

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Ανοσοθεραπεία του καρκίνου Μια διαφορετική προσέγγιση στη θεραπεία της νεοπλασματικής νόσου

Οι όγκοι δημιουργούνται όταν νέα καρκινικά κύτταρα κατορθώσουν να διαφύγουν από την επιτήρηση του ανοσοποιητικού συστήματος. Γι' αυτό, τα τελευταία έτη το ενδιαφέρον των επιστημόνων προσανατολίζεται προς την ανοσοθεραπεία, η οποία αποτελεί τύπο θεραπείας που έχει ως στόχο την ενίσχυση και την επικέντρωση της ανοσιακής απάντησης απέναντι στο νεόπλασμα, ενώ παράλληλα εκμεταλλεύεται και τις μοναδικές ιδιότητες του ανοσιακού συστήματος –μνήμη, δραστικότητα, ειδικότητα– τις οποίες κανένα φάρμακο έως τώρα δεν μπόρεσε να υποκαταστήσει. Οι μεγάλες εξελίξεις στον τομέα της ανοσολογίας του καρκίνου, τα τελευταία έτη, έχουν προσφέρει τη γνώση και τις τεχνικές για να αναπτυχθούν καινοτόμες ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις –ενεργητική, παθητική και επαγωγική ανοσοθεραπεία. Αν και η επαγωγή καρκινοειδικών απαντήσεων μέσω του εμβολιασμού (ενεργητική ανοσοθεραπεία) φαντάζει θεωρητικά λογική και αναμενόμενη, εν τούτοις η χρήση καρκινοειδικών μονοκλωνικών αντισωμάτων εξήγαγε σαφέστερες αποδείξεις αντικειμενικής κλινικής βελτίωσης στους ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε. Τελευταία, μάλιστα, έχει αναπτυχθεί μια νέα ανοσοθεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου, η θεραπεία με χιμαιρικούς αντιγονικούς υποδοχείς (chimeric antigen receptor therapy, CAR therapy). Στο άρθρο αυτό συνοψίζονται οι περισσότερο υποσχόμενες προσεγγίσεις στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου, που είναι σήμερα σε εξέλιξη. Οι πύλες για τη μετάβαση στην εποχή της ανοσοθεραπείας έχουν ανοίξει, καθώς οι πρόσφατες κλινικές επιτυχίες σηματοδοτούν την αρχή της μετάβασης της ανοσοθεραπείας του καρκίνου από πειραματική σε καθιερωμένη θεραπεία.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι συμβατικές θεραπευτικές προσεγγίσεις της νεοπλασματικής νόσου έχουν να επιδείξουν μέτρια μόνο αποτελεσματικότητα στην αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου,¹ ενώ καμιά θεραπευτική στρατηγική δεν διασφαλίζει μακρά περίοδο ελεύθερη νόσου ή ίαση της νόσου.^{2,3} Για τους λόγους αυτούς, τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον των επιστημόνων προσανατολίζεται προς την ανοσοθεραπεία, η οποία αποτελεί τύπο θεραπείας που έχει ως στόχο την ενίσχυση και την επικέντρωση της ανοσιακής απάντησης απέναντι στο νεόπλασμα.⁴

Η σκέψη για την ανακατεύθυνση της ανοσιακής απάντησης στην αντιμετώπιση του καρκίνου βασίζεται στη στενή αλληλεπίδραση καρκίνου και ανοσιακού συστήματος. Μελέτες έχουν αποκαλύψει ότι κάθε γνωστός ανοσιακός εκτελεστικός μηχανισμός συμμετέχει στην αναγνώριση και

την εξάλειψη των υπολειπόμενων καρκινικών κυττάρων σε φυσιολογικές συνθήκες.⁵⁻⁷ Οι όγκοι όμως δημιουργούνται όταν τα νέα καρκινικά κύτταρα κατορθώσουν με διάφορους μηχανισμούς να διαφύγουν από την επιτήρηση του ανοσοποιητικού συστήματος.^{5,8-11} Στο σημείο αυτό βρίσκει εφαρμογή η ανοσοθεραπεία, καθώς με ποικίλους τρόπους επιδιώκει να καταστήσει και πάλι τα καρκινικά κύτταρα ορατά διευκολύνοντας το ανοσοποιητικό σύστημα να τα καταστρέψει, είτε παρακλύοντας τον πολλαπλασιασμό τους, είτε εμποδίζοντας την ανάπτυξη μεταστάσεων σε άλλα μέρη του σώματος.¹²

Το ανοσιακό σύστημα κατέχει μεγάλη ικανότητα για ειδική καταστροφή των όγκων με μηδενική τοξικότητα για το φυσιολογικό ιστό, διατηρώντας παράλληλα μακροχρόνια μνήμη, αποτρέποντας τη μελλοντική υποτροπή της νόσου. Οι μεγάλες εξελίξεις στον τομέα της ανοσολογίας του καρκίνου τα τελευταία έτη έχουν προσφέρει τη γνώση και τις

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2015, 32(4):461-466
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2015, 32(4):461-466

Μ. Κιάκου,
Μ. Τόλια,
Ν. Τσουκαλάς

Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας,
401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο
Αθηνών, Αθήνα

Cancer immunotherapy:
A different approach
to the treatment of neoplastic
disease

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Ανοσοθεραπεία
Εμβόλια
Καρκίνος
Μονοκλωνικά αντισώματα
Νεοπλασματική νόσος

Υποβλήθηκε 26.12.2014

Εγκρίθηκε 13.1.2015

τεχνικές για να αναπτυχθούν καινοτόμες ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις – ενεργητική, παθητική και επαγωγική ανοσοθεραπεία.^{4,12,13} Κατ' αυτόν τον τρόπο, η θεραπεία του καρκίνου με την ανοσοθεραπεία γίνεται περισσότερο συγκεκριμένη, στοχευμένη και δυναμικά λιγότερο τοξική.

2. ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΗ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

2.1. Γενικά στοιχεία

Στοχεύει στην επικέντρωση της ανοσιακής απάντησης του οργανισμού σε ειδικά μεμβρανικά ή μη αντιγόνα των νεοπλασματικών κυττάρων, με την προϋπόθεση βέβαια ότι το ανοσιακό σύστημα δεν έχει κάποια βλάβη που να εμποδίζει τη φυσιολογική του διέγερση. Για το σκοπό αυτόν επιστρατεύονται αυτόλογα ή αλλογενή καρκινικά κύτταρα, τα οποία τις περισσότερες φορές είναι απενεργοποιημένα ή τροποποιημένα, καθώς επίσης και αντιγονικά παράγωγά τους, και στη συνέχεια εμβολιάζονται στον ασθενή με σκοπό την επίτευξη ειδικής ανοσοδιέγερσης έναντι των στοιχείων αυτών.¹⁴ Συνήθως, χρησιμοποιούνται παράλληλα με τα προαναφερθέντα αντιγόνα και άλλου τύπου ανοσοδιεγερτικά μόρια, προκειμένου να αυξηθεί η αντιγονικότητα και να ρυθμιστεί η δραστηριότητα των μακροφάγων. Το σημαντικότερο από αυτά είναι η νευραμινιδάση.¹⁵

2.2. Εμβόλια

Η υλοποίηση της ιδέας της «εκπαίδευσης» του ανοσιακού συστήματος για τη θεραπεία του καρκίνου έγινε επίσημα για πρώτη φορά από τον Colley το 1893.¹⁶ Αρκετά χρόνια αργότερα, η ταυτοποίηση των ανοσογόνων καρκινικών αντιγόνων και ο χαρακτηρισμός των ογκο-ειδικών T-κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων προσέδρασε τεράστιο ενδιαφέρον για μεταγραφική έρευνα και για κλινικές δοκιμές αντικαρκινικών εμβολίων.^{17,18} Ήδη πολλά εμβόλια, τόσο θεραπευτικά όσο και αποτρεπτικά, έχουν δοκιμαστεί για την ικανότητά τους να προκαλούν *in vivo* καρκινοειδικές ανοσοαποκρίσεις και αντικειμενικά αποτελέσματα κατά των όγκων.

Για την παρασκευή εμβολίων δοκιμάζονται κατά καιρούς διάφορα μόρια:¹⁹⁻²² (α) συνθετικά συναφή αντιγόνα όγκων (ΣΑΟ) και ειδικά αντιγόνα όγκων (ΕΑΟ), με τη μορφή είτε μικρών πεπτιδίων ή πρωτεϊνών πλήρους μήκους, τα οποία αναμένεται να δεσμευτούν στα μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας, στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, ή να προσληφθούν και να επεξεργαστούν από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, (β) ολόκληρα προϊόντα λύσης όγκου, που περιέχουν ΣΑΟ μόνο τους ή με συνδέτες, (γ) φορείς κωδικοποίησης ΣΑΟ,

με τη μορφή γυμνού DNA ή RNA, (δ) εμβόλια με δενδριτικά κύτταρα, περιλαμβανομένων των δενδριτικών κυττάρων που φορτώθηκαν με ΣΑΟ *ex vivo*, καθώς και αυτών που περιέχουν πρωτεΐνες σύντηξης, οι οποίες επιτρέπουν την επιλεκτική διανομή του ΣΑΟ στα δενδριτικά κύτταρα *in vivo*.

Μεταξύ αυτών, μόνο ένα κυτταρικό εμβόλιο, το Sipuleucel-Ta, εγκρίθηκε για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό ορμονοανθεκτικό καρκίνο του προστάτη το 2010.²³ Προς το παρόν, δεν υπάρχουν άλλα εμβόλια βασισμένα σε συνθετικά ΣΑΟ ή θραύσματα DNA, τα οποία να έχουν ήδη εγκριθεί για κλινική χρήση στους κακοήθεις όγκους, με εξαιρέσεις τα δύο πολυδύναμα εμβόλια που έχουν εγκριθεί ως προφυλακτικά μέτρα έναντι του ιού των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.^{24,25} Ωστόσο, αρκετές κλινικές δοκιμές με διαφορετικά αντιγόνα είναι σε εξέλιξη (πίν. 1).

3. ΠΑΘΗΤΙΚΗ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

3.1. Γενικά στοιχεία

Τα αντικαρκινικά εμβόλια βασίζονται στο ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς για να δημιουργήσουν αποτελεσματικές καρκινοειδικές ανοσοαποκρίσεις. Το ανοσοποιητικό σύστημα, όμως, μπορεί να είναι ήδη καταπονημένο από προηγούμενη θεραπεία, περιλαμβανομένης της χημειοθεραπείας, ή από εν εξελίξει ασθένειες, με αποτέλεσμα η επαγόμενη από το εμβόλιο ανοσοαπόκριση να είναι ελλιπής ή ακόμη και απύσχα. Ως εκ τούτου, μια παθητική ανοσοθεραπευτική προσέγγιση με τη χορήγηση έτοιμων ανοσολογικών μορίων-αντισωμάτων μπορεί να αποδειχθεί προτιμότερη.

3.2. Μονοκλωνικά αντισώματα

Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι μια σχετικά νέα προσέγγιση στην ειδική ανοσοθεραπεία του καρκίνου. Πλεονεκτούν έναντι άλλων μεθόδων λόγω του ότι έχουν συγκεκριμένους στόχους και λίγες επομένως ανεπιθύμητες ενέργειες. Παράγονται από B-λεμφοκύτταρα που συντήκονται με «αθάνατα κύτταρα από B-λεμφοκυτταρικούς όγκους». Τα υβριδικά κύτταρα μπορούν να κλωνοποιηθούν μεμονωμένα, με κάθε κλώνο να παράγει αντισώματα έναντι ενός συγκεκριμένου αντιγόνου.²⁶

Τα μονοκλωνικά αντισώματα μπορούν να συμβάλλουν με διάφορους τρόπους στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου. Κατ' αρχήν, μπορούν να λειτουργήσουν ως οψωνίνες για τα καρκινικά κύτταρα και να τα οδηγήσουν επομένως στην απόπτωση ή την καταστροφή. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ριτουξιμάμπη (rituximab) (αντι-CD20), που επά-

Πίνακας 1. Συνοπτικά, οι κλινικές δοκιμές εμβολίων οι οποίες βρίσκονται σε εξέλιξη και τα αντιγόνα που χρησιμοποιούνται σε αυτές.

Ενδείξεις	Φάση	Σύσταση αντιγόνου	Αντιγόνο
Αιματολογική κακοήθεια (AML, CML κ.λπ.)	I	Πρωτεΐνες σύντηξης	NY-ESO-1
Αιματολογική κακοήθεια (AML, CML κ.λπ.)	I/II	Πρωτεΐνες σύντηξης	MAGEA10, WT1
Καρκίνος μαστού	II	Πεπτίδια	HER2
CIN	I	Πρωτεΐνες σύντηξης	E7
GBM	I/II	Πεπτίδια	Πολλαπλά
	II	Σύμπλεγμα HSP-TAA	Πολλαπλά
Μελάνωμα	I	TAA ολόκληρου μήκους, Πεπτίδια	NY-ESO-1
	I	Σύμπλεγμα HSP-TAA	gp100
	I	Φωσφοπεπτίδια	BCAR3, IRS2
	I/II	Πεπτίδια	MAGEA3.A1, NA17.A2
MPM	II	Πεπτίδια	WT1
Πολλαπλούν μύελωμα	I	Πεπτίδια	Πολλαπλά
NSCLC	I/II	Πεπτίδια	MUC1
	I/II	Πεπτίδια	TERT
Καρκίνος προστάτη	I/II	Πεπτίδια	TERT

AML (acute myeloid leukemia): Οξεία μυελογενής λευχαιμία, CIN (cervical intraepithelial neoplasia): Τραχηλική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία, CML (chronic myeloid leukemia): Χρόνια μυελογενής λευχαιμία, GBM (glioblastoma multiforme): Πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, HSP (heat-shock protein): Πρωτεΐνη θερμικής καταπληξίας, MPM (malignant pleural mesothelioma): Κακόηθες υπεζωκοτικό μεσοθηλίωμα, NSCLC (non-small cell lung carcinoma): Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα, TAA (tumor-associated antigen): Συναφή αντιγόνα όγκων

γει την αυξημένη απόπτωση των Β-κυττάρων μέσω ενεργοποίησης του συμπληρώματος και των Τ-κατασταλτικών κυττάρων,²⁷ και χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία του μη Hodgkin λεμφώματος.^{28,29}

Επί πλέον, τα μονοκλωνικά αντισώματα μπορούν να λειτουργήσουν ανασταλτικά, διακόπτοντας σηματοδοτικές οδούς ζωτικές για την ανάπτυξη του καρκίνου. Τα μονοκλωνικά αντισώματα κετουξιμάμπη (cetuximab) και πανιτουμουμάμπη (panitumumab) αποκλείουν την αλληλεπίδραση του EGFR (epidermal growth factor receptor, υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα) με το συνδέτη του EGF (epidermal growth factor, επιδερμικός αυξητικός παράγοντας), εμποδίζοντας την ενεργοποίηση της οδού σηματοδότησης MAPK/KRAS,³⁰ η οποία παρέχει σήματα για πολλαπλασιασμό, μετανάστευση και εισβολή.³¹ Παρομοίως, ο HER2 (human epidermal growth factor receptor 2, ανθρώπινος επιδερμικός αυξητικός παράγοντας 2), που υπερεκφράζεται στο 25% περίπου των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού, αποτελεί στόχο του μονοκλωνικού αντισώματος τραστουζουμάμπη.³²

Άλλη πρακτική περιορισμού αποτελεί η δέσμευση του κυκλοφορούντα VEGF (vascular endothelial growth factor, αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας),

με αποτέλεσμα τη διακοπή της αγγειογένεσης. Η βεβασιζουμάμπη (bevacizumab) είναι ο πρώτος αντι-αγγειογενετικός παράγοντας με αποδεδειγμένα οφέλη στη συνολική επιβίωση και στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου στους τρεις συνηθέστερους τύπους όγκων: τον καρκίνο παχέος εντέρου, τον καρκίνο του μαστού και το μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα,²⁶ με χρήση όμως και σε άλλους τύπους καρκίνου.³³

Μια εναλλακτική στρατηγική για την αναχαίτιση του όγκου αποτελεί η δέσμευση των ανασταλτικών υποδοχέων που συμβάλλουν στον αυτοπεριορισμό της ανοσιακής απάντησης, ώστε να επιτραπεί η ενίσχυση των ενδογενών αντικαρκινικών απαντήσεων. Η ιπιλιμουμάμπη (ipilimumab), που δεσμεύεται στο CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), σε συνδυασμό με ένα εμβόλιο gp100 (glycoprotein 100) πεπτιδίου πρόσφερε αύξηση της επιβίωσης κατά περίπου 3,5 μήνες σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου μελάνωμα,³⁴ με αποτέλεσμα να λάβει πρόσφατα έγκριση από τον FDA (US Food and Drug Administration, Οργανισμός Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων των ΗΠΑ) στη θεραπεία του μελανώματος προχωρημένου σταδίου.³⁵ Επίσης, τα αντισώματα που στοχεύουν στην ανασταλτική οδό του PD-1 (programmed cell death protein 1, πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1) έχουν αποδώ-

σει αξιόλογες αποκρίσεις σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, μελάνωμα και νεφρικό καρκίνο.³⁶ Εκτός από αυτά, άλλα ανοσοτροποποιητικά φάρμακα που στοχεύουν τα Τ-ρυθμιστικά κύτταρα (regulatory T cells, Tregs),³⁷ τα κατασταλτικά προερχόμενα από το μυελό κύτταρα (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs),³⁸ τον TGF-β (transforming growth factor beta)³⁹ και άλλους παράγοντες είναι ήδη υπό διερεύνηση και αναμένεται να προσφέρουν σημαντικά κλινικά αποτελέσματα στο μέλλον (πίν. 2).

Επί πλέον, με τη σύνδεση ενός συγκεκριμένου μονοκλωνικού αντισώματος με χημειοθεραπευτικά τοξικά φάρμακα επιτυγχάνεται ιδανικά η αποκλειστική στόχευση των καρκινικών κυττάρων, χωρίς να παραβλέπονται τα υγιή κύτταρα ή να προκαλείται συστηματική τοξικότητα. Με τον ίδιο τρόπο, στα αντικαρκινικά μονοκλωνικά αντισώματα μπορούν να συνδεθούν και ραδιοϊσότοπα, που επιτρέπουν την επικέντρωση της ακτινοβολίας στο νεόπλασμα πάνω στο οποίο προσκολλώνται, ή ακόμη τοξίνες και να υπάρξει η παραγωγή ανοσοτοξινών.⁴⁰

4. ΕΠΑΓΩΓΙΚΗ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αυτού του είδους η ανοσοθεραπεία αναφέρεται στην αυτόλογη ή την ετερόλογη μεταμόσχευση ανοσιακών κυττάρων που έχουν τροποποιηθεί *ex vivo*, ώστε να εκφράζουν καρκινοειδικούς υποδοχείς. Αρχικά, η επαγωγική ανοσοθεραπεία αναπτύχθηκε αξιοποιώντας ογκοδηθητικά λεμφοκύτταρα (tumor infiltrating lymphocytes, TIL) από χειρουργικά εξαιρεθέντες όγκους ασθενών με μεταστατικό

μελάνωμα. Η καλλιέργεια των εν λόγω κυττάρων μέσα στο περιβάλλον του όγκου *ex vivo* με ταυτόχρονη ύπαρξη της κυτταροκίνης IL-2 και η επαναχορήγηση των Τ-κυττάρων που προέκυψαν στους ασθενείς είχε αξιοσημείωτα αποτελέσματα.⁴¹

Μια εξέλιξη της συγκεκριμένης προσέγγισης αποτελεί η θεραπεία με χιμαιρικούς αντιγονικούς υποδοχείς (chimeric antigen receptor therapy, CAR therapy), μια εξατομικευμένη θεραπεία που περιλαμβάνει τη γενετική τροποποίηση των Τ-κυττάρων ενός ασθενούς, ώστε να στοχεύουν κύτταρα όγκων.^{42,43} Οι χιμαιρικοί υποδοχείς αποτελούνται από ένα μεταβλητό θραύσμα μονοκλωνικού αντισώματος που συντήκεται με ενδοκυτταρικές περιοχές σηματοδότησης των Τ-κυττάρων, όπως οι CD3ζ, CD28, 4-1 BB ή άλλες περιοχές σηματοδότησης.⁴⁴ Μέχρι σήμερα, το αντιγόνο διαφοροποίησης CD19 που εκφράζεται στις λευχαιμίες Β-κυττάρων είναι ο πλέον διαδεδομένος στόχος της CAR.⁴⁵

Η CAR αποτελεί πλέον το επίκεντρο πολλών κλινικών δοκιμών.⁴⁶ Αν και τα τροποποιημένα Τ-κύτταρα είναι ακόμη σε πειραματικό στάδιο, οι ερευνητές υιοθετούν πολύ ελπιδοφόρα στάση και εργάζονται πυρετωδώς για την εφαρμογή της σχετικής θεραπείας.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Κινητοποιώντας κάθε δυνατό μηχανισμό του ανοσιακού συστήματος εναντίον των όγκων παρέχεται η ευκαιρία ανάπτυξης νέων και βελτιωμένων πρακτικών, που δίνουν

Πίνακας 2. Συνοπτικά, οι κλινικές δοκιμές μονοκλωνικών αντισωμάτων που βρίσκονται σε εξέλιξη και οι μοριακοί στόχοι τους.

Στόχος	Βιολογική λειτουργία	Αντισώματα	Φάση	Καρκινικός τύπος
CTLA-4	Ανασταλτικός υποδοχέας	Ipilimumab	Εγκεκριμένη από FDA II και III	Μελάνωμα Πολλαπλοί
PD-1	Ανασταλτικός υποδοχέας	MDX-1106 MK3475 CT-011 AMP-224	I/II I I I	Μελάνωμα, νεφρού, πνεύμονα Πολλαπλοί Πολλαπλοί Πολλαπλοί
PD-L1	Συνδέτης για την PD-1	MDX-1105	I	Πολλαπλοί
LAG3	Ανασταλτικός υποδοχέας	IMP321	II	Μαστού
B7-H3	Ανασταλτικός συνδέτης	MGA271	I	Πολλαπλοί
B7-H4	Ανασταλτικός συνδέτης			Προκλινικό στάδιο
TIM3	Ανασταλτικός υποδοχέας			Προκλινικό στάδιο

CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4): Τ κατασταλτικός κυτταρικός υποδοχέας 4, FDA (US Food and Drug Administration): Οργανισμός Ελέγχου Φαρμάκων και Τροφίμων των ΗΠΑ, LAG3 (lymphocyte activation gene 3): Λεμφοκυτταρικό γονίδιο ενεργοποίησης 3, PD-1 (programmed cell death protein 1): Πρωτεΐνη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1, PD-L1 (PD-1 ligand): Συνδέτης της PD-1, TIM3 (T-cell membrane protein 3): Τ-κυτταρική μεμβρανική πρωτεΐνη 3, Ipilimumab: Ιπιλιμουμάμπη

στην άμυνα του οργανισμού πλεονέκτημα έναντι της νεοπλασματικής νόσου. Νέες έρευνες και κλινικές δοκιμές διεξάγονται καθημερινά ώστε να ανακαλυφθούν και να δοκιμαστούν πρωτότυπα ανοσοθεραπευτικά σχήματα, που

θα δώσουν ελπιδοφόρες προοπτικές στην αντιμετώπιση και ενδεχομένως στη θεραπεία του καρκίνου. Με το ανοσιακό σύστημα σύμμαχό μας, το μέλλον καθίσταται ευοίωνο για την ολιστική αντιμετώπιση της νεοπλασματικής νόσου.

ABSTRACT

Cancer immunotherapy: A different approach to the treatment of neoplastic disease

M. KIAKOU, M. TOLIA, N. TSOUKALAS

Department of Medical Oncology, 401 General Military Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2015, 32(4):461–466

Tumors occur when new cancer cells manage to escape from the surveillance of the immune system. Because of this, in recent years interest has been oriented towards immunotherapy, the objective of which is to strengthen and focus the immune response against the tumor, exploiting the unique properties of the immune system, namely, memory, potency and specificity that no drug is yet able to substitute. Major developments in the field of cancer immunology have already provided the knowledge and techniques required to develop novel immunotherapeutic approaches, specifically active, passive and adoptive immunotherapy. Although induction of the anti-tumor response through vaccination (active immunotherapy) would appear to be theoretically logical and expected to be successful, the application of tumor-specific monoclonal antibodies has demonstrated clearer evidence of objective clinical responses in patients who received them. Recently a new immunotherapeutic cancer approach has been developed, called chimeric antigen receptor therapy (CAR) therapy. This article summarizes the most promising approaches to cancer immunotherapy currently being applied and studied. The gates for the transition to the era of immunotherapy have already been opened, as recent clinical successes signal the beginning of the evolution of cancer immunotherapy from the experimental phase to established therapy.

Key words: Cancer, Immunotherapy, Monoclonal antibodies, Neoplastic disease, Vaccines

Βιβλιογραφία

- COBLEIGH MA. Other options in the treatment of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 2011, 38(Suppl 2):S11–S16
- BERRY J. Are all aromatase inhibitors the same? A review of controlled clinical trials in breast cancer. *Clin Ther* 2005, 27:1671–1684
- MARKOPOULOS CJ. Minimizing early relapse and maximizing treatment outcomes in hormone-sensitive postmenopausal breast cancer: Efficacy review of AI trials. *Cancer Metastasis Rev* 2010, 29:581–594
- THEILEN GH, MADEWELL BR. Clinical applications of cancer chemotherapy. In: Theilen GH, Madewell BR (eds) *Veterinary cancer medicine*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1987:183–196
- ΤΣΟΥΚΑΛΑΣ Ν. Η σημασία της έκφρασης του RCAS1 στον καρκίνο του πνεύμονα. Διδακτορική διατριβή. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, 2013:64–70
- FINN OJ. Cancer immunology. *N Engl J Med* 2008, 358:2704–2715
- DRANOFF G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004, 4:11–22
- DUNN GP, BRUCE AT, IKEDA H, OLD LJ, SCHREIBER RD. Cancer immunoeediting: From immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002, 3:991–998
- DUNN GP, OLD LJ, SCHREIBER RD. The three Es of cancer immunoeediting. *Annu Rev Immunol* 2004, 22:329–360
- DUNN GP, OLD LJ, SCHREIBER RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoeediting. *Immunity* 2004, 21:137–148
- SCHREIBER RD. Cancer vaccines 2004 opening address: The molecular and cellular basis of cancer immunosurveillance and immunoeediting. *Cancer Immun* 2005, 5(Suppl 1):1
- THEILEN GH, MADEWELL BR. Clinical applications of cancer chemotherapy. In: Theilen GH, Madewell BR (eds) *Veterinary cancer medicine*. Lea & Febiger, Philadelphia, 1987:219–229
- MISDROP W. Incomplete surgery, local immunostimulation and recurrence of some tumour types in dogs and cats. *Vet Q* 1987, 9:279–286
- HONG CW, ZENG Q. Awaiting a new era of cancer immunotherapy. *Cancer Res* 2012, 72:3715–3719
- SEDLACEK HH, HAGMAYER G, SEILER FR. Tumor therapy of neoplastic diseases with tumor cells and neuraminidase. Further experimental studies on chessboard vaccination in canine mammary tumors. *Cancer Immunol Immunother* 1986, 23:192–199

16. COLEY WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of *Erysipelas*: With a report of ten original cases. *Am J Med Sci* 1893, 105:487–511
17. HUPPA JB, DAVIS MM. T cell-antigen recognition and the immunological synapse. *Nat Rev Immunol* 2003, 3:973–983
18. MASOPIUST D, SCHENKEL JM. The integration of T cell migration, differentiation and function. *Nat Rev Immunol* 2013, 13:309–320
19. TACKEN PJ, De VRIES IJ, TORENSMA R, FIGDOR CG. Dendritic-cell immunotherapy: From *ex vivo* loading to *in vivo* targeting. *Nat Rev Immunol* 2007, 7:790–802
20. BONIFAZ LC, BONNYAY DP, CHARALAMBOUS A, DARGUSTE DI, FUJII S, SOARES H ET AL. *In vivo* targeting of antigens to maturing dendritic cells via the DEC-205 receptor improves T cell vaccination. *J Exp Med* 2004, 199:815–824
21. ARANDA F, VACCHELLI E, EGGERMONT A, GALON J, SAUTÈS-FRIDMAN C, TARTOUR E ET AL. Trial Watch: Peptide vaccines in cancer therapy. *Oncoimmunology* 2013, 2:e26621
22. DRAKE CG, LIPSON EJ, BRAHMER JR. Breathing new life into immunotherapy: Review of melanoma, lung and kidney cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014, 11:24–37
23. KANTOFF PW, HIGANO CS, SHORE ND, BERGER ER, SMALL EJ, PENSON DF ET AL. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010, 363:411–422
24. AGOSTI JM, GOLDIE SJ. Introducing HPV vaccine in developing countries – key challenges and issues. *N Engl J Med* 2007, 356:1908–1910
25. PAAVONEN J, NAUD P, SALMERÓN J, WHEELER CM, CHOW SN, APTER D ET AL. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): Final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009, 374:301–314
26. HOWLAND R, MYCEK M, HARVEY R, CHAMPE P. *Φαρμακολογία. 3η έκδοση. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα, 2007:526–528*
27. Di GAETANO N, CITTERA E, NOTA R, VECCHI A, GRIECO V, SCANZIANI E ET AL. Complement activation determines the therapeutic activity of rituximab *in vivo*. *J Immunol* 2003, 171:1581–1587
28. BOSLY A, KEATING MJ, STASI R, BRADSTOCK K. Rituximab in B-cell disorders other than non-Hodgkin's lymphoma. *Anticancer Drugs* 2002, 13(Suppl 2):S25–S33
29. SILVERMAN GJ, WEISMAN S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: Prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis Rheum* 2003, 48:1484–1492
30. ABOUD-PIRAK E, HURWITZ E, PIRAK ME, BELLOT F, SCHLESSINGER J, SELA M. Efficacy of antibodies to epidermal growth factor receptor against KB carcinoma *in vitro* and in nude mice. *J Natl Cancer Inst* 1988, 80:1605–1611
31. WELLS A. Tumor invasion: Role of growth factor-induced cell motility. *Adv Cancer Res* 2000, 78:31–101
32. MURPHY CG, MORRIS PG. Recent advances in novel targeted therapies for HER2-positive breast cancer. *Anticancer Drugs* 2012, 23:765–776
33. VREDENBURGH JJ, DESJARDINS A, HERNDON JE 2nd, DOWELL JM, REARDON DA, QUINN JA ET AL. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007, 13:1253–1259
34. HODI FS, O'DAY SJ, McDERMOTT DF, WEBER RW, SOSMAN JA, HAANEN JB ET AL. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010, 363:711–723
35. CAMERON F, WHITESIDE G, PERRY C. Ipilimumab: First global approval. *Drugs* 2011, 71:1093–1104
36. TOPALIAN SL, HODI FS, BRAHMER JR, GETTINGER SN, SMITH DC, McDERMOTT DF ET AL. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012, 366:2443–2454
37. RUTER J, BARNETT BG, KRYCZEK I, BRUMLIK MJ, DANIEL BJ, COUKOS G ET AL. Altering regulatory T cell function in cancer immunotherapy: A novel means to boost the efficacy of cancer vaccines. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2009, 14:1761–1770
38. UGEL S, DELPOZZO F, DESANTIS G, PAPALINI F, SIMONATO F, SONDA N ET AL. Therapeutic targeting of myeloid-derived suppressor cells. *Curr Opin Pharmacol* 2009, 9:470–481
39. HANKS BA, MORSE MA. Pharmacological inhibition of TGFβ as a strategy to augment the antitumor immune response. *Curr Opin Investig Drugs* 2010, 11:1342–1353
40. BABA AI, CĂTOI C. *Comparative oncology*. The Publishing House of the Romanian Academy, Bucharest, 2007:158–165
41. ROSENBERG SA. Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer – what clinicians need to know. *Nat Rev Clin Oncol* 2011, 8:577–585
42. BURNS WR, ZHAO Y, FRANKEL TL, HINRICHS CS, ZHENG Z, XU H ET AL. A high molecular weight melanoma-associated antigen-specific chimeric antigen receptor redirects lymphocytes to target human melanomas. *Cancer Res* 2010, 70:3027–3033
43. KOCHENDERFER JN, YU Z, FRASHERI D, RESTIFO NP, ROSENBERG SA. Adoptive transfer of syngeneic T cells transduced with a chimeric antigen receptor that recognizes murine CD19 can eradicate lymphoma and normal B cells. *Blood* 2010, 116:3875–3886
44. BRIDGEMAN JS, HAWKINS RE, HOMBACH AA, ABKEN H, GILHAM DE. Building better chimeric antigen receptors for adoptive T cell therapy. *Curr Gene Ther* 2010, 10:77–90
45. KOCHENDERFER JN, DUDLEY ME, FELDMAN SA, WILSON WH, SPANER DE, MARIC I ET AL. B-cell depletion and remissions of malignancy along with cytokine-associated toxicity in a clinical trial of anti-CD19 chimeric-antigen-receptor-transduced T cells. *Blood* 2012, 119:2709–2720
46. BRENNER MK. CART cells for acute myeloid leukemia: The LeY of the land. *Mol Ther* 2013, 21:1983–1984

Corresponding author:

N. Tsoukalas, 10–12 Gennimata street, GR-115 24 Athens, Greece
e-mail: tsoukn@yahoo.gr