

Istnieją coraz liczniejsze dowody potwierdzające ważną rolę układu odpornościowego w powstawaniu i rozwoju nowotworów. Coraz lepsze zrozumienie molekularnych i komórkowych mechanizmów funkcjonowania układu immunologicznego stworzyło podstawy do rozwoju wielu innowacyjnych i obiecujących strategii terapeutycznych, polegających na modulacji nieswoistej i swoistej immunologicznej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Największym osiągnięciem immunoterapii nowotworów ostatniego 20-lecia jest opracowanie technologii oraz wprowadzenie szeregu swoistych przeciwciał monoklonalnych do praktyki klinicznej. Pierwszą cytokiną zarejestrowaną do leczenia nowotworów był interferon  $\alpha$ , następnie liczne badania kliniczne nad interleukiną 2 doprowadziły do jej rejestracji w leczeniu raka nerki. Prężnie rozwijającą się gałęzią biernej swoistej immunoterapii jest terapia adoptywna, w której wykorzystuje się autologiczne komórki naciekające guzy lub autologiczne limfocyty izolowane z krwi obwodowej. Nieswoiste immunostymulatory i immunomodulatory nie znalazły trwałego miejsca w rutynowej praktyce klinicznej, jednak zawiesina uśmierconych *Mycobacterium vaccae* okazała się bardziej skuteczna w badaniu III fazy w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc (gruczolakoraka) w porównaniu z chemioterapią. W licznych badaniach klinicznych analizuje się skuteczność terapeutyczną różnych typów tzw. terapeutycznych szczepionek rakowych, m.in. peptydowych, wirusowych, DNA, szczepionek opartych na białkach szoku cieplnego (HSP) oraz komórkach, w tym genetycznie modyfikowanych komórkach dendrytycznych (DC) czy komórkach guza (GMTV). Wyniki przeprowadzonych badań są nadal niesatysfakcjonujące. Dotychczas w Kanadzie i Rosji zarejestrowano po jednej szczepionce rakowej. Lekiem bliskim zatwierdzenia przez FDA (*Food and Drug Administration*) w USA, oczekiwanego w maju 2010 r., w leczeniu hormonalnego raka stercza jest Sipeleucel-T, składający się z autologicznych DC, inkubowanych *ex vivo* z białkiem fuzyjnym składającym się PAP (*prostatic acid phosphatase* – antygen obecny na komórkach gruczołu krokowego) połączonego z GM-CSF. Bioimmunoterapeutyki, przeznaczone szczególnie dla celów aktywnej immunoterapii nowotworów, stanowią unikalną grupę produktów medycznych. Wykazują one zupełnie inną farmakodynamikę oraz mechanizm działania niż chemioterapeutyki czy tzw. małe cząsteczki (*small molecules*) w niszczeniu komórek nowotworowych. Nadal jed-

# Immunoterapia nowotworów i perspektywy jej rozwoju

*Immunotherapy of cancer and perspectives of its development*

Jacek Mackiewicz<sup>1,2</sup>, Andrzej Mackiewicz<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Zakład Immunologii Nowotworów, Katedra Biotechnologii Medycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Wielkopolskie Centrum Onkologii w Poznaniu

<sup>3</sup>BioContract Sp. z o.o.

## Wprowadzenie

Główne zadanie układu immunologicznego to obrona organizmu przed patogenami. Zdolność układu odpornościowego do rozpoznania i eliminowania komórek nowotworowych stanowi podstawę immunoterapii nowotworów. Istnieją liczne dowody potwierdzające, jak ważną rolę w zwalczaniu nowotworów odgrywa układ immunologiczny:

- spontaniczna remisja u chorych na niektóre nowotwory;
- obecność swoistych limfocytów T-cytotoksycznych w środowisku guza lub regionalnych węzłach chłonnych;
- obecność nacieków monocytarnych, limfocytarnych czy komórek plazmatycznych w obrębie guza;
- zwiększona zachorowalność na niektóre nowotwory u chorych poddanych immunosupresji;
- udokumentowane remisje choroby po zastosowaniu immunomodulatorów.

Lepsze rozumienie molekularnych i komórkowych mechanizmów kontrolujących układ immunologiczny umożliwiło rozwój wielu innowacyjnych i obiecujących strategii terapeutycznych modulujących odpowiedź immunologiczną. Wydaje się, że w ciągu najbliższych 5–10 lat immunoterapia znajdzie stałe miejsce w leczeniu nowotworów, obok leczenia chirurgicznego, radioterapii i chemioterapii.

## Immunologiczna odpowiedź przeciwnowotworowa

Teoria „nadzoru immunologicznego” Thomasa i Burnetta zakłada, że nowo powstałe komórki nowotworowe w organizmie człowieka są pod stałą kontrolą układu obronnego, który je lokalizuje i niszczy. W pewnym momencie komórki nowotworowe mogą jednak wymknąć się spod kontroli układu odpornościowego. W ostatnim dwudziestoleciu odkryto wiele mechanizmów „ucieczki komórek” guza przed niszczącym działaniem układu odpornościowego. Należą do nich:

- obniżenie lub brak ekspresji antygenów zgodności tkankowej klasy I i II – (MHC I i II) [1–3];
- utrata antygenów nowotworowych [4–6];
- nieprawidłowa wewnątrzkomórkowa obróbka antygeny w celu przygotowania go do prezentacji (upośledzenie funkcji proteosomów lub zależnych od ATP białek transportujących peptydy TAP) [7];
- obniżenie lub brak sygnałów kostymulujących, np. cząsteczki B7 czy CD40 na powierzchni komórki nowotworowej;
- upośledzona ekspresja cząsteczek adhezyjnych;
- upośledzona ekspresja receptora Fas i/lub liganda Fas prowadząca do apoptozy limfocytów T-cytotoksycznych (CTL) i/lub komórek naturalnych zabójców (NK) [8–10];