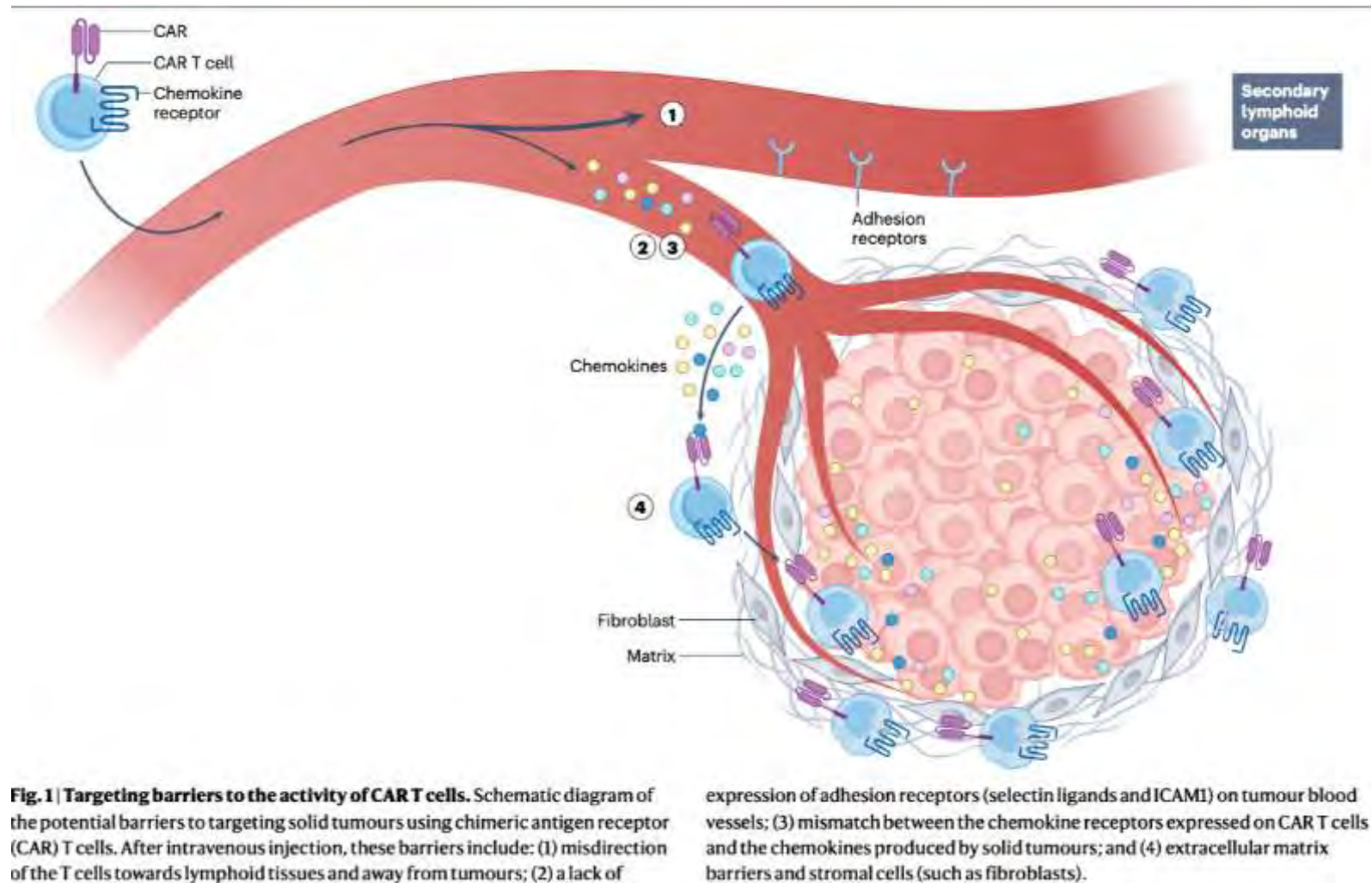
De: súlyos mellékhatások „cytokine release syndrome”: láz, hypotonia, mentális zavartság, görcsrohamok.

Adoptive Cell Immunotherapy - advance of the year (named by ASCO, 2018)(JCO 2018 <https://doi.org/10.1200/JCO2017.77.0446>)

Amikor a CAR-T sejt receptor a daganatsejt egy molekuláját felismerve ahhoz kapcsolódik, beindítja a T sejt effector mechanizmusait. Elegendő csak egyszer beadni a páciensnek, mert a CAR T sejtek tovább osztódnak a páciensben. A CAR T sejt daganatellenes hatása perzisztál, és növekszik az idővel.

FDA engedély akut lymphoblasts leukemia (2017), ígéretes eredmények myeloma multiplexben.

CAR-T sejterápia solid daganatokban ?



Optimális jellemzők:

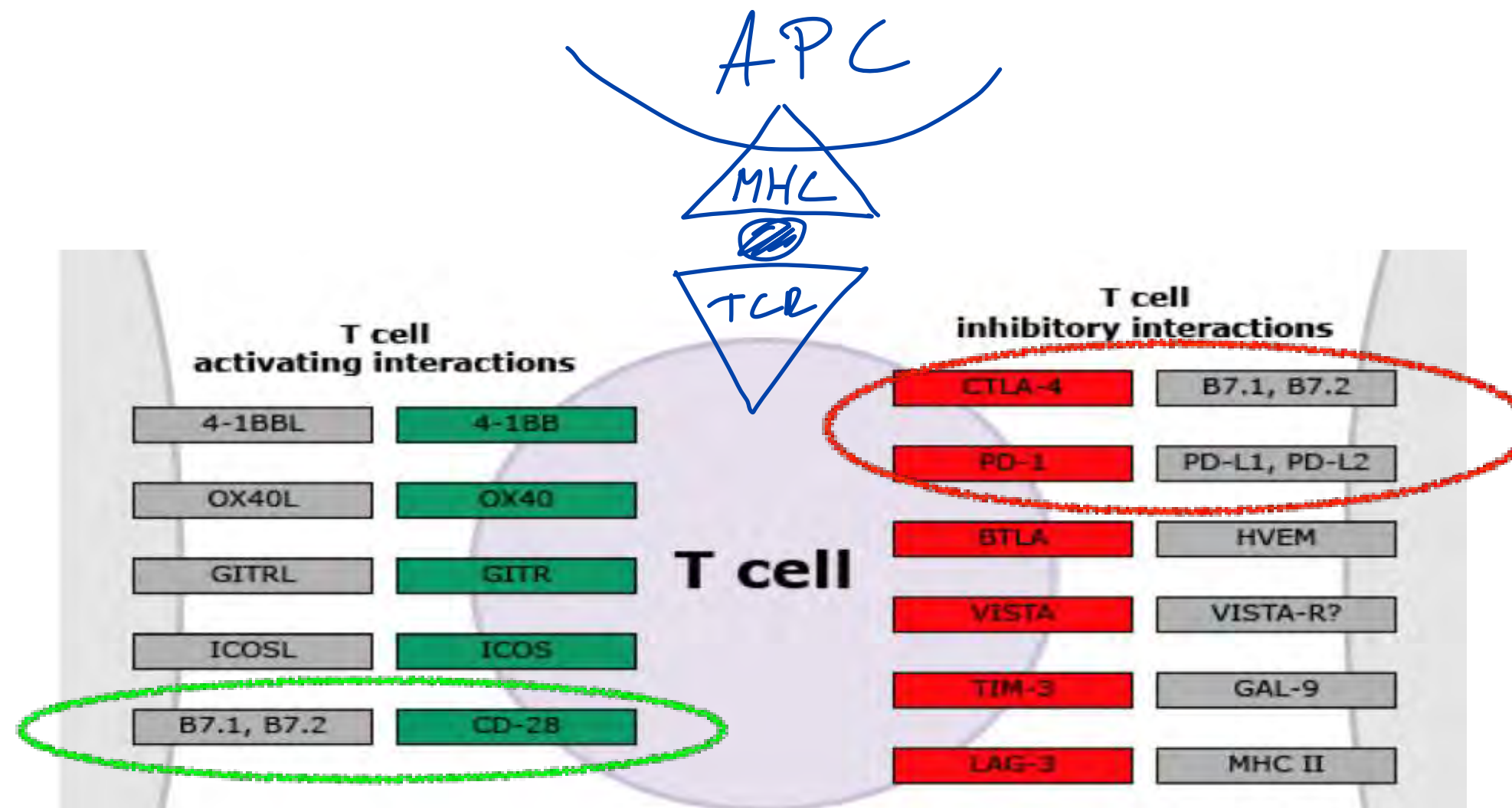
- neoantigen mely minden daganatsejten expresszált, és egészséges sejten nem
- Ideális CAR-T több antigént targetálni képes
- Nem toxikus, és nem merül ki gyorsan
- A CAR_t előállítása során a sejteknek túl kell élni, károsodás nélkül:: aferezis, aktiváció, genetikai modifikáció, fagyasztás, tárolás
- Beadás után ne támadja meg a vaszkuláris sejteket (főkeg a tüdőben) elkerülje a “homing”-ot a nyirokszövetekben, dagantszövetbe kerüljön megfelelő mennyiségben.
- Be tudjon hatolni a daganat “ellenséges” stromáján keresztül a daganatsejtek közelébe, és ismétlődően el tudja pusztítani, és ismétlődően a daganatsejteket. Ideálisan képes legyen “bystander” hatást kiváltani cytokinek kibocsátásával.
- A CAR-T sejtnak képesnek kell lennie hogy szaporodjon a daganaton belül, hogy tumorelles hatása fenntartható legy,

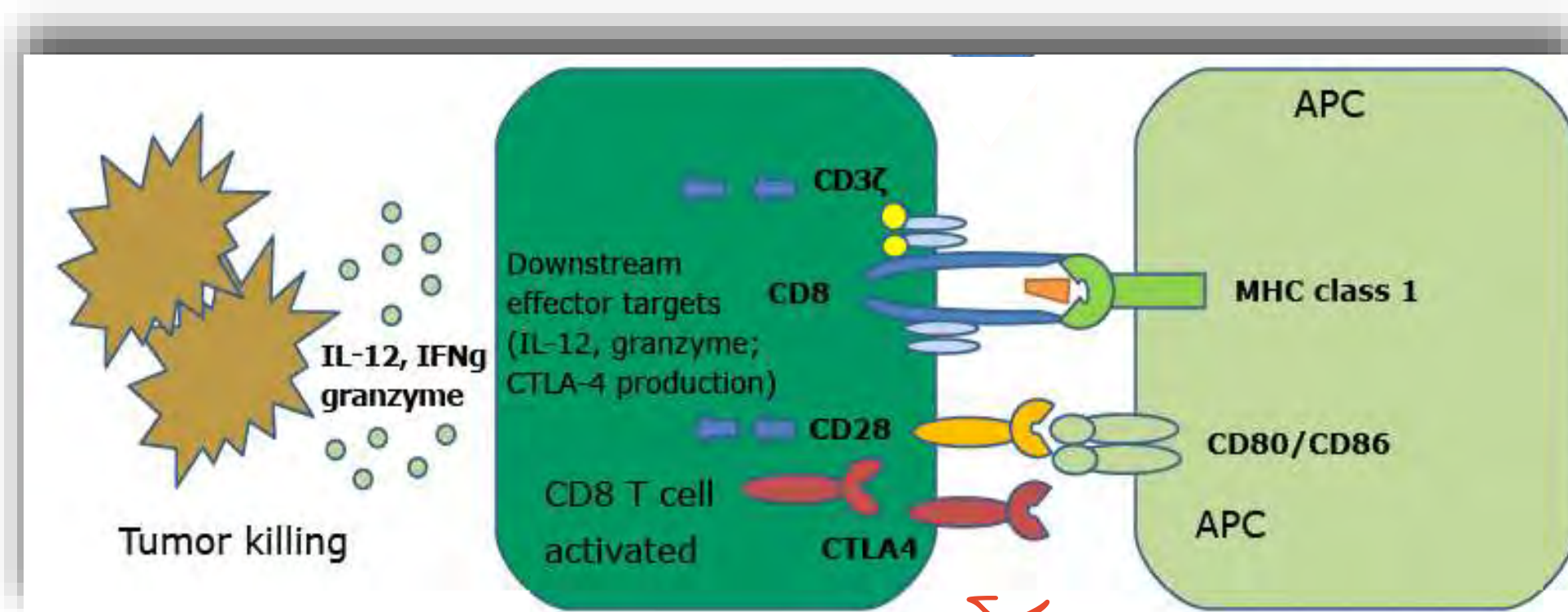
Immunellenőrzőpont gátlók

immunválasz finomhangoló szabályozó mechanizmusaira hatnak

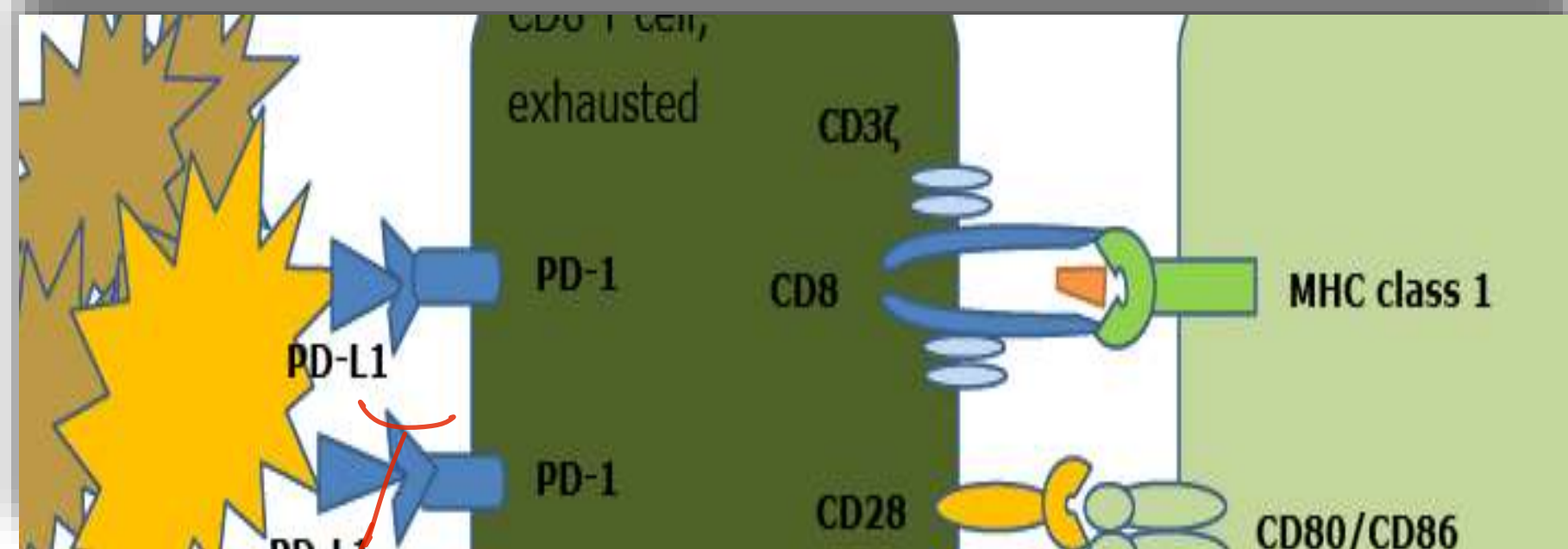
Immun ellenőrző pontok (IC): immunsejtek (főleg T sejtek) felszínén elehelyezkedő fehérjék, meghatározó szerepet játszanak az immunhomeostasis fenntartásában ("self-tolerance", autoimmun folyamatok kivédése: fízológias immunválasz tartamának és intezeitásának szabályozása)

Immun ellenőrzőpont gátlók (ICI) - antitestek melyek adott immun ellenőrzőpontokat gátolnak (PD-1, CTLA-4 - következmányes T sejt aktivációval és antitumor aktivitással)



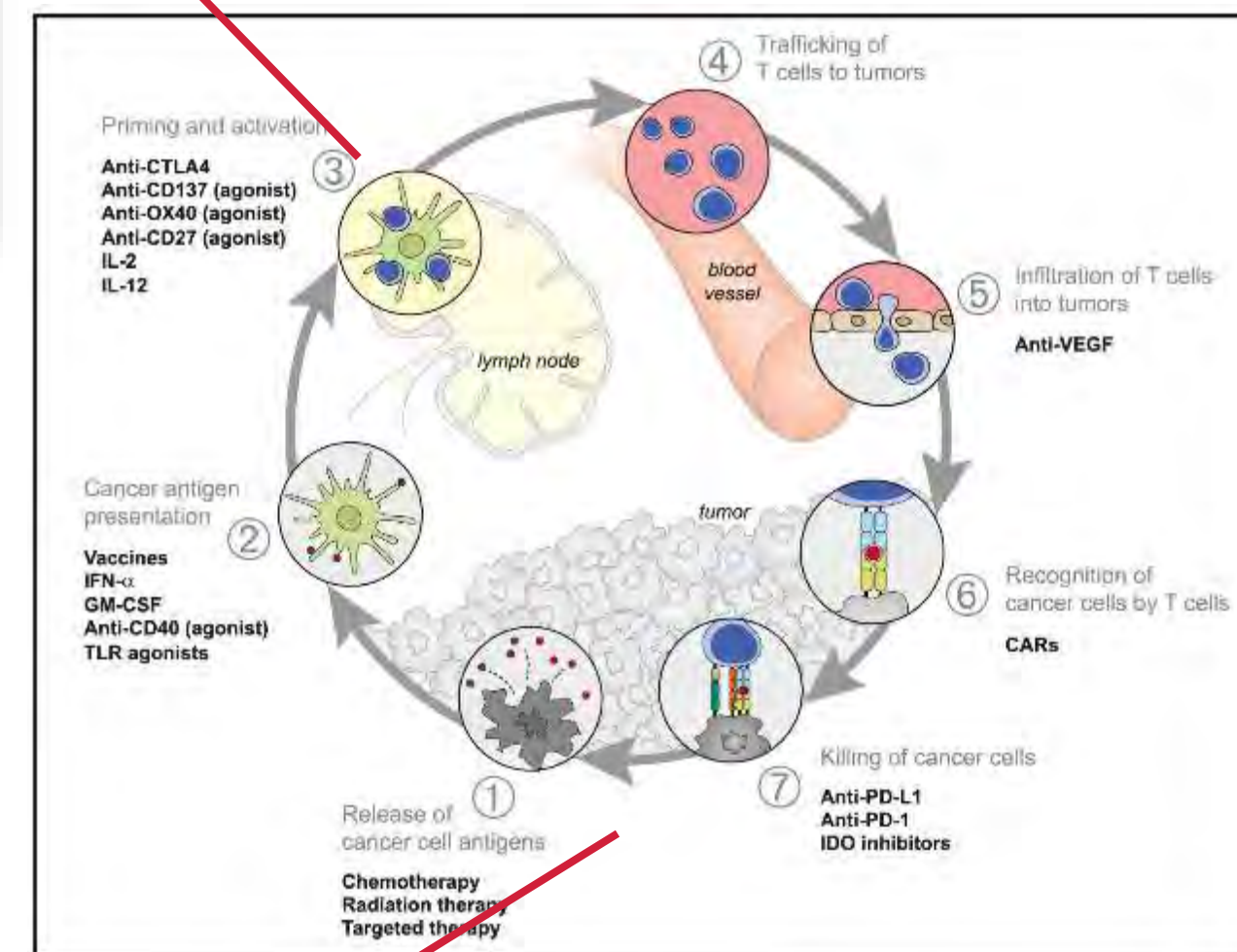


anti CTLA4



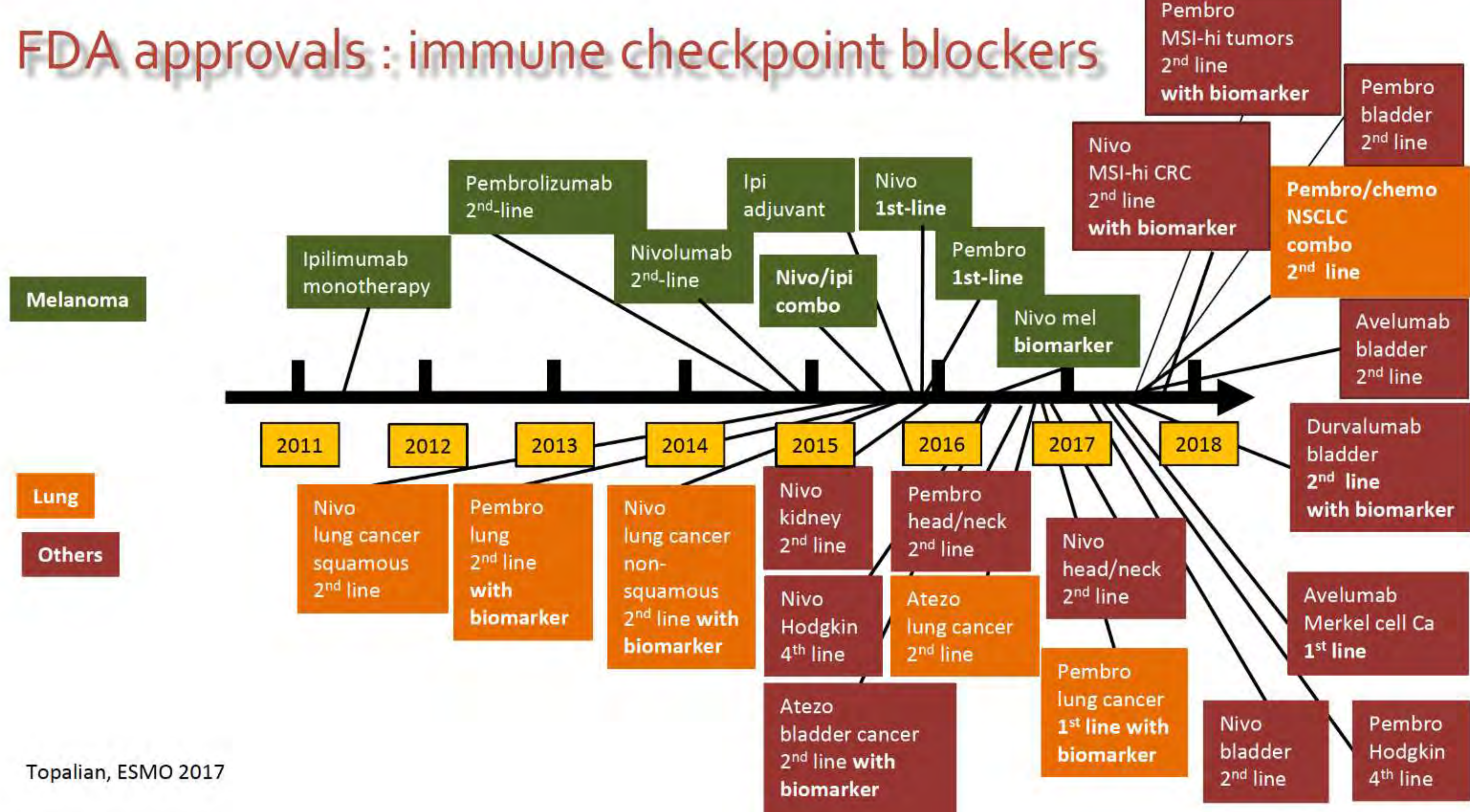
anti PD1
anti PD-L1

“centrum”



“periferia”

FDA approvals : immune checkpoint blockers



Topalian, ESMO 2017

Immunellenőrzőpont gátlók - a gátlás gátlása.....

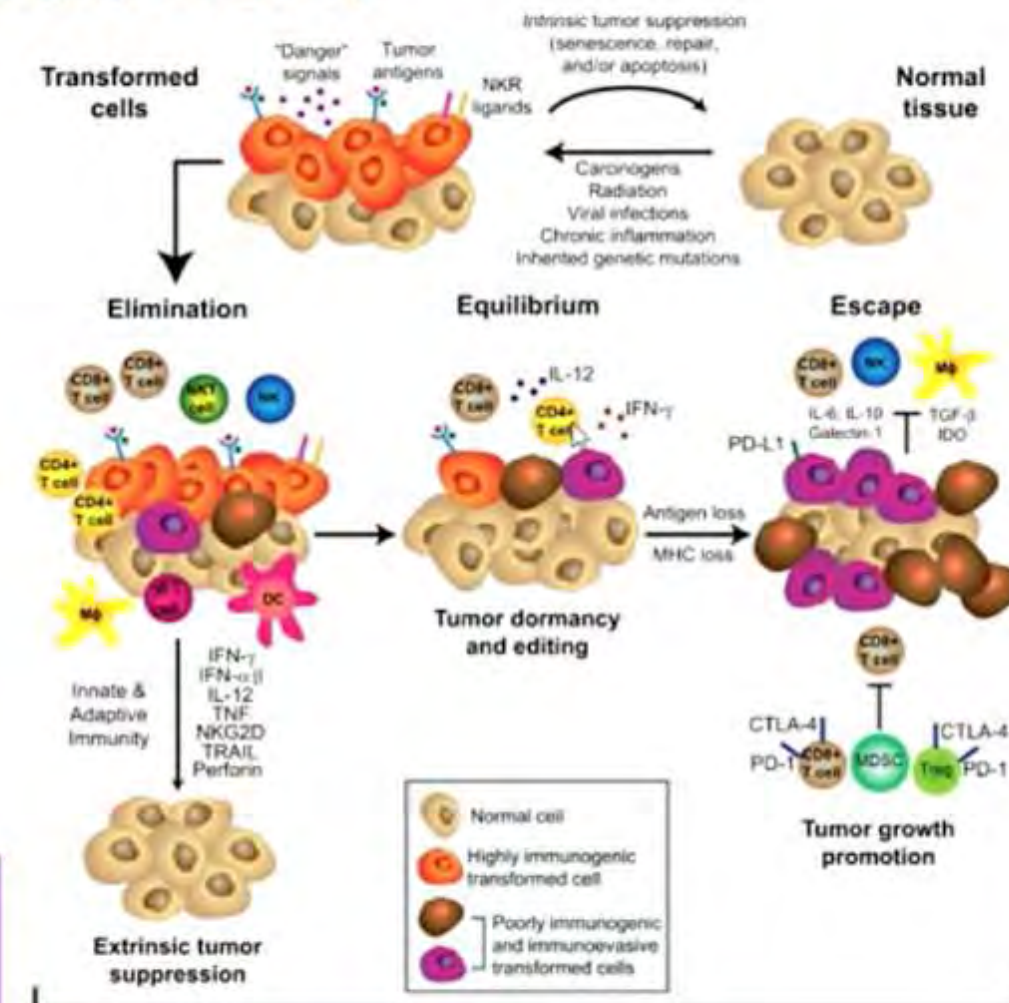
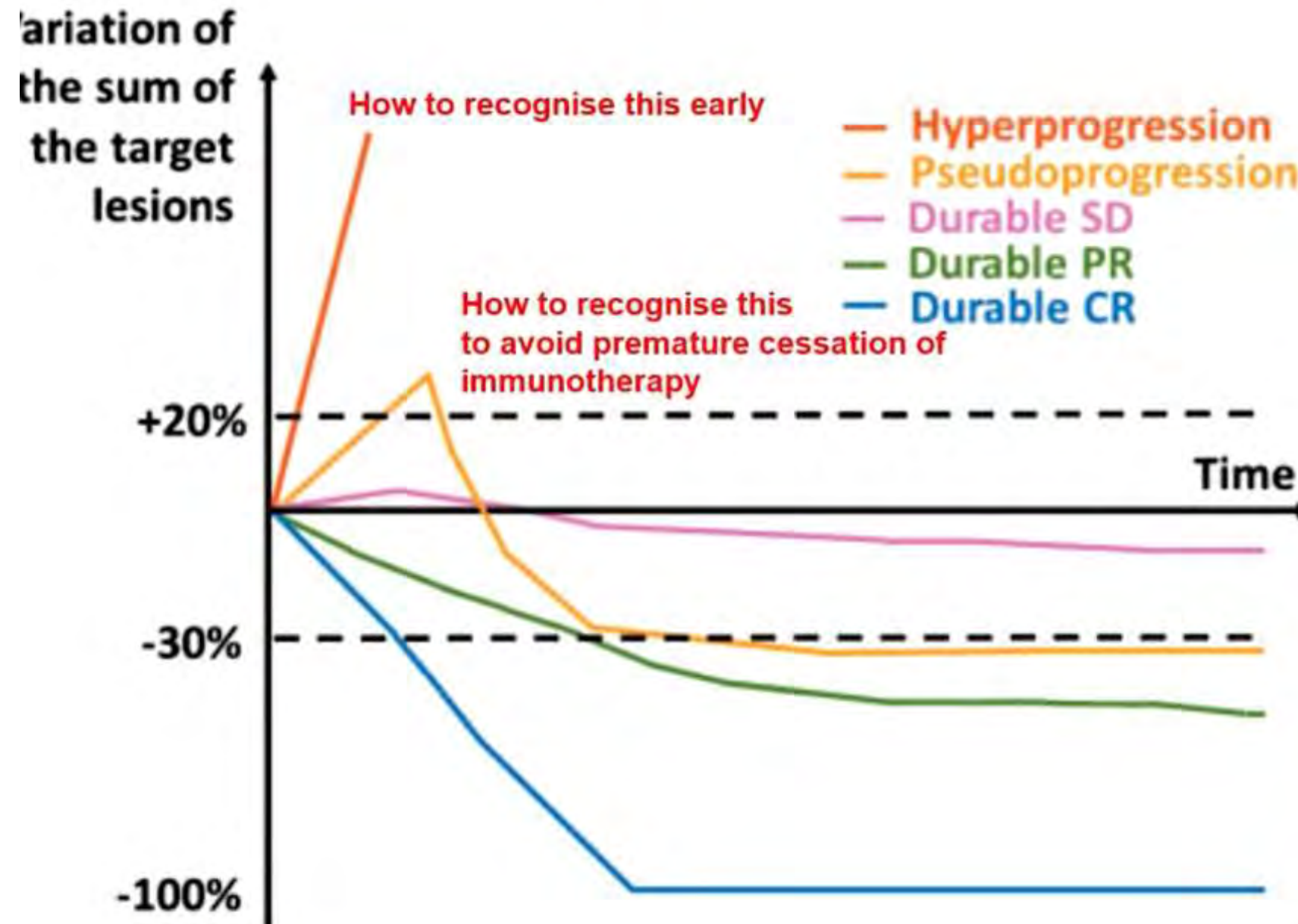
célpont	antitest	név	IgG osztály	Cég	FDA indikációk (2018 május)
CTLA-4	ipilimumab	Yervoy	IgG1 (rekombinanshuman)	BMS	melanoma, vesesejtes rák
PD1	nivolumab	Opdivo	IgG4 (teljesen human)	BMS	melanoma, NSCLC, vesesejtes cc, Hodgkin, HNSCC, urothelilal cc, MSI MMRD , hepatocellularis cc
	pembrolizumab	Keytruda	IgG4 (rekombinans human)	Merck	melanoma, NSCLC, HNSCC,urothelial cc, Hodgkin, MSI-H , gyomorrák
PD-L1	atezolizumab	Tecentriq	IgG1k (rekombinans human)	Roche	urotehlial cc, NSCLC
	avelumab	Bavencio	IgG1 (teljesen human)	Pfizer	Merkel sejt cc, urothel cc
	durvalumab	Imfinizi	IgG1k (teljesen human)	Astra Zeneca	Urothel cc, NSCLC

Immunterápiás válasz mérése (iRECIST)

Válasz kialakulása, időbeni alakulása más mint kemoterápia, vagy célzott terápia esetében.

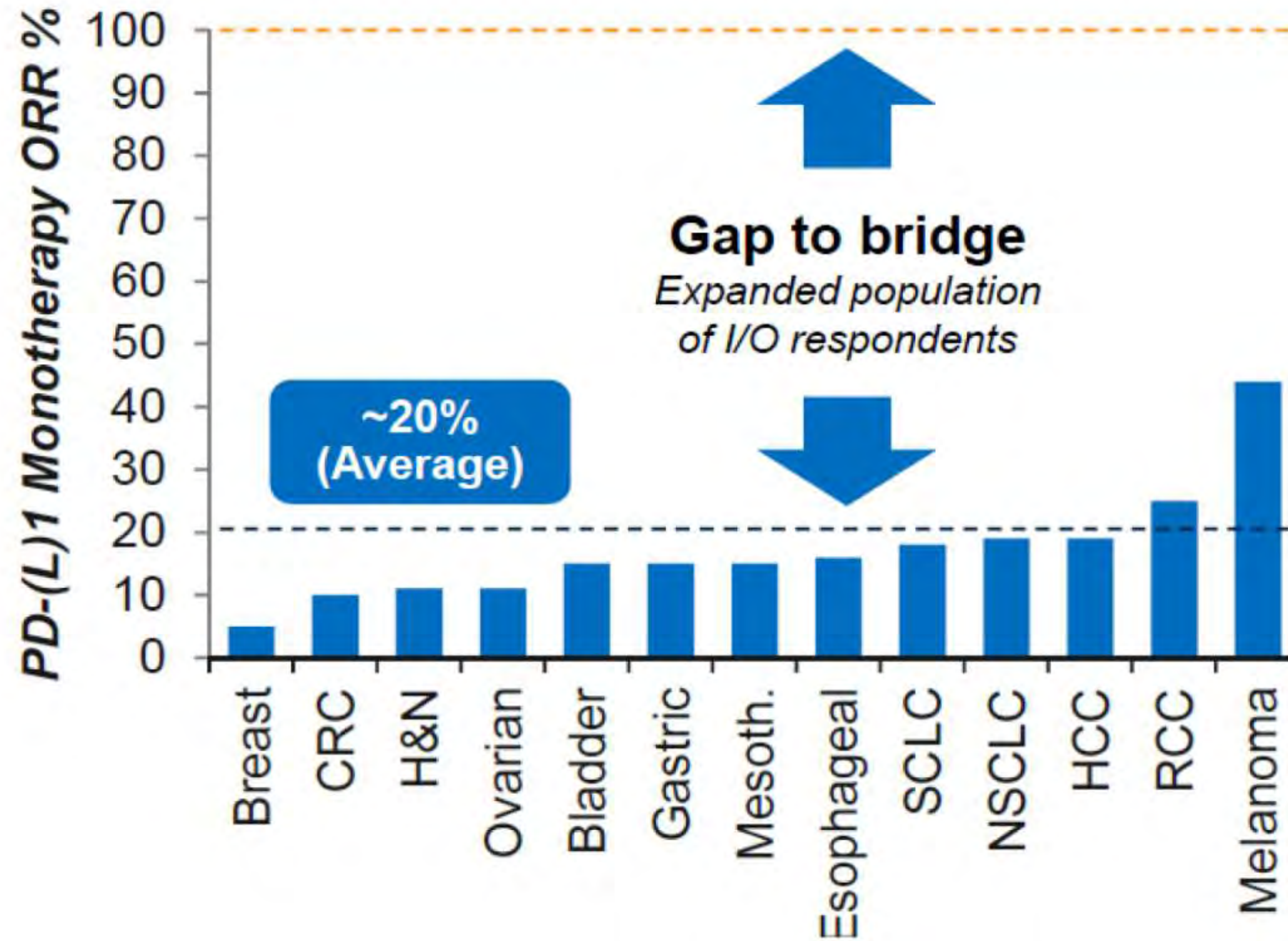
- Gyakran átmeneti progresszió (méretbeli, számbeli) (**pseudoprogressio**) előzi meg a terápiás választ.
- hyperprogressio
- Terápiás válasz megjelenése lassúbb mint kemoterápia esetében
- Objektív válasz helyett, a betegség hosszú távú, klinikailag **szignifikáns stabilizálódása** alakulhat ki.

Clinical responses to ICI treatment

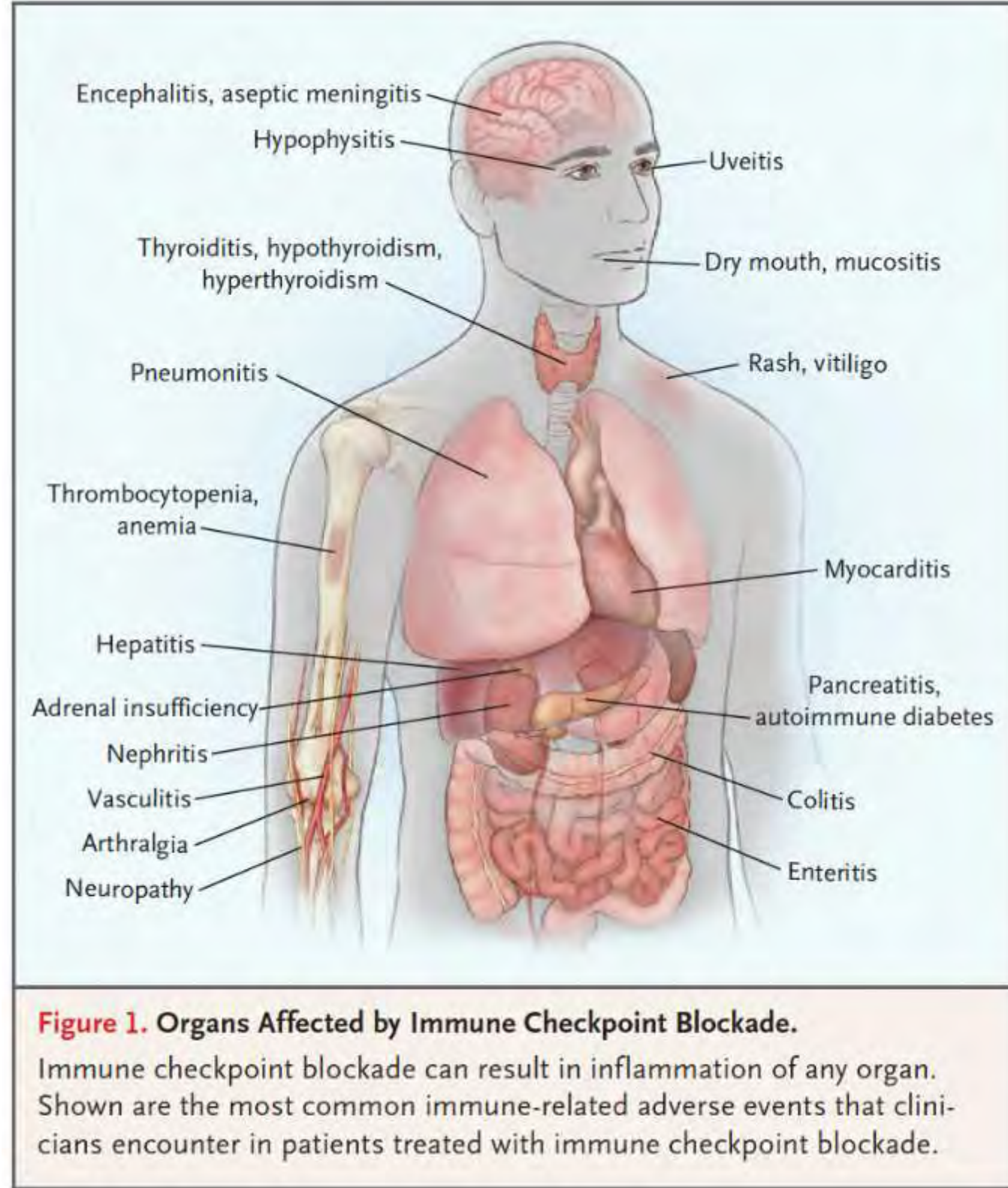


- **When to stop therapy?**
- **Is immunotherapy rechallenge feasible upon progression after Stopping therapy?**

Response rates vary by tumor type

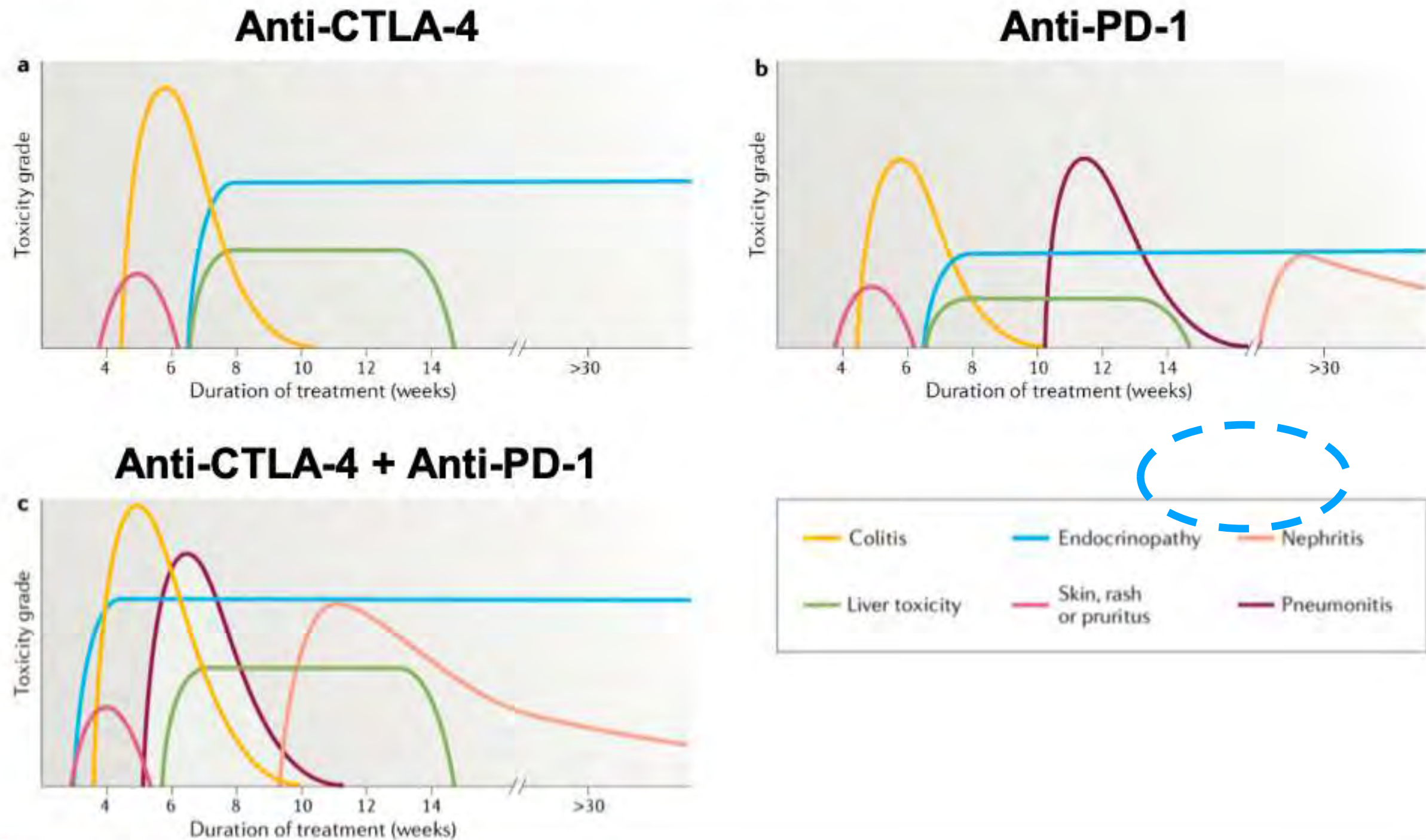


Immunellenőrző-pont-gátlók mellékhatásai



- pontos mechanizmus nem ismert
- legjobb kezelés módja nem ismert. Immunszuppresszió.
- IRAE általában az első néhány hétben, hónapban jelentkeznek (de bármikor előfordulhatnak) a bőrtünetek jelennek meg elsőként
- ICI kezelés eredményessége nem függ a mellékhatások miatt alkalmazott immunszuppressziótól
- Súlyos mellékhatások után ICI kezelés újraindítható, rizikó a korábbi mellékhatással arányos
- Ha a kezdeti ICI-ra adott terápiás válasz jó, de a kezelést mellékhatás miatt fel kell függeszteni, a terápiás válasz általában “perzisztál”.
- Mellékhatásra esélyes páciensek (pl. autoimmun betegségben szenvedők) esetében is várható terápiás eredmény ICI kezeléstől.

Immune related toxicities: Kinetics



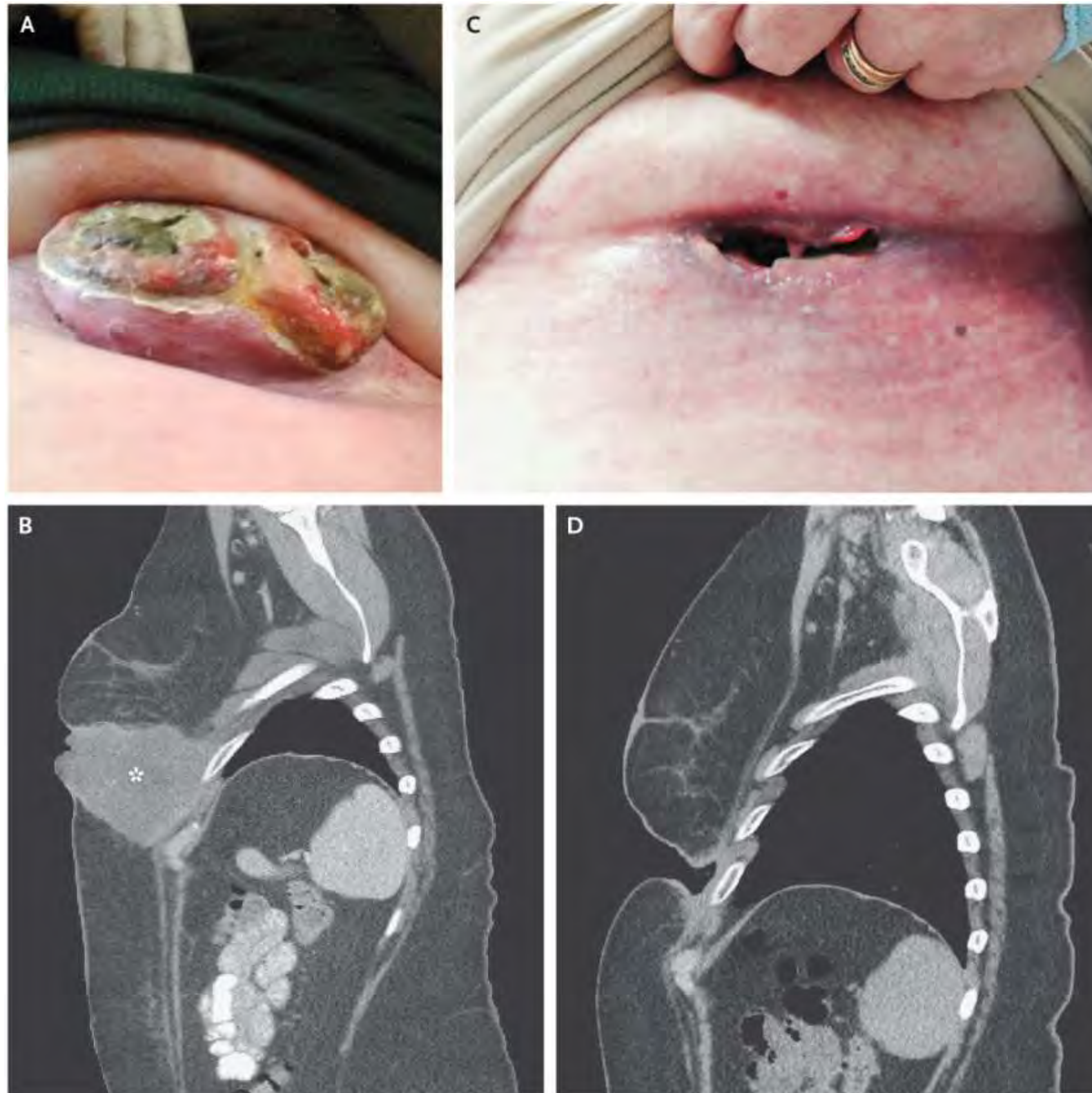


Figure 1. Response of a Large Chest-Wall Melanoma Metastasis to One Dose of Ipilimumab plus Nivolumab.

A pretreatment photograph (with the camera pointing upward from the patient's waist) (Panel A) and a pretreatment CT scan with soft-tissue windows (Panel B) show the chest-wall mass (asterisk). Three weeks after the first treatment, the tumor resolved, leaving a cavity (Panel C). Six weeks after the first treatment, a CT scan showed resolution of the chest-wall mass (Panel D).

Immunterápiás válasz prediktorai

Hogyan tudjuk kiválasztani azokat a pácienseket, akiknek a daganata a legjobban reagál a megfelelően kiválasztott immunterápiára?

Biomarker jelöltek:

- **PD-L1** expresszió mérése a daganatban: PDL1 és PD-1 dinamikusan változó markerek, expressziójuk nagyban függ a lokális cytokin környezettől és egyéb faktoroktól is. Így a pozitív/negatív küszöb meghatározása vitatott. De pl. NSCLC $\geq 50\%$ PD-L1 expresszióval szignifikánsan jobban reagált pembrolizumabra, mint az alacsony expresszálók. Új NSCLC-ban rutin diagnosztika! (De: megfelelő antitest, és megfelelő cut off választása nem egyszerű.....standardizálás sem...) ---- heterogenitás....
- **Szomatikus mutációs terheltség (TMB = tumor mutational burden)** – magas szomatikus mutációval terhelt daganatok (UV expozíciós melanoma, NSCLC, hólyagrák, MS instabil CRC) előzetes vizsgálatok szerint jobban reagálhatnak az immunterápiára mint az alacsony mutációs rátájú daganatok.

***Megjegyzés: biomarker hiánya (pl PD-L1 expresszió) nem kontraindikációja a klinikailag megalapozott döntés alapján javasolt immunterápiának !!
(finanszírozás viszont igen....)***

ICB - TMB prediktív marker?

- TMB-H az egyik vezető biomarker jelölt, ami az ICB terápia sikerességét jelezheti
- több mutáció : több neoantigén? - fokozott immunogenitás? - ezt támogató adatok főleg tüdő és melanoma daganatok adataiból származnak
- **2017 FDA** pembrolizumab (anti-PD1) - irrezekábilis, áttétes bármilyen daganat kezelésére amennyiben: MSI vagy dMMR (mismatch repair deficiency) - ami hypermutator fenotípust eredményez - **ELSŐ** tumor típus **agnosztikus** prediktív biomarker! (dMMR - IHC-val, MSI - PCR vagy újgenerációs szekvenálás)

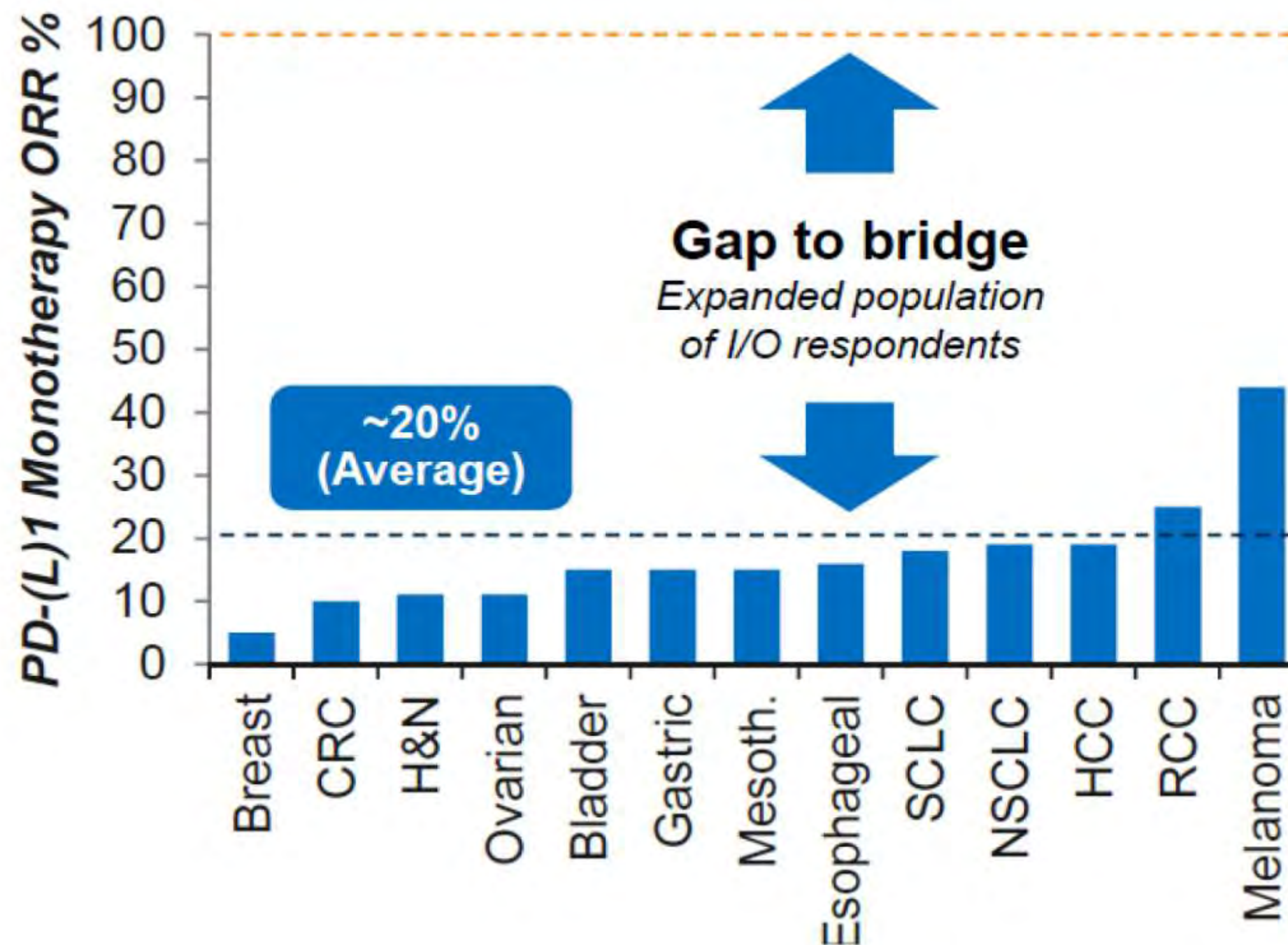
TMB?

- utóbbi években TMB felmerült mint prediktív marker, különböző metodikákkal mérik, és más-más a meghatározott küszöbérték amitől már TMB-High...(legjobb WES összehasonlítás normál -tumor, ez rutinban kivitelezhetetlen)...(de sok más probléma is, pl KT okozta mutációk...)
- **2020 FDA** pembrolizumab adható: irrezekábilis vagy áttétes nem-dMMR/MSI, de **TMB-H**, ha a daganat progrediált korábbi kezeléseken, és nincsen másik alternatíva. - ezt a szakma némi kétséggel fogadta....
- **FDA TMB-H definíciója**: több mint **10 mutáció/Mb DNA** - amit FoundationOne CDx (F1CDx) targetált szekvenáló assay-vel határoztak meg. Ez 324 daganattal összefüggő gént vizsgál mind a szinonim (AA-t nem változtat) és nonszinonim mutációk (AA-t változtat) össz számát adja meg.

felmerülő kérdések.....

- Bizonyítottak tekinthető, hogy ICB kezelés hatékony hypermutátor daganatokban, pl. MSI-H CRC esetén. DE: kérdés hogy ez **általánosítható-e más daganatokra, és mi az az optimalis TMB küszöbérték** (ha van ilyen..) ami alapjá egy daganat TMB-H-nak nevezhető??
- egyre több bizonyíték szól amellett hogy a TMB mérése és bioinformatikai interpretációja változó annak függvényében milyen célzott szekvenáló panelt alkalmaznak, és vélhetően mindez a daganat típusától is függ.

Response rates vary by tumor type



Immunterápia eredményességének fokozására - egyéb stratégiák:

daganat mikrokörnyezet immunmodulációja: macrophag immunellenőrző pont gátlása

immunterápia + sugárterápia - abscopalis hatás

immunterápia+kemoterápia - mint immunstimuláns

Immunterápia + célzott terápia – tumor mikrokörnyezet befolyásolása

.....stb.

The New York Times

Rectal Cancer Disappears After Experimental Use of Immunotherapy

English  Share 
By Bill Piersol, Sunday, June 5, 2022



Four people who were successfully treated for rectal cancer in a clinical trial at Memorial Sloan Kettering join the trial's two principal investigators. All participants in the trial saw their tumors disappear using immunotherapy, without surgery, radiation, or chemotherapy. (Left to right) Sascha Roth, Dr. Luis Diaz, Imtiaz Hussain, Dr. Andrea Cercek, Avery Holmes and Nisha Varughese. Scroll right for more photos.

A Cancer Trial's Unexpected Result: Remission in Every Patient

The study was small, and experts say it needs to be replicated. But for 18 people with rectal cancer, the outcome led to “happy tears.”

It was a small trial, just 18 rectal cancer patients, every one of whom took the same drug.

But the results were astonishing. The cancer vanished in every single patient, undetectable by physical exam, endoscopy, PET scans or M.R.I. scans.

On average, one in five patients have some sort of adverse reaction to drugs like the one the patients took, dostarlimab, known as checkpoint inhibitors. The medication was given every three weeks for six months and cost about \$11,000 per dose. It unmask cancer cells, allowing the immune system to identify and destroy them.

Not expecting a complete response to dostarlimab, Ms. Roth had planned to move to New York for radiation, chemotherapy and possibly surgery after the trial ended. To preserve her fertility after the expected radiation treatment, she had her ovaries removed and put back under her ribs.

After the trial, Dr. Cercek gave her the news.

“We looked at your scans,” she said. “There is absolutely no cancer.” She did not need any further treatment.

“I told my family,” Ms. Roth said. “They didn’t believe me.”

But two years later, she still does not have a trace of cancer.