

Izveštaji/ Reports

ROCHE/NATURE MEDICINE SYMPOSIUM
ON CANCER IMMUNOLOGY AND
IMMUNOTHERAPY

September 11-13, 2011, Hoffmann-La Roche,
Pharma Research & Early Development (pRED),
Nutley, New Jersey, USA

Gorjana Rackov, Department of
Immunology and Oncology, Centro
Nacional de Biotecnología/CSIC,
Madrid, Spain,

Tel: +34693005547

E-mail: gorjana.rackov@cnb.csic.es

*Izveštaj sa naučnog Roche/Nature Medicine simpozijuma
IMUNOLOGIJA KANCERA I IMUNOTERAPIJA*

Gorjana Rackov

Department of Immunology and Oncology, Centro Nacional de
Biotecnología/CSIC, Madrid, Spain

Naučni simpozijum pod nazivom Imunologija kancera i imunoterapija (Cancer Immunology and Immunotherapy) održan je u Nutley-u u Sjedinjenim Američkim državama u periodu od 11. do 13. septembra 2011. godine. Organizatori *Roche Pharma Research and Early Development* i *Nature Medicine* pozvali su svetski priznate naučnike koji se bave fundamentalnim istraživanjima, kao i one iz farmaceutske industrije, da prezentuju najnovija dostignuća u imunoterapiji malignih oboljenja koja su pokazala uspeh u kliničkim ispitivanjima. Predstavljena su i najskorija saznanja iz oblasti imunologije tumora usmerena ka razvoju novih pristupa terapiji. Posebno istakavši ulogu urođenog i stečenog imunskog sistema kako u promociji, tako i u zaustavljanju karcinogeneze, predavači su izneli mogućnosti upotrebe novih molekularnih i ćelijskih imunoterapija.

U uvodnom predavanju Michael Karin govorio je o ulozi citokina koje proizvode limfociti, u razvoju i progresiji malignih oboljenja kao i u odgovoru na terapiju. Poznato je da hronična upala pospešuje tumorigenezu, međutim mnogi tumori koji se nisu razvili u takvoj sredini okruženi su inflamatornom mikrosredinom. U nekim slučajevima, inflamacija blokira imunske reakcije usmerene ka suzbijanju neoplazmi, međutim, ona može i da se iskoristi u svrhu povećanja efikasnosti imunoterapije. Michael Karin prezentovao je rezultate istraživanja rađenog na modelima raka dojke i prostate, dve maligne neoplazme kojima najčešće ne prethodi hronična inflamacija. U oba slučaja, nađeno je da zapaljenje izazvano tumorom igra glavnu ulogu u promociji metastaziranja, a u slučaju raka prostate, dovodi do neuspeha terapije ablacijom androgena. Kod oba tipa kancera, pojava metastaza zavisi od akumulacije aktivirane I κ B kinaze α (IKK α) u nukleusima primarnih ćelija kancera, u kojima ona aktivira hromatin-remodelujuće proteine koji su uključeni u regulaciju ćelijskog ciklusa, i reprimira antimetastatski gen maspin. Do aktivacije IKK α dolazi nakon pojave dva citokina koja pripadaju TNF familiji, u mikrosredini koja okružuje tumor: limfotoksina (LT) α : β i

RANK liganda (RANKL). Pokazano je da su B ćelije glavni izvor LT α : β tokom razvoja raka prostate otpornog na kastraciju. Kod raka dojke, glavni krivci za metastaziranje su regulatorne T ćelije (Treg) koje proizvode RANKL. Kod oba tipa kancera, regrutovanje limfocita u primarni tumor izgleda zavisi od aktivacije miofibroblasta koji proizvode veliki broj hemokina. LT α : β , RANKL, IKK α , mehanizmi odgovorni za aktivaciju miofibroblasta, kao i hemokini koje ovi proizvode, mogli bi biti korisni za razvoj novih terapija, zaključio je Karin.

Alberto Mantovani u svom predavanju *Jin-Jang inflamacije povezane sa kancerom* istakao je da, pored šest obeležja kancera koja su opisali Hanahan i Weinberg, inflamacija predstavlja sedmo. Postoje dva signalna puta koja povezuju kancer i zapaljenje: unutrašnji, u kome aktivacija različitih onkogeni vodi ka obrazovanju inflamatorne mikrosredine, i spoljašnji, u kome sama upala pospešuje razvoj kancera. Glavni igrači u oba signalna puta su transkripcioni faktori (NF κ B), citokini (TNF) i hemokini. Stoga, kako zaključuje Mantovani, inflamacija čini ključnu komponentu mikrosredine koja okružuje tumor, i time predstavlja potencijalan target za farmakološku intervenciju. Makrofagi, prisutni prilikom hronične inflamacije, u odgovoru na signale iz svoje sredine polarizovano uključuju odgovarajuće genske i funkcionalne programe. M1 makrofagi predstavljaju klasično aktivirane efektorske ćelije koje uništavaju mikroorganizme i tumore. Nasuprot njima, M2 makrofagi usklađuju inflamaciju i stečeni imunitet, proizvode faktore rasta čime dovode do proliferacije ćelija, utiču na angiogenezu, remodelovanje i popravku tkiva. M1 i M2 tip ćelija predstavljaju dve uprošćene krajnosti, dok zapravo postoji čitav kontinuum različitih funkcionalnih stanja u kojima se ove ćelije mogu naći. Prema dosadašnjim saznanjima, makrofagi prisutni u tumorima (TAM) pripadaju M2 tipu polarizacije i mogli bi biti vrlo koristan target u lečenju malignih bolesti, kao i marker odgovora na terapiju, istakao je Mantovani.

Ističući ulogu makrofaga u progresiji tumora i metastaziranju, Jeffrey W. Pollard ukazao je na eksperimentalne dokaze koji pokazuju da makrofagi imaju značajnu ulogu u inicijaciji i progresiji karcinogeneze. Oni stimuliraju angiogenezu i migraciju malignih ćelija, dok s druge strane inhibiraju imunske reakcije usmerene protiv kancera. Na mestima metastaze, makrofagi omogućavaju preživljavanje i rast malignih ćelija, pri čemu su ove aktivnosti pod kontrolom različitih populacija makrofaga. Studije u kojima su praćene ćelijske linije, pokazale su da primarni tumori i metastaze regrutuju različite populacije monocita: na mestu metastaze, maligne ćelije sintetiziraju ligand CCL2 i na taj način privlače monocite koji ekspresiraju odgovarajući receptor, CCR2. Inhibicija CCL2 smanjuje prisustvo monocita i njihovu diferencijaciju u makrofage, što za uzvrat smanjuje priliv malignih ćelija na mesto metastaze i rast tumora.

Dimitry Gabrilovich govorio je o ćelijama mijeloidne linije koje infiltriraju tumor i indukuju rezistenciju malignih ćelija na citotoksične T ćelije (CTL). Ćelije mijeloidne linije prve bivaju regrutovane prilikom inflamatornog odgovora, a u slučaju kancera, to su makrofagi, granulociti i supresorske ćelije mijeloidne linije (MDSC). Glavna odlika ovih ćelija je da prilikom infiltracije u tumor proizvode veliku količinu peroksinitrita (PNT). U prisustvu peroksinitrita ili supresorskih ćelija (MDSC), kod malignih ćelija dolazi do inhibicije procesa vezivanja obradenih peptidnih antigena za MHC, i na taj način one postaju rezistentne na citotoksične limfocite. Upotrebom inhibitora PNT ili MDSC koje imaju defekt u produkciji slobodnih kiseonikovih radikala (ROS), ovaj efekat izostaje. Kao model inflamacije povezane sa kancerom, Gabrilovich i saradnici koristili su ćelije Lewis karcinoma pluća (LLC) koje prekomerno ekspresiraju IL-1 i ovalbumin (OVA). Nakon totalnog ozračivanja, adoptivni transfer antigen-specifičnih CTL značajno je smanjio rast LLC-OVA tumora. Na suprot tome, ovaj terapijski efekat izostao je kod miševa koji su nosili LLC-OVA-IL-1 β tumor. Primenom inhibitora PNT, drastično je pojačan efekat adoptivnog transfera kod različitih modela tumora. Rezultati istraživanja koje su sproveli Gabrilovich i saradnici ukazuju na potpuno novi koncept koji bi mogao doprineti boljem razumevanju mehanizma kojim tumori izbegavaju imunski sistem. Mijeloidne ćelije koje infiltriraju tumor dovode do nitracije molekula MHC klase I kod malignih ćelija, i na taj način onemogućavaju vezivanje antigena i njihovu prezentaciju limfocitima. Time maligne ćelije postaju rezistentne na antigen-specifične CTL, tako da tumori mogu izbeći imunski odgovor čak i ako se generiše jak CTL odgovor na tumorske antigene. Do izbegavanja dakle dolazi jer same maligne ćelije ne prezentuju odgovarajuće antigene koji su korišćeni prilikom sazrevanja CTL. Gabrilovich je na kraju ukazao da izbegavanje imunskog sistema može biti redukovano blokiranjem produkcije PNT, pomoću inhibitora reaktivnih kiseonikovih i azotovih jedinjenja.

Pablo Umaña, kao predstavnik farmakološke industrije, govorio je o rekombinantnim glikoziliranim antitelima treće generacije koja su trenutno u fazi kliničkih ispitivanja. GA101 je anti-CD20 monoklonsko antitelo tipa II dizajnirano tako da povećava direktnu indukciju ćelijske smrti i ćelijsku citotoksičnost zavisnu od antitela (ADCC). Kod prekliničkih modela antitelo GA101 pokazalo je znatno veću efikasnost u poređenju sa CD20 antitelima tipa I. U kliničkim ispitivanjima prve i druge faze, GA101 daje dobre

rezultate kod pacijenata sa teško pretretiranim NHL. GA201 je glikozilirano monoklonsko antitelo za receptor za epidermalni faktor rasta (anti-EGFR) koje je trenutno u drugoj fazi kliničkih ispitivanja. Ovo antitelo se velikim afinitetom vezuje za Fc γ RIIIa na efektorskim ćelijama imunskog sistema i dovodi do pojačanog uklanjanja malignih ćelija koje prekomerno ekspresiraju EGFR. Prema podacima koje je Umaña prezentovao, kod prekliničkih modela antitelo GA201 pokazalo je znatno veću aktivnost u odnosu na anti-EGFR antitela koja su trenutno u upotrebi, cetuximab i panitumumab.

Između ostalih izdvaja se i predavanje koje je održao James P. Allison, pod nazivom *Nove mogućnosti u terapiji kancera blokiranjem kontrolnih punktova imunskog sistema*. Allison i saradnici sproveli su preklinička ispitivanja na mišjim modelima koja su pokazala da blokada inhibitornih signala u T ćelijama koji su pod kontrolom CTLA-4 dovodi do izlječenja od tumora i dugoročne imunosti. Nakon toga, dizajnirali su antitela za humani CTLA-4 i sproveli seriju kliničkih istraživanja na humanom kanceru. Preko 6000 pacijenata tretirano je sa anti-CTLA-4 antitelom lipilimumabom, i u trećoj fazi ispitivanja, ovaj tretman produžio je preživljavanje kod 25% pacijenata obolelih od metastaskog melanoma IV stadijuma na 4,5 godine. Lipilimumab predstavlja prvi lek koji je produžio preživljavanje u nasumičnom ispitivanju pacijenata uz upotrebu placeba kao kontrole i odobren je od strane FDA (Food and Drug Administration). Sledeći cilj ove grupe je kombinacija anti-CTLA-4 terapije sa ciljanom terapijom na neoantigene koji nastaju u malignim ćelijama kao posledica genomske nestabilnosti, čime bi se dodatno smanjila mogućnost rezistencije tumora na terapiju.

Po završetku stručnog dela Simpozijuma, uručena je nagrada James P. Allison-u, kao međunarodno priznatom naučniku iz oblasti imunologije kancera čija su istraživanja izuzetno doprinela pronalasku novih vidova terapija malignih oboljenja.

Boravak na Simpozijumu omogućen je zahvaljujući laboratoriji Dr Dimitrios Balomenos-a i stipendiji za doktorske studije Obra Social "la Caixa".