

IX. ÉVFOLYAM 1. SZÁM 2017. ÁPRILIS

# IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGyedÉVENTE MEGJelenő  
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 2009-BEN

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

WWW.MEDICINA-KIADO.HU



Köszöntő

Checkpoint mozaik

Biohasonló biológiai terápiás szerek

Kongresszusi naptár

Immunológiai szótár

ISSN 2061-0203

# Hyperuricaemia húgysavlerakódással – Egy szisztémás kórkép<sup>1,2</sup>



**Adenuric**  
(febuxosztát)

Csökkentse célértékre napi kezeléssel!<sup>1,2,3</sup>

## Figyelmeztetés

Igazolt ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeket nem ajánlott febuxosztáttal kezelni.<sup>4</sup>

**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**  
Innovációval az életminőség javításáért.

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.  
2040 Budaörs, Neumann J. u. 1.  
Tel.: 23/501-301

Az ADENURIC® a Teijin Pharma Ltd. Tokió, Japán bejegyzett védjegye.

## Adenuric® 80 mg, 120 mg filmtabletta Rövidített alkalmazási előírás

**Hatóanyag:** 80 mg ill. 120 mg febuxosztát filmtablettaként. **Javallatok:** 80 mg ill. 120 mg febuxosztát: Krónikus hyperurikaemia kezelése olyan állapotokban, amikor a húgysav lerakódás már bekövetkezett (beleértve tophusok és/vagy arthritis urica fennállását vagy kórelőzményét). 120 mg febuxosztát: Az ADENURIC hyperurikaemia megelőzésére és kezelésére javallott olyan, kemoterápiában részesülő, rosszindulatú hematológiai kórképekben szenvedő felnőtt betegeknél, akiknél a tumor lysis szindróma (TLS) közepes vagy magas kockázata áll fenn. Az Adenuric felnőttek kezelésére javallott. **Adagolás:** Köszvény: A javasolt per os adag naponta egyszer 80 mg, étkezéstől függetlenül. Ha a szérum húgysavszint 2-4 hét elteltével 6 mg/dl (357 μmol/l) felett van, megfontolható naponta egyszer 120 mg adása. A köszvény heveny fellángolásának megelőzésére legalább 6 hónapos profilaxis javasolt. A javasolt adag egyike májkárosodásban szenvedő betegek számára 80 mg. **Tumor lysis szindróma:** javasolt per os adag naponta egyszer 120 mg, étkezéstől függetlenül. Adását 2 nappal a cytotoxikus terápia megkezdése előtt kell elkezdni és legalább 7 napig kell folytatni. A kezelés akár 9 napra is meghosszabbítható, a klinikai megítélés szerint alkalmazott kemoterápia időtartamának megfelelően. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Különleges figyelmeztetések:** Ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeket nem ajánlott febuxosztáttal kezelni. A vizsgálatok által jelentett szív- és érrendszeri APTC események (beleértve a cardiovascularis eredetű halálozást, a nem fatális kimenetelű myocardialis infarktust és a nem fatális kimenetelű stroke-ot) gyakorisága az APEX- és a FACT-vizsgálatokban számszerűen nagyobb volt a teljes febuxosztát-csoportban, mint az allopurinol-csoportban (1,3 vs. 0,3 esemény/100 beteg-év (PY)), míg a CONFIRMS-vizsgálatban ez nem volt megfigyelhető. A vizsgálatok által jelentett szív- és érrendszeri APTC események gyakorisága a fázis III (APEX, FACT és CONFIRMS) vizsgálatok összesített értékelésekor 0,7 vs. 0,6 esemény/100 beteg-évnek adódott. A hosszú távú kiterjesztéses vizsgálatok során a vizsgálatok által jelentett szív- és érrendszeri APTC események gyakorisága 1,2 esemény/100 beteg-év volt a febuxosztát-csoportban, míg 0,6 volt az allopurinol-csoportban. Statisztikailag szignifikáns különbségeket nem mutattak ki, és a febuxosztáttal sem bizonyítottak ok-okozati összefüggést. A kemoterápiában részesülő, hematológiai malignitásokban szenvedő betegeknél, akiknél a tumor lysis szindróma (TLS) közepes vagy magas kockázata áll fenn és ADENURIC kezelést kapnak, cardialis monitorozást kell végezni, ha ez klinikailag indokolt. **Leggyakoribb mellékhatások (>0,1%):** A vér emelkedett pajzsmirigyserkentő hormon szintje, köszvényes roham, diabetes mellitus, hyperlipidemia, csökkent étvágy, testsúlynövekedés, csökkent libido, álmatlanság, fejfájás, szédülés, paraesthesia, hemiparesis, aluszékonyság, ízérzés megváltozása, hypaesthesia, hyposmia, pitvarfibrilláció, szívdobogásérzés, EKG elváltozások, balszár blokk (TLS-ben), sinus tachycardia (TLS-ben), magas vérnyomás, kipirulás, hőhullám, haemorrhagia (TLS-ben), nehézlégzés, bronchitis, felső légúti fertőzés, köhögés, hasmenés, hányinger, hasi fájdalom, a has felpuffadása, gastro-oesophageális refluxbetegség, hányás, szájszárazság, emésztési panaszok, székrekedés, gyakori székürítés, flatulencia, gastrointestinális diszkomfort, májműködési zavarok, cholelithiasis, bőrküti (ideértve a bőrküti különböző típusait), dermatitis, urticaria, pruritus, a bőr elszíneződése, bőrelváltozás, petechiák, macularis kiütés, maculopapularis kiütés, papularis kiütés, ízületi fájdalom, arthritis, myalgia, mozgásszervi fájdalom, izomgyengeség, izomgörcs, izomfeszülés, bursitis, veseelégtelenség, vesekövesség, haematuria, pollakisuria, proteinuria, erectilis dysfunctio, oedema, fáradtság, mellkasi fájdalom, mellkasi szorító érzés, vér emelkedett amiláz-szintje, trombocytaszám csökkenés, fehérvérsejtszám csökkenés, lymphocytaszám csökkenés, a vér kreatinszint emelkedése, a vér kreatininszint emelkedése, haemoglobin-szint csökkenése, a vér karbamid-szintjének emelkedése, hypertriglyceridaemia, emelkedett koleszterinszint, csökkent hematokrit, emelkedett laktát-dehidrogenáz (LDH) -szint, a vér káliumszintjének emelkedése. **Kiadhatóság:** Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! EU/1/08/447/001-024. Alkalmazási előírás dátuma: 2017.01.13. Közfiznázás alapján elfogadott ára: Adenuric 80 mg filmtabletta 28x és Adenuric 120 mg filmtabletta 28x: 9047 Ft. Szakorvosi javaslatra EÜ 70% (25. EÜ 70 pont alapján) ártámogatásban részesül. **Térítési díj:** 2714 Ft, az ártámogatás összege 6333 Ft (mindkét hatáserősségnél). Az esetleges árváltozásról kérjük tájékozódjon a [www.oep.hu](http://www.oep.hu) weboldalon. A dokumentum lezárásának időpontja: 2017.01.18. Az érvényesség ideje: 2018.01.18.

1. Whelton A et al. J Clin Rheumatol. 2011;17: 7-13. 2. Tausche AK et al. Rheumatol Int. 2014;34: 101-9. 3. Zhang W, et al. Ann Rheum Dis. 2006;65:1312-24. 4. Adenuric alkalmazási előírás (2015.12.21.)

# IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGyedÉVENTE MEGJelenő  
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 2009-BEN • KIADJA A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT. • WWW.MEDICINAKIADO.HU

Főszerkesztő

**SZEKANECZ ZOLTÁN**

Főszerkesztő-helyettesek

**BALOGH PÉTER • CZIRJÁK LÁSZLÓ • PROHÁSZKA ZOLTÁN • SZÉLL MÁRTA • ZEHER MARGIT**

Kiadói szerkesztő

**CORNIDES ÁGNES**

Szerkesztőbizottság

**BÁCSI ATTILA • BÁLINT GÉZA • BERKI TímeA • BODOLAY EDIT • BUZÁS EDIT • CONSTANTIN TAMÁS • CSABA BÉLA • CSIKI ZOLTÁN • DOBOZY ATTILA  
ERDEI ANNA • FALUS ANDRÁS • GÉHER PÁL • GERGELY PÉTER • GÖMÖR BÉLA • HELYES ZSUZSANNA • HODINKA LÁSZLÓ • HUDECZ FERENC  
HUNYADI JÁNOS • JÁNOSSY TAMÁS • KACSKOVICS IMRE • KEMÉNY LAJOS • KISS EMESE • KOTLÁN BEATRIX • KOVÁCS ATTILA • KOVÁCS LÁSZLÓ  
MÓCSAI ATTILA • NAGY GYÖRGY • NAGY LÁSZLÓ • NÉKÁM KRISTÓF • NÉMETH PÉTER • PÉNTÉK MÁRTA • POÓR GYULA • RAJNAVÖLGYI ÉVA  
REMEYIK ÉVA • SÁRMAY GABRIELLA • SIPKA SÁNDOR • SURÁNYI PÉTER • SZAMOSI SZILVIA • SZÁNTÓ SÁNDOR • SZEGEDI ANDREA • SZEKERES JÚLIA  
SZÜCS GABRIELLA • TAMÁSI LÁSZLÓ • UHER FERENC**

International editors / Nemzetközi szerkesztőbizottság

**YEHUDA SHOENFELD (Tel-Hashomer, president)**

**ANN AGER (Cardiff) • GERGELY PÉTER JR (Basel) • GLANT TIBOR (Chicago) • ALISA E. KOCH (Ann Arbor) • LAKOS GABRIELLA (Chicago)  
MIKECZ KATALIN (Chicago) • THOMAS PAP (Münster) • PERL ANDRÁS (Syracuse) • SZODORAY PÉTER (Oslo)  
PAUL-PETER TAK (Amsterdam) • JOHN VARGA (Chicago)**

A Magyar Immunológiai Társaság hivatalos lapja

Szerkesztőség/kiadó: Medicina Könyvkiadó Zrt.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Postacím: 1245 Budapest 5, Pf. 1012

Telefon: (1) 331 0781, (1) 312 2650; fax: (1) 312 2450;

e-mail: medkiad@euroweb.hu

ISSN 2061-0203

Egyéni előfizetési díj egy évre bruttó 2800 Ft.

Előfizetéssel kapcsolatos információt kereskedelmi osztályunk

munkatársai adnak: **DURÁN ÁGNES, LENGYELNÉ BARTA ANETTA**

e-mail: kerosztaly@medicinazrt.hu

A kiadásért felel: **FARKASVÖLGYI FRIGYESNÉ** vezérigazgató

Borítóterv, tipográfia: **BEDE TAMÁSNÉ**

Nyomdai előkészítés: **GAR-WIND Bt.**

Minden jog fenntartva. A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének – bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség írásbeli hozzájárulása szükséges.

Nyomdai munkálatok: **Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest**

Felelős vezető: **VÉRTES GÁBOR** ügyvezető igazgató

# Tartalom

## KÖSZÖNTŐ / INTRODUCTION 3

Szekanecz Zoltán

## CHECKPOINT MOZAIK / CHECKPOINT MOSAIC

### A T-sejtek ontogenezise, fenntartása és (még) kevésbé ismert funkciói / T-cell development, maintenance and other cellular functions 4

Balogh Péter

### A T helper sejtek (Th) szerepe az immunválaszban és az interleukin-17 mint új terápiás célpont / Role of T helper (Th) cells in immune responses and interleukin-17 as a new treatment target 7

Mangel Károly Zsolt, Nagy György

### Az immunterápiák mellékhatásai és kezelésük / Side effects of immunotherapies and their treatment 12

Gálffy Gabriella

### Tumorimmunológia – state of the art / Tumour immunology – state of the art 15

Ladányi Andrea

### A CTLA-4 rendszer immunológiai és immunonkológiai szerepe: kétélű fegyver? / Immunological and immuno-oncological role of the CTLA-4 system: a double-edged sword? 18

Türk-Mázló Anett, Rajnavölgyi Éva

### A PD-1 és a PD-L1 immunológiai és immuno-onkológiai szerepe / The role of PD-1 and PD-L1 in immunology and immuno-oncology 23

Szekanecz Zoltán, Szekanecz Éva

### T-sejtek és checkpointmolekulák egészséges és gyulladt bőrben / T-cells and checkpoint molecules in healthy and inflamed skin 28

Kapitány Anikó, Szegedi Andrea

### Immunterápia onkológiai betegségekben / Immunotherapy in malignancies 34

Dank Magdolna

### Az urothelialis és vesesejtes carcinoma ellenőrzőpont-gátló terápiájának újdonságai / Advances in checkpoint inhibition in urothelial and renal cancer 38

Horváth Zsolt

### Fókuszban a tüdőrák. A tüdőrák immunterápiája / Lung cancer in focus. Immunotherapy of lung cancer 42

Ostoros Gyula

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK / REVIEW ARTICLES

### Biohasznos biológiai terápiás szerek – paradigmaváltás küszöbén / Biosimilar medications – the paradigm shift is in sight 45

Szántó Sándor

## KULTÚRKÖR / CULTURAL CORNER

### Beatrice Cenci története / Beatrice Cenci's history 49

Krutsay Miklós

### Az Orvosi Numizmatikai Szakosztály életéből / On the life of Medical Numismatic Section 52

Jakó János

## KONGRESSZUSI NAPTÁR / CONGRESS CALENDAR 55

## IMMUNOLÓGIAI SZÓTÁR / IMMUNOLOGICAL DICTIONARY 11, 22, 27, 33



## Tisztelt Kolléganők és Kollégák!



A frissítő tavasz elhozta Önöknek az Immunológiai Szemle idei első lapszámát. Örömteli, hogy egyre többen forgatják lapunkat, és mint az alábbi képen látszik, az immunológia szeretetének nincsen alsó korhatára ... (Itt éppen egy reumatológus kolléganő kisgyermekke igyekszik eligazodni az immunológia útvesztőiben.)

Ez a lapszám sok különlegeséget tartogat. Számos találkozási pont van az onkológia és az immunológia között. Az egyik legnagyobb áttörést a tumorellenes immunválaszban központi szerepet játszó „checkpoint” (ellenőrző) molekulák felfedezése és az ezen molekulákra ható immunterápiás szerek megjelenése jelentette. Ezek a gyógyszerek igen hatékonyak a különféle daganatok kezelésében, másrészt viszont az „immunonkológiai libikóka” ismeretében autoimmun mellékhatásokkal járhatnak. 2016-ban Székesfehérvárott a Magyar Immunológiai Társaság (MIT) az MRE-vel és MAKIT-tal együtt immunonkológiai, döntően a checkpointmolekulákkal foglalkozó szimpóziumot tartott. E sikeres rendezvény előadóit kértük fel, hogy mondanójukat néhány rövid cikk formájában foglalják össze. Indításként szó lesz a T-sejtek fejlődéséről és működéséről (Balogh Péter, Pécs), a T-sejt-alcsoportokról és citokinjeikről (Mangel Zolt és Nagy György, Budapest). Egy tumorimmunológiai összefoglaló (Ladányi Andrea, Budapest) mellett külön szó lesz a két legfontosabb checkpointmechanizmus, a CTLA-4 (Türk-Mázló Anett és Rajnavölgyi Éva, Debrecen) és a PD-1/PD-L1 rendszer (Szekanecz Zoltán és Szekanecz Éva, Debrecen) működéséről, valamint a checkpoint-befolyásolás immunológiai mellékhatásairól (Gálffy Gabriella, Budapest). Áttekintjük ezen molekulák bőrgyógyászati jelentőségét (Kapitány Anikó és Szegedi Andrea, Debrecen). Ezt követően részletesen bemutatjuk a checkpointgátlás eredményeit különböző onkológiai kórképekben (Dank Magdolna, Budapest), kiemelten pedig húgy-ivar rendszeri (Horváth Zolt, Debrecen) és légzőszervi malignus betegségekben (Ostros Gyula, Budapest).

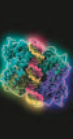
A „Checkpoint mozaik” mellett a biohasonló szerekről is olvashatnak összefoglalót (Szántó Sándor, Debrecen). Kultúrkör rovatunk állandó szerzői közül Krutsay Miklós (Ajka) ezúttal Beatrice Cenci történetét, Jakó János (Nyíregyháza) pedig az Orvosi Numizmatikai Szakosztály újabb híreit osztja meg velünk.

Részletes Kongresszusi naptárunk bizonyára mindenki számára kínál lehetőséget a továbbképzésre.

Magam és a szerkesztőség minden tagja nevében minden kedves Olvasónknak és szeretteiknek áldott húsvéti ünnepeket kívánok!

Dr. Szekanecz Zoltán  
főszerkesztő





# A T-sejtek ontogenezise, fenntartása és (még) kevésbé ismert funkciói

BALOGH PÉTER

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet

## Bevezetés

A T-sejtek fejlődésének és differenciálódásának elsődleges helyszíne a thymus (csecsemőmirigy), aminek felismerése, illetve a thymusban képzett T-sejtek humorális immunválaszokat elősegítő szerepének kimutatása Jacques Miller 1960-as években végzett úttörő munkájának eredménye. Bár a thymusnak meghatározó szerepe van a T-sejt-készlet kialakításában, az egészséges szervezetre jellemző T-sejt-mennyiség és -összetétel kialakításában a T-sejtek perifériás homeosztatisztikus osztódása és esetleg extrathymicus T-sejt-képző helyek aktivitása is fontos szerepet játszhat. A T-sejt-képzésnek a szervezet védekezésében megnyilvánuló nyilvánvaló immunológiai jelentősége mellett az utóbbi időben egyre nagyobb figyelem irányul ezen sejtek bizonyos alcsoportjainak szöveti regenerációs folyamatokban játszott szerepének megismerésére.

## A thymus- és T-sejt-fejlődés főbb eseményei és szabályzói

A thymus (a nyirokszövetek közül egyedülként) endodermális eredetű hámszövet alapváz köré épül, aminek alapvető jelentősége van a T-sejt-érés fenntartásában. A thymus komplex embrionális fejlődéstani események részeként mindhárom csíralemez származékát tartalmazza. A 3-4. garattasak endodermális hámelemei a HOXA3 és paralógjai által megszabott szegmentumokban a megfelelő thymushám-specifikációt követően a FoxN1 irányításával proliferálnak, amiből kialakuló előtelep antero-posterior pozicionálását a Hex transzkripció faktor irányítja. A neurectodermális dúclécből a thymus perivascularis kötőszöveti elemei alakulnak ki, míg a splanchnicus oldallemez-mesodermából fejlődő aorto-gonad mesonephros (AGM) terület szolgáltatja a megtelepedő lymphoid sejtek előalakjait képző haemopoeticus őssejteket. A thymusnak a garat szintjéről a mellkasba való sülyyedését a carotis által termelt TGF- $\beta$ /BMP ligandok irányítják.

A thymus alapvázát alkotó hámréticulum differenciálódása jelenlegi elképzelések szerint egy kettős (kérgi és velőállományi hámszövet) differenciációs potenciállal rendelkező közös embrionális sejtcsoportból indul ki, amelynek szaporodását az egyéb regionális hámelemekről való elkülönült specifiká-

ciót követően a FoxN1 transzkripció faktor segíti elő. A FoxN1+ progenitorok különböző irányban (kérgi vagy velőállományi) érett leszármazottait az MHC II antigén különböző kifejeződése, eltérő citokeratinmintázata, valamint más, T-sejt-érést elősegítő faktorok termelése (pl. corticalis hámszövet esetében IL-7-szekréció, illetve delta-ligand képzés a Notch-receptor számára, a medullaris hámszövet esetén CD40 és CD80, valamint CCL21 kemokin termelés, eltérő sejt-felszíni adhéziós molekulák stb.) alapján különböztethetjük meg. A két hámszövetalcsoport elkülönülésében a RelB részvételével bekövetkező nem kanonikus NF- $\kappa$ B szignalizáció fontos szerepet játszik, aminek a kiváltásért felelős ligand életkortól függően eltérhet. Így embrióban a RANKL, felnőttben a CD40L játszik fontos szerepet, az LT $\alpha\beta$ 2 jelentősége vitatott. Ezek alapján a thymusban az éretlen T-sejt-prekurzorok fejlődését jelentős mértékben a perifériás nyirokszöveti hatásokkal analóg túlélési (IL-7) és aktivációs szignálok (CD40, CD80 felismerés) és a TNF/LT család tagjainak részvételével kialakult nyirokszöveti alapszerkezet szabályozzák.

A T-sejt-érés többszörös „döntési” esemény, érési folyamat és szelekciós lépés során zajlik, amiben elsődleges a közös lymphoid progenitorok T-sejt-irányú elköteleződése. Ebben a folyamatban elsőként a c-kit<sup>+</sup>/CD44<sup>+</sup>/Flt-3<sup>+</sup> fenotípusú praethymicus progenitorok a thymus mikrokörnyezetben kifejeződő Notch-ligandok hatására a TCF1 és GATA-3 transzkripció faktorok irányításával a CD4/CD8 kettős negatív (DN) alcsoporton belül c-kit<sup>+</sup>/CD44<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>/IL-7R<sup>+</sup> fenotípusú DN2a T-sejt-prekurzorral alakulnak. A Notch-ligand tartós hatására és a Bcl11B részvételével a non-T (elsősorban B, granulocita, makrofág és ILC2 [2-es típusú veleszületett lymphoid sejt]) irányú haemopoeticus differenciációs útvonal lezárul, a DN2a állapotban bekövetkezik az irreverzibilis T-sejt-elköteleződés.

A DN2b (c-kit<sup>-</sup>/CD44<sup>-</sup>/CD25<sup>+</sup>/IL-7R<sup>+</sup>) stádiumban elkezdődik a TcR $\beta$ , TcR $\delta$  és TcR $\gamma$  átrendeződése, és kifejeződik a CD3 $\epsilon$ , amit a pre-TcR-szignalizáció és  $\beta$ -szelekció követ. Ezek eredményeként kialakulnak a CD44<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>/CD3 $\epsilon$ <sup>+</sup> fenotípusú DN3a majd CD44<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>/CD3 $\epsilon$ <sup>+</sup>/preTcR<sup>+</sup> fenotípusú DN3b- és DN4-sejtek. A TcR $\alpha$  átrendeződésével egyidejűleg a T-sejt-előalakok kettős pozitív (DP-CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>) thymocyttákká érnek, és a kérgi hámszövetek által fenntartott pozitív szelekcióban vesznek részt, majd CD4<sup>+</sup> vagy CD8<sup>+</sup> T-sejttekké alakulnak, amelyek körében a medullaris hámszövet és dendritikus

sejtek részvételével zajló negatív szelekció alakítja ki a végleges T-sejt-készletet [1].

A két elsődleges hámalcsoport sejtjei a thymusban a thymocyttal többféle jellegzetes multicelluláris funkcionális egységet alakítanak ki, melyek fontos hatást gyakorolnak a T-sejt-érésre. A thymus kérgi dajkasejtek (cTNC) nagyszámú thymocytá körbezárásával kiterjedt caveolarendszerükön és az LFA-1/ICAM-1 interakción, valamint IL-7-termelésükön keresztül biztosítják a megfelelő trofikus hatásokat a T-sejt-előalakok túléléséhez és a pozitív szelekcióhoz, míg a velőállományi dajkasejtek (mTNC) egyrészt részt vesznek a negatív szelekcióban, másrészt egy csatornarendszer (conduit) létrehozásával a velőállományon belüli vándorlást segítik elő. A kéreg-velő határállomány (CMJ) az érett T-sejtek kilépésének helye, amit a jelenlegi elképzelések szerint az itt elhelyezkedő kapillárisokhoz kapcsolódó pericyták szfingozin-1-foszfát-termelése irányít (S1P), a nyirokcsomó lymphaticus endothelsejtjeihez hasonló módon. A velőállományban elhelyezkedő, klasszikus szövettani leírásokból ismert Hassall-testek az IL-7 és TSLP termelésével a thymocytták és medullaris dendritikus sejtek kapcsolódását erősítik, amiben a CD80, CD86 és MHC II antigén fokozott expressziója révén a természetes regulátor T-sejtek ( $T_{REG}$ ) differenciálódását támogatják.

## Extrathymicus T-sejtek

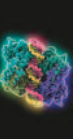
Régóta ismert, hogy a FoxN1-mutáció következtében kialakuló nude egérben a thymus teljes hiánya esetében, illetve súlyos thymusdefektussal született gyerekekben is kimutathatók T-sejtek, ami a thymus mellett meglévő egyéb T-sejtképző helyre utal. A thymus szöveti összetételének megfelelően a legvalószínűbb lehetőségként a béltraktus és a hozzá kapcsolódó egyéb szövetek (pl. máj) merültek fel, amit feltehetőleg az életkor is befolyásol [2]. Humán embrióban a bél és máj tartalmazhat CD8-pozitív T-sejteket, ugyanakkor születést követően a tonsilla palatina és tonsilla pharyngea területén lehet in situ RAG-aktivitást és TcR gén átrendeződést kimutatni, ami érdekes párhuzamot vet fel a thymus eredeti endodermális szöveti előtelepével való összevetésben [3]. Egérben a bél thymopoeticus szerepe nem valószínű, ugyanakkor érdekes módon különböző Wnt családtagok és az Oncostatin M megfelelő mennyisége esetén a bélfordorban elhelyezkedő (endodermális hámot nem tartalmazó) nyirokcsomó képes TcR átrendeződést mutató T-sejt-előalakok fenntartására [4].

Az extrathymicus helyeken képzett T-sejtek nagy arányban TcR $\gamma\delta$  összetételt mutatnak, CD4/CD8 kettős negatívak, illetve CD8  $\alpha\alpha$  homodimert hordoznak. TcR-specifitásuk révén gyakran sajátreaktív oligoklónok, amelyek felszínén gyakran megfigyelhető az IL-2R $\beta$  konstitutív kifejeződése.

## Perifériás T-sejt-homeosztázis

Figyelembe véve a feltételezhető élettartam hosszát és a thymus pubertás vége felé bekövetkező zsíros degenerációjának időpontját, fontos és teljességében nem megválaszolt probléma a T-sejtek folyamatos fenntartása a thymus visszafejlődése után. A jelenlegi elképzelések szerint a T-sejtmennyiség viszonylagos állandóságát a primer nyirokszövetek (reziduális thymus, illetve extrathymicus helyek) mellett a T-sejtek antigéningertől függetlenül bekövetkező korlátozott mértékű osztódása biztosítja, amit homeosztatikus expanzióknak nevezünk, és az időközben elvesztett T-sejtek pótlását szolgálja. Az egyes szövetek (bél, lép, tüdő, nyirokcsomók) eltérő állapotú és összetételű T-sejt-készletet tartalmaznak, ami az életkor folyamán nagymértékben változik mennyiségében, aktivációs és naiv/memória összetételében [5, 6]. Nyilvánvaló jelentősége ellenére a folyamat pontos részletei (helyszínük, lokális szabályozásuk, esetleges patológiai jelentőségük) egyelőre nagy részben ismeretlen, amik pontos megismerését az in vivo kísérletekben leggyakrabban alkalmazott egér és humán immunrendszer közötti eltérések is hátráltatják. Így egérben a thymus szinte teljes eltűnése ellenére is kimutatható folyamatos de novo thymicus T-sejtképzés, míg emberben a homeosztatikus expanzió a messze meghatározó jelentőségű folyamat a naiv T-sejtképzésben. A homeosztatikus expanzió fenntartásában mind a klasszikus nyirokszövetek, mind az egyelőre kevésbé ismert egyéb (pl. tüdőnyálkahártya stb). szövetek is részt vehetnek. Különböző radioizotópos technikákkal, illetve a T-sejt receptor gén VDJ/VJ átrendeződése során képződő kimetszési hurkokkal (Trec) meghatározható bizonyos T-sejt-alcsoportok élettartama, de ezáltal nem jutunk információhoz a képződés/megújulás/expanzió helyszínéről.

A T-sejtek homeosztatikus fenntartásában legtöbb adatot az egérnyirokcsomón végzett kísérletek szolgáltatják. Itt a T-sejt-zónában elhelyezkedő fibroblast reticulumsejtek (FRC) meghatározó szerepet töltenek be, és számos ponton befolyásolják a T-sejtek túlélését és expanzióját. Így az FRC által kifejezett gp38 glikoprotein a CLEC-2 ligand felismerésével részt vesz a magas endothelű venulák (HEV) és nyirokérli-gand tónusszabályozásában és S1P termelésében, ami a T-sejt véreren keresztüli bejutását és a nyirokkapillárisokon keresztüli kijutását irányítja. Ugyanezen mechanizmus befolyásolja az afferens nyirokutakon keresztül bejutó dendritikus sejtek belépését és nyirokszöveti perzisztenciáját is. Az FRC sejtek szintén fontos szerepet töltenek be a naiv és memória T-sejtek számára túlélési faktorként működő IL-7 és IL-15 termelésében, valamint perifériás toleranciát indukálhatnak szövetspecifikus antigénexpressziós aktivitásukon keresztül. Ezáltal a CD8 T-sejtek esetében deléciós mechanizmussal, CD4 sejtek esetében hiporeszponzív állapot kiváltással idézhetnek elő toleranciát. Emellett egy negatív visszacsatolási folyamatban az IFN- $\gamma$  és TNF $\alpha$  által indukált NO-termelésen



keresztül az FRC-k korlátozhatják az aktivált T-sejtek expanszióját. A T-sejtek nyirokszöveten belüli megoszlásában az FRC sejtek a thymushoz hasonló, lamininból, kollagénből és tenascin C-ből felépülő conduit rendszer kialakítása révén vesznek részt kis molekulású kemotaktikus faktorok (CCL19 és CCL21) eljuttatásában és elhelyezésében [7].

Az FRC mellett a nyirokcsomókban a lymphaticus endothelsejtek (LEC) is fontos szerepet játszanak a T-sejt-megoszlásban és -túlélésben. Így CCL21 és más kemokinek termelésével a T-sejtek bejutásában, IL-7-termelésük révén a T-sejtek túlélésben vesznek részt. PAMP-szignálok makrofág, illetve dendritikus sejtek általi felismerését követően ezen sejtek által termelt VEGF LEC-proliferációt vált ki. Az utóbbi időben leírt veleszületett lymphoid sejtek (ILC) közül a ROR- $\gamma$ t-függő ILC3 az FRC-hálózat rekonstrukciójának elősegítésén keresztül fokozza a T-sejt-túlélést, illetve az OX30L termelésén keresztül közvetlenül is elősegíti memória T-sejtek túlélését [8].

## T-sejtek szerepe nem immunológiai folyamatokban: neurogen és miogen regeneráció

A T-sejtek immunválaszt szabályozó és effektor működése mellett egyre nagyobb teret kap a szöveti regeneráció aktíválásában és befolyásolásában betöltött szerepük vizsgálata. Legjelentősebb előrelépés a neuralis sérülések utáni regenerációban és vázizom-regenerációban (traumás és öregedéshez kapcsolt) betöltött szerepével kapcsolatban történt.

Újabb vizsgálatok cerebrális ischaemia során jelentékeny T<sub>REG</sub>-sejt-aktivációt mutattak ki, és ezen sejtek depléciója az agyi infarktus és az azt követő gyulladás kiterjedésének növekedését okozta. Emellett a CD25<sup>+</sup> T-sejtek eliminálása a sérülést követő regeneráció és a subventricularis (SVZ) zóna IL-10-függő regenerációjának gátlásához is vezetett, amit T<sub>REG</sub>-sejtek infúziója helyreállított [9].

A T-sejteknek a vázizomsérülést követő, illetve az öregedés során csökkent mértékű regenerációjára több megfigyelés is utalt. Izomrost-sérülést követően átmeneti CD8<sup>+</sup> T-sejt-bevándorlást követően szatellitasejtek (izomszövet-specifikus őssejt-típus) aktiválódása, majd MCP-1 által irányított makrofágbevándorlás és M2 típusú polarizációja zajlik. Kombinált RAG<sup>-/-</sup>/citokin  $\gamma$ -lánc<sup>-/-</sup> (T/B/NK/ILC-hiány) esetén az izomrost-regeneráció károsodott. A neuralis regenerációhoz hasonlóan a (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, FoxP3<sup>+</sup>, IL-10<sup>+</sup> markerekkel definiált) T<sub>REG</sub>-sejtek izomban is hasonló szupportív szerepet tölthetnek be, ugyanakkor hatásuk többirányú. Így egyrészt elősegítik a szatellitasejtek aktivációját és expanszióját, ugyanakkor gátolják azok miogen differenciálódását, amiben az IL-4 citokinnek mint a myoblastfúzió egyik mediátorának is hatása lehet [10].

A T<sub>REG</sub>-sejteknek az öregedéshez kapcsolódó természetes izomregeneráció-csökkenés lefolyásában is szerepe lehet,

amiben a befogadó szövet T-sejtekre kifejtett „imprinting” hatása is nyomon követhető. Így transzkriptomprofilja alapján az izom (myoT<sub>REG</sub>) csoport jelentős eltéréseket mutat a referenciaként használt lép T<sub>REG</sub> jellemzőitől, amiben fontos szerepe lehet a helyi fibroadipogen (esetleg mesenchymalis őssejtnak [MSC] megfelelő entitás) sejtek IL-33-termelésének. Ezen citokin időskori csökkenése összefüggést mutat a myoT<sub>REG</sub>-sejtek funkciócsökkenésével, amit külső IL-33 korrigálni tudott, ugyanakkor IL-33 hiánya gátolta az izomsérülés utáni myoT<sub>REG</sub>-felhalmozódást. Az IL-33 jelenléte és jelentősége ugyanakkor felveti más IL-33-érzékeny sejtek (így pl. a GATA-3-függő és IL-33R<sup>+</sup> ILC2) esetleges szerepét is [11].

## IRODALOM

- [1] Yui MA, Rothenberg EV: Developmental gene networks: a triathlon on the course to T cell identity. *Nat Rev Immunol* 2014; 8: 529-45.
- [2] Fusco A, Panico L, Gorrese M, et al: Molecular evidence for a thymus-independent partial T cell development in a FOXN1<sup>-/-</sup> athymic human fetus. *PLoS One* 2013; 8(12): e81786.
- [3] McClory S, Hughes T, Freud AG, et al: Evidence for a stepwise program of extrathymic T cell development within the human tonsil. *J Clin Invest* 2012; 122: 1403-15.
- [4] Terra R, Louis I, Le Blanc R, et al: T-cell generation by lymph node resident progenitor cells. *Blood* 2005; 106: 193-200.
- [5] Thome JJ, Farber DL: Emerging concepts in tissue-resident T cells: lessons from humans. *Trends Immunol* 2015; 36: 428-35.
- [6] Thome JJ, Bickham KL, Ohmura Y, et al: Early-life compartmentalization of human T cell differentiation and regulatory function in mucosal and lymphoid tissues. *Nat Med* 2016; 22: 72-7.
- [7] Brown FD, Turley SJ: Fibroblastic reticular cells: organization and regulation of the T lymphocyte life cycle. *J Immunol* 2015; 194: 1389-94.
- [8] von Burg N, Turchinovich G, Finke D: Maintenance of Immune Homeostasis through ILC/T Cell Interactions. *Front Immunol* 2015; 6: 416. doi:10.3389/fimmu.2015.00416
- [9] Wang J, Xie L, Yang C, et al: Activated regulatory T cell regulates neural stem cell proliferation in the subventricular zone of normal and ischemic mouse brain through interleukin 10. *Front Cell Neurosci* 2015; 9: 361. doi: 10.3389/fncel.2015.00361
- [10] Burzyn D, Kuswanto W, Kolodin D, et al: A special population of regulatory T cells potentiates muscle repair. *Cell* 2013; 155: 1282-95.
- [11] Kuswanto W, Burzyn D, Panduro M, et al: Poor Repair of Skeletal Muscle in Aging Mice Reflects a Defect in Local, Interleukin-33-Dependent Accumulation of Regulatory T Cells. *Immunity* 2016; 44: 355-67.

(Dr. Balogh Péter, Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet, 7634 Pécs, Szigeti út 12., e-mail: balogh.peter@pte.hu)

# T helper sejtek (Th) szerepe az immunválaszban és az interleukin-17 mint új terápiás célpont

MANGEL KÁROLY ZSOLT<sup>1</sup>, NAGY GYÖRGY<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup>Budai Irgalmasrendi Kórház Reumatológiai Centrum, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, III. Belgyógyászati Klinika, Reumatológiai és Fizioterápiás Tanszéki Csoport

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

## Bevezetés

A T helper sejtek (Th) irányító szerepet játszanak a lymphocyták differenciálódásában, így a humorális és a celluláris immunválasz kialakításában egyaránt. Ebben a közleményben a különböző Th-sejtek és azok funkciói kerülnek bemutatásra. Kiemelten foglalkoztunk a Th17-sejtekkel és az általuk termelt citokinek közül az interleukin-17-tel (IL-17) mint új terápiás célponttal.

Egészséges szervezetben a Th-sejtek aránya kiegyensúlyozott. Az immunválasz kialakulása során fontos szerepet játszanak a veleszületett immunrendszerhez tartozó sejtek által termelt citokinek. Ezek hatására tolódik el a Th-sejtek egyensúlya a megfelelő irányba: vírusok és intracelluláris baktériumok ellen kialakult immunválasz során a Th1-sejtek, az extracelluláris baktériumok ellen kialakult immunválasz során a Th17-sejtek, míg a paraziták ellen a Th2-sejtek kerülnek többségbe. Az allograft elleni immunválaszban a Th1-sejtek, allergiában a Th2- és Th17-sejtek, gyulladásal járó autoimmun betegségekből a Th1- és Th17-sejtek, míg terhesség során a Th2-sejtek szerepe meghatározó.

A Th-sejtek aktivációja abban a szöveti környezetben történik, ahol a T-sejt-stimuláció elkezdődött. A Th1-, Th2- és Th17-sejtek esetében a nyirokcsomókba történő vándorlást a CCR-7 kemokinreceptor kifejeződése teszi lehetővé. Itt az antigénprezentáló sejtekkel kapcsolatot teremtve ismerik fel a fő hisztokompatibilitási komplexeket (MHC), aminek következtében elindul a T-sejt-aktiváció. A Th-sejtek felszínén több adhéziós molekula fejeződik ki, mint a naiv T-sejteken, így az antigénprezentáló sejt (APC) – T-sejt kölcsönhatás is erősebb, ami az aktivációhoz szükséges időt is nagymértékben lerövidíti. A Th1-sejtek a dendritikus sejtek, a Th2-sejtek a B-lymphocyták, a Th17-sejtek a makrofágok által bemutatott MHC-komplexeket ismerik fel leginkább. A Th-sejtek egyéb MHC II molekulákat kifejező sejt típusok: keratinocyták, gliasejtek, endothelsejtek által is aktiválódhatnak. A Th-sejtek által termelt citokinek kölcsönösen hatnak egymás differenciálódására (1. ábra).

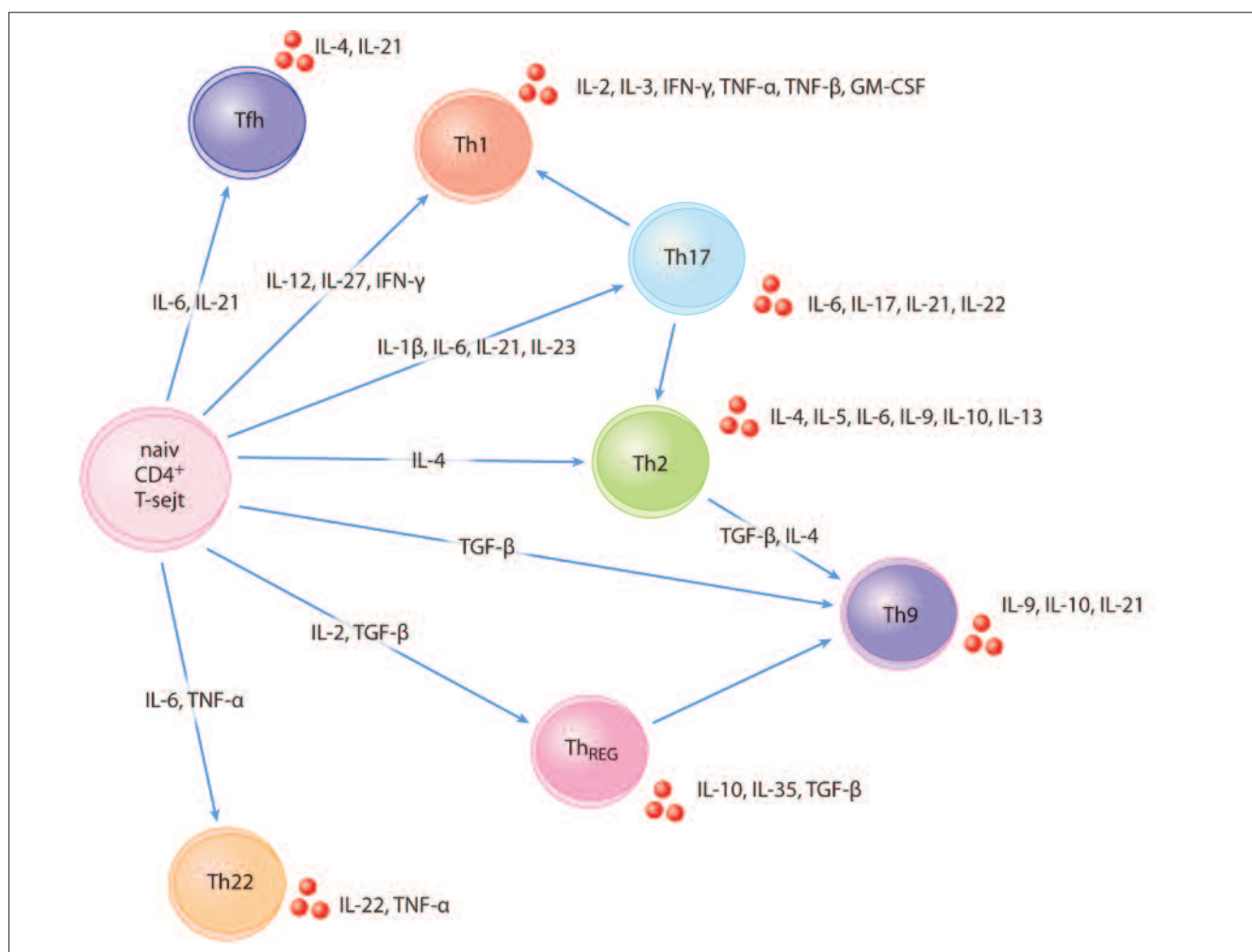
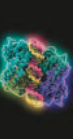
## Th1-sejtek

A Th1-sejtek differenciációjában az aktivált dendritikus sejtek (DC) által termelt citokinek (IL-12 és IL-27), valamint a természetes ölősejtek (NK-sejtek) által termelt interferon-gamma (INF- $\gamma$ ) és az aktív szignáltranszducer és transzkripció aktivátor 4 (STAT4) transzkripció faktor játszik szerepet. A Th1-sejteket a T-bet transzkripció faktor és a CCR1, CCR5, CXCR3 kemokinreceptor expressziója jellemzi. Ezek a kemokinreceptorok a sejteknek a gyulladás helyére történő vándorlását segítik. Elsősorban IL-2-t, IL-3-at, INF- $\gamma$ -t, IL-12-t, limfotoxint (LT) és tumornekrózis faktor-alfát (TNF- $\alpha$ ), granulocytamakrofág kolóniastimuláló faktort (GM-CSF) termelnek. A Th1-sejtek az intracelluláris kórokozók (intracelluláris baktériumok, vírusok) elleni immunválaszban vesznek részt. Fő funkciójuk a gyulladást keltő citokinek termelése, a dendritikus sejtek aktiválása és a makrofágok effektorfunkcióinak segítése. A Th1-sejtek által termelt citokinek:

- INF- $\gamma$ : makrofágok aktivációja, a felszabaduló reaktív oxigénradikálok (ROI) az intracelluláris baktériumokat elpusztítják; erős antivirális hatással rendelkezik; a citotoxikus T-sejtek differenciálódását segíti,
- INF- $\gamma$  és TNF- $\beta$ : fokozza a makrofágok fagocitaaktivitását,
- IL-2: fokozza a makrofágok oxigénradikál-termelését; elősegíti a B- és T-lymphocyták osztódását,
- TNF- $\beta$  / LT- $\alpha$  és a FasL hatására a fertőzött makrofágok apoptotizálnak,
- TNF- $\alpha$  és TNF- $\beta$  / LT- $\alpha$  hatására az endothelsejtek aktiválódnak, ami fokozza a makrofágok és a dendritikus sejtek migrációját,
- IL-3 és a GM-CSF: a csontvelőben fokozódik a makrofágok és a dendritikus sejtek differenciálódása.

## Th2-sejtek

A STAT6 transzkripció faktor és az NK-sejtek által termelt IL-4 elengedhetetlen a Th2-sejtek differenciációjában. A Th1-sejtek által termelt IL-12 és az INF- $\gamma$  gátolja a sejtek kialakulását. A Th2-által termelt IL-4 autokrin módon fokozza a



1. ábra.

A Th-sejtek differenciálódása

sejtek Th2-irányú differenciálódását. A Th2-sejtekre a GATA 3 transzkripció faktor és a CCR3, CCR4 és CXCR-4 kemokinreceptor expressziója jellemző. Ezek a receptorok a bőr vagy a légúti nyálkahártya felé történő vándorlást segítik. A korábban említett IL-4 mellett IL-5-öt, IL-6-ot, IL-9-et, IL-10-et és IL-13-at termelnek.

A Th1- és Th2-sejtek aránya egészséges emberben egyensúlyban van. Terhesség, allergia, paraziták fertőzés esetén tolódik el az egyensúly a Th2-sejtek javára. A Th2-sejteknek közvetlenül a fonálférgek, galandférgek és mótelyek elleni immunválaszban van szerepe. Ellentétben a baktériumokkal, vírusokkal, gombákkal és protozoonokkal, a legtöbb bélféreg nem képes a fogadó szervezetben szaporodni. A bélférgek többsejtűek, 1 mm-től akár 1 méteresek is lehetnek, így méretükből adódóan a fagociták nem képesek bekebelezni őket. Éppen ezért különböző mechanizmusok alakultak ki ellenük a gazdaszervezetben. Sok ilyen fertőzés megszűnik a gyors immunválasz eredményeként, bár gyakran a szervezet nem képes az egész féregpopulációt elpusztítani, ami krónikus betegséghez vezet. Ilyen körülmények között a parazita hosszú ideig perzisztál, és kompetitív módon gátolja a tápanyagok

felszívódását. A Th2-sejtek által szabályozott féregellenes válasz fő funkciója a gazdaszervezet szöveti károsodásának csökkentése. Az IL-13 fokozza a kehelysejtek nyáktermelését, növeli a nyálkahártya simaizomsejtjeinek kontraktilitását, fokozza a nyálkahártya hámsejtjeinek képződését. Ezek a folyamatok segítik megakadályozni a férgek kolonizációját a bélrendszerben. A Th2-sejtek által termelt citokinek:

- IL-3, IL-4, IL-10: a hízósejtek aktivációját és differenciálódását segítik,
- IL-5: az eozinofil granulocyták osztódását segítik,
- IL-4, IL-10, IL-13: a makrofágok aktivációjának szabályozásában, a gyulladás csökkentésében van szerepük,
- IL-10: gátolja a makrofágok MHC II expresszióját.

## Th17-sejtek

A Th17-sejtek a bélcsatorna lamina propria rétegében találhatók a legnagyobb számban. A helyi gyulladásos folyamatokat erősítik fel. A Th17-sejtek kialakulása 3 szakaszra bontható

tó: differenciáció, osztódás és stabilizáció. CD161<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> T-sejt-előalakokból IL-1 $\beta$ , IL-6 és IL-23 hatására alakulnak ki. A differenciációt az IL-21 segíti és az IL-23 stabilizálja. A Th1- és Th2-sejtek kialakulását segítő citokinek (IL-4, IL-27) és az általuk termelt citokinek a Th17 differenciálódását gátolják. A Th17 T-sejtekre a ROR $\gamma$  transzkripciósfaktor, a CCR6 kemokinreceptor és az IL-23 citokinreceptor expressziója jellemző. Megfelelő citokinek jelenlétében Th1- vagy Th2-sejteké alakulhatnak át. A Th17 T-sejtek IL-6-ot, IL-17-et (IL17A-F), IL-21-et és IL-22-t termelnek. Autoimmun gyulladásos folyamatokban effektorsejteként vesznek részt, illetve az extracelluláris baktériumok és gombák elleni immunvédekezés fontos szereplői: a dendritikus sejtek ismerik fel az extracelluláris baktériumok által termelt flagellint vagy a gombák által termelt  $\beta$ -glükánt. A dendritikus sejtek IL-23-at termelnek, aminek hatására fokozódik a Th17-sejtek képződése. A Th17-sejtek által termelt IL-17 fokozza a neutrofil granulocyták kialakulását és a gyulladás helyére vonzza őket: IL-17-receptorok különböző sejteken is expresszálódnak, mint például fibroblastokon, keratinocytákon. Ezek a sejtek különböző citokineket, többek között IL-6-ot expresszálnak, ami egyrészt felerősíti a Th-17-sejtek által közvetített immunválaszt, másrészt fokozza a granulocytá kolóniastimuláló faktor (G-CSF) képződését, így tovább növelve a neutrofil granulocyták képződését a csontvelőben. Az IL-17 stimulálja a CXCL8 és CXCL2 kemokinek termelődését, amelyek receptorai egyedül a neutrofil granulocytákon találhatók meg. A Th17-sejtek által expresszált IL-22 az epithelialis sejtek által termelt antibakteriális peptidek ( $\beta$ -defenzin, C típusú lektin) elválasztását fokozza, ami közvetlenül baktériumölő hatású.

Ugyanakkor a Th17-sejtek jelenléte és az IL-17 citokinek túltermelése a psoriasis és a rheumatoid arthritis (RA) patogenezisében is fontos. A psoriasis esetén a keratinocyták stimulált állapotba kerülnek: TNF- $\alpha$ -t, IL-1 $\beta$ -t, IL-6-ot termelnek. A citokinek hatására aktiválódott dendritikus sejtek IL-23-at termelnek, ami a Th17-sejtek differenciálódását eredményezi. A Th17-sejtek által termelt IL-17, IL-21 és IL-22 a keratinocyták és az endothelsejtek aktivációját idézi elő. Végül egy önfenntartó gyulladásos folyamat alakul ki a bőrben, aminek klinikai megjelenése a pikkelysömörre jellemző plakk lesz.

Rheumatoid arthritisben a fibroblastok szuperantigéneket mutatnak be a naiv T-sejteknek, ami végül a Th17-sejtek kialakulásához vezet. A porcok károsodását a chondrocyták proteoglikán- és kollagéntermelésének gátlása és az extracelluláris mátrix lebomlása okozza. Ezekben a folyamatokban az IL-17 fontos szerepet tölt be a synoviocyták mátrix metalloproteináz (MMP) és kollagenáz-, illetve a chondrocyták prostaglandin-E2- (PGE2) és nitrogén-monoxid- (NO) termelésének serkentésével. A csontok lebontását az osteoclastok végzik. Differenciálódásukhoz az osteoclastprekurzorok felszínén található RANK receptor és a mesenchymalis sejteken (osteoblastok, CD4<sup>+</sup> T-lymphocyták) expresszálódó RANK ligand kapcsolódására van szükség. Az IL-17 a RANK ligand ex-

pressziójának fokozásával közvetett módon fokozza a csontok lebontását.

Amint az előzőekből kiderült, az IL-17-nek számos immunmediált betegségben van szerepe: rheumatoid arthritis, Crohn-betegség, sclerosis multiplex, autoimmun encephalomyelitis, psoriasis. A Th17-sejtek 6 féle IL-17-et (IL17A-F) expresszálnak. Más sejtek is képesek az IL-17A termelésére, mint például T<sub>REG</sub>-sejtek, NK-sejtek, hízósejtek és neutrofil granulocyták. Az IL-17A és az IL-17F ugyanahhoz a receptorhoz kötődik, ugyanakkor az IL-17A hatása a génszabályozásra legalább 10-szer erősebb. Az IL-17B, IL-17C és az IL-17D funkciója még kevésbé ismert. Az IL-17E (IL-25) gátolja a Th17-sejtek fejlődését, és elősegíti a Th2-sejtek kialakulását.

Az IL-17A fokozza a neutrofil kemoattraktáns kemokinek és az antimikrobiális peptidek expresszióját, ezzel is fenntartva a krónikus gyulladást. Ennek eredményeként került a kutatások előterébe a Th17-sejt és az általa termelt IL-17.

Számos biológiai terápiás szert hoztak létre, aminek az IL-17 az elsődleges célpontja:

## Secukinumab

Egy teljesen humán monoklonális IL-17A-ellenes antitest. Szelektíven gátolja az IL-17A kötődését az osteoblastok, endothelsejtek, chondrocyták, keratinocyták és synoviocyták felszínén található IL-17-receptorhoz. Felezési ideje 22–31 nap. Európában jelenleg az arthritis psoriatica (PsA), spondylitis ankylopoetica (SPA) és a közepesen súlyos – súlyos plakkos psoriasis kezelésére van törzskönyveztve. Subcutan formában kerül felhasználásra.

## Ixekizumab

Egy humanizált IgG4 monoklonális antitest, ami neutralizálja az IL-17A-t, ezzel megakadályozva az IL-17-receptorhoz való kötődést. Európában 2016 tavaszán történt meg a törzskönyvezése plakkos psoriasis kezelésére. Felezési ideje 13 nap. Subcutan formában kerül felhasználásra.

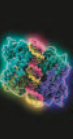
## Brodalumab

Egy teljesen humán IL-17-receptor elleni (anti-IL-17RA) monoklonális antitest. Az IL-17RA, 17A/F, 17C és a 17E (IL-25) aktivitását gátolja. Subcutan formában kerül felhasználásra. Az USA-ban 2017 februárjában törzskönyvezték közepesen súlyos – súlyos plakkos psoriasis kezelésére.

## Perakizumab

IL-17A-ellenes antitest. Jelenleg rheumatoid arthritisben folyik fázis I-es vizsgálat.

Számos vizsgálat alátámasztja, hogy a psoriasison kívül még sok más immunmediált kórképben is fontos szerepe



lehet a későbbiekben az IL-17-gátló szereknek: alopecia areata, pyoderma gangraenosum, SLE, kevert kötőszöveti betegség, atópiás dermatitis, krónikus periodontitis.

## Th9-sejtek

A naiv CD4<sup>+</sup> T-sejtek Pu.1 és IRF4 transzkripció faktor és IL-4, valamint TGF- $\beta$  jelenlétében differenciálódnak Th9-sejtekké. A Th9-sejtek IL-9-et, IL-10-et, IL-21-et, CCL17-et és CCL12-t termelnek. Allergiában, autoimmun betegségeken, gyulladásos bélbetegségeken, tumorelles immunitásban és különböző kórokozók okozta fertőzésekben van szerepük. Az allergiás légúti betegségeken egyaránt megemelkedik a Th2-sejtek által termelt IL-4, IL-5 és IL-13 és a Th9-sejtek által termelt IL-9, IL-10 és IL-21 citokinek szintje. Az IL-9 fokozza a gyulladásos sejtek infiltrációját és aktivációját a légzőtraktusban. Krónikus gyulladás kialakulásakor TGF- $\beta$  és IL-4 jelenlétében a Th2-sejtek Th9-sejtekké differenciálódnak, amik elősegítik a betegség progresszióját. A Th9-sejtek által termelt IL-9 elősegíti a gyulladásos bélbetegségek progresszióját, különösen colitis ulcerosában. A súlyos colitis ulcerosás betegekben emelkedett volt az IL-9 citokin szintje a kontroll betegekhez képest. IL-9-hiányos egerekben jelentősen csökkent a colitis aktivitása, ami jól mutatja a citokin szerepét ebben a betegségben. Szisztémás lupus erythematosusban (SLE) és szisztémás sclerosisban (SSc) szenvedő kezeletlen betegekben is emelkedett IL-9-szintet találtak. A megkezdett kezelések után pár héttel a citokin szintje csökkent. A Th9-sejtek által szekretált IL-21 stimulálja az IFN- $\gamma$ -termelést, ami az NK-sejtek és a CD8<sup>+</sup> T-sejtek aktivitását fokozza, így segítve a tumor elleni védekezést. A T<sub>REG</sub>-sejtek képesek továbbá Th9-sejtekké differenciálódni, így közvetett módon vesznek részt az immunválaszban. Egérmodellben kimutatták a Th9 és az IL-9 tumor elleni hatását melanoma és tüdőadenocarcinoma esetén. Ugyanakkor lymphomás egerek esetén az IL-9 fokozta a tumorsejtek proliferációját és gátolta apoptózisukat.

## Th22-sejtek

A Th22 T-sejtek az epidermalis immunításban, autoimmun betegségeken, hepatitisben, pancreatitisben, rheumatoid arthritisben játszanak szerepet. A naiv CD4<sup>+</sup> T-sejtekből IL-6 és TNF- $\alpha$  hatására alakulnak ki. A TGF- $\beta$  gátolja differenciálódásukat. Jellemző citokinjük az IL-22 és a TNF- $\alpha$ . A Th22-sejtek CCR4, CCR6 és CCR10 kemokinreceptorokat expresszálhatnak. Az IL-22 expressziója psoriasis esetén magasabb a bőrben és a perifériás vérben az egészségesekhez képest. A kezelések után jelentősen csökkent a szintje. Ez is bizonyítja a Th22-sejtek szerepét a psoriasis patogenezisében. HIV-fertőzés esetén a Th22-sejtek és más IL-22-termelő sejtek száma is drámaian csökken. Ugyanakkor az antivirális terápia után megfigyelhető a Th22-sejtek számának növekedése.

Crohn-betegségben is megfigyelték a Th22-sejtek és az általuk termelt IL-22 felszaporodását, ami összefüggést mutat a betegség súlyosságával. Szisztémás sclerosisban a bőrbe jutó Th22-sejtek fibroblast növekedési faktorokat és fibrosisasszociált kemokineket termelnek. Így ezek a sejtek lehetnek felelősek a fibrosis kialakulásáért, ami a bőrt és a belső szerveket is érintheti. SLE-ben szenvedő betegeknél megfigyelték az IL-22 alacsony expresszióját, de a betegség aktivitása és az IL-22 szintje között nem találtak szignifikáns különbséget. RA-ban a synoviumban és a perifériás vérben is kimutatták az IL-22-t, és összefüggést találtak a betegség aktivitása és az IL-22 szintje között. Az osteoclastok képződését segítik elő.

Különböző daganatok társulhatnak emelkedett Th22-sejtszámmal és IL-22-szinttel mint például hepatocellularis carcinoma, vastagbél-daganat, gyomorrák, valamint a kis- és nagysejtes tüdőrák.

## Follicularis T-sejtek (Tfh)

A follicularis helper T-sejtek (Tfh) és az általuk termelt IL-21 és IL-4 elengedhetetlen a B-sejtek aktiválásában és differenciálódásában, így a humorális immunításban. Az általuk expresszált CXCR5 kemokinreceptor nélkülözhetetlen migrációjukhoz a másodlagos nyirokszervekbe, ahol kapcsolatba kerülnek a B-sejtekkel. RA-ban emelkedett IL-21-szintet találtak a plazmában, ami összefüggést mutat a betegség aktivitásával. SLE-ben és Sjögren-szindrómában szenvedő betegeknél is emelkedett a Tfh-sejtek száma. Gyulladásos bélbetegségeken az IL-21 fontos közvetítője a krónikus gyulladás kialakulásának, így potenciális célpont lehet a terápiában.

## Memória T-sejtek

Az elsődleges immunválasz után életben maradt antigénspecifikus T-lymphocyták memória T-sejtekké alakulnak. Ezek között megkülönböztethetünk effektor memóriasejteket, amik a perifériás szövetekben és a lépben telepednek le, és centrális memóriasejteket, amelyek folyamatosan keringenek. A thymus fokozatos visszafejlődésével csökken a naiv T-lymphocyták száma, így kevesebb lymphocytát tartalmaz a szervezet, de a különböző specificitású memória T-sejtek biztosítják a szervezet immunológiai védelmét. A memória T-sejtek életben maradását (ami néhány hónaptól akár több év is lehet) az IL-7 és az IL-15 citokinek biztosítják. A fertőzést követően a memória T-sejtek elsősorban a fertőzés helyszínén és környezetében lévő perifériás szövetekben találhatók meg, így biztosítva az ismétlődő fertőzések elleni védelmet.

## A szabályozó T-lymphocyták (Th<sub>REG</sub>-sejtek)

A szabályozó T-lymphocyták az effektor T-sejtek funkcióit gátolják, részt vesznek a kóros autoimmun folyamatok megelő-



zésében, a gyulladásos folyamatok (aszma, gyulladásos bélbetegségek) korlátozásában. A mikroorganizmusok eltávolítását és a tumorelles immunitás hatékonyságát csökkentik.

## Természetes reguláló T-sejt (nat<sub>REG</sub>)

A thymusban a szelekciós folyamatokon túljutott érett CD4<sup>+</sup> T-sejtek 1-2%-ából természetes reguláló T-sejt alakul ki. Más T-sejtek citokintermelését és osztódását gátolják. Fenotípusának kialakulásában a forkhead borsz P3 (FoxP3) transzkripció faktor játszik szerepet. Ezek a T-sejtek IL-10-et, IL-35-öt és TGFβ-t termelnek. Granzim A és perforinszekréciójuk révén képesek az NK-sejtek és a CD8<sup>+</sup> T-sejtek elpusztítására. Képesek gátolni a dendritikus sejtek aktivációját, módosítják a monocyták és makrofágok működését.

## Indukált reguláló T-sejt (iT<sub>REG</sub>)

A periférián jönnek létre. Egyik altípusuk a FoxP3-negatív T regulatory 1 (Tr1), ezek a sejtek IL-10-et termelnek, más T-sejtek működését szabályozzák. Másik altípusuk a FoxP3<sup>+</sup> T helper sejtek (Tr2/Th3), amik TGFβ-t termelnek. A Tr1-sejtek által termelt IL-10-nek fontos szerepet tulajdonítanak a gyulladásos bélbetegségek megelőzésében. IL-10-hiányos egekben spontán bélgyulladás alakult ki, ami fiatal állatokban IL-10 pótlásával kivédhetővé vált. A Tr1- és Th3-sejtek a nat<sub>REG</sub>-sejtek hiányában is kialakulnak, ugyanakkor a nat<sub>REG</sub>-sejtek elősegítik az iT<sub>REG</sub>-sejtek differenciálódását.

## IRODALOM

- [1] Kenneth M, Casey W, Allan M, et al: Janeway's immunobiology. 9th Edition. Garland Science, New York, 2016.
- [2] Falus A, Buzás E, Holub MCs, Rajnavölgyi É: Az immunológia alapjai. 2. kiadás. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2014.
- [3] Wing K, Sakaguchi S: Regulatory T cells exert checks and balances on self tolerance and autoimmunity. Nat Immunol 2010; 11: 7-13.
- [4] Zhu J, Jankovic D, Oler AJ, et al: The transcription factor T-bet is induced by multiple pathways and prevents an endogenous Th2 cell program during Th1 cell responses. Immunity 2012; 37: 660-73.
- [5] Zhu J, Yamane H, Paul WE: Differentiation of effector CD4 T cell populations. Annu Rev Immunol 2010; 28: 445-89.
- [6] Shalom-Barak T, Quach J, Lotz M: Interleukin-17-induced gene expression in articular chondrocytes is associated with activation of mitogen-activated protein kinases and NFκB. J Biol Chem 1998; 273: 27467-27473.
- [7] Page G, Miossec P: RANK and RANKL expression as markers of dendritic cell-T cell interactions in paired samples of rheumatoid synovium and lymph nodes. Arthritis Rheum 2005; 52: 2307-2312.
- [8] Hideki U, Jacques B, Carola G: Pathophysiology of T follicular helper cells in humans and mice. Nat Immunol 2015; 16: 142-52.
- [9] Mark H, Matthew M, Matthew R: The Development and in vivo function of TH9 cells. Nat Rev Immunol 2015; 15: 295-307.
- [10] Jia L, Wu C: The biology and functions of Th22 cells. Adv Exp Med Biol 2014; 841: 209-230.

(Dr. Nagy György, Budai Irgalmasrendi Kórház Reumatológiai Centrum, 1023 Budapest, Frankel Leó út 54., e-mail: gyorgyngy@gmail.com)

## Immunológiai szótár

**D-exon** Rövid DNS-szekvencia, amely a J-exonok 5' részén található, azoktól egy intron választja el, a *nehéz lánc* harmadik *hipervariábilis régiójának* egy részét kódolja. Legalább öt D- (diverzitási) exon áll kapcsolatban a humán *μ*, *konstans régió* génnel és kettő a humán T-sejt receptor (TCR) β- és δ-lánc génlokuszokkal. Az *őssejt T-lymphocytává* való differenciálódása során egy D-exon 5' irányban az egyik J-exon mellé transzlokálódik és hozzákapcsolódik. A V-exon és a hozzá kapcsolódó Lp-exon 5' irányban a kombinált D-J-exon mellé transzlokálódik, s így folyamatos V-D-J szekvencia jön létre, amely a teljes *variábilis régió* kódolásáért felelős.

**D-faktor** A *komplementaktiválás alternatív útjának* egyik szerin-észtere. Hasítja a B-faktort, amikor az komplexet képez a C3b-vel, s C3bB-ből C3bB5 keletkezik.

**decay accelerating factor (DAF; CD55)** A *komplementrend-*

szert kontrollfehérjéje, *GPI-horgonnyal* kapcsolt membránfehérje (70 kD), amely az *SCR-szupercsaládba* tartozik, megtalálható erythrocytákon, *vérelemzéken*, *monocytákon*, *neutrofil* és egyéb granulocytákon. A DAF gátolja a konvertáz kialakulását (lásd C4) a sejtfelületen azáltal, hogy kapcsolatba lép a kötött C3b-vel vagy C4b-vel. Közölték azt is, hogy a felszínhez kötött konvertázok lebontását gyorsítja. Ez a spontán önlizist szabályozza. *Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuriában* hiányzik.

**defenzin** A defenzinek családjába kis, diszulfidhid-kötéses peptidek (29-34 aminosav) tartoznak, amelyek argininben gazdagok, ezért pozitív töltésűek. A *neutrofil leukocytákban* a granulomokhoz kapcsolt protein kb. 30%-át defenzinek alkotják és *makrofágokban* is megtalálhatók. Baktérium- és gombamembránhoz kötődve fokozzák a membránpermeabilitást, és ölik a target mikroorganizmusokat.

# Az immunterápiák mellékhatásai és kezelésük

GÁLFFY GABRIELLA

Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika, Budapest

Az immunellenőrzőpont-gátló (IO) kezelések megjelenése nagy áttörést jelentett a daganatterápiában. Először a CTLA-4-gátlók (ipilimumab, tremelimumab) jelentek meg a klinikai gyakorlatban, elsőként a malignus melanoma kezelésében, de klinikai vizsgálatban vannak NSCLC-ben, malignus mesotheliomában és prosztatacarcinomában is. Később a PD-1-gátló nivolumabot törzskönyvezték malignus melanomában, NSCLC-ben, vesesejtes carcinomában, hólyagtumorban, fejnyak tumorban és Hodkin-lyphomában és a szintén PD-1-gátló pembrolizumabot malignus melanomában, NSCLC-ben és fejnyak tumorban. A PD-L1-gátló készítmények törzskönyvezés előtt, illetve fázis III-as klinikai vizsgálatban vannak (atezolizumab, avelumab és durvalumab). Túlélésbeli hatékonyságukat ismerjük a klinikai vizsgálatokból, de a hatékonyságuk mellett új típusú mellékhatásprofilal rendelkeznek.

Az immunterápiás kezelések mellett nem a kemoterápiás kezelések által okozott megszokott (hányinger, hányás, hajhullás, anaemia, leukopenia, trombocytopenia) mellékhatásokra kell számítanunk. Az immunonkológiai készítmények használatakor más mellékhatásprofil jelentkezik, az immunreleget mellékhatásokra kell felkészülnünk, de ezek is jóval ritkábbak, mint a megszokott kezelések esetén tapasztaljuk. Az immunterápiás kezelés első három hónapjában jelentkeznek ezek a leggyakrabban, utána már ritkább az előfordulásuk. A CTLA-4-gátló antitesteknek önmagukban és a PD-1-gátló antitestekkel együtt adva magasabb a mellékhatásprofilja, mint az önmagában adott PD-1-gátló vagy a PD-L1-gátló kezeléseknél [1]. A leggyakoribb mellékhatás a bőrviszketés, bőrkiütések voltak. Az endokrin eltérések közül a hypo- és hyperthyreosis, ezenkívül hepatitis, nephritis, pneumonitis, colitis és hypophysitis is előfordulhat [2]. Ezeknek az előfordulása ritka, azonban tisztában kell lennünk adekvát kezelésükkel, ami nagyobb részben szisztémás szteroiddal kell kezelnünk. Nagyon fontos, hogy időben észleljük ezeket a mellékhatásokat.

## Gastrointestinalis: AE-colitis, hasmenés

A CTLA-4-gátlók egyik leggyakoribb mellékhatása. A tünetek legalább hathetes kezelés után jelentkeznek. Weber és munkatársai közlése alapján a CheckMate 067 és a Keynote-006-os vizsgálatokat véve alapul az ipilimumabkezelés mellett 33,1%-ban igazoltak hasmenést, ebből ugyan csak 6,1% volt a grade 3-4-es súlyosságú [3]. Az összes colitis 11,6% volt, míg a grade 3-4-es colitis 8,7%-ban fordult elő. PD-1-gátló

kezelés mellett jóval kevesebb GI mellékhatásról számoltak be, mint CTLA-4-gátlók mellett. Nivolumabkezelés mellett az összes súlyosságú hasmenés megjelenése 19,2% volt, ebből csak 2,2% volt 3-4-es súlyosságú. A colitis 1,3%-ban jelent meg, és ebből 0,6% volt 3-4-es súlyosságú. Hasonló előfordulási gyakorisággal jelent meg a pembrolizumabkezelés mellett is a hasmenés, 14,4%-ban, ebből 1,1% volt 3-4-es súlyosságú. Colitis 2,9% volt, és ebből 1,8% volt 3-4-es súlyosságú mellékhatás. A két immunterápiás készítmény, a CTLA-4-gátló ipilimumab és a PD-1-gátló nivolumab együttes adása mellett jóval több volt a GI mellékhatás. A két készítmény mellett 44,1%-ban regisztráltak hasmenést, ebből 9,3% volt a grade 3-4-es. Colitis 11,8%-ban fordult elő, ebből 7,7% volt a súlyos mellékhatás. Más vizsgálatokkal összehasonlítva a PD-1-gátló nivolumab mellékhatását, a melanomában zajlott CheckMate 037 és 066-os vizsgálatban is csak 1,1% volt a colitis előfordulása, és ebből 0,7, illetve 0,5% volt a súlyos mellékhatás. A nem kissejtes carcinomában zajlott (NSCLC) 017-es és 057-es vizsgálatok is hasonló mellékhatásprofilról számoltak be 1%-os előfordulással. Hasmenés esetén fontos az egyéb okok kizárása, mint például a Clostridium difficile, egyéb patogén baktériumok és a cytomegalovírus. A kezelés a súlyosságtól függ. Grade 1-es hasmenés, colitis esetén, amikor naponta kevesebb mint négy széklet van, loperamidkezelés javasolt bő folyadékfogyasztással, de az IO készítményt nem kell abbahagyni. Grade 2-es hasmenés esetén napi 4-6 széklet jelentkezik, grade 2-es colitis esetén hasi fájdalom, véres, nyákos széklettel. Ebben az esetben az immunterápiát átmenetileg fel kell függeszteni és a fenti loperamidterápiát kell adni. Ha a tünetek 5-7 nap alatt nem csökkennek vagy visszatérnek, akkor a terápiát ki kell egészíteni szisztémás szteroiddal 0,5-1,0 mg/kg dózisban. A szteroidot fokozatosan kell csökkenteni, mellette profilaktikus antibiotikus terápia adása javasolt. Ha a tünetek grade 1-re csökkennek, akkor a szteroid elhagyása után az immunterápiát vissza lehet adni a betegnek. Grade 3-4-es hasmenés esetén, amikor naponta több mint 7 széklet jelentkezik és súlyos colitises tünetek, súlyos hasi fájdalom, peritonealis tünetek jelennek meg, a beteget sürgősen hospitalizálni kell és az immunterápiát végleg abba kell hagyni. Haladéktalanul szisztémás kortikoszteroidot kell elkezdeni 1,0-2,0 mg/kg dózisban profilaktikus antibiotikummal, antimikotikummal. Súlyos esetben a szteroid adagját esetleg 2-4 mg/kg-ig lehet emelni. Szteroidra nem reagáló betegek esetén infliximab 5 mg/kg kéthetente adható, ha előtte a fekélyes colitist, bélperforációt

kizártuk. A szisztémás szteroidok hatásához minimum két hét kell. Javasolt grade 3-4-es mellékhatás esetén kolonoszkópia vagy szigmoidoszkópia elvégzése. Ilyenkor főleg a distalis kolonszakaszban fekélyek is lehetnek. Az irodalmi adatok alapján a szövettani vizsgálat során leggyakrabban neutrophil sejtes gyulladás (46%), kisebb arányban lymphocytás infiltráció (15%) vagy mindkettő együttesen lehet jelen.

## Bőrön megjelenő mellékhatások

A bőrt érintő mellékhatások a leggyakoribbak közé tartoznak és a legkorábban jelentkeznek, pár héttel a kezelés megkezdése után. Viszketés és reticularis, maculopapulosus vagy esetleg erythemás, hypopigmentációs elváltozások jelenhetnek meg a végtagokon és a törzsön. Ipilimumab esetén jóval gyakrabban jelentkezik ez a mellékhatás is, mint PD-1-gátló kezelés mellett. A CheckMate 067 alapján ipilimumab mellett viszketés 35,4%-ban jelentkezett, ebből 0,4% volt súlyos mellékhatás. A bőrkiütés 32,8% volt, ebből 1,9% volt a súlyos [3]. Nivolumab mellett a viszketés 18,8%, nem volt súlyos megjelenése, bőrkiütés 25,9%, ebből 0,6% volt grade 3-4-es. Nivolumab és ipilimumab együttes adásánál a viszketés 33,2%, és ebből súlyos mellékhatás volt 1,9% esetben. Bőrkiütés 40,3%, ebből 4,8% volt súlyos megjelenésű. A melanomában zajlott másik két vizsgálatban (CheckMate 037 és 066) a nivolumab hasonló mellékhatásprofilot hozott; itt a viszketés 16, illetve 17%-ban jelentkezett, és nem volt súlyos jellegű, a bőrkiütés 9,3, illetve 15%-ban, ebből 0,4 illetve 0,5% volt súlyos. Érdekes, hogy ugyanaz a dózis a nem kissejtes carcinomában a CheckMate 017 és 057-e vizsgálatokban jóval kevesebb mellékhatással járt. A viszketés itt 2, illetve 8%-ban jelentkezett, és nem volt súlyos megjelenése, a bőrkiütés 4, illetve 9%-ban és 1% alatt volt súlyos a megjelenése. A pembrolizumab mellett a Keynote 006 alapján 14% volt a viszketés, de súlyos tünet nem volt, és 13,4% volt a bőrkiütés, de ebből sem jelentkezett súlyos mellékhatás. Grade 1-es mellékhatás esetén tüneti kezelés javasolt per os vagy lokális viszketést csökkentő készítmények, pl. diphenhydramin vagy hydroxyzin vagy karbamidos kenőcs. Grade 2-es panaszok esetén a fenti kezelést lokális szteroidkezeléssel javasolt kiegészíteni, és ha ez sem elég, akkor szisztémás szteroid adása javasolt 1–2 mg/kg dózisban. Ha a panaszok több mint 1–2 hétig fennállnak vagy visszatérnek, megfontolandó a bőrbioopszia. Nem alkalmazunk egyéb immun-suppresszív kezelést a bőrmellékhatások esetén. Hosszan fennálló (>1–2 hét) grade 2-es tünetek esetén a terápiát meg kell szakítani, míg a tünetek súlyossága visszatér ≤grade 1-re. Súlyos, grade 3-4-es mellékhatás esetén konzultáció javasolt bőrgyógyással és szisztémás kortikoszteroid-kezelés, esetleg a szteroid dózisának emelése 3–4 mg/kg-ra, szükség esetén hospitalizáció. A terápia befejezése javasolt, ha a tünetek súlyossága 30 napon belül nem tér vissza legalább grade 1-es fokozatra.

## Endokrin rendszerrel összefüggő mellékhatások

A klinikai vizsgálatok alapján leggyakrabban grade 1-es és 2-es mellékhatás jelentkezik, aminek gyakorisága 6–8%, a súlyos mellékhatás 1% alatt volt az előbbi klinikai vizsgálatokban. A hypothyreosis a leggyakoribb endokrin mellékhatás. Ezenkívül jóval ritkábban hypophysitis, hyperthyreosis, thyreoiditis, pancreatitis, hypopituitarismus és mellékvesekéreg-elégtelenség is jelentkezhet [3]. Fejfájás, fáradékonyság, viselkedészavarok és változás a mentális státuszban, a bél-működés zavara, vertigo, hasi fájdalom, hypotensio és gyengeség. A leggyakoribb a tünetmentes hypothyreosis. Ez esetben a betegnek hormonpótlást kell elkezdni (L-Thyroxint), endokrinológussal való konzultáció után, de az IO készítményt a beteg használhatja tovább. Tünetes endocrinopathia, hypophysitis esetén kortikoszteroid elkezdése javasolt 1–2 mg/kg dózisban. Ilyen esetben az immunterápia halasztása javasolt a megfelelő hormonterápia mellett. Normál endokrin vizsgálati eredmények esetén (labor, MRI): amennyiben a klinikai kép indokolja, ennek ismételése javasolt, esetleg hypophysisvizsgálat. A legsúlyosabb endokrin mellékhatás az adrenalis krízis. Ilyenkor súlyos dehidráció, hypotensio és shock alakulhat ki, ezért mihamarabb szisztémás szteroid elkezdése javasolt. Mivel nehéz az endokrin mellékhatásokat igazolni, ezért javasolt a kezelés előtt a hormonszinteket levenni (TSH, kortizol, ACTH) és tünetek megjelenése esetén kontrollálni. Tünet nélkül is a kezelés első három hónapjában javasolt havonta, utána pedig kéthavonta ellenőrizni a fenti hormonszinteket, hogy mielőbb észleljük a változásokat a kezelés mellett.

## Hepatotoxicitás

A leggyakoribb mellékhatás a tünetmentes GOT- és GPT-emelkedés volt a klinikai vizsgálatok alapján (CheckMate 067 és Keynote-006). A két enzim együttes grade 3-4-es emelkedése nivolumab esetén 2,3% volt, pembrolizumab esetén 0,8%, ipilimumab esetén is csak 2,2%, nivolumab és ipilimumab esetén 14,4%. Az NSCLC-ben zajlott két klinikai vizsgálatban (CheckMate 017 és 057) viszont csak 1% alatt volt a súlyosabb májenzim-emelkedés [3]. A májfunkciós eltérések mellett az alábbi tünetek jelentkezhetnek: Rossz közérzet, levertség, pruritus, sárgaság, abdominalis fájdalom, émelygés, hányás. Grade 1-es mellékhatást csak monitorozni kell. A súlyosabb mellékhatások esetén az immunterápia felfüggesztése vagy végleges elhagyása javasolt, kortikoszteroid elkezdése 1–2 mg/kg dózisban. Ha nem javulnak a tünetek, akkor mycophenolat mofetil kezelést kell elkezdni a betegnél. Fontos, hogy infliximab alkalmazása tilos, mert a készítmény maga is hepatotoxicus lehet.

## Pneumonitis

Az immuneredetű pneumonitis ritka, de súlyos mellékhatás. Ipilimumab, nivolumab és pembrolizumab mellett melanómában az összes előfordulása 1,3–1,9% volt a fenti klinikai vizsgálatokban [3]. Az NSCLC-ben zajlott vizsgálatokban volt kicsit magasabb, a CheckMate 017-es vizsgálatban a nivolumab mellett 5% volt, míg a CheckMate 057-es vizsgálatban 3%, de ebből csak 1% alatti volt a súlyos mellékhatás. Nivolumab és ipilimumab együttes adás esetén a CheckMate 067-es vizsgálatban 6,4% volt az előfordulása, de ebből is csak 1% volt a súlyos mellékhatás. Grade 1-es panaszok esetén a leggyakoribb a száraz köhögés és/vagy tünetmentes radiológiai eltérések. Ilyenkor érdemes az IO készítményt átmenetileg felfüggeszteni, és 2-3 naponta monitorozni a tüneteket, pulmonológussal való konzultáció javasolt. Grade 2-es súlyosság esetén enyhe, középsúlyos tünetek jelentkezhetnek, a száraz köhögés fokozódik, és terhelésre jelentkező nehézlégzés jelentkezik, hypoxia, a diffúziós kapacitás csökkenése igazolható progresszív radiológiai jelekkel. Az IO készítmény felfüggesztése javasolt, hospitalizáció felmerül, és szisztémás kortikoszteroid elkezdése javasolt 1–2 mg/kg dózisban. Legalább 4 hétig kell kezelni a beteget, ha javul, akkor a kortikoszteroidot fokozatosan kell csökkenteni. Ha megszűntek a panaszok, akkor az immunterápiát újra lehet folytatni a betegnél. Ha a tünetek nem javulnak 3-4 napon belül a szteroidra, akkor grade 3-4 mellékhatásként kell kezelni, ahol a szteroid dózisa 2–4 mg/kg. Hospitalizáció, esetleg intenzív osztályos ellátás, profilaktikus antibiotikum és antimotikum adása szükséges. Ha 48 órán belül nincsen javulás, akkor a szteroidot más immun-suppresszív készítménnyel kell kiegészíteni (infiximab, cyclophosphamid, mycophenolat mofetil vagy iv. immunoglobulin).

## Összefoglaló megjegyzések

Az onkopulmonológiában az immunterápiás kezelések megjelenése alapvető szemléletváltást hozott, de más a mechanizmusa is, mint az eddig megszokott kemoterápiás és célzott kezelésekre. Az IO készítmények célpontja a daganatos beteg immunrendszere, nem pedig direkt a tumor. A PD-1-, PD-L1-, CTLA-4-gátló antitestek a gátló kostimulációs szignálokra való hatásukkal aktivizálják a beteg saját immunrendszerét, ami a daganatos sejtek ellen felveszi a versenyt. Ennek megfelelően az IO készítmények mellékhatásai is immuneredetűek, amelyek a különböző szervekben vagy szisztémásan jelentkezhetnek. Nagyon fontos, hogy időben észleljük ezeket a mellékhatásokat. Fontos kizárni a tumorprogressziót, más kezelés okozta mellékhatást és az infekciót. A kezelőorvosnak nemcsak a mellékhatást kell kezelni, hanem tisztában kell lennie azzal, hogy mikor és hogyan kell módosítani az immunterápiát a mellékhatások függvényében.

Az immunterápiát a mellékhatás kezelésével együtt vagy folytatjuk változatlanul, vagy felfüggesztjük átmenetileg, vagy véglegesen elhagyjuk a súlyos mellékhatás miatt. Az immunterápiát dózisát nem csökkentjük és nem emeljük a mellékhatás miatt. Az időben adott megfelelő dózisú és hosszúságú szisztémás szteroid kezeléssel grade 2-es mellékhatást sikeresen kezelve a beteg visszakaphatja az átmenetileg felfüggesztett IO készítményt. Ha nem javulnak a grade 2-es tünetek, akkor a megfelelő időben kell a szisztémás kezeléshez hozzáadni más immun-suppresszív terápiát mint az infiximab, mycophenolat mofetil, cyclophosphamid vagy iv. IG [4]. Ha azonban 4-es súlyosságú mellékhatást kezelünk, akkor a betegnél végleg fel kell függeszteni az IO készítmény adását. Az IO-terápia csak a kortikoszteroid-leépítés után 5–7 nappal folytatható. A terápiát végleg be kell fejezni, ha 12 hét alatt nem sikerült a kortikoszteroid dózisát max. 10 mg/nap prednizolonequivalens dózissal csökkenteni vagy a kortikoszteroid dózis csökkentése alatt a korábbi, grade 3-as, gyógyszerrel összefüggő mellékhatások visszatérnek [5]. Mivel a mellékhatások különböző szervekben jelentkeznek, ezért fontos a konzultáció más szakmákkal (hepatológus, pulmonológus, endokrinológus, neurológus stb.) Az adekvát mellékhatás minél korábbi felismerése érdekében fontos a beteg edukálása a várható mellékhatások tüneteire, a kezelés hosszára.

Az immunellenőrzőpont-gátló kezelések megjelenésével, a PD-1-, illetve PD-L1-gátló kezeléssel, illetve ezek kemoterápiával, illetve célzott terápiával és a két IO készítmény, a PD-1- és a CTLA-4-gátló együttes adásával lehet a leghatékonyabb tumorválaszt, a leghosszabb progressziómentes és teljes túlélést elérni jó életminőségben, kevés mellékhatással.

## IRODALOM

- [1] Bagley SJ, Bauml JM, Langer CJ, et al: PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer. Clin Adv Hematol Oncol 2015; 13: 676-683.
- [2] Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD, et al: Immune checkpoint blockade in cancer therapy. J Clin Oncol 2015; 33: 1974-1982.
- [3] Weber JS, Postow M, Lao CD, Schadendorf D, et al: Management of Adverse Events Following Treatment With Anti-Programmed Death-1 Agents. Oncologist 2016, 21: 1230-1240.
- [4] Spain L, Diem S, Larkin J, et al: Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. Cancer Treat Rev 2016; 44: 51-60.
- [5] Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA, et al: Treatment of the Immune-Related Adverse Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Review. JAMA Oncol 2016; 10: 1346-1353.

(dr. Gálffy Gabriella, Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika tel.: +36 (20) 932-31-69, email: ggalfgy@hotmail.com)

# Tumorimmunológia – state of the art

LADÁNYI ANDREA

Országos Onkológiai Intézet, Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztály, Budapest

## Bevezetés

A daganatok elleni immunválaszban elsődlegesnek tekintett sejtközvetített immunitás többlépéses folyamat, melynek kimenetelét a részfolyamatokat pozitívan, illetve negatívan befolyásoló szabályozó mechanizmusok egyensúlya szabja meg. A CD8<sup>+</sup> és CD4<sup>+</sup> T-lymphocyták optimális aktiválása az MHC-molekulákon bemutatott antigénpeptidnek a T-sejt receptorral (TCR) történő kölcsönhatása mellett egy megerősítő, ún. kostimulációs szignált is igényel, amit a kostimulációs molekuláknak (a legismertebbek: B7-1 és B7-2) a T-sejtek felszínén található receptorokhoz (a B7-molekulák esetén a CD28-hoz) való kapcsolódása hoz létre; ennek hiányában a TCR stimulálása válaszképtelenséget idéz elő. Létfonosságúak azonban a negatív szabályozó mechanizmusok is (ún. immunellenőrző pontok), amelyek fiziológiás körülmények között az egészséges szövetek védelmét hivatottak biztosítani, daganatos szervezetben ugyanakkor hozzájárulhatnak a hatékony tumorelles immunválasz kialakulásának gátlásához.

## A tumor elleni immunválaszt gátló tényezők

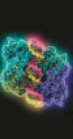
A daganatokban az immunsejtek jelenléte a gazdaszervezetnek a tumor elleni immunreakcióját tükrözheti. A tumor progressziója azonban sokszor a jelentős lymphoid infiltráció, vagy akár dokumentálható immunválasz jelenlétében is végbemeget, ami arra utal, hogy az immunrendszer nem képes a tumornövekedés megfékezésére. Ennek hátterében többféle, egymást nem kizáró mechanizmus állhat. A nem megfelelő szintű tumorantigén- vagy MHC-expresszió, illetve a kostimuláció hiánya vagy koinhibitor mechanizmusok dominanciája esetén a T-lymphocyták szuboptimális aktiválódása vagy válaszképtelensége következtében nem alakul ki immunreakció a daganat ellen. Optimális T-sejt-aktiváció esetén is problémát okozhat, ha a megfelelő kemokinek vagy kemokinreceptorok hiánya, vagy a túl denz stroma miatt ezek a sejtek nem képesek a tumorba bejutni. Végül, sok esetben lokálisan, a tumor területén gátolt az effektorfunkció a tumorsejtek vagy a környező gazdaszervezeti sejtek által termelt gátló hatású anyagok, illetve szuppresszor sejtek hatása következtében. A legjobban jellemzett immungátló sejtek között említendő a CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> regulátor T- (T<sub>REG</sub>-)

sejtek, a tumorasszociált makrofágok és az ún. myeloid eredetű szuppresszor sejtek (MDSC).

## A tumort infiltráló immunsejtek prognosztikai szerepe

A szolid daganatok szerves részét képező gazdaszervezeti sejtek, ezen belül a veleszületett és adaptív immunválasz létrehozásában közreműködő sejtek pozitív és negatív hatást is gyakorolhatnak a daganatprogresszióra. A hatékony adaptív immunválasz kialakulása csökkenti a daganatkiújulás, az áttétképződés esélyét, így pozitívan befolyásolja a betegség kimenetelét. Az ebben kulcsszerepet játszó T-lymphocytá-csoportok infiltrációja általában kedvező prognózissal jár együtt. Egy vastag- és végbélrákokon végzett, igen nagy esetszámú vizsgálatban a tumor belsejében, illetve az invazív szélnél található CD8<sup>+</sup> és CD45RO<sup>+</sup> T-sejtek mennyisége alapján nyert „immunpontszám” erősebb prognosztikus tényezőnek bizonyult, mint a hagyományos TNM-stádium [1]. A T-lymphocyták mellett a dendritikus sejtek – a leghatékonyabb antigénprezentáló sejtek – száma a legtöbb szolid tumor esetében szintén összefüggést mutatott a túléléssel. A tumorprogressziót elősegítő krónikus gyulladásos folyamatokban fontos szerepet játszó tumorasszociált makrofágok, hízósejtek és neutrofil granulocyták akkumulációja ezzel szemben többnyire kedvezőtlen kórjósló tényező. A regulátor T-sejtek prognosztikai hatása ellentmondásos, nagymértékben függ a tumorok típusától; míg bizonyos rákok esetében a magas T<sub>REG</sub>-szám a betegség kedvezőtlen kimenetelét jelezte, más daganatokban ezzel ellenkezőleg, kedvező prognózissal járt, és ismét más esetekben nem találtak semmilyen összefüggést. Az NK- és NKT-sejtek általában kis mennyiségben vannak jelen a tumorokban, és inkább a szisztémás védekezésben, az áttétképződés gátlásában tulajdoníthatnak nekik jelentőséget. A B-lymphocyták szerepéről állatkísérletes modellekben ellentmondó eredmények láttak napvilágot, aminek hátterében funkcionális diverzitásuk állhat; néhány tumortípusban infiltrációjuk a betegek kedvezőbb túlélésével állt összefüggésben.

Az egyik legimmunogénebbnek tartott daganat, a bőrmalignus melanomája esetén a lymphoid infiltrátum, illetve ezen belül a T-sejtek prognosztikus értékére nézve ellentmondásos eredmények születtek. Munkacsoportunk vizsgálatai szerint ugyanakkor a CD25, ill. CD134 aktivációs marke-



reket expresszáló T-lymphocyták infiltrációja összefüggést mutatott a betegek túlélésével, és hasonló eredményt kaptunk a B-sejtek, valamint a DC-LAMP<sup>+</sup> érett dendritikus sejtek esetében is. Mind a dendritikus sejtek, mind a B-lymphocyták mennyisége összefüggést mutatott az aktivált T-sejtek számával, és kombinációban történő vizsgálatuk révén eltérő prognózisú betegcsoportokat tudtunk megkülönböztetni. A FOXP3<sup>+</sup> regulátor T-sejtek denzitása nem mutatott összefüggést a betegek prognózisával. Vizsgálataink és a szakirodalomban fellelhető adatok arra utalnak, hogy primer melanómában az érett dendritikus sejtek, a B-sejtek, valamint az aktivált T-lymphocyták emelkedett mennyisége kedvező, míg a nagy mennyiségű plasmacytoid dendritikus sejt, illetve neutrofil granulocytá kedvezőtlen prognosztikai tényezőként értékelhető [2].

## A tumorimmunológia néhány forrongó területe

A daganatok elleni immunreakció kialakulásával kapcsolatban van néhány tisztázatlan kérdés, amelyek közül a legnagyobb figyelem az utóbbi időben az immunválaszt kiváltó antigének mibenlétét övezi. Jelenlegi ismereteink jelentős része az ún. tumorasszociált antigénekre (TAA) vonatkozik, mivel az utóbbi 2-3 évtized kutatásai – főként technikai okokból – túlnyomórészt ezekre korlátozódtak. A TAA-k több típusba sorolhatók, mint pl. az egy adott szövetre jellemző differenciációs antigének (pl. Melan-A/MART-1, CEA), a tumorok mellett csak a csíravonal sejtjein kifejeződő ún. rák csíravonal (cancer-germline, CG) antigének (pl. MAGE-A, -B, -C, NY-ESO-1), illetve a normális szövetekben is megjelenő, azonban a tumorokban túlexpresszálódó antigének (pl. HER2-Neu, MUC-1). A TAA-k saját, nem a tumorra specifikus molekulák, így az ezeket felismerő T-sejtek ellen centrális tolerancia alakulhat ki. A tumorantigének másik nagy csoportját a mutáció révén létrejövő, általában egy adott tumorra specifikus neoantigének alkotják, amelyek esetében – a víruseredetű daganatokban kifejeződő virális antigénekhez hasonlóan – nem okoz problémát a centrális tolerancia megjelenése, minthogy az egészséges szövetekben nem expresszálódnak. A tumorspecifikus neoantigének tanulmányozását az utóbbi évek technikai fejlődése (pl. teljesexom-szekvenálás) megkönnyítette, és egyre több megfigyelés utal arra, hogy ezek felismerése a meghatározó a daganatok elleni immunválaszban, mind a spontán, mind az immunterápia hatására kialakuló immunreakciókban [3]. A tumorokban a szomatikus mutációk frekvenciája összefüggést mutat a kialakuló neoantigének mennyiségével, valamint egyes immunterápiák hatásosságával.

Egy másik, nem teljes mértékben tisztázott kérdés a tumorellenes immunválasz kialakulásával kapcsolatban, hogy hol történik a T-sejtek elsődleges aktiválódása. Néhány vizs-

gálat arra utal, hogy a kezdeti T-sejt-aktiváció nemcsak a tumort drenáló nyirokcsomókban, hanem a daganat területén is végbemehet. Azt is kimutatták, hogy a nyirokcsomók szöveti szerkezetére emlékeztető harmadlagos nyirokstruktúrák (tertiary lymphoid structure, TLS) – a gyulladásos megbetegedésekhez hasonlóan – a daganatokhoz kapcsolódva is megjelenhetnek, és leírták magas endothelsejtes venulák (HEV) jelenlétét is. Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy a tumorok az immunrendszer „kihelyezett egységeként” funkcionálhatnak.

Folynak viták a tumorok mikro környezetében található effektor CD8<sup>+</sup> T-lymphocyták működőképességével kapcsolatban is. Számos vizsgálat kimutatta, hogy a daganatokban található CD8<sup>+</sup> T-sejtek funkcionálisan károsodottak lehetnek, ennek mechanizmusa azonban nem tisztázott, és az alkalmazott terminológia (anergia, ill. kimerültség) sem egységes. Az anergia (válaszképtelenség) a szuboptimális kostimuláció következménye lehet, míg a kimerülés oka a nagy dóziszú antigén jelenlétében történő krónikus stimuláció. A kimerült T-sejteken magas szintű az inhibitor receptorok (pl. PD-1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3) expressziója, és sokan ezek megjelenését a kimerültség bizonyítékának tekintik, holott kifejeződésük sokkal inkább az aktiváció és differenciáció függvénye. A félreérthető fogalmazás elkerülésére a téma közel 60 szakértője egy konszenzuscikket adott közre, melyben az előbbieket helyett a „diszfunkcionális” kifejezést javasolják, amennyiben ténylegesen funkcióvesztés állapítható meg, azaz nem pusztán az inhibitor receptorok expressziója alapján [4].

## Újabb immunterápiás stratégiák

A tumorellenes immunválasz létrehozására, ill. felerősítésére, az immuntolerancia legyőzésére különféle immunterápiás stratégiákat fejlesztettek ki. Ezek hatásmechanizmusuk alapján két tágabb kategóriába sorolhatók: az aktív immunterápia (ami lehet antigénspecifikus, ill. nem antigénspecifikus) a szervezet saját immunapparátusának stimulálásával kísérli meg antitumor immunreakció kiváltását vagy fokozását, míg a passzív/adoptív terápia során effektor immunsejteket vagy molekulákat juttatnak a szervezetbe. Áttétes melanoma esetén igen jó hatásfokkal alkalmazzák a betegekből kinyert, in vitro felszaporított tumorinfiltráló lymphocyták (TIL) visszajuttatásán alapuló ún. adoptív sejttranszfer technikát, ami különösen a betegek előzetes lymphodepletiós kondicionálása esetén eredményes. Amennyiben TIL-terápia nem jön szóba, tumorantigént felismerő TCR génjével módosított, perifériás vérből származó T-lymphocyták bejuttatása is lehetséges, erre vonatkozóan azonban viszonylag kevés vizsgálat eredménye ismert. Egyes lymphoid daganatoknál kiemelkedő hatékonyságának bizonyult a kiméra antigénreceptorral (CAR) módosított T-sejtekkel végzett terápia.

További, a fenti kategóriákba nem sorolható immunterápiás megközelítést képviselnek a tumorellenes immunitást gátló hatások kiküszöbölésére irányuló terápiás lehetőségek,

mint pl. a myeloid eredetű szuppresszor sejtek (MDSC) kialakulásának, felhalmozódásának, ill. működésének gátlása, a T<sub>REG</sub>-sejtek eliminációja, vagy az immunoszuppresszor hatású enzim indolamin-2,3-dioxigenáz (IDO) gátlása. A legelőrehaladottabb stádiumban az immunellenőrző pontokat, ezen belül is a CTLA-4-et, a PD-1-et, illetve ligandumát, a PD-L1-et célzó ellenanyag-terápiák vannak, amelyek közül néhány már a rutin betegellátás része egyes daganattípusok, mint a malignus melanoma és a nem kissejtes tüdőrák esetén.

## Biomarkerkutató

Az új immunterápiák a hagyományos kezelésmódoknál jóval hatásosabbak, és hosszan tartó daganatmentességet képesek elérni előrehaladott betegségben is, azonban a betegeknek csak egy kisebb részében. A mellékhatások kockázata ugyanakkor a nem reagáló betegek esetén is felmerül, és a terápiák magas költsége is lényeges szempont a kezeléseknél finanszírozhatósága szempontjából. Kiemelkedő jelentőségű ezért az olyan biomarkerek kutatása, melyek segítségével megjósolható lenne, mely betegek fognak jó eséllyel reagálni a kezelésre. Az eddigi vizsgálatok szerint a magas szisztémás, illetve lokális immunaktivitás összefüggésbe hozható az immunterápiák, ezen belül az immunellenőrzőpont-gátlók hatásosságával. Anti-PD-1-terápiában (pembrolizumab) részesülő melanomás betegek kezelés előtti tumormintáiban a CD8<sup>+</sup> T-sejtek mennyisége például magasabb volt a reagáló betegekben a nem reagálókhoz viszonyítva, és a kezelés során további növekedést mutatott [5]. Hasonló eredményre vezettek a CTLA-4-et gátló ipilimumabterápiával kezelt melanomás betegek áttétein végzett vizsgálataink több immunsejt-típus esetén. Ezek az eredmények összecsengenek azzal az – egyre inkább tért hódító – nézettel, amely szerint a különböző T-sejt-denzitással jellemezhető daganatok eltérő érzékenységet mutatnak az egyes immunterápiás modalitásokkal szemben [6]. Korrelációt mutatott az immunellenőrzőpont-gátló ágensek hatékonyságával a tumorokban detektálható, immunreaktivitással kapcsolatba hozható génexpressziós profil, illetve a szomatikus mutációk és az ezek következményeként keletkező antigének mennyisége is.

A daganatokat infiltráló immunsejtek mennyisége az immunterápiák mellett az egyéb, nem elsődlegesen immunológiai célpontú kezelésmódok, mint a kemo-, sugár- és célzott terápia hatékonyságára nézve is prediktív markerként szolgálhat. Az utóbbi évek kutatásai feltárták, hogy a konvencionális rákellenes terápiák, amelyekről korábban azt feltételezték, hogy kizárólag a daganatsejtekre hatnak és több-

nyire immunoszuppresszívek, immunstimuláns képességgel rendelkezhetnek, ami szerepet játszik terápiás hatásukban [7]. Egyes kemoterápiás ágensek, mint pl. az antraciklinek és az oxaliplatin, az ún. immunogén sejthalál előidézésével képesek serkenteni a tumorantigének dendritikus sejtek általi prezentálását; hasonló hatást a sugárterápia esetében is leírtak. Más kemoterápiás szerek vagy célzott kezelések immuneffektor mechanizmusok aktiválásával közvetlenül, vagy immungátló mechanizmusok inaktiválása útján befolyásolják a tumorelles immunreakciókat. A tumorsejtek által kifejezett molekulákat célzó ellenanyagok, mint pl. az anti-EGFR cetuximab és anti-HER2 trastuzumab hatásának lényeges eleme a gazdaszervezet Fc-receptort hordozó immunsejtjei általi ellenanyagfüggő sejtközvetített citotoxicitás (ADCC) mellett az adaptív immunválasz stimulálása is.

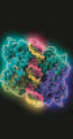
A kemo-, sugár- és célzott terápiák együttműködhetnek az immunterápiás modalitásokkal azok hatékonyságát javítva. Az immunterápiáknak ezekkel, illetve egymással való kombinációja vezethet el az immunrendszerben rejlő lehetőségek teljesebb kiaknázásához.

A munka az NKFI 105132 sz. grant támogatásával készült.

## IRODALOM

- [1] Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, et al: Type, density, and location of immune cells within colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313: 1960-1964.
- [2] Ladányi A: Prognostic and predictive significance of immune cells infiltrating cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2015; 28: 490-500.
- [3] Lu YC, Robbins PF: Cancer immunotherapy targeting neoantigens. *Semin Immunol* 2016; 28: 22-27.
- [4] Apetoh L, Smyth MJ, Drake CG, et al: Consensus nomenclature for CD8<sup>+</sup> T cell phenotypes in cancer. *Oncoimmunology* 2015; 4: e998538.
- [5] Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, et al: PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014; 515: 568-571.
- [6] Gajewski TF, Woo SR, Zha Y, et al: Cancer immunotherapy strategies based on overcoming barriers within the tumor microenvironment. *Curr Opin Immunol* 2013; 25: 268-276.
- [7] Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, et al: The anticancer immune response: indispensable for therapeutic success? *J Clin Invest* 2008; 118: 1991-2001.

(Dr. Ladányi Andrea, Országos Onkológiai Intézet, Sebészeti és Molekuláris Patológiai Osztály, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9., e-mail: ladanyi@oncol.hu)



# A CTLA-4 rendszer immunológiai és immunonkológiai szerepe: kétélű fegyver?

TÜRK-MÁZLÓ ANETT, RAJNAVÖLGYI ÉVA

Debreceni Egyetem Immunológiai Intézet

## Bevezetés

Az evolúciós fejlődés során az immunrendszer „megtanulta” felismerni a minket körülvevő és a bennünket alkotó struktúrákat. Ennek köszönhető, hogy a szervezetben fellelhető számos sejttípus és összehangoltan működő mechanizmus együttesen képes a felismert struktúrákra toleranciával vagy immunválasszal reagálni. Ez a bonyolult és összetetten működő rendszer biztosítja a folyamatos védekezés lehetőségét a különböző kórokozók/patogénekkal szemben, de ezentúl felélő a saját, de kórosan működő sejtek elpusztításáért is, megelőzve így a tumorok kialakulását.

A tumorossá fajult sejtek és az immunrendszer működése közötti kölcsönhatásokat elsőként 1909-ben Ehrlich feltételezte. Azt állította, hogy védekező rendszerünk nap mint nap veszeléses mutációkon átesett rákos sejteket azonosít és eliminál jóval a klinikai tünetek megjelenése előtt. Csak később igazolták, hogy tökéletesen működő immunrendszerrel rendelkező egyedekben is kialakulhatnak rosszindulatú daganatok, így hamarosan elfogadottá vált az az elképzelés, ami szerint a malignus transzformáción átesett sejtek közvetett vagy közvetlen módon hatással lehetnek védekező rendszerünk működésére, elkerülve ezzel a tumorok immunsejtek általi felismerését.

Az immunrendszer és a tumoros sejtek találkozásának három lehetséges kimenetelét különböztethetjük meg, amelyeket nagymértékben meghatároznak a dinamikusan működő, az immunológiai folyamatokat módosító lépések (immunediting – immun-átszerkesztés). Ezek a tumorképződés megakadályozását szolgálják, miközben módosítják a fejlődő tumor immunogenitását is: az első az elimináció, vagyis a rákos sejtek sikeres elpusztítása (immunosurveillance – immunfelügyelet); a második az egyensúlyi állapot kialakulása (equilibrium – perzisztáló tumor), amelynek során a tumort nem sikerül maradéktalanul elpusztítani, de az immunrendszer kordában tartja annak növekedését; a harmadik pedig a tumorsejt megmenekülése az immunrendszer általi felismeréstől (escape – tumorprogresszió). Utóbbi esetben több folyamat is közrejátszhat, mint például a felismerő mechanizmusok kisebb hatékonysága, a rákos sejtek rezisztensekké válhatnak az immunrendszer effektorműködéseivel szemben vagy/és a tumor körül immunosuppresszív mikrokörnyezet alakulhat ki. Az immunrendszer által a rákos sejtekre gyakorolt szelekciós nyomás hatására a tumor veszít immunogenitá-

sából, és így ellenállóbbá válhat a sejtöléssel szemben. Az immunátszerkesztés jelentőségét bizonyítja, hogy primer carcinomák esetén az immundeficiens állatokban kialakuló tumor immunogén, így a megfelelően működő immunrendszerrel rendelkező egyénben a rákos sejtek eliminálódnak, míg az „egészséges” egyénből immundeficiens betegbe ültetett, kevésbé immunogén primer carcinoma képes elkerülni az immunrendszer általi felismerést. Ennek a jelenségnek köszönhetően a transzplantáción átesett, hosszan tartó immunosuppresszív kezelésben részesülő betegek vagy a HIV-fertőzöttek esetében szignifikáns mértékben megemelkedik a rosszindulatú tumoros megbetegedések kialakulásának esélye.

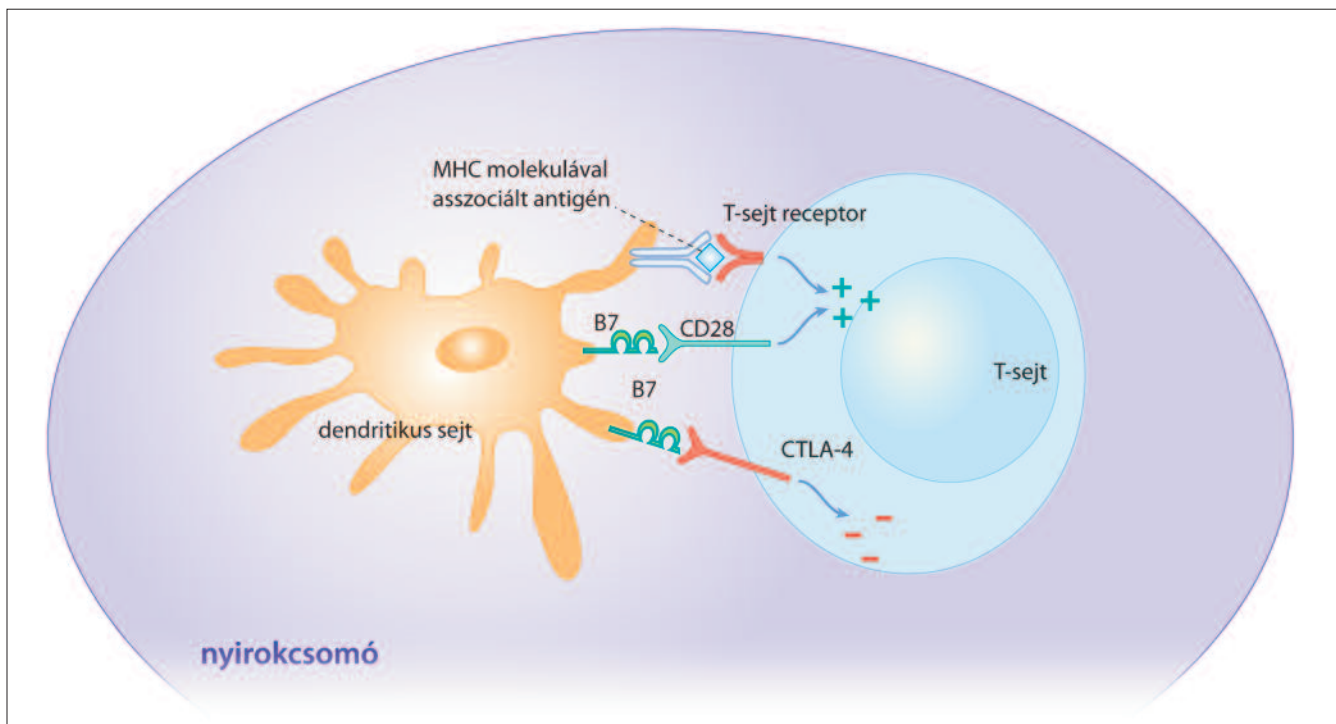
A tumorsejtek alacsony immunogenitása és/vagy a sejt-lízissel szemben kialakuló rezisztencia olyan sejtek helyszínre toborzását és immunosuppresszív mikrokörnyezet kialakulását eredményezi, ami kedvez a tumorok progressziójának. Így a rákos sejtek ellen kialakuló tumorspecifikus T-sejt-válasz abban az esetben lehet sikeres, ha a tumor csak a rá jellemző, mutáns génekről átíródó tumorspecifikus (tumour-specific antigens – TSAs), vagy a tumorossá fajult és egészséges sejteken egyaránt előforduló tumorasszociált (tumour-associated antigens – TAAs) antigéneket fejez ki. Kimutatták, hogy a melanomában szenvedő betegek immunrendszere képes a TAA-k, mint a NY-ESO vagy a p53, mutálódott formájának felismerésére, majd ezekre specifikus CD4<sup>+</sup>, illetve CD8<sup>+</sup> T-sejt-választ és ellenanyag-termelést indít be.

Az antigénspecifikus T-sejt-válasz kialakulása rendkívül komplex, erősen szabályozott folyamat. A T-lymphocyták aktivációjának feltétele két jól ismert szignál aktiválódása: az első az antigénspecifikus jel, ami a T-sejt receptor (T-cell receptor – TCR) antigénhez történő kötését követően alakul ki; míg a második jel a kostimulációs molekulák kapcsolódásának eredménye. A T-sejt-aktivációt meghatározó stimuláló, illetve gátló molekuláris kölcsönhatások együttesen felelősek az antigénspecifikus immunválasz aktiválódásáért. Számos esetben sikerült kimutatni, hogy a kostimuláló és koinhibitor szignálok befolyásolásával – mint a gátló hatású CTLA-4-, PD-1-, PD-L1-, LAG-3-fehérjék blokkolásával vagy a kostimulációs molekulákról (GITR, OX40, 4-1BB) induló jelátvitel erősítésével – akár sokszorosára fokozható a tumor ellen irányuló effektor T-sejt-válasz.

A naiv T-lymphocyták aktiválásához elengedhetetlen a második jel kialakulása. Az egyik legpontosabban jellemzett,

a T-sejtek felszínén kifejeződő kostimulációs molekula a CD28, amely kapcsolódva az antigénprezentáló tulajdonsággal rendelkező dendritikus sejtek által kifejezett CD80- és CD86- (B7.1, B7.2) molekulákhoz, beindítja a T-sejtek IL-2 citokin termelését, ami a naiv T-lymphocyták klonális osztódásának és effektor T-sejtekké történő differenciálódásának egyik elengedhetetlen feltétele. Az antigénprezentáló sejteken kifejeződő B7 molekulacsalád tagjainak másik lehetséges receptora szintén a T-sejtek által kifejezett – az effektor T-sejt-válasz gátlását kiváltó –, általában intracellulárisan tárolt CTLA-4- (CD152-) molekula. Amennyiben ez a fehérje kijut a sejtfelszínre, az immunológiai szinapszis központi szupramolekuláris aktivációs központjába kerül, ahol a CD80- és CD86-fehérjék kompetitív módon elkülönülnek a CD28-fehérjétől, gátolva ezzel a CD28-függő kostimulációt. A koinhibitor fehérjék szintén komplex jelátviteli hálózatokat képeznek, elengedhetetlen szerepet játszanak az immunhomeosztázis fenntartásában, és az immunválasz ellenőrző pontjaiként (checkpoint) fékezik az effektor T-sejtek szövetkárosító hatását. A „checkpoint” kifejezés az immunrendszer negatív regulátorainak azon csoportját foglalja magában, amely a tolerancia fenntartása érdekében a T-lymphocyták végrehajtott funkcióit gátló jeleket közvetít. Az effektor T-sejtek mellett azonban fontos megemlíteni a CTLA-4 koinhibitor fehérjét

kifejező regulátor T-lymphocyták jelentőségét is az immunválasz szabályozásában. Fiziológiai körülmények között a szabályozó T-sejtek úgy gátolják az autoimmun folyamatok kialakulását, hogy szuppresszálják az autoreaktív T-lymphocyták sejt- és szövetkárosító funkcióit. A „checkpoint” mechanizmusokat biztosító negatív szabályozó molekulákra és sejt-típusokra, így a regulátor T-sejtekre is kétélű kardként kell tekintenünk, ugyanis azáltal, hogy gátolják az effektor T-sejtek végrehajtott funkcióit az autoimmun folyamatok során kedvező hatásokat közvetítenek, de ugyanez a folyamat a tumorok mikrokörnyezetében az effektorsejtek tumorelles hatását csökkenti. Így a már említett „checkpoint” mechanizmusok immunmoduláló hatása sok esetben lehetővé teszi a tumorok számára az „immunológiai felügyelet” kikerülését, ezáltal a rákos sejtek túlélését és proliferációját. A tumorok mikrokörnyezetében aktiválódó  $CD4^+CD25^{high}$  FoxP3<sup>+</sup> regulátor T-sejtek (T<sub>REG</sub>) az elpusztult tumorsejtekből kiszabaduló tumorantigének (TAA-ek) felismerését követően aktiválódnak, osztódnak, majd részben az immunosuppresszív hatású IL-10 és TGF $\beta$  citokinek termelése révén gátolják a TAA-specifikus effektor T-lymphocyták tumorelles aktivitását. Fontos azonban megemlíteni, hogy a tumor területére érkező T<sub>REG</sub>-sejtek számának emelkedése petefészek-, emlő- és gyomortumorok esetében rossz prognózissal társul, míg colo-



1. ábra

A CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4) fontos immun „checkpoint” molekula. A naiv T-sejtek aktivációjának kiváltásához két aktivációs jelre van szükség. Az elsőt a feldolgozott, fehérjetermészetű, MHC-molekulával asszociált antigénspecifikus felismerés váltja ki a T-sejt receptoron keresztül (TCR), a másodikat a kostimulációs molekulák kapcsolódása biztosítja. Ezek közül a legfontosabb a T-sejt felszínén kifejeződő CD28- és az antigénprezentáló sejt felszínén expresszáldó CD80- és CD86-molekulák kapcsolódása. Az aktivációt követően nem sokkal a CTLA-4-fehérje a sejtfelszínre szállítódik, és a CD28-molekulával verseng a CD80 és a CD86 kostimulációs fehérjék megkötéséért [1]

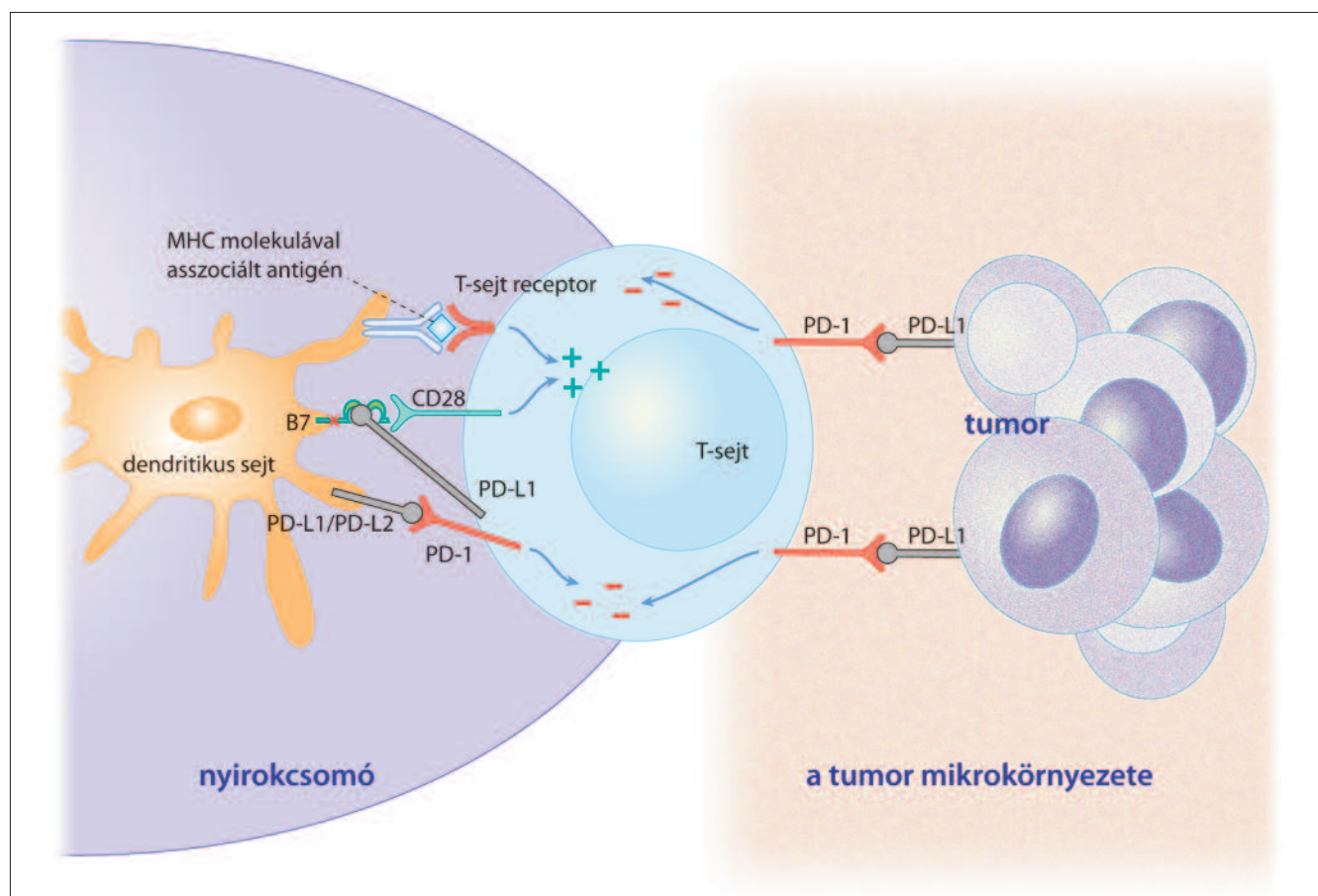
rectalis tumorokban és egyes lymphomákban hatása kedvezőbb, ami a regulátor T-sejtek eltérő szabályozására utal.

Az elmúlt ötven évben a rákellenes terápiás eljárások a sebészeti megoldások mellett elsősorban a radio- és kemo-terápiás szerekkel történő kezelésekre irányultak. A tudomány fejlődésével azonban fény derült arra, hogy a rákos sejtek osztódása során a „checkpoint” mechanizmusok részeként olyan sejtek és molekulák is aktiválódnak, amelyek gátolják az immunológiai védekezésben kiemelt szerepet játszó, tumorellenes aktivitással rendelkező T-lymphocyták működését. Ennek ismeretében az utóbbi időben az onkológiában paradigmaváltásra került sor, aminek értelmében a jelenlegi cél az, hogy a tumorsejtek helyett az immunsejteket jelöljük ki potenciális terápiás célpontoknak.

A három legintenzívebben tanulmányozott „negatív checkpoint regulátor” (NCR) a CTLA-4/CD152 [cytotoxic T lymphocyte (CTL-) associated antigen-4] fehérje, a PD-1/CD279 (programmed cell death protein-1), valamint a PD-L1/CD274/B7-H1 (programmed cell death protein-1 ligand) különböző szinteken és eltérő mechanizmusok útján képesek

szabályozni a kialakuló immunválaszokat. A stratégia alapja a tumorellenes terápiák során az, hogy a gátló folyamatok gátlásával fokozzuk az effektorsejtek aktivitását. Ennek kapcsán merült fel az a lehetőség, hogy a koinhibitor fehérjék működését specifikus antitestek alkalmazásával is blokkolhatjuk.

A CTLA-4-molekula elsődlegesen a korai T-sejt-válasz mértékét szabályozza azáltal, hogy a CD28 kostimulációs fehérjével együtt verseng az antigénprezentáló sejt felszínén kifejeződő CD80 és CD86 kostimulációs molekulák megkötéséért. A CTLA-4-molekulák egy része homodimer formában helyezkedik el a sejtmembránba ágyazódva, míg többségük intracellulárisan, endoszómákban tárolt formában van jelen. Fontos azt is tisztázni, hogy CTLA-4-molekulát nem kizárólag a T-sejtek fejezhetnek ki. Egyre több publikáció jelenik meg a dendritikus sejtek által intracellulárisan tárolt, illetve a sejtfelszínen expresszált koinhibitor molekula szabályozó szerepének fontosságáról, elsősorban tumoros megbetegedések esetén. A CTLA-4 szabályozó szerepe a molekula lokalizációjának függvénye, nyugalmi állapotban ugyanis az AP-2 adap-



2. ábra

A PD-1 (programmed cell death protein 1) fontos immun „checkpoint” molekula, amely az aktivált T-lymphocyták felszínén fejeződik ki. Ligandumai – a PD-L1 és a PD-L2 – kifejeződhetnek antigénprezentáló dendritikus sejteken. A PD-1 ligandum kötése a nyirokcsomóban kis idővel a T-sejt-aktivációt követően gátolja a T-sejtek végrehajtó funkcióit. A PD-1-molekula szabályozó hatása fontos szerepet játszik a tumor mikrokörnyezetében, ahol a rákos sejtek PD-L1-molekulákat fejeznek ki a felszínükön; kölcsönhatásuk gátolja az effektor T-sejtek tumorellenes aktivitását [1]

terkomplexhez való kötődését követően internalizálódik, majd az endoszómában tárolódik. T-sejt-aktiváció esetén azonban a CTLA-4-fehérjét a ZAP-70-, illetve p56lck-kinázok a tirozin oldalláncon foszforilálják, így a molekula időfüggő módon negatív kostimulációs szignálokat közvetít. Vannak azonban olyan tanulmányok is, amelyek cáfolják a molekula szabályozó funkciója és foszforiláltsági állapota közti összefüggéseket. A CTLA-4-fehérje alapvetően háromféle módon járulhat hozzá a konvencionális T-sejt-válasz gátlásához: kötődik az APC felszínén kifejeződő CD80- és CD86-molekulákhoz; a CTLA-4 koinhibitor fehérjét nagy mennyiségben kifejező regulátor T-sejtek kötődnek az antigénprezentáló sejtekhez, kizárva ezzel a konvencionális T-lymphocytákat az immunológiai szinapsziszból; végül meg kell említeni a trogocitózis jelenségét, ami a transzendocitózis egyik formája. Ebben az esetben a CTLA-4-molekulát expresszáló regulátor T-sejtek eltávolítják a CD80- és a CD86-molekulákat az APC felszínéről, majd internalizálják azt, ellehetetlenítve ezzel a konvencionális T-sejtek aktivációját. A CTLA-4 által közvetített intracelluláris szabályozás máig nem tisztázott módon járul hozzá az immunosuppresszív állapot fenntartásához, azt azonban egyértelműen megállapíthatjuk, hogy a molekula működésének gátlásával jelentősen befolyásolhatjuk az immunválasz kimenetelét.

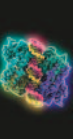
Ennek érdekében fejlesztették ki az ipilimumab/anti-CTLA-4 (Yervoy) alkalmazásán alapuló immunterápiát, aminek alkalmazását az FDA (Food and Drug Administration) 2011-ben hagyta jóvá első vonalban dacarbazinnal kezelték számára mint potenciálisan alkalmazandó tumorellenes terápiás készítményt áttétképző melanoma esetén. Alapvetően két jelentős tanulmány született, amelyek eredményeire támaszkodva jóváhagyták az ipilimumab használatát. Az egyik ezek közül metasztatizáló melanomában szenvedő betegcsoportokat vizsgált, akiknél az első vonalbeli kemoterápia alkalmazása nem csökkentette a tumor progresszióját. Azokban a betegekben, akik a szokásos gp100 vakcina mellé vagy a nélkül ipilimumabkezelésben részesültek, 6,4 hónapról 10 hónapra nőtt az átlagos túlélési idő azokhoz képest, akik csak gp100-kezelést kaptak. Ezzel párhuzamosan futó vizsgálat során azt találták, hogy azok a betegek, akik az ipilimumabot dacarbazinnal párhuzamosan kapták, átlagosan 2,1 hónappal tovább éltek, mint az a betegcsoport, aki csak dacarbazinkezelésben részesült. Az utóbbi tíz év tapasztalatai alapján az igazolódott, hogy a CTLA-4-molekula specifikus blokkolásával a betegek 20%-ánál hosszán tartó remissziót sikerült elérni, ami azt bizonyítja, hogy metasztatizáló képező tumorok esetében részben visszaállítható az immunfelügyelet.

A PD-1 koinhibitor molekula elsősorban azokban a szövetekben közvetít gátló szignálokat, ahol éppen az immunválasz zajlik. Szerkezetét tekintve az immunoglobulin szuperfamilia tagja, ami monomer formában fejeződik ki a sejtfelszínen. A molekula intracelluláris része ITIM (immunoreceptor tyrosine-

based inhibitory motif), valamint ITSM (immunoreceptor tyrosine-based switch motif) motívumokat tartalmaz, amelyek elengedhetetlenek a gátló szignálok közvetítéséhez. A T-sejt-aktivációt követően termelődő citokinek, mint az IFN $\gamma$  és az IL-4, előidézik a PD-1 ligandumainak fokozott kifejeződését a dendritikus és epithelsejteken, ami csökkenti az immunmediált szövetkárosodást. A PD-1 ligandum a kötést követően az ITIM és az ITSM motívumokon foszforilálódik SHP foszfatázokat aktiválva, amelyek defoszforilálják a downstream jelátvivő molekulákat. A folyamat eredményeképpen gátlódik a T-sejtek citokintermelése, csökken a proliferáció és a sejtek túlélése. A PD-1-molekula konstitutívan expresszálódik a T-sejtek felszínén, kifejeződése aktiváció hatására fokozódik az NK- (natural killer), a T- és B-sejtek, a monocyták és a dendritikus sejtek felszínén, és magas expressziót mutattak ki CD4<sup>+</sup> follicularis segítő T-sejtek felszínén is. A molekulának két liganduma ismert: a B7 fehérjecsaldába tartozó PD-L1 és a PD-L2. Előbbi elsősorban a nem lymphoid szövetekben gátolja az effektor T-sejtek funkcióit és biztosítja az immunprivilegizált szövetek, mint a placenta, a herék vagy a szemek, védelmét a T-sejtek által közvetített immunválasszal szemben. Ezzel ellentétben a PD-L2 kifejeződése elsősorban a primer immunszervekre jellemző. A PD-1 és PD-L2 kötődése gátolja a Th2 típusú válasz kialakulását. A ligandumok eltérő lokalizációja magyarázatot adhat az anti-PD-1, illetve anti-PD-L1 terápiák eltérő hatásaira. A PD-1/PD-L1 kötődés a rosszindulatú tumorok kialakulása során az effektor T-sejt válasz csökkenésének kritikus mozzanata. A PD-1 koinhibitorikus molekula sejtfelszíni kifejeződése jelentősen fokozódik a tumorspecifikus T-sejtek felszínén, míg az epithelsejtekből, illetve a vérsejtekből kiinduló tumorok sejtfelszínén a PD-L1 megemelkedett kifejeződése detektálható. Feltételezhető tehát, hogy a tumorok az immunfelügyelet kikerülése érdekében gyakran „használják” a PD-1/PD-L1 kapcsolódásán alapuló effektor T-sejt válasz gátlást.

A PD-1-molekula immunválaszt gátló folyamatokban betöltött szerepének ismeretében könnyen elfogadható az az elképzelés, miszerint a ligandumkötés gátlása hozzájárulhat az effektorsejtek tumorellenes aktivitásának fokozásához. Erre a célra fejlesztették ki az FDA által 2014-ben jóváhagyott anti-PD-1 ellenanyagot tartalmazó nivolumabot (Opdivo) és a pembrolizumabot (Keytruda) a malignus melanoma gyógyítására. A nivolumabot az előzetesen ipilimumabot kapott, melanomában szenvedő betegek esetében sikeresen alkalmazták. Csupán a betegek 5%-ánál tapasztaltak fokozott lipáz- és/vagy aminotranszferáz-szintet, fáradtságot és anaémiát. Az egyéves túlélést vizsgálva 30,8%-kal nőtt a túlélés a nivolumabot kapott betegcsoport esetében a csak dacarbazinnal kezelt csoporthoz képest. A kezelés a melanomán kívül is hatékonynak bizonyult, így nem kisjesztés tüdőrák, vesét érintő tumorok valamint Hodgkin-lymphoma esetén is.

Az ipilimumab és nivolumab együttes beadását jelentő kombinált kezelések során még látványosabb eredményt si-



került elérni. A „checkpoint” blokádnál során fokozódnak az effektor T-sejt funkciók, illetve a MAPK jelátviteli útvonal aktivitása. Anti-PD-1-terápia esetén változik a sejtek metabolizmusa, az IL-2 és az I-es típusú IFN-ok termelődése is fokozódik. Az anti-CTLA-4 ellenanyagok használata erősíti többek közt az NF-AT és a JAK-STAT jelátviteli útvonalakat, szabályozza a sejtciklust, valamint fokozza az effektorsejtek aktivációját és proliferációját. A kombinált terápia elsősorban a fiatal és egyébként jó egészségi állapotban lévő betegek esetén lehet a leghatásosabb, ugyanis a kezelés olykor komoly mellékhatásokkal jár. A CTLA-4-blokádnál autoimmun reakciók megjelenésével társulhat (immune-related adverse events – IRAEs), amelyek elsődlegesen az emésztőrendszert, a bőrt, az endokrin szerveket, a májat és a tüdőt érinthetik.

Az immunrendszer és a tumorsejtek kapcsolata és interakciója rendkívül komplex módon, ma még csupán részleteiben tisztázott folyamatok útján valósul meg. Ennek a bonyolult kapcsolatnak a megértése, a mechanizmusok pontos feltérképezése napról napra új terápiás célpontok felfedezésének lehetőségével kecsegtet, amelyeket specifikusan megcélözva lehetőségünk nyílna egyre hatékonyabb és biztonságosabb immunterápiás eljárások kidolgozására.

#### Az összefoglaló összeállítása során használt fontosabb forrásmunkák:

- [1] Postow MA, Callahan MK, Wolchok J: Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33: 1974–1982
- [2] Muenst S, Laubli H, Soysal SD, et al: The immune system and cancer evasion strategies: therapeutic concepts. *Journal of Internal Medicine* 2016; 279(6): 541–62.
- [3] Le Mercier I, J. Louise Lines, Noelle RJ: Beyond CTLA-4 and PD-1, the generation Z of negative checkpoint regulators. *Frontiers in Immunology* 2015; 6: 418.
- [4] Walker LSK, Sansom DM: Confusing signals: Recent progress in CTLA-4 biology, *Trends in Immunology* 2015, 36(2): 63–70.
- [5] Halpert MM, Konduri V, Liang D, et al: Dendritic Cell-Secreted Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein-4 Regulates the T-cell Response by Downmodulating Bystander Surface B7, *Stem Cells and Development* 2016, 25(10): 774–787.

(Türk-Mázló Anett, Debreceni Egyetem Immunológiai Intézet, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1., e-mail: mazlo.anett@med.unideb.hu)

## Immunológiai szótár

**dekomplementálás** A *komplement* hemolitikus hatásának inaktiválása *szérumban hőkezeléssel, kobraméregfaktorral, zimoszamal, immunkomplexekkel* stb., vagy a komplementaktivitás eltávolítása e szerekkel az állatból az egész test kezelésével.

**dendritikus sejtek** A dendritikus sejtek csillag alakú vagy dendritekkel rendelkező sejtek, amelyek konstitutíven és erősen *MHC-II*-pozitívak. Fontos járulékos sejtek, az *elsődleges immunválasz* kialakulásában nélkülözhetetlenek. Eredetileg a *csontvelőből* származnak, a testben mindenhol előfordulnak, az *antigénnel* való érintkezés helyein (bőr *Langerhans-sejtjei*, a bél, a tüdő stb. *dendritikus sejtjei*) és a *perifériás lymphoid* szervekben egyaránt. A perifériás dendritikus sejtek általában éretlenek, *Fc-receptorral* és *C3b-receptorral* rendelkeznek és képesek az antigén feldolgozására és prezentálására. Az antigénnel való kontaktus után ezek a sejtek a *lymphoid szövetekbe* vándorolnak, elvesztik előbb említett *receptorait*, nem dolgozzák fel többé az antigént, de alkalmasak maradnak antigénprezentálásra. Megjegyzendő, hogy a *germinális centrumokban* található *follicularis dendritikus sejtek* nem tartoznak ebbe a csoportba és nem csontvelő eredetűek.

**Dermatophagoides pteronyssinus** Lakások porában élő atka. *Antigénjei*, különösen az ürülékgranulumokban levő proteázok erőteljes *allergének*, amelyek atópiás egyénekben *IgE-antitest*-termelést váltanak ki. Ezek az *allergének* Angliában az *asztma* legfőbb okozói.

**deszpecifikáció** Heterológ terápiás *antiszérumok* (pl. lovakban termelt *différia-antitoxin*) kezelése *antigenitásuk* csökkentése céljából, hogy kisebb valószínűséggel okozzanak túlérzékenységi reakciót. Lényege, hogy a szeparált *immunglobulin*-frakciót pepszines emésztésnek teszik ki, amellyel eltávolítják az *Fc-fragmenst*, de megmarad az antigénspecifikus *F(ab')<sub>2</sub>-fragmens*.

**dextránok** Immunológiai szempontból ezek az anyagok *mitogének* *egér B-lymphocytákra*, úgy, hogy ezeket a sejteket differenciálódásuk primitív stádiumában aktiválják. Kémiai-lag poliszacharidok, amelyek glükózmaradékból és *thymusin-dependens* (TI-2) *antigénekből* állnak.

**dialízis** Egy oldatban levő különböző molekulatömegű anyagok elválasztása szemipermeabilis membrán segítségével. Az *egyensúlyi dialízis antitestek affinitásának* meghatározására alkalmas.

# A PD-1 és a PD-L1 immunológiai és immunoonkológiai szerepe

SZEKANECZ ZOLTÁN<sup>1</sup>, SZEKANECZ ÉVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék

<sup>2</sup>Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Onkológiai Intézet

## Bevezetés: kostimuláció és koinhibíció

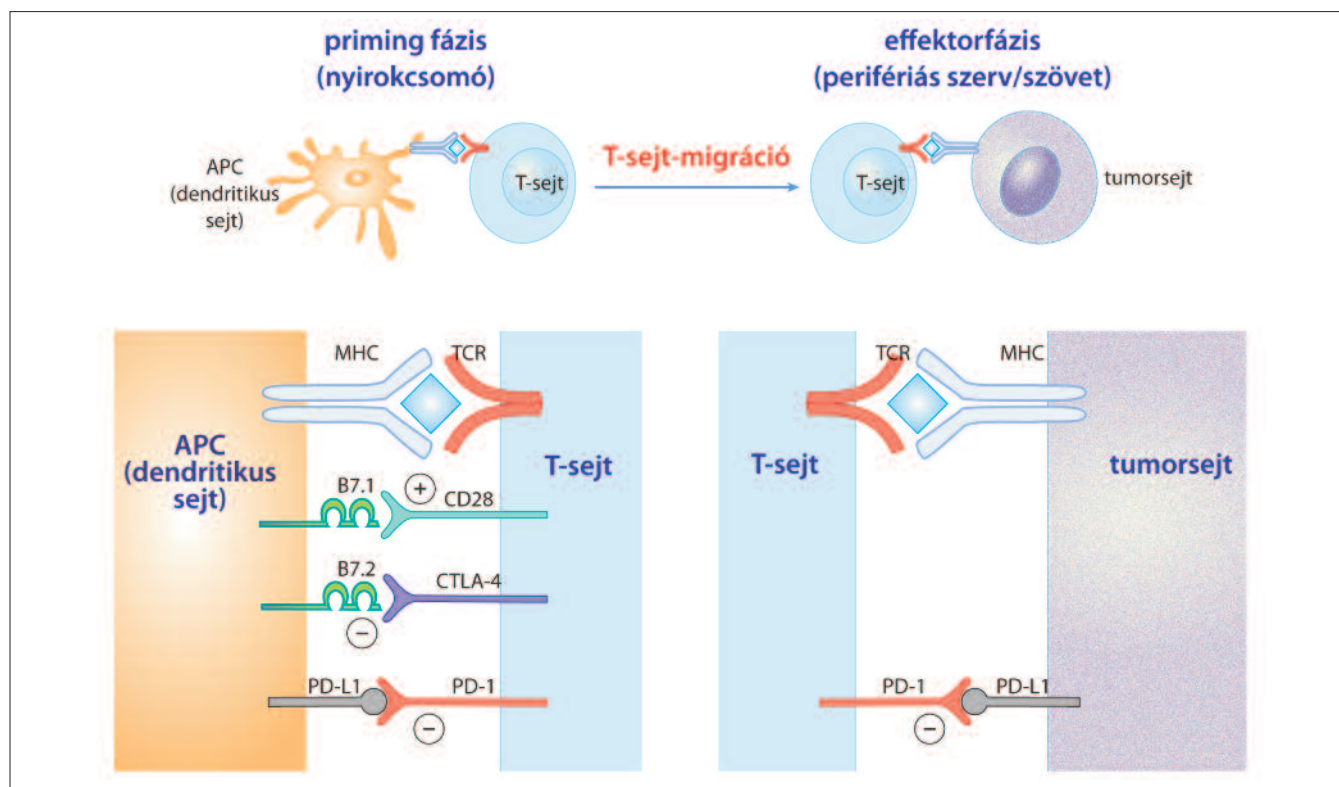
Az immunoonkológia egyik alapvető mechanizmusa a T-sejtek stimulációja (priming), melynek során az antigénprezentáló sejtek (APC; pl. dendritikus sejtek, DC) felkínálják az antigént a T-sejtnek. Ezt követően a T-sejt „megkeresi” a tumorsejtet, és optimális esetben elpusztítja azt (effektorfázis) (1. ábra). Az első lépés, tulajdonképpen nemcsak az onkológiában, hanem minden antigénfelismerésben, kulcsfontosságú [1].

Az antigénfelismerés során a DC-T-sejt kapcsolódás alapvető jelentőségű. A felismerés a T-sejt receptor (TCR) – MHC kapcsolaton keresztül zajlik, de ismeretes, hogy egy második, ún. kostimulációs szignál is szükséges a folyamathoz. Az APC-n található a B7 két verziója (B7.1 és B7.2). Ha az APC B7.1 antigénje a T-sejt CD28-molekulájához kötődik, pozitív szignál (kostimuláció) jön létre, és a T-sejt aktiválódik. Amennyiben az APC-n levő B7.2 a T-sejt CTLA4 antigénjével vagy

az APC PD-L1- (programmed death ligand) molekulája a T-sejt PD-1 receptorával kapcsolódik, negatív, gátló szignál (koinhibíció) jön létre, és T-sejt-anergia alakul ki [1] (1. ábra).

Az effektorfázisban a T-sejt-tumorsejt kölcsönhatás során szintén a TCR-MHC kapcsolat az elsődleges. Ez esetben is van azonban koinhibíciós szignál. Amikor a T-sejt PD-1 receptora a tumorsejt PD-L1 ligandjához kapcsolódik, koinhibíciós szignál jön létre, és a T-sejt nem képes kontrollálni a tumorprogressziót [1] (1. ábra).

Mindezen háttér alapján, logikusan, a CTLA4, illetve PD-1/PD-L1 rendszerek serkentése, illetve gátlása, ellentétes folyamatok révén befolyásolja az onko-immunterápia sikerességét, valamint az autoimmun kórképek kialakulását. Az a tény, hogy az immuno-onkoterápia során autoimmun jelenségek/betegségek léphetnek fel arra utal, hogy a tumorprogresszió és az autoimmunitás két egymással ellentétes végpontot jelent az immuno-onkoterápia során.



1. ábra.  
Checkpointmolekulák az APC-T-sejt és T-sejt-tumorsejt interakciókban

## A kostimuláció és koinhibíció „libikókái”

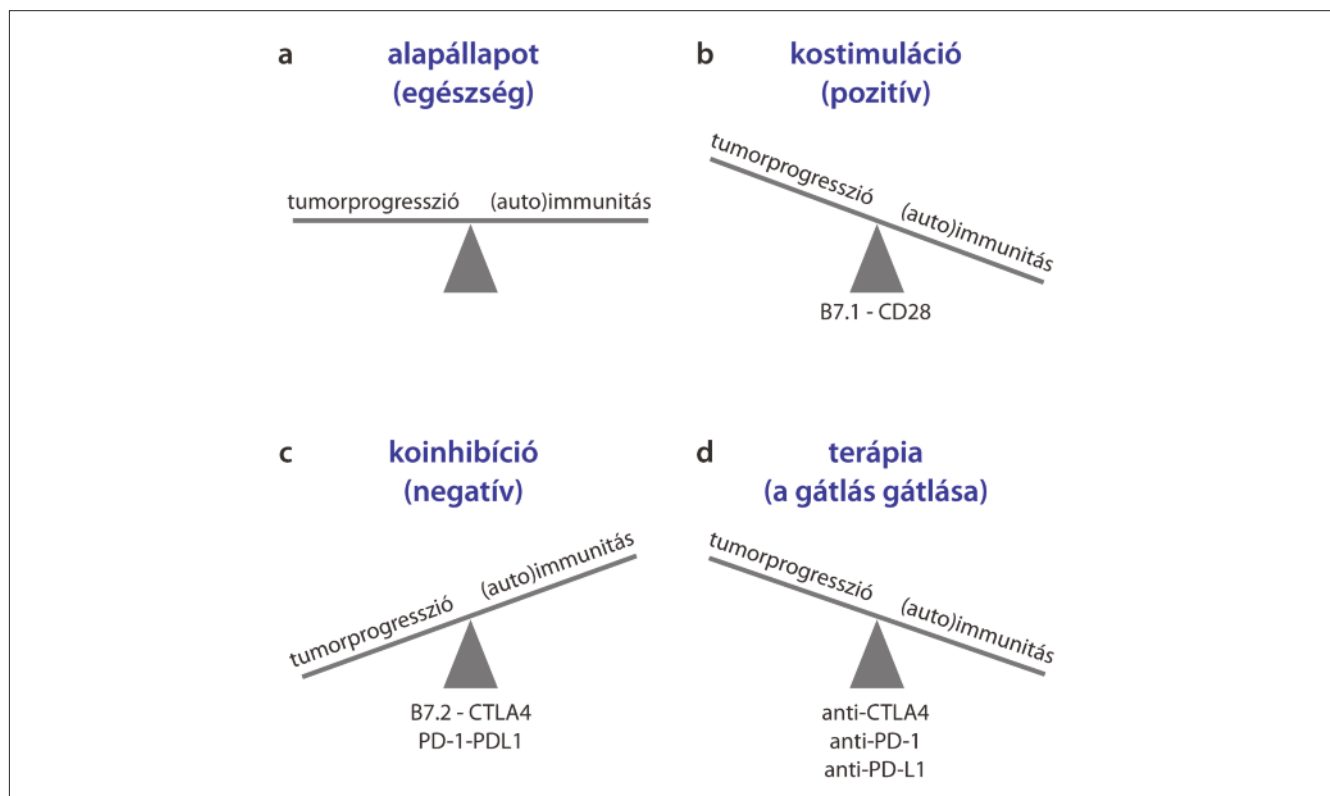
Mindenekelőtt meg kell értenünk a kostimulációs és koinhibíciós egyensúly molekuláris hátterét, valamint a terápia következményeit, hogy a klinikai következményeket jobban átláthassuk (2. ábra).

A fentiek alapján a B7.1-CD28 molekulapár pozitív, kostimulációs, míg a B7.2-CTLA4 és a PD-1-PD-L1 negatív, koinhibíciós szignált közvetít. A folyamat serkentésére példa, hogy a CTLA4-Ig (abatacept) fúziós protein a reumatológia/immunológiában serkenti a koinhibíciót, ezért autoimmun betegségek (pl. rheumatoid arthritis) terápiájára alkalmas. A PD-1/PD-L1 útvonal serkentése is felmerül mint elvi lehetőség, de ez egyelőre még nem rutin lehetőség. Amennyiben a koinhibíciós útvonalakat gátoljuk anti-CTLA4 (ipilimumab, tremelimumab), anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, pidilizumab) vagy anti-PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab, BMS-936559) antitestekkel, akkor a T-sejt-tumorsejt közti koinhibíció gátlódik, és a „gátlás gátlása” azt jelenti, hogy a T-sejt hatékonyan léphet fel a tumorsejt ellen. Viszont a koinhibíció gátlása teret enged – többek között – a T-sejt-aktiválódáson keresztül az autoimmun mechanizmusok felerősödésének is. Ezért az immuno-onkoterápia során alkalmazott checkpointgátlók mellékhatásai különböző autoimmun jelenségek lehetnek [1] (2. ábra).

A 2. ábra szemléletesen, de leegyszerűsítve próbálja meg bemutatni és megmagyarázni a fenti összefüggéseket. Valóban szimplifikálva a helyzetet, tételezzük fel, hogy egészségesekben a tumor kialakulása és progressziója, valamint az ez ellen ható immunológiai mechanizmusok egyensúlyban vannak, így sem daganat, sem autoimmun kórkép nem alakul ki (A). Amennyiben a B7.1-CD28 molekulapár kostimulációs szignált közvetítve serkenti az antigénfelismerést és a T-sejt-aktiválódást, megnőhet az autoimmun folyamatok kockázata (B). (Voltak próbálkozások anti-CD28 antitesttel autoimmun kórképekben.) Ezzel ellentétesen, a B7.2-CTLA4, illetve PD-1-PD-L1 által közvetített koinhibíció a tumorprogresszióknak kedvez, de az autoimmun folyamatoknak nem (C). Végül a „gátlás gátlása”, azaz a koinhibíció terápiás befolyásolása checkpointinhibitorokkal megint visszaszorítja a daganatterjedést, viszont autoimmun jelenségeket hozhat elő (D) [1] (1. és 2. ábra).

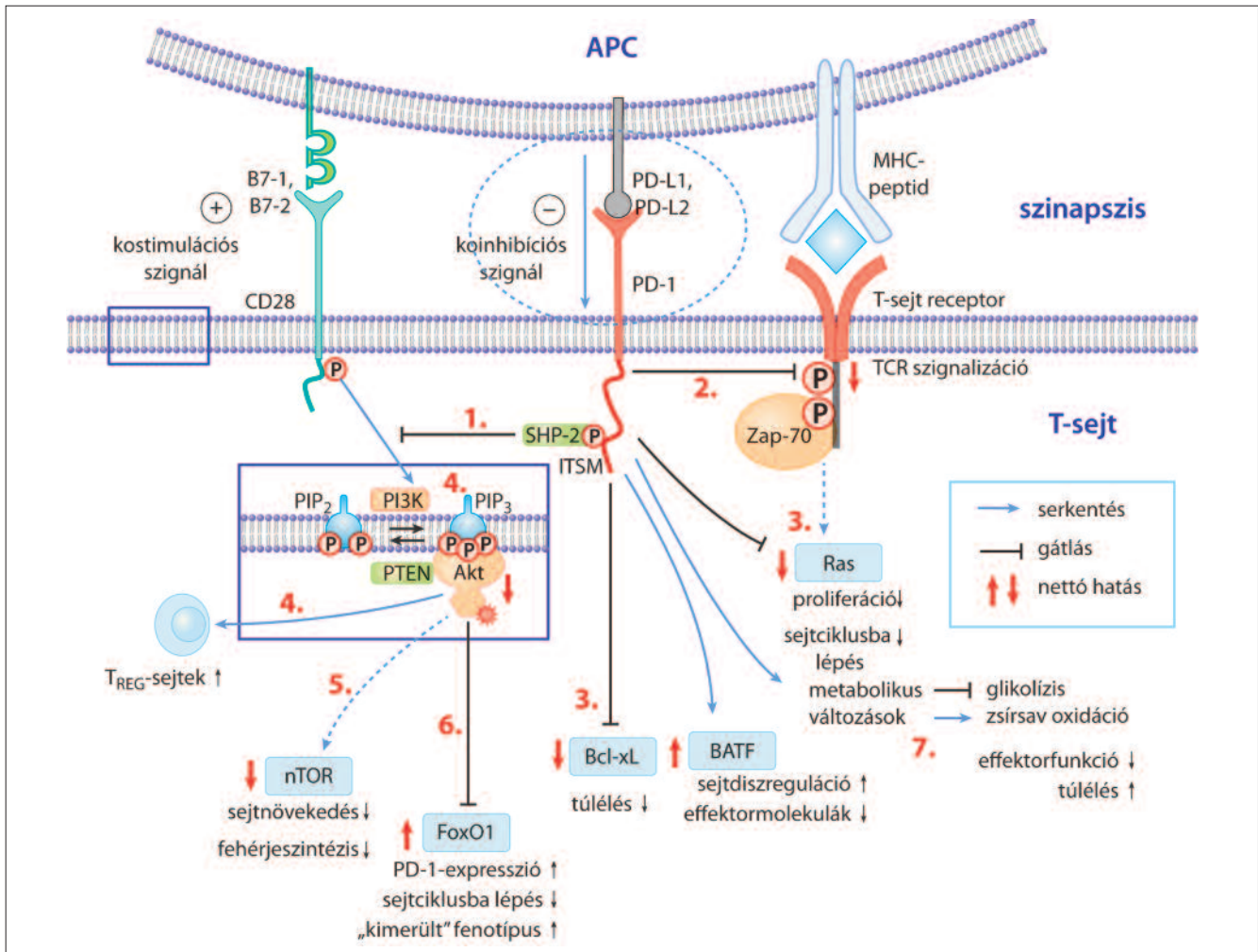
## A PD-1 jelátvitel sejtélettani hatásai – a gátlás következményei

Emeljük ki a T-sejteken expresszálandó PD-1 checkpointmolekulát, hogy ennek példáján megértsük a PD-1 által közvetített molekuláris folyamatokat. Kórélettani szempontból a



2. ábra.

A checkpoint libikókái. A checkpointmolekulák közvetítésével megvalósuló kostimuláció és koinhibíció hatásai az immunrendszerre és a daganatképződésre



3. ábra.

A PD-1-szignalizáció sejtelettani hatásai ([2] nyomán)

PD-L1 hasonló jelenségeket közvetít, de a ligand a tumorsejteken és az APC-ken fejeződik ki. És nyilvánvaló, hogy a PD-1-gátlás a továbbiakban említett folyamatok ellentétét fogja okozni [2] (3. ábra).

Anélkül, hogy részletekbe mennénk, a PD-1 serkentése az alábbi kulcsfolyamatokra hat (a 3. ábra alapján, a piros számoknak megfelelően):

1. Az SHP-2 foszforilációja révén keresztthatást gyakorol a B7-CD28 kostimulációra, azt egyidejűleg gátolja.
2. Ugyanígy, az elsődleges TCR-MHC kölcsönhatásból eredő Zap70-foszforilációt és a következményes T-sejt-aktivációs folyamatokat gátolja.
3. A Bcl-xL és Ras gátlása révén gátolja a sejtek túlélését és fokozza az apoptosist.
4. A B7-CD28 kostimuláció aktiválja a PIP3/Akt komplexet. A PD-1 működése gátolja ezt a folyamatot is, és ezen keresztül serkenti a regulátor T-sejtek (T<sub>REG</sub>) működését.

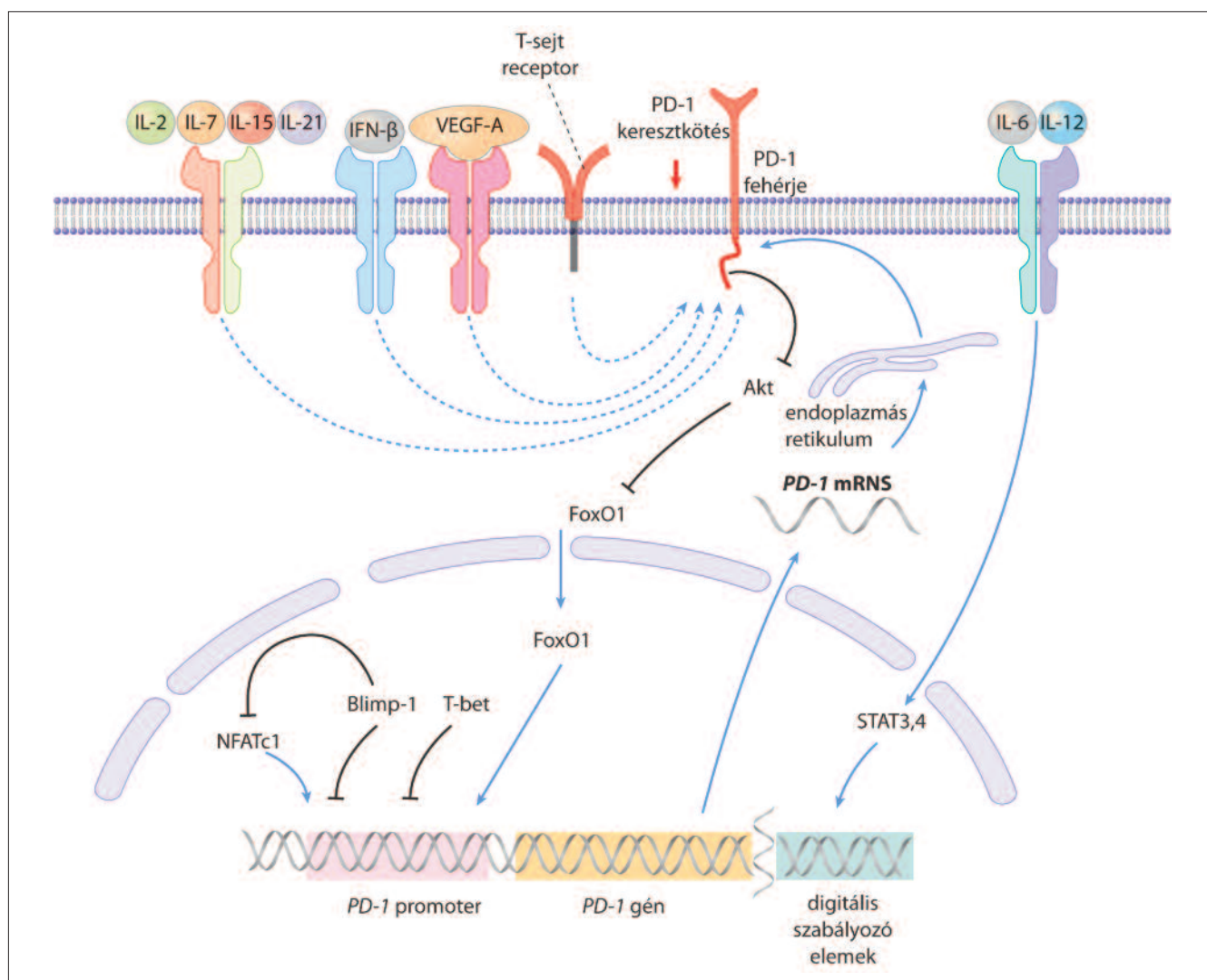
5. A PIP3/Akt komplex serkenténé az mTOR-t is, a PD-1 révén ez gátlódik, és ezáltal a sejtek növekedése és fehérjeszintézise is.
6. Az Akt ugyancsak gátolja a FoxO1-et, így a PD-1 ezt felszabadítja. A folyamatos FoxO1-aktiváció a sejten tovább fokozza a PD-1-expressziót, circulus vitiosus jön létre, a sejtet „túlhajtja” és ún. „kimerült” (exhausted) fenotípus jön létre.
7. A PD-1 anyagcsere-változásokat is indukál: gátolja a normál glikolízist és serkenti a zsírsav-oxidációt.

Mindezek következtében a T-sejtek diszfunkciója következik be, a T<sub>REG</sub> ellenreguláció erősödik, a sejtek „kimerülnek” és elpusztulnak. Emiatt a T-sejtes immunválasz károsodik, a tumorprogresszió fokozódik. Nyilvánvaló, hogy a PD-1-gátlás ellentétesen hat, a fenti folyamatokat megfordítja, és a T-sejtek túlélnek, aktiválódnak, a tumorprogresszió pedig csökkenhet [2] (3. ábra).

Mint korábban láttuk (3. ábra), a sejtfelszíni PD-1-fehérje a PD-1/PD-L1 interakciót (keresztkötés) követően számos sejtben belüli folyamatot elindít. Ezen belül említettük az Akt gátlását, és ezen keresztül a FoxO1 felszabadulását az Akt-gátlás alól. A sejtmagban a fokozottan expresszálandó FoxO1 fokozza a PD-1 gén promoterének aktiválódását és a génátíródást. Ennek következtében a PD-1 gén átíródása, mRNS-, majd fehérjeszintézis történik és a PD-1-fehérje expressziója a sejtfelszínen megnő. A sejtben tehát egy öngerősítő PD-1-fehérje – Akt-gátlás – FoxO1-serkentés – PD-1-génátíródás – PD-1-fehérje pozitív kör (loop) működik. A TCR-aktiváció, valamint a gyulladásos mediátorok közül a  $\gamma$ -láncú citokinek (IL-2, IL-7, IL-15, IL-21), az IFN- $\beta$  és a tumor-, valamint gyulla-

dás angiogenesisben szerepet játszó VEGF mind serkenti ezt a folyamatot. (A tumorok által termelt VEGF egyik hatása tehát a PD-1-expresszió és a koinhibíció fokozása!) Az IL-6 és IL-12 a STAT3 és STAT4 fehérjék révén a PD-1 génjének distalis szabályozó elemeit aktiválják. Az egyéb szabályozó molekulák közül az NFATc1 serkenti, a Blimp-1 és a T<sub>H</sub>1 sejtek markereként ismert T-bet pedig gátolja a PD-1-gén átíródását. T<sub>H</sub>1 típusú gyulladásos betegségekben tehát gátlás alá kerül a koinhibíciós PD-1 szintézise [2] (4. ábra).

Ábrán nem mutatjuk, de a PD-L1 szintézise is hasonlóan szabályozott folyamat [2]. A  $\gamma$ -láncú citokinek és az IFN- $\beta$  mellett azonban a GM-CSF és IFN- $\gamma$  is serkenti a PD-L1-szintézist. Fontos továbbá, hogy a tumorgenezissel járó egyéb faktorok (pl. hypoxia és hypoxiaindukált faktor, HIF; EGFR) is fokozzák a PD-L1 expresszióját. Ezzel szemben a mikro-RNS-ek közül a miR-200 és miR-513 gátolja a PD-L1-mRNS átíródását [2].



28



## PD-1-, PD-L1-gátlás és autoimmunitás

A fentiekből logikusan következik tehát, hogy a PD-1 és a PD-L1 szignalizáció a T-sejt pusztulásához vezet, tehát a checkpoint receptor és ligand gátlása, melyet a daganatterápiában alkalmazunk, felébresztheti az autoimmunitást. Állatkísérletekben a PD-1-gén hiánya („knockout” modellek) rágcső-modellekben fokozta a kollagén- (CIA) és proteoglikánindukált arthritis (PGIA), C57BL/6 modellben a lupus, BALB/c egekben a dilatativ cardiomyopathia és NOD egekben a diabetes kialakulását. Ennek hátterében T-sejt-aktivációt, valamint fokozott IL-17- és IFN- $\gamma$ -termelést találtak [3].

Ismeretes, hogy léteznek bipoláris, ROR $\gamma$ T<sup>+</sup>/FoxP3<sup>+</sup> T<sub>H</sub>17/T<sub>REG</sub>-sejtek, amelyek bizonyos körülmények között T<sub>H</sub>17 vagy T<sub>REG</sub>-sejteké is képesek differenciálódni. A PD-1 és PD-L1 fokozott expressziója a T<sub>REG</sub>-, a PD-1-deficientia vagy -gátlás pedig a T<sub>H</sub>17 irányú differenciálódásnak kedvez [4].

Ami pedig a humán betegségeket illeti, a PD-1-deficientia a pancreasban a diabetogén effektor T-sejtek aktiválódását, fokozott IFN- $\gamma$ -termelést és a diabetes mellitus fokozott kockázatát okozza [3]. Miután a CTLA4-, PD-1- és PD-L1-gátlók szélesebb körben kezdenek elterjedni az onkológiai gyakorlatban, a közelmúltban egyre több humán közlés is megjelent. A Johns Hopkins Egyetemen 2012–2016 között ipilimumabbal és nivolumabbal kezelt betegek közül 13 esetben tapasztalták autoimmun betegség, ezen belül RA-szerű gyulladásos arthritis és sicca szindróma kialakulását [5]. Egy francia regiszter 447 kezelt betege közül pedig két Sjögren-

szindrómás, egy cryoglobulinaemiás vasculitises és egy myositisises esetet írtak le, két beteg PD-1-, kettő pedig PD-L1-gátlót kapott [6].

### IRODALOM

- [1] Ribas A: Tumor immunotherapy directed at PD-1. *N Engl J Med* 2012; 366(26): 2517-2519.
- [2] Chinai JM, Janakiram M, Chen F, et al: New immunotherapies targeting the PD-1 pathway. *Trends Pharmacol Sci* 2015; 36(9): 587-595.
- [3] Dai S, Jia R, Zhang X, et al: The PD-1/PD-Ls pathway and autoimmune diseases. *Cell Immunol* 2014; 290(1): 72-79.
- [4] Kobezda T, Ghassemi-Nejad S, Mikecz K, et al: Of mice and men: how animal models advance our understanding of T-cell function in RA. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10(3): 160-170.
- [5] Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, et al: Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1): 43-50.
- [6] Le Burel S, Champiat S, Routier E, et al: Onset of connective tissue disease following anti-PD1/PD-L1 cancer immunotherapy. *Ann Rheum Dis* 2017; Epub Online First 2017 Feb 27. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210820>

(Dr. Szekanecz Zoltán, Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu)

## Immunológiai szótár

**diftéria-antitoxin** A *Corynebacterium diphtheriae* exotoxinja elleni *antitest*, amelyet lovakban, *diftériatoxoid*dal való hiperimmunizálással állítanak elő.

**diftériatoxoid** *Toxoid*, amelyet a *Corynebacterium diphtheriae* exotoxinjának formalinos kezelésével készítenek, így elpusztítva annak toxikus aktivitását. Profilaxisként diftéria elleni aktív immunizálásra használják.

**DiGeorge-szindróma** A mellékpajzsmirigy és a *thymus* fejlődésének hiánya, amely a 3. és 4. garatív méhen belüli károsodására vezethető vissza. Gyermekkorban, a *sejtközvetített immunitás* hiányában nyilvánul meg, a keringő *T-lymphocyták* szintje alacsony, valamint hypocalcaemia, tetánia és congenitalis szívrendellenességek jellemzik.

**direkt immunfluoreszcencia** (egyrétegű immunfluoreszcencia) Immunfluoreszcenciás technika, amely során az *antigén*

egyrétegű, *fluorokrómmal* konjugált *antitest* segítségével mutatják ki, illetve – ritkábban – az antitestet detektálják egyrétegű, fluorokrómmal konjugált *antigén* segítségével.

**domén** Fehérjéknek vagy peptideknek az a szakasza, amely önálló szerkezeti egységet képez, pl. az *immunglobulinok konstans régiói* vagy a *variábilis régiói*. A fehérje-szupercsaládokba tartozó fehérjecsoportok doménjeinek harmadlagos szerkezete hasonló, habár az elsődleges sorrend a *doméne*ken belül különböző lehet. A különböző szupercsaládok az ilyen doméntartalmuk alapján írhatók le.

**Donáth-Landsteiner-antitest** Hemolitikus *antitest*, amely a *paroxysmalis hideg haemoglobinuriára* jellemző. Alacsony hőmérsékleten az *antitest* a beteg saját vörösvérsejtjein vagy normál erythrocytákon levő *P-vércsoportantigén*ekhez kötődik, amely felmelegedés során e sejtek *hemolízisét* okozza.

# T-sejtek és checkpointmolekulák egészséges és gyulladt bőrben

KAPITÁNY ANIKÓ, MOLNÁR ANNA, SZEGEDI ANDREA

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék

## Bevezetés

Az utóbbi évek kutatásai rámutattak arra, hogy bőrünkben kétszer annyi T-sejt található, mint amennyi a vérben kering, és ezek a sejtek nagyon jelentős szerepet töltenek be mind a normál bőr védelmének kialakításában, mind a gyulladásos bőrbetegségek megjelenésében. Az immunellenőrző pontok felismerése lehetővé tette az immunrendszer működésének egy speciális ponton történő befolyásolását, amit a bőrben elhelyezkedő T-sejtek szerepének jobb megismerésén keresztül bőrbetegségekben is alkalmazhatunk. A közlemény elsősorban a T-sejtek bőrben feltárt szerepét és csoportjait ismerteti, majd a checkpointmolekulák befolyásolásának lehetőségeit ismerteti bőrbetegségekben.

Az emberi bőr különböző környezeti hatásoknak ellenálló komplex barrier, amelynek számos feladata közt kiemelkedő fontosságú, hogy védelmet nyújtson a patogén mikroorganizmusok és az ártalmas környezeti faktorok ellen. Két fő eleme, fizikokémiai és immunológiai barrierje segítségével teljesíti a bőr ezt a feladatát. A fizikokémiai barrier fő alkotóelemei a stratum corneum alsó rétegei és a stratum granulosum felső rétege, az itt elhelyezkedő sejtek (keratinocyták, corneocyták), az őket kitöltő struktúrfehérjék és őket összekapcsoló komplex molekuláris struktúrák. Az immunológiai barrier fő képviselői a keratinocyták, a dendritikus sejtek (DC) és a T-sejtek.

A bőr fizikokémiai barrierfunkciója korábban is egyértelmű volt, ám azt, hogy immunfunkciót is ellát, 1983-ban ismerték el. Ekkor alkotta meg Streilein a bőrásszociált lymphoid szövet, a SALT (skin associated lymphoid tissue) fogalmát, ami arra utalt, hogy a bőr immunvédekezésében szerepet játszó sejtek folyamatos mozgásban vannak a bőr, a nyirokcsomók és a perifériás keringés között [1]. Ezt a szemléletet váltotta fel Bos és Kapsenberg megfigyelése, miszerint a nyugalmi bőrben is megtalálhatók az immunsejtek, így azt bőr immunrendszernek, SIS-nek (skin immune system) nevezték el [2]. Később, a kutatások előrehaladtával, bizonyos kutatók a dermis szerepét hangsúlyozták az immunvédekezésben, létrehozva a DIS (dermal immune system) fogalmát, mivel úgy találták, hogy elsősorban a dermisben lokalizálódó sejtek felelősek a krónikus gyulladásos betegségek kialakulásáért [3]. Napjainkban a SIS elnevezés a leginkább elfogadott.

A SIS fontos immunsejtjei közé tartoznak a T-lymphocyták, amelyek az immunvédekezésben betöltött szerepük

mellett bizonyos antigénekkal szemben immunológiai toleranciát is képesek indukálni. A bőrben, a kezdeti T-sejt-számokat meghatározó vizsgálatokkal ellentétben, az utóbbi időben kimutatták, hogy kimagaslóan nagy számban detektálhatóak T-sejtek [4]. Mai tudásunk szerint a bőr minden négyzetcentiméterében 1 millió T-sejt található, az egész bőrt tekintve számuk a 20 billiót is meghaladja, ami hozzávetőlegesen duplája a vérben keringő T-sejtek számának [5]. Tropizmusukat a bőr felé a CCR4-, CCR10- és CLA-molekulák és -receptorok határozzák meg [6]. A CLA a posztkapilláris venulák endotheliumán lévő E-szelektinhez kötődik a dermisben, a CCR4 a CCL22 (MDC) és a CCL17 (TARC) kemokinek számára szolgál receptorként, míg a CCR10 a CCL27-hez (CTACK) kötődik [7]. A humán bőrben normál körülmények között a T-sejtek főleg a dermisben helyezkednek el a perivascularis területeken, ezek többségében CD4<sup>+</sup> sejtek. Az epidermisben csak kevés αβ-T-sejt található, ezek alapvetően CD8<sup>+</sup> szöveti rezidens memória T-sejtek.

## A bőr rezidens T-sejtjei

A patogének elsődleges eliminációja után fennmaradó hosszú élettartamú memória T-sejtek 3 csoportja különíthető el, a centrális memória T-sejtek (T<sub>CM</sub>), az effektor memória T-sejtek (T<sub>EM</sub>), valamint a szöveti rezidens memória T-sejtek (T<sub>RM</sub>) (1. táblázat) [7]. A T<sub>CM</sub>-sejtek CCR7-et és CD62L-t expresszálnak, és recirkulálják a másodlagos nyirokszerveket, a bőrben rendszerint nem fordulnak elő. A normál bőrben lévő αβ-T-sejtek több mint 95%-a CD45RO és egyéb memória-markert (CD44<sup>high</sup>, CD62L<sup>neg</sup>, CCR7<sup>neg</sup>) expresszáló memória-sejt, azok közül is elsősorban T<sub>RM</sub>, amelyek gyors és hatékony immunválaszt biztosítanak patogén-reexpozíció során, emellett immunmediált gyulladásos (pl. psoriasis), valamint malignus bőrbetegségek kialakulásában is fontos szerephez jutnak [8, 9]. A bőrben az epidermisben CD8<sup>+</sup> T<sub>RM</sub>-sejtek, a dermisben CD4<sup>+</sup> T<sub>EM</sub>- és CD4<sup>+</sup> T<sub>RM</sub>-sejtek találhatók [10].

A bőr T<sub>RM</sub>-sejtjeire a keringő T-sejtektől eltérő differenciálódási program, CD69- és CD103-expresszió, valamint IL-15-, TGF-β-, IL-33- és TNF-α-termelő képesség jellemző. Legfőbb feladatuk, hogy hosszú élettartamuk alatt folyamatosan a bőrben ülvé várakozzanak, és szükség esetén azonnali védelmet nyújtsanak a behatoló kórokozókkal szemben. A bőr lokális miliójé befolyásolja leginkább érési programjukat, szükség esetén lokálisan képesek aktiválódni és effektorfunkciókat ellátni a patogénekkal szemben. A bőrmikromilió kóros

1. táblázat. A memória T-sejtek jellemzői

|                             | Naiv                                 | Centrális memória                                  | Effektor memória                            | Rezidens memória    |
|-----------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------|
| Sokszorozódás               | lassú                                | azonnali                                           | lassú                                       | gyenge              |
| Citokinszekréció            | nem                                  | gyenge                                             | azonnali                                    | azonnali            |
| CD44                        | nem vagy alacsony                    | igen                                               | igen                                        | igen                |
| CD62L (L-szelektin)         | igen                                 | igen                                               | nem                                         | nem                 |
| CCR7                        | igen                                 | igen                                               | nem                                         | nem                 |
| CD127 (IL-7R $\alpha$ )     | változó                              | igen                                               | igen                                        | változó             |
| CD69                        | nem                                  | nem                                                | nem                                         | igen                |
| CD103 (integrin $\alpha$ E) | nem                                  | nem                                                | nem                                         | igen                |
| CD11a                       | változó                              | változó                                            | változó                                     | igen                |
| Eloszlás                    | nyirokcsomók, lép,<br>perifériás vér | nyirokcsomók, lép,<br>perifériás vér,<br>csontvelő | lép, perifériás vér,<br>perifériás szövetek | perifériás szövetek |
| Migráció                    | igen                                 | igen                                               | igen                                        | nem                 |

változásának hatására azonban kóros irányú változásai is kialakulhatnak, így autoimmun és immunmediált gyulladásos bőrbetegségeket, valamint malignus betegségeket is képesek elindítani, illetve fenntartani (psoriasis, allergiás kontakt ekzema, cutan lymphoma) [11, 12].

## CD4<sup>+</sup> T-sejtek

Az utóbbi évek immunológiai kutatásainak egyik legnagyobb vívmánya volt, hogy a T-sejtek számos alcsoportját sikerült azonosítani. A legismertebbek a Th1, Th2, Th17, Th22, Th9 és regulatórikus T-sejtek (T<sub>REG</sub>), amely csoportokat egészséges bőrből vagy gyulladásos bőrbetegségekből is ki lehet mutatni (2. táblázat). Elsőként a Th1- és Th2-sejteket azonosították, majd az IL-17 citokint termelő Th17-sejteket. Az IL-9-et termelő Th9-sejteket, az IL-22-t termelő Th22-sejteket, valamint a follicularis T helper (Tfh-) sejteket csak az utóbbi években különítették el. A CD4<sup>+</sup> sejtek közé tartozó T<sub>REG</sub>-sejteket (korábban immunszuppresszív sejteknek nevezték) 3 fő csoportra oszthatjuk, a Foxp3<sup>+</sup> T<sub>REG</sub>-sejtek, a Tr-1- és Th3-sejtek csoportjaira [6].

## Th1-sejtek

A Th1-sejtek elsősorban I-es típusú citokineket termelnek: IFN- $\gamma$ -t, TGF $\beta$ -t és IL-2-t. Intracelluláris patogénnel szembeni védekezésben van szerepük (vírusok, Mycobacteriumok). IL-12- és IL-18-receptorokat expresszálnak. A naiv T-sejtek Th1-irányú differenciációját az IL-12 segíti elő, ami a T-bet transzkripció faktort aktiválja. Th1 típusú immunválasz jellemző például psoriasisban, valamint az allergiás kontakt ekzema korai fázisában.

## Th2-sejtek

A Th2-sejtek központi szerepet játszanak olyan atópiás betegségekből, mint például az allergiás asthma bronchiale, allergiás rhinoconjunctivitis, atópiás dermatitis (AD) vagy az ételallergiák. Jellemzőjük, hogy IL-4, IL-5, IL-13, IL-24, IL-25 és IL-31 citokineket szekretálnak. Th2-sejtek szabályozzák az IgE és eozinofil granulocyták által mediált korai és késői fázisú allergiás reakciókat. A bőrbarrier károsodásának hatására a keratinocyták IL-25, IL-33 (IL-1 családba tartozó alarmin) citokineket és thymic stromal lymphopoietint (TSLP) kezdenek termelni, amelyek aktiválják a dendritikus sejteket és az innate lymphoid sejteket (ILC2) azonnali IL-5-, IL-9- és IL-13-termelést indukálva, mely folyamat a Th2-sejtek aktiválódásához vezet [13]. Ezek alapján úgy is tekinthető, mintha a barrierkárosodás egyfajta Th2 típusú gyulladásra hajlamosító „adjuváns” lenne az immunrendszer számára. A Th2 citokinek egyes teóriák szerint tovább roncsozzák a bőrbarriert azáltal, hogy az IL-4 és az IL-13 csökkenti a humán keratinocyták fillagrinexpresszióját in vitro [14]. A Th2-sejtek a tumor-immunitásban is szerepet játszhatnak, bár ennek megállapítása további vizsgálatokat igényel.

## Th17-sejtek

A Th17-sejtek psoriasisban és AD-ben is érintettek. Két alcsoportra oszthatók: nonpatogén Th17, más néven „Th17( $\beta$ )” sejtekre, valamint patogén Th17, más néven „Th17(23)” sejtekre [15]. IL-23 hatására a nonpatogén Th17-sejtek patogénné válnak, olyan autoimmun betegségek kialakulását elősegítve, mint például a psoriasis, rheumatoid arthritis, sclerosis multiplex vagy az AD. A Th17-sejtek védelmet nyújtanak a baktériumokkal és gombákkal szemben azáltal,

2. táblázat. CD4<sup>+</sup> T-sejtek típusai a bőrben

| Alcsoport                   | Indukáló citokin                          | Regulátor             | Effektor citokin                                        | Inhibitor                | Funkció                                                                    | Szervezet védelme                     | Patológia                     |
|-----------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| Th1                         | IFN $\gamma$ , IL-12                      | T-bet                 | IFN $\gamma$                                            | IL-4                     | MF-aktiváció, IgG1/G3 (ember) alosztály váltás                             | intracelluláris patogén               | granulomatosisus betegségek   |
| Th2                         | IL-4                                      | GATA3                 | IL-4,-5,-10,-13                                         | IFN $\gamma$             | MC-aktiváció, bazofil, eozinofil, M2MF, barrierfunkció, Ig-váltás IgE-re   | férgek                                | AD                            |
| Nonpatogén Th17 ( $\beta$ ) | IL-6, TGF $\beta$                         | ROR $\gamma$ t        | IL-17A és F, IL-10, CCL20, Foxp3, T-bet CXCR6           | IL-2, -4, IFN $\gamma$   | neutrofil granulocytá toborzás?                                            | nem definiált                         | nem definiált                 |
| Patogén Th17 (23)           | IL-6, IL-23, IL-1 $\beta$ , TGF $\beta$ 3 | ROR $\gamma$ t, T-bet | IL-17 A és F, IL-22, IFN $\gamma$ , GM-CSF, CCL9, CXCR3 | előzöek és TGF $\beta$ 1 | neutrofil granulocytá toborzás                                             | extracelluláris baktériumok és gombák | psoriasis, RA, MS, AD         |
| Th22                        | IL-6, TNF $\alpha$                        | nem definiált         | IL-22                                                   | TGF $\beta$ 1            | defenzinek indukciója                                                      | Klebsiella pneumoniae                 | psoriasis, AD                 |
| Th9                         | IL-4, TGF $\beta$                         | PU.1, IRF-4           | IL-9                                                    | nem definiálta           | bőrbe vándorló T-sejteket IFN $\gamma$ , IL-9, -13, -17 termelésre készíti | Candida albicans                      | allergia, psoriasis           |
| T <sub>REG</sub>            | IL-2, TGF $\beta$                         | Foxp3                 | TGF $\beta$ , IL-10, IL-35                              | IL-6, ROR $\gamma$ t     | perifériás tolerancia, immunválasz felerősítése                            | gyulladás felerősítése                | daganatok, krónikus infekciók |
| Tr1                         | IL-27, TGF $\beta$                        | c-Maf                 | IL-10                                                   | nem definiált            |                                                                            |                                       | nem definiált                 |
| Th3                         | nem definiált                             | nem definiált         | TGF $\beta$                                             | nem definiált            |                                                                            |                                       | nem definiált                 |
| LAG3Treg                    | nem definiált                             | nem definiált         | IL-10                                                   | nem definiált            |                                                                            |                                       | nem definiált                 |

hogy a neutrofil granulocytákat kontrollálják [15]. A nonpatogén Th17-sejtek IL-17A-et, IL-17F-et, IL-10-et, CCL20-t és CXCR6-ot expresszálnak, IL-6 és TGF $\beta$ 1 kombinációjának hatására differenciálódnak, és IL-23 jelenlétében patogénné válnak. Az IL-1 $\beta$ , IL-6, TGF $\beta$ 1 és IL-23 kombinációja tehát indukálja a patogén Th17-sejteket, melyekre IL-22, CCL9, CXCR3, IL-17 és IL-17F expressziója jellemző. Tehát az IL-23 citokin a Th17-mediált patogenitásban kulcsszerepet játszik [6, 15].

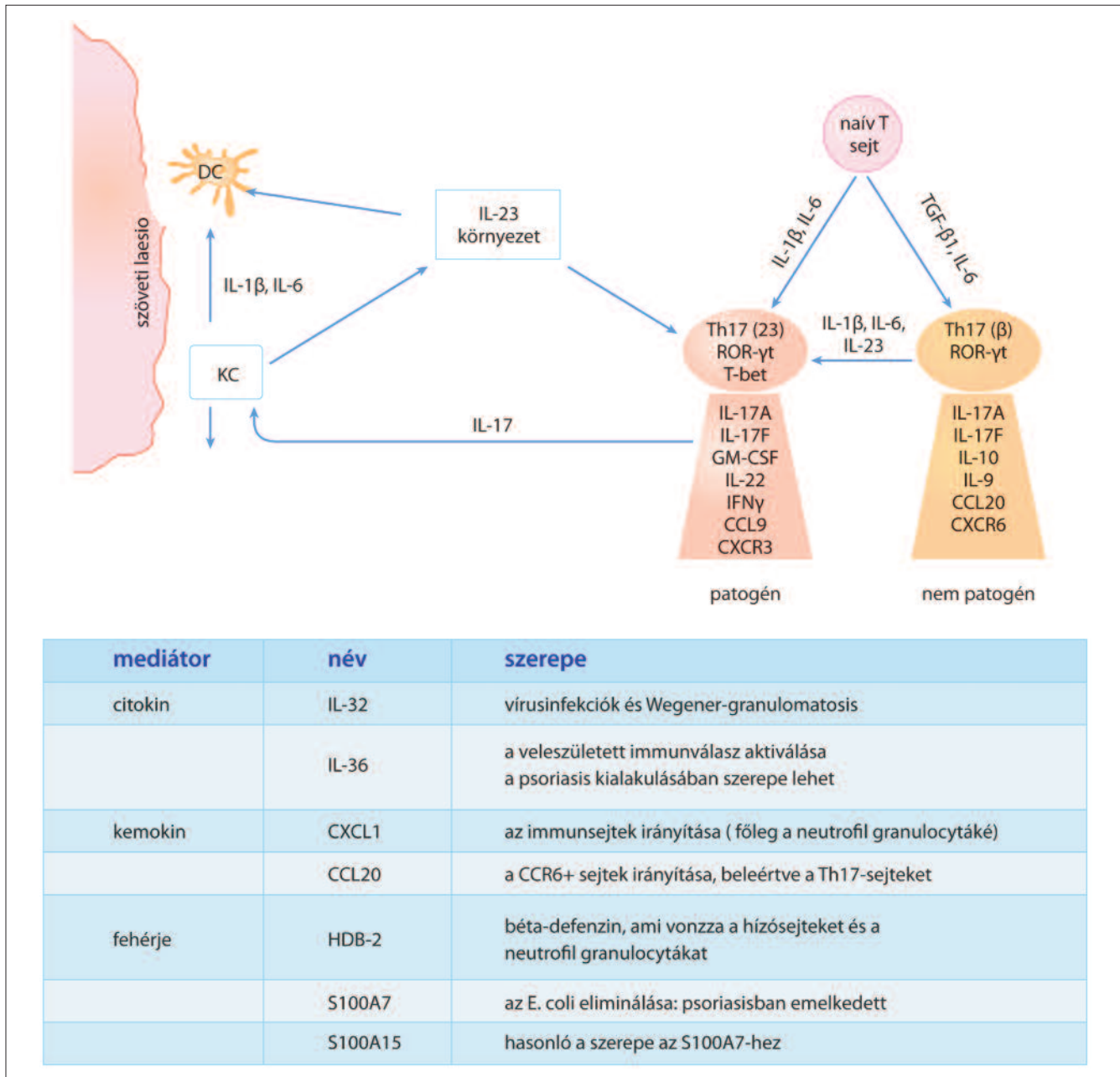
A keratinocyták és a DC-k fontos szerepet játszanak a Th17-sejtek differenciálódásában. A keratinocyták szabályozzák a Th17- és Th22-sejtek differenciációját és aktivációját azáltal, hogy irritált állapotukban IL-1 $\beta$ -t és IL-6-ot termelnek, amelyek IL-23-termelésre és a helyi nyirokcsomókba vándorlásra készítetik a Langerhans-sejteket és a dermalis

DC-ket [16]. Itt, a helyi nyirokcsomókban differenciálódnak a Th17- és Th22-sejtek. A bőrbe érkező Th17- és Th22-sejtek ezután IL-17A, IL-17F, IL-22 és TNF $\alpha$  citokinek termelésébe kezdenek, ami visszahat a keratinocytákra. A Th17-sejt-aktiváció hatására a keratinocyták IL-32, IL-36 citokineket, CXCL1, CCL20 kemokineket és antimikrobiális peptideket termelnek (1. ábra) [6].

A psoriasis a Th17-mediált bőrbetegségek prototípusa [17].

## Th22-sejtek

A bőrben levő Th22-sejtek CCR4-et, CCR6-ot és CCR10-et expresszálnak [18]. Funkciójuk az IL-22-höz kötődik, amely egy olyan pro- és antiinflammatorikus hatással is bíró, az IL-10



1. ábra.  
Keratinocyták és DC-k szerepe a Th17-differenciálódásban

családba tartozó citokin, amelyet a Th1-, Th17-, Th22- és  $\gamma\delta$ -T-sejtek is termelnek. Az IL-22 epithelialis innate immunválaszt aktivál, ami hasznos és káros is lehet. A káros hatásra jó példa a psoriasisra jellemző keratinocytahyperplasia, aminek legfőbb kiváltója az IL-22. Az IL-22 és a Th22-sejtek jellegzetesek más bőrbetegségekben is, mint például az AD, az allergiás kontakt ekzema vagy a scleroderma [18]. A Th22-sejteket a plasmacytoid DC-k által termelt IL-6 és  $\text{TNF}\alpha$  indukálja [18]. Specifikus transzkripciósfaktort nem azonosítottak még a Th22-sejtekkel kapcsolatban, de az aromás szénhidrogén (aryl hydrocarbon) receptor és a ROR $\gamma$ t fontos szerepet játszik az IL-22-sejtek differenciálódásában és az IL-22 termelésében [19].

## Th9-sejtek

A Th9-sejtek naiv T-sejtekből vagy Th2-sejtekből indukálódnak IL-4 és  $\text{TGF}\beta$  hatására [20]. A vérben és a szövetekben lévő Th9-sejtek bőrbe vándoroló vagy  $T_{RM}$ -sejtek, amelyek  $\text{TNF}\alpha$ -t, granzyme B-t és IL-9-et termelnek [21]. Az IL-9 a többi bőrbe vándorló T-sejt IFN $\gamma$ -, IL-9-, IL-13- és IL-17-termelését maximálja [21]. A Th9-sejtek száma psoriasisban és AD-ban emelkedett [21].

## Foxp3 regulatorikus T-sejtek

A Foxp3<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> T<sub>REG</sub>-sejteknek 2 fő alcsoportja ismert, a thymusedetű (tT<sub>REG</sub>) és a perifériásan indukált (pT<sub>REG</sub>) sejtek [22]. A T<sub>REG</sub>-sejtek károsodásának szerepe lehet olyan bőrbetegségek kialakulásában, mint például a psoriasis, AD, alopecia areata, urticaria vagy a bullosus phemphigoid. Az IPEX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome) elnevezésű genetikai betegség pedig Foxp3-mutációra vezethető vissza [23].

## CD8<sup>+</sup> T-sejtek

A CD8<sup>+</sup> T-sejtek, amelyeket killer vagy citotoxikus T-sejteként is ismerünk, a fő effektorsejtek, amelyek az MHC-I-hez kötődő antigéneket ismerik fel, és fontos szerepet játszanak különböző bőrbetegségekben. Alapállapotban a bőrben levő CD8<sup>+</sup> T-sejtek T<sub>RM</sub>-sejtek, amelyek az epidermisben helyezkednek el, és nem kerülnek ki a keringésbe [7]. A bőr T<sub>RM</sub>-sejtek kialakulásának körülményei még nem teljesen tisztázottak. A CD103<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> sejtek, amelyek IL-15 és TGFβ hatására az epidermisben fejlődnek ki, transzkripció hasonlókat mutatnak a T<sub>RM</sub>-sejtekkel [11]. Az effektor CD8<sup>+</sup> T-sejtek patológiás aktivitása olyan különböző bőrbetegségekre jellemző, mint például a kontakt ekzema, psoriasis, graft versus host betegség vagy a gyógyszerallergiák. Az IL-17- vagy IL-22-termelő CD8<sup>+</sup> T-sejtek szerepet játszanak psoriasisban.

## Checkpointmolekulák mint terápiás célpontok bőrbetegségekben

Az immunrendszer működését szabályozó mechanizmusok közé tartoznak azok az immun-ellenőrzőpontok (checkpointmolekulák), amelyek kifejeződése a T-sejtek felszínén csökkenti a T-sejtek és az antigénprezentáló sejtek aktivitását. Ide tartozik a citotoxikus T-lymphocytá antigén 4 (CTLA4), amelynek kifejeződését, illetve gátló hatását fokozva gyulladáshoz vezető folyamatokat csökkenteni, gátló hatásának gátlásával pedig immunfolyamatokat erősíteni tudunk.

A CTLA4Ig kiméraprotein által mediált T-sejt-kostimuláció-gátlás lehetősége psoriasisban merült fel elsőként. Abrahams és munkatársai közölték egy fázis I-es, multicentrikus, nyílt, dózisévelő vizsgálat eredményét, amikor 43 betegen alkalmazva a készítményt, a betegek 46%-ában tudtak 50%-os javulást elérni. Mease és munkatársai kettős vak, randomizált, II-es fázisú vizsgálatban abatacept- (teljesen humán fúziós protein, CTLA4-IgG1) kezelést alkalmazva paradox választ kaptak, nem tudtak egyértelmű jó hatékonyságról beszámolni. Feltehetően ezek az eredmények és más gyulladáshoz vezető bőrbetegségekben szintén elmaradó jelentős sikerek vezettek oda, hogy a CTLA4-en keresztüli kostimuláció gátlás nem terjedt el immunmediált bőrbetegségekben.

A bőrgyógyászatban sokkal inkább a CTLA4-en keresztüli immunaktiváció tűnik sikeresnek a melanoma malignum terápiájában. 2011-ben törzskönyvezték az első biológiai terápia szert metasztatikus melanómában, egy immunrendszer-ellenőrzőpontot gátló monoklonális antitestet, az ipilimumabot. A CTLA4 elleni monoklonális antitesttel történő gátlás elnyújtott T-sejt-aktivációhoz és megtartott T-sejt-proliferációhoz vezet, emellett kizárja az immunszuppresszív hatású T<sub>REG</sub>-sejteket a tumor-mikrokörnyezetből. Az ipilimumab teljesen humán IgG1κ típusú anti-CTLA4 monoklonális antitestet, amit intravénásan adunk 3 mg/kg dózisban 3 hetente, összesen négyszer. A hosszú távú (3–10 év) követés során a betegek 20–25%-ánál a kialakult remisszió vagy stabil betegség évekig fennmaradt kezelés nélkül, vagy fenntartható volt a recidíva miatt adott ipilimumab-reindukció, lokális kezelés vagy más biológiai terápia alkalmazásával [24].

### IRODALOM

- [1] Streilein JW: Skin-associated lymphoid tissues (SALT): origins and functions. *J Invest Dermatol* 1983; 80 (Suppl): 12s-16s.
- [2] Bos JD, Kapsenberg ML: The skin immune system: its cellular constituents and their interactions. *Immunol Today* 1986; 7: 235-240.
- [3] Nickoloff BJ (ed): *Dermal Immune System*. CRC Press, Boca Raton, 1993.
- [4] Egawa, G, Kabashima, K: Skin as a peripheral lymphoid organ: revisiting the concept of skin-associated lymphoid tissues. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 2178-2185.
- [5] Clark RA: Skin-resident T cells: the ups and downs of on site immunity. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 362-370.
- [6] Nomura T, Kabashima K, Miyachi Y: The panoply of alphabeta T cells in the skin. *J Dermatol Sci* 2014; 76(1): 3-9.
- [7] Mueller SN, Gebhardt T, Carbone FR, Heath WR: Memory T cell subsets, migration patterns, and tissue residence. *Annu Rev Immunol* 2013; 31: 137-161.
- [8] Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ: Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 679-691.
- [9] Clark RA: Skin resident T cells: the ups and downs of on site immunity. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 362-370.
- [10] Heath WR, Carbone FR: The skin-resident and migratory immune system in steady state and memory: innate lymphocytes, dendritic cells and T cells. *Nat Immunol* 2013; 14: 978-985.
- [11] Mackay LK, Rahimpour A, Ma JZ, et al: The developmental pathway for CD103+CD8+ tissue-resident memory T cells of the skin. *Nature Immunology* 2013; 14: 1294-301.
- [12] Clark R: Resident memory T cells in human health and disease. *Sci Transl Med* 2015; 7: 269v1.
- [13] Kim BS, Wojno ED, Artis D: Innate lymphoid cells and allergic inflammation. *Curr Opin Immunol* 2013; 25: 738-744.
- [14] Kabashima K: New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J Dermatol Sci* 2013; 70: 3-11.
- [15] Kurebayashi Y, Nagai S, Ikejiri A, Koyasu S: Recent advances in



- understanding the molecular mechanisms of the development and function of Th17 cells. *Genes Cells: Devoted Mol Cell Mech* 2013; 18: 247–265.
- [16] Yoshiki R, Kabashima K, Honda T, et al: IL-23 from Langerhans cells is required for the development of imiquimod-induced psoriasis-like dermatitis by induction of IL-17A-producing gamma-delta T cells. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1912–1921.
- [17] Martin DA, Towne JE, Kricorian G, et al: The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 17–26.
- [18] Fujita, H: The role of IL-22 and Th22 cells in human skin diseases. *J Dermatol Sci* 2013; 72: 3–8.
- [19] Veldhoen M, Hirota K, Westendorf AM, et al: The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. *Nature* 2008; 453: 106–109.
- [20] Schmitt E, Klein M, Bopp T: Th9 cells, new players in adaptive immunity. *Trends Immunol* 2014; 35: 61–68.
- [21] Schlapbach C, Gehad A, Yang C, et al: Human TH9 cells are skin-tropic and have autocrine and paracrine proinflammatory capacity. *Sci Transl Med* 2014; 6: 219ra218.
- [22] Abbas AK, Benoist C, Bluestone JA, et al: Regulatory T cells: recommendations to simplify the nomenclature. *Nat Immunol* 2013; 14: 307–308.
- [23] Halabi-Tawil M, Ruemmele FM, Fraitag S, et al: Cutaneous manifestations of immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) syndrome. *Br J Dermatol* 2009; 160: 645–651.
- [24] Kropp LM, De Los Santos JF, McKee SB, Conry RM: Radiotherapy to Control Limited Melanoma Progression Following Ipilimumab. *J Immunotherapy* 2016; 39: 373–8.

(Dr. Kapitány Anikó, Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Nagyerdei körút 9., e-mail: anikokapitany@gmail.com)

## Immunológiai szótár

**dot blot technika** (dot immunblot) *Antigénnek* folyadékból való gyors kimutatására szolgáló technika. Az antigént tartalmazó oldatot valamilyen membránra, általában nitrocellulóz membránra viszik fel, rászárítják, majd *elsődleges antitest*tel, amelyet az *immunblottoláshoz* hasonlóan a jelölt *másodlagos antitest* követ, kimutatják. A jelölés lehet bármi, amit immunblottolásban is használnak, de a legnépszerűbbek a radioaktív izotópok vagy enzimhez kötött másodlagos antitestek. A dot blot technika alapvetően kvalitatív vagy félkvantitatív, de denzitometriával kvantitatívra tehető. A slot blot a dot blothoz hasonló, azonban egy templát segítségével a mintát egységes sávként (slot) viszik fel. Ez a denzitóméterrel való mennyiségi analízist megkönnyíti.

**dózispróba** Veszélyes technika, amelynek segítségével gyógyszerek vagy *antiszérum* terápiás dózisának adása előtt ellenőrzik az azok elleni *azonnali típusú hiperszenzitivitás* jelenlétét. Ideális esetben tízszeres léptékű, növekvő dózist ad-

nak naponta, mindaddig, amíg *túlérzékenységi reakció* nem jelentkezik, vagy amíg a terápiás dózist el nem éri. A kezdő adag orálisan adott szerek esetén mikrogramm, parenteralis szerek esetén pedig nanogramm nagyságrendű. A *bőrteszt* inkább ajánlott, bár még az is potenciális veszéllyel jár. Az eljárás alatt kortikoszteroid- és adrenalinkezelés szükséges lehet.

**DSCG** (dinátrium kromoglikát) Bizonyos betegségekben, amelyeket *azonnali típusú hiperszenzitivitási reakció* (1. típusú *túlérzékenységi reakció*) okoz, különösen *asztmában*, figyelemre méltó profilaktikus értékkel bíró készítmény. Általában inhalálással, de orálisan, vagy a szemek és az orr esetén helyileg is alkalmazható. Hatásmechanizmusa nem ismert, lehetséges, hogy a hízósejtek membránjának stabilizálásával, a *hízósejteken* levő *IgE*-molekulák között kötések létrehozásával (így az *antigénkötés* megakadályozásával) vagy enzimszubsztrát kéltképzéssel hat.

# Immunterápia onkológiai betegségekben

DANK MAGDOLNA

Semmelweis Egyetem, Onkológiai Központ

William Osler 1928-ban egy érdekes kinyilatkoztatást tett: „Az orvoslás igazi atyja Imhotep volt (Dzsószer fáraó híres orvosa) – és nem Hippokratész. Orvosi tevékenysége során meglepő kiegyensúlyozottsággal kombinálta a misztikumot, vallásosságot és a gyógyítást. Úgy kezelte pl. daganatos kelevényes elváltozásokat, hogy a tumoron kis bemetszéseket ejtett, majd a sebekre koszos kötéseket rakott. Ez volt az első olyan feljegyzett módszer, ahol a szervezet saját immunrendszerét hívták hadba a daganattal szemben” [1].

## Az immunonkológia (IO) alapja: a három „E” jelentése

Három nagyobb fázis megismerésével nagy vonalakban áttekinthetjük, hogyan is zajlik a tumor és az immunrendszer közötti kapcsolat. A tumorsejtekkel alakuló normál sejtek különböző tumorspecifikus markereket bocsátanak ki, és olyan gyulladásmegelőző állapotra jellemző szignálokat küldenek, amelyek beindítják az immunrendszer működését.

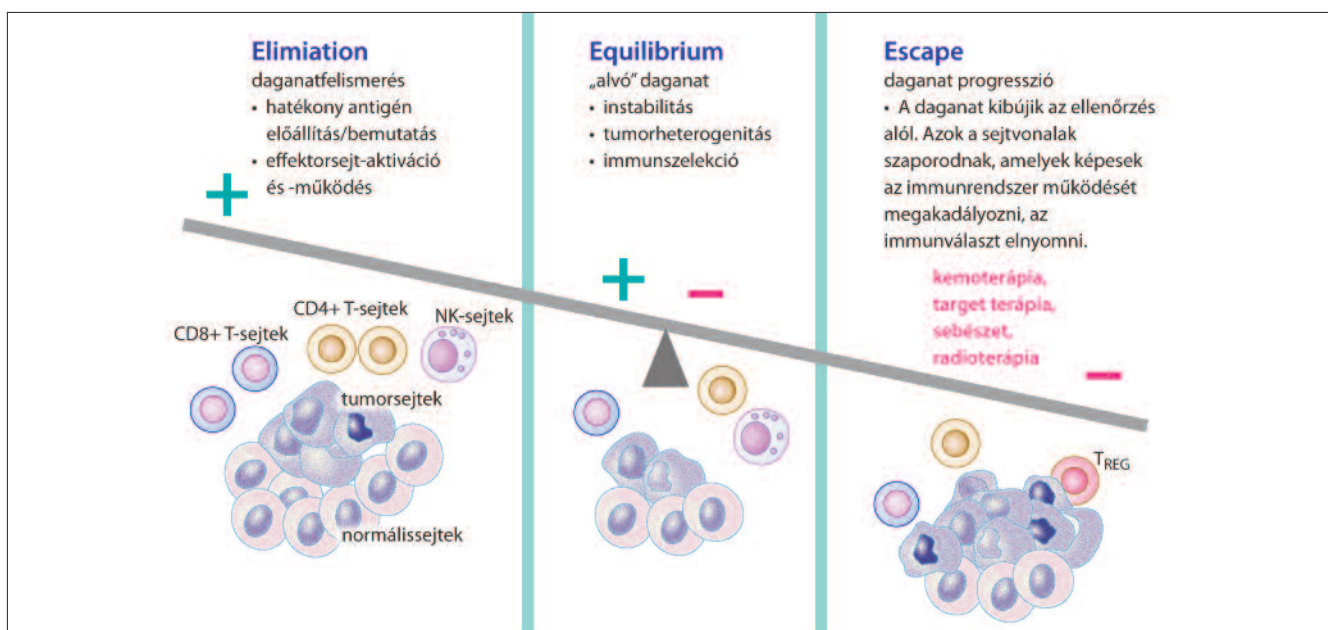
1. Az eliminációs fázisban a veleszületett és szerzett immunitás sejtjei, mint például a T-sejtek, elpusztítják a kialakulóban lévő daganatot.

2. Ha ez sikertelen, a tumorsejtek az equilibrium fázisba kerülnek, ahol fennmarad egy krónikus állapot, így alakítva ki újabb tumorvariánsokat az immunológiailag befolyásolt immunrendszer jóvoltából.
3. Az escape vagy kiszabadulási fázisban a tumorvariánsok az immunrendszer számára elérhetetlenné válnak és klinikai tüneteket okoznak.

Ismert, hogy a daganat mint heterogén idegen szövet, fejlődése és növekedése során „átserkeszti” az immunválaszt, aminek következtében az ún. „E”-k migrációja következik be (1. ábra), és a folyamat végén a daganat kiszabadul a szervezet szabályozó folyamatai alól [2, 3].

## Milyen típusai vannak az immunonkológiai terápiának?

1. Rákellenes vakcinák: Részben a daganat kialakulásától védik meg a gazdaszervezetet, a már kialakult rák esetén pedig optimalizálják a szervezet immunrendszerét, hogy hadba fogható legyen a rákkal szemben. Példának hozhatjuk fel a humán papillomavírus elleni

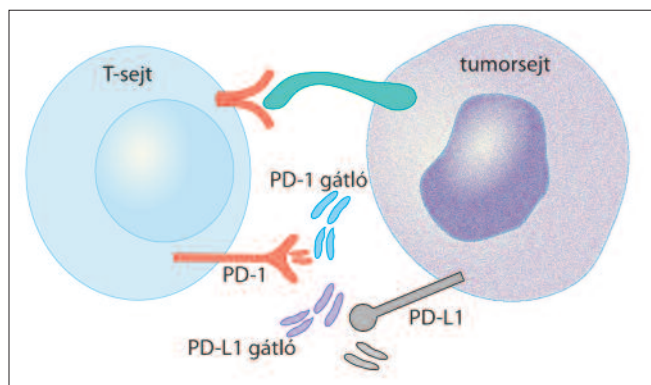


1. ábra.

Az immunrendszer szerepe a tumorkialakulás folyamatában: 3 E. Az immunrendszer kezdetben véd a tumor kialakulásától, de képes segíteni annak növekedését is

vakcinát (HPV), ami a méhnyakrák kivédésében kap jelentős szerepet, de idesorolhatjuk a HPV által generált fej-nyak tumorok elleni védekezést is. Az első daganat elleni vakcinát az FDA 2010-ben fogadta el (Provenge), áttétes prosztaták kezelésére fejlesztették ki [4]. Ma már számos kutatás folyik vakcinákkal: melanoma, agytumorok, emlőrák, veserák esetében. Természetesen a daganat elleni vakcinák kombinálhatók más terápiákkal is [5, 6].

2. Monoklonális antitestek: Számos képviselőjük ismert már, sőt generációkról is beszélünk (pl. első generációs CTLA4, második generációs PD-1-inhibitorok, PD-L1-inhibitorok) (2. ábra) [7].



**2. ábra.**

PD-L1 (programozott sejthalál ligand 1), egyre gyakrabban használt targetje az immun-onkoterápiának. Amikor jelentős mennyiségben kifejeződik a tumorsejt felszínén, megakadályozza a T-sejtek kötődését a tumorsejthez. Ha sikerül a ligandot blokkolni, a tumor „maszkírozó” képességét oldjuk fel

Jelentősebb gyógyszerek: nivolumab (PD-1-gátló, ami számos indikációban használható, így pl. melanomában, NSCLC-ben, vesesejtes daganatban), illetve a pembrolizumab (melanomában és NSCLC-ben) [8]. PD-L1-inhibitorok az atezolizumab, amit az FDA már törzskönyvezett (NSCLC-ben és urothelialis carcinomában), továbbá a durvalumab és avelumab, amik fázis III-as vizsgálati szakaszban lévő készítmények. Utóbbit már kombinációban vizsgálják egy kis molekulású készítménnyel, az etinostat, utóbbi az immunregulátorokra hat, és ígéretesnek tűnik a kombináció például ovariumcarcinomában [9].

Jelenleg a legtöbb ismeretünk a PD-1-gátló, teljesen humán IgG4 típusú nivolumabról, a PD-1-gátló humanizált IgG4 pembrolizumabról, a PD-L1-gátló tervezett IgG1 atezolizumabbal (itt fontos a mechanizmusban, hogy nincs ADCC-hatás) és az ugyancsak PD-L1-gátló durvalumabbal – ami egy módosított IgG1, ugyancsak ADCC-hatás nélkül – van. A törzskönyvi indikációk az 1. táblázatban olvashatók.

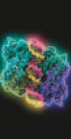
## Az immunterápia hatékonyságának radiológiai mérése

Az ipilimumab korai alkalmazása során világossá vált, hogy a hagyományos radiológiai tumorválasz mérésére alkalmazott kritériumok nem működnek az immunterápia adásakor. Nemrégiben jelent meg az ún. immunterápiához kapcsolt, azaz iRECIST guideline. A RECIST Working Group klinikai vizsgálatoknál már ezt az értékelést javasolja immunterápiák esetén a tumorválasz megítélésére. A hagyományos RECIST-től való eltérését a 2. táblázat foglalja össze [10].

## Patológiai diagnosztika, avagy ahol még sokáig nem lesz egységes a meghatározás

Az immunterápiaként alkalmazott fehérjeelegyek esetében a PD-1 és a PD-L1 lehet targetje a terápiának. A targetek meghatározására leginkább a Ventana és DAKO platformokat használják, valamint a PD-L1 immunhisztokémiai antitest klónokat (pl. atezolizumabnál [11, 12] SP142, nivolumabnál [13] 28-8, pembrolizumabnál [14, 15] 22C3). Mivel a target megjelenhet a tumorsejt, valamint az immunsejt felszínén is, kérdés, hogy minek a mérése célszerű, és abban sincs egyelőre egységes álláspont, hogy az ún. cut-off hány százaléknál legyen meghúzva (nagyobb mint 1%, vagy nagyobb mint 5%). Ezt a helyzetet tovább nehezíti, hogy egyes készítményeknél bizonyos indikációkban az alkalmazási előírás alapján kötelező PD-L1-expresszió vizsgálata a pozitivitás igazolására (pl. pembrolizumab NSCLC), míg más készítményeknél nincs ilyen megkövetelés. Az FDA ajánlása szerint a kötelezően elvégzendő diagnosztikai eljárás mellett – ami elengedhetetlen az immunterápia biztonságos alkalmazhatóságához – megjelenik az ún. komplementer diagnosztika lehetősége. Utóbbi elvégzése nem kötelező a gyógyszerelés bevezetése előtt, azonban mégis lehetőséget ad a betegek olyan csoportjának kialitására, akik kiemelkedően reagálhatnak a tervezett terápiára, illetve az egyéni előny/kockázat mérlegelésére. Ez minden bizonnyal nagy felelősséget ró a klinikusokra a jövőben.

Látható, hogy az onkológiában alkalmazott korábbi terápiáknak megfelelően itt is nagy jelentőségűvé válik, hogy mennyi tumorszövet áll rendelkezésre a PD-L1-expresszió meghatározására; a PD-L1 megjelenése eltérő lehet a tumor egyes területein, azaz variabilitással lehet számolni; jelentősége lehet az időfaktornak is, hiszen a később kialakuló áttétekben is változó lehet a PD-L1-státusz, összevetve a korábbi mérésekkel, és megváltozhat a PD-L1 szintje az útvonal blokkolását eredményező beavatkozásokot (mint pl. célzott terápia, sugárkezelés) követően. Az alkalmazott fixációs technikák is befolyással lehetnek a PD-L1-epitópok meghatározására, és a PD-L1 detektálására kiválasztott antitestek esetében is számolni kell azzal, hogy azok specificitása és kötődési



1. táblázat. A PD-1- és PD-L1-gátlók törzskönyvi indikációi

| PD-1-gátló |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | PD-L1-gátló                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | NIVOLUMAB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | PEMBROLIZUMAB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | ATEZOLIZUMAB*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| EMA        | <p>Melanoma: monoterápiában vagy ipilimumabbal kombinációban; előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában szenvedő felnőttek kezelésére</p> <p>NSCLC: lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus; korábbi kemoterápia után, felnőtteknél</p> <p>RCC: monoterápiában, előrehaladott vesesejtes carcinoma kezelésére korábbi kezelés után, felnőtteknél</p> <p>Klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL): kiújuló vagy nem reagáló cHL; autológ őssejt transzplantációt (ASCT) és brentuximab-vedotin kezelést követően, felnőtteknél</p>                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>Melanoma: monoterápiában előrehaladott (nem reszekábilis vagy metasztatikus) melanomában; felnőtteknek</p> <p>NSCLC: lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus: felnőtteknél, akiknél a daganat PD-L1-et expresszál, és akik korábban legalább egy kemoterápiás kezelést kaptak</p> <p>Metasztatikus: felnőtteknél, első vonalban, ha a daganat PD-L1-expressziója ≥ 50% (TPS), nincs EGFR- és ALK-mutáció</p>                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| FDA        | <p>Melanoma nem reszekábilis vagy áttétes betegségben monoterápia a BRAF V600 mutatós WT betegeknél BRAF-inhibitor és ipilimumab kombinálása</p> <p>Metasztatikus NSCLC, ha a betegség platinaalapú terápia alatt vagy után progresszió, és ha alkalmas volt EGFR-gátló vagy ALK-kezelésre, és ezt is alkalmazták</p> <p>Előrehaladott vesesejtes carcinomás betegek TKI-terápiáját követően</p> <p>Klasszikus Hodgkin-lymphoma: autológ őssejt transzplantációt követően és poszttranszplantációs brentuximab vedotin után.</p> <p>Rekurráló vagy áttétes fej-nyak laphámcarcinoma platinakezelés utáni esetei</p> <p>Urothelialis carcinoma, lokálisan előrehaladott forma vagy áttétes: 12 hónapon belül a neoadjuváns kemoterápia után vagy az alatt, ill. adjuváns platinaterápiát követően</p> | <p>Melanoma: nem reszekálható vagy áttétes esetek</p> <p>NSCLC: áttétes betegség, feltétel, hogy PD-L1-expresszáló legyen a tumor FDA által elfogadott teszttel vizsgálva, a progresszió platinatartalmú kemoterápia alatt vagy után következzen be.</p> <p>Amennyiben a beteg alkalmas EGFR-gátló és ALK-eltérésen alapuló kezelésre, azokat kapja meg előbb</p> <p>Fej-nyak laphámcc. kiújuló vagy áttétes esetek, platina kemoterápiát követően</p> | <p>Urothelialis carcinoma: lokálisan előrehaladott vagy áttétes esetek, amikor platinatartalmú neoadjuváns/ adjuváns kemoterápia adás 12 hónapon belül történt</p> <p>NSCLC: áttétes betegség; platinatartalmú kemoterápia alatti/ utáni progresszió, ill. aki alkalmas volt EGFR-gátló vagy ALK-mutáción alapuló terápiára, és azt is megkapta már</p> |

képessége is eltérő lehet. Nem hagyható figyelmen kívül az sem, hogy a PD-L1-expresszió lehet membránhoz kötött és citoplazmatikus, de funkcionális jelentősége csak az előbbinek van. Végül meg kell említeni azt is, hogy PD-L1-et expresszálhat számos sejt, amelyek a tumor mikrokörnyezetében vannak, és ez megnehezíti a mérési eredmény interpretálását [16]. Mindezek alapján úgy tűnik, hogy a PD-1-

útvonat-blokkolók esetében multifaktoriális biomarkerekben kell gondolkodni, melynek része a PD-L1-expresszió, a tumor mutációs kapacitása, és a CD8<sup>+</sup> T-sejtek denzitása. Minél jobban megismerjük a tumorok immunbiológiai tulajdonágait, annál közelebb kerülünk majd a személyre szabott tumor-immunterápiához.

2. táblázat. A RECIST és az iRECIST tumorválasz-értékelő rendszerek összehasonlítása [10]

|                                                                           | RECIST                                                                                                                                                                                                                                         | iRECIST                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mérhető és nem mérhető betegség definíciója; targetlaesiók száma és helye | A mérhető laesiók átmérője $\geq 10$ mm (nyirokcsomó esetén $\geq 15$ mm), maximum öt laesio (kettő szervenként); az összes további laesio non-target laesiónak tekinthető (nyirokcsomó esetén a rövid átmérőnek $\geq 10$ mm-nek kell lennie) | Nem változott a RECIST 1.1-hez képest; habár az új laesiókat RECIST 1.1 szerint kell értékelni, de egyesével kell nyilatkozni az esetriportokban (de nem tartozik bele a kiinduláskor megállapított cél-laesiók összegébe)                                                                                            |
| Komplett remisszió, parciális válasz vagy stabil betegség                 | Nem lehet progresszió komplett remisszió, parciális válasz vagy stabil betegség előtt                                                                                                                                                          | Lehetséges iUPD (vagy több laesio), de iCPD nem, iCR, iPR vagy iSD előtt                                                                                                                                                                                                                                              |
| Komplett vagy parciális válasz megerősítése                               | Csak nem randomizált vizsgálatokban szükséges                                                                                                                                                                                                  | Megegyezik a RECIST 1.1-gyel                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Stabil betegség megerősítése                                              | Nem szükséges                                                                                                                                                                                                                                  | Megegyezik a RECIST 1.1-gyel                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Új laesio                                                                 | Progressziót eredményez, észlelt, de nem mért                                                                                                                                                                                                  | iUPD vagy iCPD akkor erősíthető meg, ha a következő értékeléskor további új laesio jelenik meg, vagy a korábban látott új laesio mérete növekedett ( $\geq 5$ mm növekedés a targetlaesióban vagy a non-target új laesióban); új laesio megjelenése, ha korábban nem írtak le semmit, szintén iCPD-nek erősíthető meg |
| Független vak felülvizsgálat és a leletek központi gyűjtése               | Bizonyos körülmények között ajánlott, pl. néhány progresszióalapú vizsgálatban forgalomba hozatali engedély céljából                                                                                                                           | A leletek gyűjtése (de független felülvizsgáló nem) minden esetben indokolt                                                                                                                                                                                                                                           |
| Progresszió megerősítése                                                  | Nem szükséges                                                                                                                                                                                                                                  | Szükséges                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Klinikai státusz figyelembevétele                                         | Nincs bevonva az értékelésbe                                                                                                                                                                                                                   | Klinikai stabilitás figyelembevétele abban az esetben szükséges, ha iUPD áll fenn, és a terápia folytatása a kérdés                                                                                                                                                                                                   |

i: az immunológiai válaszok leírására használatos; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; iUPD: nem megerősített progresszió; iCPD: megerősített progresszió; iCR: komplett remisszió; iPR: parciális remisszió; iSD: stabil betegség

## IRODALOM

- [1] Borghaei H, Smith MR, Campbell KS: Immunotherapy of cancer. Eur J Pharmacol 2009; 625(1-3): 41-54.2.
- [2] Dalglish AG, Stebbing J, Adamson DJ, et al.: Randomised, open-label, phase II study of gemcitabine with and without IMM-101 for advanced pancreatic cancer. Br J Cancer 2016; 115(7): 789-96.
- [3] Driessens GJ, Kline J, Gajewski TF: Costimulatory and coinhibitory receptors in anti-tumor immunity. Immunol Rev 2009; 229(1): 126-44.
- [4] Finn OJ: Cancer immunology. N Engl J Med, 2008; 358(25): 2704-15.
- [5] Grange JM, Stanford JL, Stanford CA: Campbell De Morgan's "Observations on cancer", and their relevance today. J R Soc Med 2002; 95(6): 296-9.
- [6] Griggs J, Zinkewich-Peotti K: The state of the art: immune-mediated mechanisms of monoclonal antibodies in cancer therapy. Br J Cancer, 2009; 101(11): 1807-12.
- [7] Hanahan D, Weinberg RA: Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011; 144(5): 646-74.
- [8] Koltá KS: [Imhotep and medicine]. Sudhoffs Arch 1973; 57(3): 245-54.
- [9] Lippman SM, Hawk ET: Cancer prevention: from 1727 to milestones of the past 100 years. Cancer Res 2009; 69(13): 5269-84.
- [10] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al: RECIST working group: iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol 2017; 18: e143-52.

- [11] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al: Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet 2017; 389(10066): 255-265.
- [12] Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al: Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet 2016; 387(10031): 1909-1920.
- [13] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2015; 373: 1627-1639.
- [14] Garon, EB, Rizvi NA, Hui R, et al for the KEYNOTE-001 Investigators: Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 372: 2018-2028.
- [15] Topalian SL, Taube JM, Anders RA, et al: Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. Nat Rev Cancer 2016; 16(5): 275-87.

(Dr. Dank Magdolna, Semmelweis Egyetem, Onkológiai Központ, 1083 Budapest, Tömő utca 25-29., e-mail: titkarsag.dank@med.semmelweis-univ.hu)

# Az urothelialis és vesesejtes carcinoma ellenőrzőpont-gátló terápiájának újdonságai

HORVÁTH ZSOLT

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Onkológiai Intézet

## Bevezetés

Régi múltra tekint vissza az immunerápiák alkalmazása a különböző húgyúti daganatokban. A BCG-terápiát felületes hólyagrákokban az 1990-es évek óta végzik, és kb. ezzel egy időben kezdődött el veserákban az IL-2 alkalmazása is. Ezt követően csaknem két évtizedig semmilyen újdonság nem jelent meg a húgyúti daganatok terápiájában, majd a 2010-es évek elején a melanomakezelésből megismert ipilimumab, később a PD-gátlók nyomán új fejezet kezdődött ezen betegségek kezelésében. A 2010-es évek elejétől fogva egyre szaporodnak a bizonyítékok az ebbe a családba tartozó gyógyszerek más daganattípusokban megmutatkozó hatékonyságával kapcsolatban.

A vesedaganatok esetében a tirozinkináz-inhibitorokkal és a második vonalban alkalmazott mTOR-gátló everolimuszal szemben értékeli az új szerek hatásait. Ennek nyomán 2016-ban, a megelőző év sikeres publikációja alapján, regisztrálták a nivolumabot. Urothelialis carcinomában (UC) az atezolizumabbal és szintén a nivolumabbal kapcsolatban jelent meg pozitív közlemény.

A legkülönbözőbb szolid daganatokban (melanoma, NSCLC stb.) összegyűlt tapasztalatok alapján a biztonságosság tekintetében az autoimmun tünetek megjelenésére kell leginkább figyelemmel lenni.

## Urothelialis carcinoma

UC-ben standard kezelésnek számít a platinaalapú kezelés (pl. ciszplatín-gemcitabin), amit előrehaladott és/vagy metasztatikus esetben első választású kezelési standardnak tekintenek. A protokoll limitált kezelési hatékonyságú és viszonylag magas toxicitással jár. Figyelembe véve a potenciálisan rossz vesefunkciót, valamint a betegségben érintett, általában idősebb és emiatt nehezen kezelhető populációt, nagy jelentőségű lenne jobban tolerálható második választású protokollok kidolgozása.

A PD-L1-et nagy mennyiségben expresszáló UC általában magasabb grádusú, rosszabb indulatú, gyakrabban recidivál és ad távoli áttétet [1, 2]. Az atezolizumab volt az első PD-L1-inhibitor, aminek hatékonyságát UC-ban bizonyítani sikerült [3]. Az FDA-befogadás alapjául az IMvigor210 fázis II-es egykarú vizsgálat szolgált, melyben két tranziciocellularis

(TCC) carcinomában szenvedő betegkohorszt tanulmányoztak. Az első kohorszba ciszplatinnal nem kezelhető, korábban kezelést nem kapott betegeket vontak be. A másodikba olyan betegek kerültek, akik korábban platinaalapú kezelést már kaptak. Mindkét betegcsoport háromhetente részesült 1200 mg atezolizumab infúziót. Mivel az első esetben metasztatikus első választású, a második esetben metasztatikus második választású kezeléssről van szó, célszerű a két kohorszt külön elemezni.

Az első vizsgálati alcsoport kialakításának hátterében az a megfontolás áll, hogy az UC-ben szenvedő betegek egy jelentős része nem alkalmas ciszplatinkezelésre, köszönhetően a gyenge általános állapotnak vagy a komorbiditásoknak. Ezek a betegek jórészt egyetlen klinikai vizsgálatba sem választhatók be. Az ilyen esetekben alternatívaként szóba jövő carboplatinalapú kezelések szintén tekintélyes toxicitással és viszonylag rövid (6–9 hónap) túléléssel (OS) járnak. Érdekes a ciszplatinnal való alkalmatlanság definíciója: CrCl: 30–60 ml/min, halláskárosodás vagy perifériás neuropathia > Gr 2 és ECOG 2. A vizsgálat végpontja az ORR volt. Az immunsejteken (IC) kimutatott PD-L1-receptorok jelenlétének nagyságát IC2/3, IC1 és IC0 formában adták meg.

Az első kohorsz 119 betegének 70%-ban volt veseműködési zavara. Az ORR 24%, CR 7%, PR 17% volt, a tumortömeg csökkenését a betegek 59%-ában mutatták ki. A klinikai választ mutató betegek között a válaszig eltelt idő mediánja 2–2,4 hónap. A válasz tartama – az adott értékelés időpontjában – még nem érte el a mediánt, aktuálisan 14,4 hónap volt. Az PD-L1 mennyisége nem befolyásolta a klinikai válasz megjelenését, és az OS túlélési görbéi sem különböztek szignifikánsan.

A 2. kohorszban második választású, előzetesen az előrehaladott UC-ra platinaalapú kezelésben már részesült betegeket vizsgáltak. Az ORR az egész populációban (n = 310) 16% volt, viszont a PD-L1-expresszió szerint egyértelmű rétegződés figyelhető meg: az IC2/3 csoportban az ORR 28%-nak, az IC0 csoportban csak 9%-nak adódott. A CR és a tumortömeg-csökkenés előbbihez hasonló különbséget mutatott: 15% vs. 2% és 61% vs. 30%. Ebből következően – nem meglepő módon – az OS-t vizsgálva az IC2/3 csoportba tartozó betegek teljes túlélése szignifikánsan meghaladta (közel megduplázódott) az alacsony vagy PD-L1-et nem expresszáló csoportokét [IC2/3: 11,4 (9,0–NE); IC1: 6,7 (5,1–8,8);

ICO: 6,5 (4,4–8,3) hónap] [4]. Mellékhatások: az 1. kohorszban nem észleltek érdemi vesefunkció-romlást és az immunfüggő mellékhatások száma is alacsony volt. Leggyakrabban fáradtságot, vizketést és hasmenést panaszoltak a betegek. Ritkán jelentek meg Gr3-as mellékhatások, és csupán egy súlyos szepszis következtében kialakult halálesetet írtak le.

Mindezek alapján az atezolizumabot gyorsított eljárás keretében fogadták be előrehaladott és/vagy metasztatikus, platinaalapú kezelés mellett progrediált UC-s betegek második választású kezelésére. A fázis III-as vizsgálat folyamatban van (IMvigor2011, ClinicalTrials.gov. NCT02302807), valamint megkezdődött az atezolizumab + ciszplatin/carboplatin – gemcitabin vs. csak kemoterápia összehasonlítása lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus első választású kezelésben is (ClinicalTrials.gov. NCT02807636).

A veserák, de főleg a hólyagrák viszonylag magas mutációs rátával rendelkezik (a szomatikus mutáció prevalenciája meghaladja az 1 mutáció/megabázis arányt) [5]. A magas mutációs ráta és a kezelés hatékonysága összefüggést mutat. Az IMvigor210 vizsgálatban megvizsgálták a mutációs terhelés és a teljes túlélés összefüggését is. Mindkét kohorsz elemzéséből kiderült, hogy szignifikánsan hosszabb azok betegek OS-e, akik a legmagasabb mutációs számot leíró kvartilisbe estek. Kiderült továbbá az is, hogy az előkezelt, 2. kohorsz legalacsonyabb mutációs rátájú kvartilisébe esett betegek túlélése volt a legrosszabb. Ugyanez nem jelent meg az 1. kohorsz adataiban, ahol a legmagasabb mutációs kvartilisű betegekhez képest a többi három kvartilis betegeknek túlélési görbéi gyakorlatilag azonos lefutást mutattak. Mindezek alapján úgy tűnik, a mutációs ráta ismerete tovább pontosíthatja azoknak a betegeknek a körét, akiknél kiemelten hatékony kezelési eredményt lehet várni [4].

Az elmúlt évek genomikai elemzései (TCGA atlasz) alapján kiderült az is, hogy az UC-k négy fő csoportba: két-két luminalis és bazális csoportba sorolhatók be. Ezek közül az ún. luminalis II csoportú tumorok esetében volt kiemelkedően magas a komplett remisszióba került betegek és az ORR aránya. Ugyanakkor a PD-1-expresszió csaknem kizárólag a bazális típusokon mutatkozott meg [4], ami további kérdéseket vet fel a PD-L1-gátlók hatásmechanizmusával kapcsolatban. Összefoglalóan, a fentiek alapján megállapították, hogy a PD-L1, a TCGA és a mutációs terhelés együttesen szignifikánsan, függetlenül jelzik előre az atezolizumabterápiára adott választ. E faktorok kombinációjával a predikció statisztikai ereje növekedni látszik (ASCO 2016. Absztrakt 104).

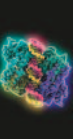
A fázis I-es KEYNOTE-012, majd a fázis II-es KEYNOTE-052-es vizsgálatok figyelemfelkeltő hatékonysági és biztonságossági adatai után egészen frissnek számít a KEYNOTE-045-ös nyílt elrendezésű, fázis III-as vizsgálat – ami az IMvigor210 vizsgálatához hasonló klinikai szituációt tanulmányozott – eredménye [6, 7]. Eszerint metasztatikus második választású kezelés mellett progrediált, platinarezisztens UC-s betegek esetén a pembrolizumab szignifikánsan jobb eredményt mutató,

tott, mint bármely más, a kezelőorvos által választott kemoterápiás kezelés. A medián OS 3 hónappal hosszabb volt a vizsgálati karon (pembrolizumab, 200 mg/q21) szemben az alkalmazott paclitaxel-, docetaxel-, vinfluninkezelésekkel (10,3 vs. 7,4 hónap; HR = 0,73). A becsült 12 hónapos túlélés 43,9 vs. 30,7%. Az alcsoportelemzés szerint a pembrolizumab mindenütt jobb volt a kemoterápiánál, így a 10%-ot meghaladó PD-L1-expresszió esetén is (OS: 8,0 vs. 5,2 hónap, HR = 0,57, CI: 0,59–0,91). Az ORR ugyancsak magasabb (21,1% vs. 11,4%). A publikáció megjelenésekor a medián klinikai választartamot a pembrolizumab esetén nem lehetett megadni, szemben a kemoterápiával, ami 4,3 hónapnak adódott. Habár a progressziómentes túlélésben nem mutatható ki túlélési előny sem a teljes populáción, sem a magasabb PD-L1-expresszióval rendelkező alcsoportban, mégis az alacsonyabb összmellékhatás és súlyos mellékhatásráta miatt a vizsgálat eredményét klinikai gyakorlatot megváltoztatónak tekinthetjük. A melanoma (2014), a metasztatikus (2015, 2016) NSCLC, majd a fej-nyak daganat (2016) után 2017. februárban UC-ban is befogadást nyert az FDA által. A pembrolizumab + kemoterápia (docetaxel, gemcitabin, ciszplatin) kombinációk vizsgálata, valamint a PD-L1-gátló + kemoterápia + sugárterápia kombinációk vizsgálata is megkezdődött.

A nivolumabot az FDA a pembrolizumab estén jóváhagyott kórképek, valamint a Hodgkin-kór és a veserák esetén fogadta be, majd 2017. februárban a platinatartamú kemoterápia után egy éven belül progrediált, metasztatikus második választású UC-ban is támogatást nyert. A befogadás alapja CheckMate032 fázis I/II vizsgálat, majd a CheckMate275-ös nyílt, egykarú vizsgálat, amelynek betegpopulációja meg egyezett az eddig bemutatott ellenőrzőpont-gátlókkal végzett tanulmányokéval. A kéthetente 3 mg/kg dózisban alkalmazott nivolumab mellett az ORR 28,4% volt az 5%-ot meghaladó, és csupán 19,6% a <1%-os PD-L1-expresszió esetén (ESMO 2016, Absztrakt LBA31\_PR).

Ugyanebben a klinikai szituációban nyert 2016-ban a PD-L1-gátló durvalumab (10 mg/kg 14 naponta) ún. „break-through therapy designation”-t (BTD) az amerikai FDA-tól fázis I-es vizsgálatban (Study 1108) mutatott hatékonysága alapján. A magas PD-L1-expressziót mutató tumorok esetén az ORR 46% volt. A vizsgálatba viszonylag kisszámú beteget vontak be (n = 61). A fő mellékhatások a fáradtság, az étvágytalanság és a hasmenés voltak.

A közeljövőben várható új eredmények közül az atezolizumab és a varlilumab (CDX-1127, egy anti-CD27 antitest, mely a CD70-et képes helyettesíteni, és ezáltal T-sejt-aktivációt előidézni) kombinációjának és az adenzin-A2A-receptorokat gátló kezelés eredményei várhatók. A melanomában megismert anti-CTLA és PD-L1-gátlás mintájára a nivolumab és ipilimumab kombináció, valamint a hasonló elvű durvalumab és a tremelimumab kombináció vizsgálata zajlanak. A pembrolizumabot már nemcsak metasztatikus hólyagrákban,



de magas rizikójú nem izominvazív esetben is vizsgálják, önmagában, illetve BCG-vel vagy enadenotucirevvel (oncolyticus vírus) kombináltan. A VEGFR-gátló ramucirumab és a pembrolizumab kombinációjának fázis I-es vizsgálata szintén folyamatban van.

A fentiek alapján látható, hogy a korábbi években valamelyest a klinikai kutatás homlokterén kívül eső UC területen is érdemi előrelépés történt. Számos új szer kipróbálása kezdődött meg mind monoterápiában, mind kombinációban, amelyek remény szerint további előrelépést jelenthetnek a metasztatikus UC kezelésében.

## Veserák

A veserákok túlnyomó többsége a világossejtes szövettani csoportba tartozik. A metasztatikus második választású terápia túlélési eredménye függ a betegség kockázatbesorolásától: kedvezőtlen besorolás esetén <1 évnél, kedvező besorolás esetén kb. 3 év a 2. vonalú kezelés kezdetétől számítva.

A nivolumabbal végzett fázis II-es vizsgálat igazolta a tumorellesztő aktivitást és a kezelhető mellékhatásprofil egyaránt. Nem talált túlélésbeli különbséget ugyanakkor a 2 mg/kg és a 10 mg/kg dózis között [8]. Hosszabb távú betegkövetés (38 hónap) után a nivolumab továbbra is túlélési előnyt mutatott az aktuális terápiák historikus adataihoz képest. A nivolumab előnye 5%-nál magasabb PD-L1-expresszió esetén mutatkozott meg leginkább. Az MSKCC rizikóbeosztás szerinti kedvező csoportban hosszabb túlélést találtak. A mellékhatások gyakorisága érdemben nem tért el az alkalmazott dóziscsoportok között, és megfelelően kezelhető volt. A CheckMate 025-ös vizsgálat [9] – melyben a páciensek randomizáltak vagy nivolumabot vagy everolimust kaptak megelőző 1-2 angiogenezisgátló kezelés után – egyértelműen pozitív eredménye alapján az FDA 2015 novemberében fogadta be a nivolumabot az előrehaladott veserák második választású kezelésére. Friss elemzések szerint a betegek egyharmada él 4-5 évvel a kezelést követően, ami igen jelentős előrelépés a korábban tapasztalt klinikai eredményekhez képest. Az eredményekből az is látszik, hogy minden betegcsoportban észlelhető a javulás, függetlenül a prognosztikus csoporttól, a performance-státusztól, életkortól vagy kezdeti terápiás választól. Ez utóbbival kapcsolatban a 2016-os ASCO-n Escudier és mtsai számoltak be olyan eredményekről, amelyek filozófiailag térnek el a hagyományos onkológiai szemlélettől (ASCO 2016. Abstract 4509). A CheckMate 025-ös vizsgálat betegeit aszerint bontották két csoportra, hogy betegségük megelőzően progrediált-e a kezelés ellenére vagy sem. Azokat, akik tumora progrediált,

nem kezelték tovább, vagy hosszabb-rövidebb ideig ugyanazt a kezelést kapták, amit a randomizáció során kisorsoltak számukra. Így elemezve az OS-t, közel kétszeres túlélés látható azoknál, akiknél folytatták a kezelést, szemben azokkal, akiknél nem [mOS: 28,1 (23,2-NE) vs. 15,0 (12,1- 18,2), HR: 0,41 (95% CI: 0,29-0,57)]. Az eredmény részben rávilágít az immunterápiák (és általában a molekulárisan célzott terápiák) eltérő hatásmechanizmusára. Részben mutatja azt is, hogy szemben a kemoterápiával – amit hagyományosan leállítunk a progresszió észlelésekor –, itt más a terápia értékelésének és alkalmazásának igénye.

Jelenleg fázis III-as vizsgálatban tesztelik a nivolumab és az ipilimumab kombináció hatékonyságát a sunitibbel szemben előzetesen nem kezelt, előrehaladott vagy metasztatikus vesesejtes carcinómában (NCT02231749). Ugyancsak a hagyományos első választású sunitinibkezeléssel szemben vizsgálják az atezolizumab és a bevacizumab kombinációját (NCT02420821). Fázis I/II vizsgálatokban a már ismert PD(L)-1-gátlók, a pembrolizumab, az atezolizumab és a durvalumab mellett az avelumab és a tremelimumab is megjelent. Egészen új hatásmechanizmusú szerek tesztelésével is találkozhatunk. Így a varlilumabot (CDX-1127) önmagában és atezolizumabbal kombináltan is tesztelik. Hasonlóan, két külön tanulmányban vizsgálják a PDR001-t (PD-1-gátló), amit az egyikben a LAG-3 célpontot gátló LAG525-tel, a másikban a TIM-3-gátló MBG453-mal kombinálnak. Az új támadáspontok között megjelent az adenosin-A2A-receptor, a B7-H3 (ami a T-sejt-aktiváció és az IFN- $\gamma$ -termelés kostimulátora, overexpresszált a tumorsejteken és a daganatos őssejteken, támogatja a tumoros érésképződést és stromareakciókat), a CD70 (ami nemcsak egyes lymphomákban overexpresszált, és a T- és B-sejtekre kifejtett citotoxikus hatás miatt immunescape-et okoz).

## Összefoglaló megjegyzések

A tumor, a stroma és az immunrendszer kapcsolatának egyre mélyebb megismerése új támadáspontok megjelenéséhez vezetett. Az onkológiai immunterápiák fejlesztésében két fő irány figyelhető meg. Egyrészt megkezdődtek az olyan, nagy betegpopulációkat értékelő vizsgálatok, amelyek esetében a biomarkerstátusztól függetlenül vizsgálják a terápiák hatékonyságát (pl. melanoma esetében a nivolumab + ipilimumab kombináció, ami a PD-L1-státusztól függetlenül hatékony). A második irány a kiemelt hatékonyságú személyre szabott kezelések megtalálása: ilyen az atezolizumabbal kapcsolatban említett PD-L1 – TCGA-osztályozás – mutációs terhelés kombinált prognosztikus modellje, ami feltehetően nem az utolsó ebben a témában.

## IRODALOM

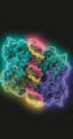
- [1] Nakanishi J, Wada Y, Matsumoto K, et al: Overexpression of B7-H1 (PD-L1) significantly associates with tumor grade and post-operative prognosis in human urothelial cancers. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56: 1173-82.
- [2] Boorjian SA, Sheinin Y, Crispen PL, et al: T-cell coregulatory molecule expression in urothelial cell carcinoma: clinicopathologic correlations and association with survival. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4800-8.
- [3] Powles T, Eder JP, Fine GD, et al: MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014; 515: 558-62.
- [4] Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al: Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387: 1909-20.
- [5] Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al: Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013; 500: 415-21.
- [6] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al: Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* February 17, 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1613683
- [7] De Velasco G, Je Y, Bosse D, et al: Comprehensive meta-analysis of key immune-related adverse events from CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors in cancer patients. *Cancer Immunol Res* 2017 Feb 28, doi: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0237
- [8] Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al: Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1430-7.
- [9] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1803-13.

(Dr. Horváth Zsolt, Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Onkológiai Intézet, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., e-mail: horvathzsolt@med.unideb.hu)

**„TÜDŐGYÓGYÁSZATI, ALLERGOLÓGIAI ÉS IMMUNOLÓGIAI MEGBETEGEDÉSEK” (TAIM) NEMZETKÖZI ALAPÍTVÁNY XIII. SZAKMAI TOVÁBBKÉPZÉSE**

Debreceni Egyetem ÁOK, Elméleti Tömb  
Debrecen, 2017. augusztus 30–31.

Információk:  
[www.clubservice.hu](http://www.clubservice.hu)  
[talm2017@clubservice.hu](mailto:talm2017@clubservice.hu)



# Fókuszban a tüdőrák. A tüdőrák immunterápiája

OSTOROS GYULA

Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Budapest

A tüdőrák szedi a rosszindulatú megbetegedések között a legtöbb áldozatot a világon. Évente csaknem másfél millió új megbetegedést regisztrálnak földünkön, és ebből több mint egy millióan meg is halnak évente. Magyarország mind a férfiak, mind pedig a nők tüdőrák-mortalitási arányában világszoros. Az okok nem ismertek, mivel dohányzási szokásaink nem különböznek több európai országhoz képest, így ennek multifaktoriális eredete valószínű. A férfiaknál a tüdőrák-incidencia tekintetében elértük a platót, de a nőknél folyamatosan növekszik. A tüdőrák várható öt éves túlélési aránya még mindig csupán tizenöt százalék körüli. Az új terápiás lehetőségek, a precíziós medicina alkalmazásával az átlagos túlélés megkétszereződött, a két-három éves túlélési mutatók javultak jelentősen.

A rosszindulatú tüdőbetegségek kezelésében hagyományosan a citotoxikus kemoterápia, a sugárkezelés, illetve a reszekciós sebészeti beavatkozások játszzák a főszerepet. Itt a direkt daganatpusztító hatás érvényesül. A célzott terápia esetén jelátviteli gátlás segítségével a daganatsejtek proliferációjának fékezése, illetve leállítás történik. Ebben az esetben is a direkt daganatellenes hatás mutatkozik. Az immunmoduláció alapján történő immunellenőrzőpont-gátlás a szó szoros értelmében nem is közvetlen daganatellenes terápia, mert az immunrendszer aktivitásának közvetett serkentésével maga az immunrendszer pusztítja el a daganatsejteket. Míg a hagyományos terápia alkalmazásával közvetlenül a daganatsejtek struktúrájának befolyásolása a cél és lehetőség, az immunrendszer befolyásolásával nem strukturális, hanem az immunrendszer funkcionális változása jön létre. Ennek megfelelően a terápia követése során a hatékonyság lemerése, a mellékhatásprofil követése és kezelése alapjaiban térhet el a hagyományos terápiákkal összevetve. Bonyolítja a helyzetet a különböző terápiás modalitások együttes alkalmazása, főként a különböző kezelési metódusok mellékhatásainak megfelelő menedzselése tekintetében. Az eddigi vizsgálatok eredményei szerint az immunellenőrzőpont-gátlók hatékonyabbnak bizonyulnak tüdőrákban a dohányzással összefüggő carcinogenesis esetén. Ez azért is fontos, mert köztudott, hogy a laphámsejtes és kissejtes carcinoma alig fordul elő nem dohányzók esetén. A melanoma malignum erősen immunogén daganat, magas a daganatban a mutációk aránya. A fokozott immunogenitás tekintetében a második helyen a tüdőrák áll.

A gyógyszeres terápia izgalmas új lehetősége az antitest-gyógyszer konjugátum (ADC) kezelés. Itt három összetevő

egyedi kombinációja játssza a főszerepet: egy monoklonális antitest, ami a daganatsejtek felületén lévő specifikus antigént célozza meg, egy stabil összekötő vegyület (linker) és egy hatékony citotoxikus molekula. Az ADC-k szelektíven pusztítják el a rákos sejteket, miközben az egészséges szövetre gyakorolt hatásuk minimalizálható. A rovalpituzumab tesirin egy delta-like 3 (DLL3) gént expresszáló DLL3-ellenes ADC. A DLL3 erőteljesen expresszálódik neuroendokrin tumorokban, illetve a kissejtes tüdőrákok mintegy kétharmadában. Biztató fázis II-es vizsgálat eredménye ismert előrehaladott stádiumú kissejtes tüdőrák másod-harmad vonalbeli kezelésében, főként DLL3-at expresszáló tumorok esetén, ami azért is figyelemre méltó, mert előre vetíti az első evidenciaalapú biomarker megszületésének lehetőségét kissejtes tüdőrákban.

A CTLA-4 (citotoxikus T-lymphocytá antigén) gátlása elősegíti a T-sejtek aktivációját, proliferációját és a tumorba történő infiltrációját. A CTLA-4-inhibitorok közül az ipilimumab és a tremelimumab hatékonyságának vizsgálata folyik tüdőrákban is, kombinációs kezelésekben.

A PD-tengely-gátlók hatékonyságával kapcsolatban számos klinikai vizsgálat folyt és folyik jelenleg is tüdőrákos betegekben széles indikációs körben. A nivolumab, a pembrolizumab PD1-gátló antitestek, míg az atezolizumab, durvalumab és avelumab PDL-1-gátlók.

A CheckMate 017 vizsgálatban a nivolumab hatékonyságát vetették össze a másodvonalsbeli standard kezelésnek tekinthető docetaxel citotoxikus monoterápiával. A PD-L1-expresszió és a terápiás hatékonyság között összefüggést nem találtak. A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés volt, ami szignifikánsan jobb volt a nivolumabot kapó betegek esetén. A legújabb adatok szerint két év után a betegek 23%-a életben volt, összevetve a docetaxel csoport 8%-ával.

A CheckMate 057 vizsgálat felépítése hasonló volt a fent említett vizsgálatéhoz. Itt azonban nem laphámsejtes tüdőrákban vizsgálták a nivolumab hatékonyságát a docetaxellel összevetve másodvonalsban. A PD-L1-expresszió mértéke és a terápiás hatékonyság összefüggést mutatott. Az elsődleges végpont, a teljes túlélés, ebben a vizsgálatban is szignifikánsan magasabb volt a standard terápiát kapó betegekkel összevetve. A két éves túlélési arány 29%-nak bizonyult a nivolumabot kapók esetén, összevetve a docetaxel csoporttal (16%).

A Keynote 010 vizsgálat abban különbözött a CheckMate 017 és a CheckMate 057 vizsgálatoktól, hogy csak PD-L1-po-

zítív betegeket vontak be, és együtt elemezték a laphámsejtes és a nem laphámsejtes nem kisesejtes tüdőrákos betegek terápiás eredményeit. Ezen vizsgálat elsődleges végpontja szintén teljesült, szignifikáns teljes túlélési előnyt mutatva a pembrolizumabot kapó betegcsoport esetén.

A fenti vizsgálatok alapján mind a nivolumab, mind pedig a pembrolizumab az Európai Unióban is törzskönyvezést nyert a nem kisesejtes tüdőrák esetén másod- és többadvo-nalban.

Az OAK fázis hármass vizsgálat felépítése ugyancsak hasonló volt a korábban említett klinikai vizsgálatokéhoz, és ez a vizsgálat a PD-L1-gátló atezolizumab jobb hatékonyságát jelezte nem kisesejtes tüdőrákban a korábbi standard docetaxelkezeléssel szemben.

A nem kisesejtes tüdőrák első vonalbeli kezelésében új terápiás standardról beszélhetünk a KEYNOTE 024-es vizsgálat eredményei alapján. Ebbe a vizsgálatba előrehaladott stádiumú nem kisesejtes tüdőrákos betegeket vontak be. A daganat 50%-os vagy a feletti PD-L1-pozitivitással kellett, hogy rendelkezzen. Kizáró kritérium volt az EGFR-mutáció megléte, az ALK-pozitivitás, az agyi áttét. A betegek egyik csoportja háromhetente fix dózisban 200 mg pembrolizumabot kapott, a másik csoport a „standard of care” citotoxikus kemoterápiát. A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés, másodlagos végpontja a teljes túlélés és a terápiás válasz volt. Az újabb betegek bevonását az interim analízis eredményei alapján abbahagyták, mert mind a progressziómentes túlélés (csaknem megduplázódott), mind a teljes túlélés alapján egyértelmű és szignifikáns előny mutatkozott

a pembrolizumabot kapók csoportjában. Azóta a pembrolizumab már az Európai Unióban is törzskönyvezést nyert a vizsgálat bevonási és kizárási kritériumait figyelembe vevő indikációban, első vonalban.

Az immunellenőrzőpont-gátlókkal számos klinikai vizsgálat folyik jelenleg is tüdőrákban. Kutatják a helyét továbbra is első vonalban, adjuváns alkalmazásban, EGFR- és ALK-pozitivitás esetén, kombinációkban is. A cél a precíziós medicina alkalmazásával, a legmegfelelőbb gyógyszer-kombinációk megtalálásával a hosszú távú túlélési esély megteremtése előrehaladott stádiumban is.

## IRODALOM

- [1] Pietanza MC, Spigel D, Bauer TM, et al: Safety, activity, and response durability assessment of single agent rovalpituzumab tesirine, a delta-like protein 3 (DLL3)-targeted antibody drug conjugate (ADC), in small cell lung cancer (SCLC). Presented at: 2015 European Cancer Congress; September 25-29; Vienna, Austria. 7LBA.
- [2] Moldvay J, Ostoros Gy: Támadás helyett önvédelem – immunterápia tüdőrákban. Magyar Onkológia 2016; 60: 28-33.
- [3] Herzberg B, Campo J, Gainor JF: Immun Checkpoint Inhibitor in Non Small Cell Lung Cancer. The Oncologist 2017; 22: 81-88.
- [4] Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al: Pembrolizumab versus Chemotherapy for PDL-Positive Non Small Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2016; 375: 1823-1833.

(Ostoros Gyula, Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, 1122 Budapest, Pihenő út 1., drostorosgyula@gmail.com)

### A KONGRESSZUS ELNÖKE

Prof. Dr. Szekanez Zoltán  
az MRE elnöke

DE ÁOK Belgyógyászati Intézet  
Reumatológiai Tanszék  
4032 Debrecen, Nagyterdei krt. 98.

Tel./Fax: 52/255-091

E-mail: szekanez.zoltan@med.unideb.hu

### INFORMÁCIÓK ÉS BEJELENTKEZÉS AZ INTERNETEN

<http://congress-service.hu/2017/mre>

### SZERVEZŐ IRODA

CONGRESS & HOBBY SERVICE KFT.  
Kongresszus- és Rendezvényszervező Iroda  
6701 Szeged, Pf.: 1022.

Telefon: 62/484-531, 484-532

Fax: 62/450-014

E-mail: [info@congress-service.hu](mailto:info@congress-service.hu)

Web: <http://congress-service.hu>

### TÁRSASÁGI ÜGYEK

Magyar Reumatológusok Egyesülete  
Sármay Mónika

1023 Budapest, Ürömi u. 56.

Tel./Fax/Üzenetrögzítő: 1/336-0464

Mobil: 31/781-6232

E-mail: [titkarsag@mre.hu](mailto:titkarsag@mre.hu)



A MAGYAR REUMATOLÓGUSOK EGYESÜLETÉNEK ÉVES VÁNDORGYÜLÉSE

# MRE 2017

Siófok, 2017. szeptember 14-16.

**REAKTOR**  
szeptember 13.



ÉRTESÍTŐ

# Sandoz biohasonlók első 10 éve

2006 – szomatropin<sup>1,2</sup>

2007 – alfa-epoetin<sup>2</sup>

2009 – filgrasztim<sup>2</sup>

## Következik a második évtized...

1. EGA Handbook on bioequivalent medicines, [www.bogin.nl/files/ega\\_bioequivalentmedicines.pdf](http://www.bogin.nl/files/ega_bioequivalentmedicines.pdf)

2. Biohasonló gyógyszerek. Buzás Zs.: Gyógyszerek. 2009 [59] 203-206.

**Sandoz Hungária Kft.** • 1114 Budapest, Bartók Béla út 43-47.  
**Tel.:** 430-2890 • **Fax:** 430-2899 • **web:** [www.sandoz.hu](http://www.sandoz.hu)

A dokumentum lezárásának időpontja: 2016. szeptember 15. • SSDZ340/08.16

**SANDOZ** A Novartis  
Division

# Biohasznó biológiai terápiás szerek – paradigmaváltás küszöbén

SZÁNTÓ SÁNDOR

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék

A biológiai terápiák drámaian megváltoztatták a gyulladásos mozgásszervi betegségek kezelését, ugyanakkor költségessé válva jelentős terhet rónak az egészségügyi ellátó rendszerekre. A biohasznó gyógyszerek, amelyek nagymértékben hasonlóak az eredeti biológikumhoz fizikokémiai és klinikai szempontból, csökkenő árak révén javíthatják a betegek hozzáférést ehhez a hatásos kezeléshez. Ez a közlemény áttekinti a biohasznó szerek egyedi engedélyezési folyamatát, ezen készítmények és a referenciatermék felcserélhetőségének szabályozását, a biohasznó szerekkel kapcsolatos farmakovigilanciái vizsgálatok és gazdaságossági megfontolások jelentőségét. Mivel néhány tumor nekrozis faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gátló szabadalmi védeltsége lejárt vagy a közeljövőben le fog járni, az új anti-TNF- $\alpha$  biohasznók bevezetése megváltoztathatja a reumatológiai terápiás gyakorlatot, különösen, ha a biohasznók elfogadása mind az orvosok, mind a betegek részéről javul.

**Kulcsszavak:** biohasznó, indikáció extrapoláció, felcserélhetőség, farmakovigilancia

## BIOSIMILAR MEDICATIONS – THE PARADIGM SHIFT IS IN SIGHT

Biologic therapies have dramatically changed the management of inflammatory joint diseases but the cost of these drugs significantly burden healthcare systems. Biosimilar medications which are highly similar in physico-chemical and clinical characteristics to the originator biologicals can potentially improve patients access to this effective treatment through reducing the price of these drugs. This article provides an overview of the unique approval process of biosimilars, regulation of interchangeability of these drugs for reference products, the importance of pharmacovigilance and economic considerations regarding biosimilars. As the patent of some tumor necrosis factor- $\alpha$  blockers have already been expired or will be expired in the next future the introduction of new anti-TNF- $\alpha$  biosimilars may change rheumatologic treatment practice especially if it is associated with improving acceptance of biosimilars among physicians and patients.

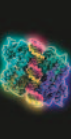
**Keywords:** biosimilar, indication extrapolation, interchangeability, pharmacovigilance

## Bevezetés

A biológiai terápiák bevezetésével számos immunmediált gyulladásos kórképben reális céllá vált a tartós remisszió és a kedvező funkcionális állapotban alapuló minőségi élet elérése [1]. Mivel a biológikumokat egyre szélesebb körben alkalmazzák, költségessé válva még a fejlett országokban is nagy terhet rónak az egészségügyi ellátó rendszerekre [2], ráadásul a terápiás palettán mind újabb készítmények jelennek meg a reumatológián kívül más orvosi szakterületen is. A biológikumokkal kapcsolatosan a betegek, az orvosok és a finanszírozó igényei is egybeesnek, mivel mindannyian hatékony és biztonságos, ugyanakkor viszonylag olcsó, ezáltal sok beteg számára hozzáférhető készítmény piacra jutásában érdekeltek. A reumatológusok, gasztroenterológusok és bőrgyógyászok által alkalmazott tumor nekrozis faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gátlók egy részének szabadalmi védeltsége lejárt vagy a következő években fog lejárni, ezáltal lehetőség nyílt az ún.

biohasznó anti-TNF- $\alpha$  készítmények más gyártók általi előállítására.

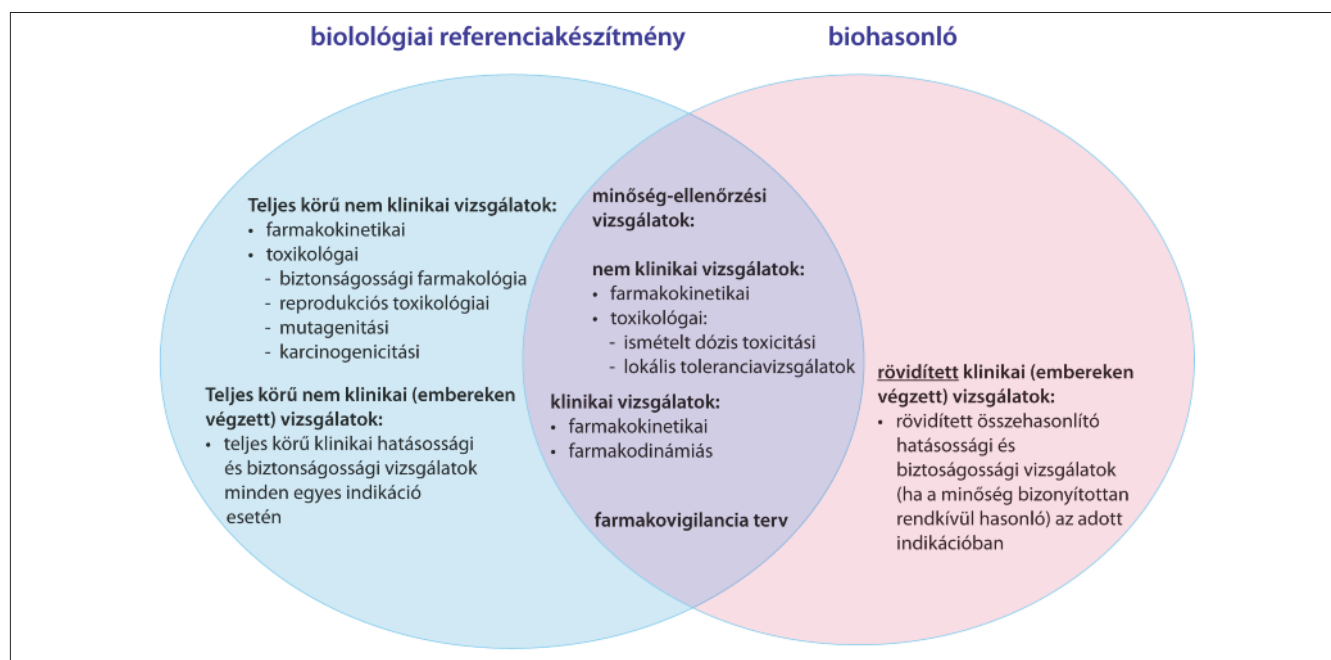
Annak ellenére, hogy a biohasznó gyógyszerek előállítására, engedélyeztetése szigorúan szabályozott, orvosi körökben még mindig számos kétely van alkalmazásukkal kapcsolatban. Mivel ezek a készítmények nem pontosan azonosak az eredeti molekulákkal, felmerülhet, hogy hatásuk és biztonságosságuk nem teljesen megalapozott. Ráadásul engedélyeztetésükhöz kiterjedt strukturális és funkcionális analitikai elemzéseket követően kisebb betegszámú vizsgálatok is elegendőek, ami – napjaink evidenciákon alapuló orvoslásában – további bizonytalanságnak szolgálhat alapul. Különösen azon orvosi szakmák részéről erősek ezek az aggodalmak, amelyekhez tartozó kórképek esetén a biohasznó szert „csak” indikációextrapolációval (l. később) törzskönyvezték. Jelen közleményben a biohasznó készítmények engedélyeztetésével, gyakorlati alkalmazásával kapcsolatos kérdések kerülnek áttekintésre.



## Biohasonló készítmények meghatározása és engedélyeztetési folyamata

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) meghatározása szerint a biohasonló szerek olyan biológiai terápiás készítmények, amelyek minőségükben, biztonságosságukban és hatékonyságukban hasonlóak a már engedélyezett referencia biológiai terápiás szerhez [3]. A biologikumok – és ezen belül is a TNF- $\alpha$ -blokkolók – esetén a molekula mérete, bonyolult térszerkezete és poszttranszlációs módosulásai miatt lehetetlen a pontos „utángyártás”. Éppen ezért a követő molekulákat – szemben a kis molekulájú gyógyszerekkel – nem generikumoknak, hanem biohasonló készítményeknek nevezzük, amelyek hasonlóak az eredeti molekulához, de nem azonosak azzal. A WHO meghatározásával függenek össze a gyógyszerügyi hatóságok (beleérve az európai EMA-t és az egyesült államokbeli FDA-t is) engedélyeztetéshez szükséges előírásai is [4, 5]. A lépcsőzetes eljárás lépéseiként az eredeti és a követő molekula strukturális és funkcionális elemzését követően in vitro tesztekkel igazolni kell, hogy azonos célmolekulán hatva megegyező fiziológiás választ váltanak ki. Amennyiben az említett eljárásokkal a két készítmény esetén a vártnak megfelelően hasonló eredményt kapnak, a következő lépésekben klinikai vizsgálatokat végeznek, melynek részeként farmakokinetikai és farmakodinamikai elemzés, illetve az originátor és a biohasonló biztonságosságának, hatékonysá-

gának és immunogenitásának összehasonlítása történik. A klinikai vizsgálatok során igazolni kell, hogy a követő molekula az említett paraméterek vonatkozásában nem különbözik jelentősen az eredeti készítménytől, vagyis nem rosszabb, de nem is jobb annál [6]. A biohasonló vizsgálatok közös jellegzetessége, hogy előre meghatározzák azokat a negatív és pozitív határértékeket, amelyek az egyes kimeneteli paraméterek esetén még nem jelentenek klinikailag jelentős különbséget az originátor és a követő készítmény között. A követő molekulát akkor lehet biohasonlónak tekinteni, ha az előre meghatározott betegszám esetén az adott indikációban használt végpont/végpontok esetén nincs szignifikáns különbség a két szer között [7]. A leginkább elterjedt gyakorlat szerint a biohasonlókkal végzett klinikai vizsgálatok két részből állnak. Egy fázis I-es eljárásnak megfelelő tanulmányban farmakokinetikai analízis történik, amit egy fázis III-as szakasz követ, melyben 400–500 betegen határozzák meg a klinikai hatékonyságot és biztonságosságot, amit immunogenitással kapcsolatos elemzésekkel egészítenek ki [8]. Ezzel szemben az originátor molekulák esetén jóval nagyobb betegszámú, akár 1000 beteget magába foglaló fázis III-as vizsgálatok szükségesek valamennyi indikációban az engedélyeztetéshez, amit fázis I-es és kiterjedt fázis II-es elemzések előznek meg. A humán vizsgálatok közötti különbséget az magyarázza, hogy a biohasonló és az originátor összehasonlító vizsgálatokor jóval nagyobb a strukturális és funkcionális elemzések szerepe, amelynek során a két molekula fizikokémiai és funkcionális jellegzetességeit – mint a molekuláris



### 1. ábra

A biológiai terápia törzskönyvezésére vonatkozó jelenlegi szabályok

A European Medicines Agency (Európai Gyógyszerügynökség) által készített összehasonlítás alapján a biológiai referenciakészítményekre („innovatív biológiai gyógyszer”) és a biohasonló készítményre vonatkozó hatósági jóváhagyási (törzskönyvezési) előírásokról

szerkezet, glükóziláció, receptorkötődés és biológiai aktivitás – hasonlítják össze [9] (1. ábra).

## Indikációextrapoláció

A biohasonló készítmények klinikai vizsgálatát követő engedélyeztetési eljárás során alkalmazható gyakorlat az indikációextrapoláció. Erről abban az esetben beszélünk, ha a biohasonló szer és az eredeti készítmény között egy, az originátor számára engedélyezett indikációban kedvező eredményű összehasonlító vizsgálat történik, majd a szabályozó hatóság az eredeti készítmény valamennyi indikációjában engedélyezi a biohasonló alkalmazását [10]. Ez az eljárás csak abban az esetben jöhet szóba, ha a szerek hatásmechanizmusa és a target molekula/receptor megegyezik a vizsgált és az egyes extrapolált indikációkban. Gyakorlati példaként említhető, hogy az Európai Gyógyszerügyi Hatóság (EMA) az infliximab biohasonló készítmény esetén annak ellenére engedélyezte alkalmazását psoriasisban, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában is, hogy direkt összehasonlító vizsgálat csak a rheumatoid arthritis és a spondylitis ankylopoetica esetén történt [11]. Bár az indikációextrapoláció elfogadott eljárás, az engedélyező hatóságok többségénél lehetnek kivételek. A kanadai gyógyszerhatóság az infliximab biohasonló szer alkalmazását nem engedélyezte gyulladásos bélbetegségben, mivel az eredeti és a biohasonló szer között az antitestfüggő celluláris citotoxicitás (ADCC) vonatkozásában különbség volt kimutatható, ez pedig a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa esetén a hatásmechanizmus fontos eleme [12].

A korlátozott volumenű humán vizsgálatok elégségesége mellett szól az a tény is, hogy azt nemcsak biohasonló engedélyeztetési eljárásokban, hanem egy originátor különböző alkalmazási formái esetén is elfogadják. Egy intravénásan adandó készítmény subcutan adható kiszerelése esetén sincsen szükség a teljes klasszikus fejlesztési eljárás véghezvitelére, annak ellenére, hogy a kétféle forma biológiai hozzáférhetősége különböző [13].

Fontos hangsúlyozni, hogy az indikációextrapolációt nemcsak gazdaságossági megfontolások indokolják, hanem egybevág a gyakorlattal, ami szerint az originátorok gyártási folyamatában végrehajtott módosítások során óhatatlanul bekövetkező kismértékű molekulaváltozások sem tesznek szükségessé további vizsgálatokat. Más szavakkal egy adott biológiai terápiás szer az évekkel ezelőtti formájának „biohasonlója” [14]. Ennek megfelelően az indikációextrapoláció a gyógyszer-engedélyeztetési folyamat ésszerű kompromisszuma. Az extrapoláció megbízhatósága céljából maguk az engedélyező hatóságok javasolják a gyártóknak, hogy olyan indikációt válasszanak a biohasonlóság bizonyítására, ami kellő érzékenységgel képes tükrözni az eredeti és a követő molekula között esetlegesen fennálló, klinikailag jelentős különbséget [15].

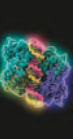
## Az originátor és a biohasonló készítmény felcserélhetősége

A biohasonló szerek piacra kerülésével egy fontos gyakorlati kérdés merült fel, ez pedig a felcserélhetőség. Az FDA definíciója szerint a felcserélhetőség feltétele, hogy a biohasonló készítményre való váltás során hasonló klinikai eredmény várható, mint az originátor esetén, ráadásul a hatás csökkenésének és a mellékhatásnak a veszélye nem nagyobb, mint ha az eredeti készítményt alkalmazzák folyamatosan [8]. Jelenleg a felcserélhetőség csak a kezelőorvos döntése alapján lehetséges, és meg kell különböztetni az automatikus helyettesítéstől, ami a kezelőorvos tudta nélkül történik. A felcserélhetőséget és az automatikus helyettesíthetőséget az EMA jelenleg nem szabályozza, azt a helyi hatóságok jogkörébe sorolja. Hazánkban, akárcsak az európai országok többségében, a felcserélés a kezelőorvos döntésén múlik, az automatikus helyettesíthetőség nem engedélyezett.

A jelenleg érvényben levő magyarországi ajánlás szerint [16] egy eredeti biológiai készítményt biohasonló szerre váltani csak a kezelőorvos és a beteg együttes döntése alapján lehetséges a hatályos szakmai és finanszírozási szabályok figyelembevételével. A betegnek ehhez tisztában kell lennie az originátor és a biológailag hasonló készítmény fogalmával, a váltás előnyeivel és esetleges kockázataival. Szakmai megfontolások alapján nem szabad hatástalanság vagy mellékhatás esetén egy originátort vagy biohasonlót másik, azonos hatóanyag-tartalmú biohasonlóra váltani. Ha az originátorral való kezelést nem a fenti okok miatt szüntették be, és a beteg állapota ismét romlik, a biohasonló készítmény alkalmazásának (az originátor helyett) nincs szakmai ellenjavallata.

## Farmakovigilanciái vizsgálatok

A biohasonló szerek biztonságos alkalmazásának vonatkozásában – figyelembe véve a kisebb betegszámú klinikai tanulmányokat – különösen jelentősek a farmakovigilanciái vizsgálatok. A gyógyszerügyi hatóságok olyan program kidolgozását javasolják a gyártóknak, melynek során az originális készítménnyel összefüggő valamennyi ismert nemkívánatos eseményt összegyűjtik és elemzik a biohasonló szerek esetén [3, 4, 5]. Ennek természetesen feltétele, hogy az eredeti és a biohasonló molekula egyértelműen eltérő néven szerepeljen, vagyis a generikus név használata a biztonságossági jelentések kapcsán nem elegendő. A gyógyszerrel potenciálisan összefüggő nemkívánatos események gyűjtésére a nemzeti regiszterek jól használhatók, de ehhez társulnia kell a kezelőorvosok részéről egy jelenleginél nagyobb jelentési hajlandóságnak is. Utóbbit támasztja alá az a tény is, hogy még azokban az országokban is, ahol a legnagyobb hatásokkal történik a nemkívánatos események regisztrációja, az esetek csak mintegy 10%-át jelentik be [17]. A farmakovigi-



lanciai hatékonyság növelése nemcsak a betegek érdekeit szolgálja, hanem bizonyítékot nyújthat a biohasonló készítmények biztonságosságára is.

## Gazdaságossági megfontolások

A biohasonló szereknek az originátorokénál egyszerűbb engedélyeztetési folyamata lehetővé teszi kedvező piaci ár kialakítását, aminek jelentős költséghatása van. Ennek elemzésében a közép-kelet-európai régióban vezető szerepet játszik Gulácsi László munkacsoportja a budapesti Corvinus Egyetemen. Az általuk alkalmazott modell szerint az infliximab biohasonló szer bevezetésével, az eredeti készítménynél 25%-kal kedvezőbb árat feltételezve, az elemzett 6 országban (Bulgária, Csehország, Lengyelország, Magyarország, Szlovákia és Románia) 3 év alatt 15–20 millió eurós megtakarítás lenne elérhető, ami azonos büdzsét feltételezve, további 1200–1800 beteg biológiai terápiáját tenné lehetővé [18]. Az olcsóbb biohasonlók alkalmazását javasolja az angol NICE (National Institute for Health and Care Excellence) is, aminek ajánlása szerint a reumatológusoknak a kezelést a legolcsóbb szerrel javasolt elkezdni [19]. A fentiek alapján, amennyiben az originátorok és a biohasonló szerek között hatékonyságban és biztonságosságban nincs jelentős különbség, a reumatológusok és más szakmák biologikumokat alkalmazó orvosainak komoly felelősségük van az egészségügyi ellátórendszerek fenntarthatósága szempontjából, és lehetővé teszi ezeknek a korszerű készítményeknek a még szélesebb körben való hozzáférhetőségét.

## Összefoglaló megjegyzések

A biológiai terápiás szerek szabadalmi védeltségének lejártával a biohasonló készítmények egyre nagyobb számban kerülnek fel a terápiás palettára, a reumatológiai gyakorlatban az infliximab és az etanercept követő molekuláit már engedélyezte is az EMA. A biohasonló szerek kedvező áruknál fogva hozzájárulhatnak, hogy a betegek mind szélesebb köre részesülhessen korszerű kezelésben. Bár a szigorú engedélyeztetési folyamat garanciát jelent ezen szerek hatásosságára és biztonságosságára is, a biológiai terápiás nemzeti regiszterek adatai további bizonyítékul szolgálhatnak, különösen az utóbbi szempontból. Természetesen fontos, hogy a biohasonló szerek kedvező ára ne jelentsen akadályt a további, új célpontokat támadó innovatív szerek fejlesztése szempontjából, amiben a terápiás ajánlások és a finanszírozási protokollok összehangolása nyújthat segítséget.

A publikáció megjelenéséhez a Sandoz Hungária Kft. támogatást nyújtott. A megfogalmazott állítások teljes mértékben a szerző saját véleményét tükrözik.

## IRODALOM

- [1] Smolen JS: Treat-to-target as an approach in inflammatory arthritis. *Current opinion in rheumatology* 2016; 28: 297-302.
- [2] Chevreul K, Haour G, Lucier S, et al: Evolution of direct costs in the first years of rheumatoid arthritis: impact of early versus late biologic initiation an economic analysis based on the ESPOIR cohort. *PLoS one* 2014; 9: e97077
- [3] World Health Organization, Expert Committee on Biological Standardization: Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). World Health Organization, 2009.
- [4] European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues. European Medicines Agency 2014, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2015/01/WC500180219.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/01/WC500180219.pdf)
- [5] US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research: Guidance for industry: scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product. US Department of Health and Human Services, US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). 2015, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance-ComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf>
- [6] Alten R, Cronstein BN: Clinical trial development for biosimilars. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2015; 44: S2-8.
- [7] Mysler E: Biosimilars: clinical interpretation and implications for drug development. *Current Rheumatology Reports* 2015; 17: 8.
- [8] Calvo B, Zuniga L.: The US approach to biosimilars: the long-awaited FDA approval pathway. *BioDrugs* 2012; 26: 357-61.
- [9] Mysler E, Pineda C, Horiuchi T, et al: Clinical and regulatory perspectives on biosimilar therapies and intended copies of biologics in rheumatology. *Rheumatology International* 2016; 36: 613-25.
- [10] Weise M, Kurki P, Wolff-Holz E, et al: Biosimilars: the science of extrapolation. *Blood* 2014; 124: 3191-6.
- [11] European Medicines Agency. Remsima: European Public Assessment Report (EPAR). [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002576/human\\_med\\_001682.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002576/human_med_001682.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
- [12] Health Canada. Summary Basis of Decision (SBD) for Inflectra. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd\\_smd\\_2014\\_inflectra\\_159493-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/drug-med/sbd_smd_2014_inflectra_159493-eng.php)
- [13] CHMP assessment report on herceptin (EMA/CHMP/751770/ 2012/ corr1). June 27, 2013. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000278/WC500153233.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000278/WC500153233.pdf)
- [14] Schneider CK: Biosimilars in rheumatology: the wind of change. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013; 72: 315-8.
- [15] Tsiatsoglou AS, Trouvin JH, Calvo G, Ruiz S: Demonstration of biosimilarity, extrapolation of indications and other challenges related to biosimilars in Europe. *BioDrugs* 2014; 28: 479-86.
- [16] Hodinka L, Bálint P, Bender T, et al: Az arthritisek kezelése szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel. *Magyar Reumatológia*, 2015; 56: 4-24.
- [17] Hazell L, Shakir SA: Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Safety* 2006; 29: 385-96.
- [18] Brodsky V, Baji P, Balogh O, Pentek M: Budget impact analysis of biosimilar infliximab (CT-P13) for the treatment of rheumatoid arthritis in six Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ* 2014; 15 (Suppl 1): S65-71.
- [19] NICE. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. NICE technology appraisal guidance [TA130] Published date: October 2007.

(Dr. Szántó Sándor, Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., e-mail: szanto.sandor@med.unideb.hu)

# Beatrice Cenci története

KRUTSAY MIKLÓS

A Cenci-család nevét egy XVI. századbeli bűnügy tartja fenn mindmáig az emlékezetben. Római palotájuk (Palazzo Cenci) lakóházként még ma is áll a római Sant'Angelo városnegyedben, a volt gettó mellett. Családi templomuk, a San Tommaso ai Cenci (Szt. Tamás templom, 1. ábra) ennek közelében található (Piazza delle Cinque Scole, 3). Váruk, amely a Rómától ÉK-re fekvő Petrella Salto falu melletti hegyen emelkedett, ma már rom (2. ábra).



1. ábra  
A San Tommaso ai Cenci

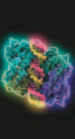
A régi nemesi családból származó, gazdag Francesco Cenci (\*1549) erőszakos, erkölcstelen ember volt. Háromszor is letartóztatták garázdaság, ill. szodómia vádjával, de tetemes pénzbüntetés árán mindig sikerült kiszabadulnia. Ersilia Santacroceval kötött első házasságából született 12 gyermeke közül öt fia és két lánya érte meg a felnőttkort (Giacomo, Antonia, Cristoforo, Rocco, Beatrice, Bernardo és Paolo). 1584-ben megözvegyülve 1593-ban feleségül vette az özvegy Lucrezia Petronit. Három legidősebb fiát meggyűlölte,



2. ábra  
Petrella várának romja

mert bepanaszolták a pápánál, hogy nyomorúságos körülmények között tartja őket. (Közülük Cristoforo és Rocco utóbb gyilkosság áldozata lett.) Antoniának sikerült férjhez mennie a pápa külön engedélyével. Ez a fukar apát igen felbőszítette, mert hozományt kellett fizetnie. Nehogy kisebbik lánya, Beatrice (\*1577) is ezt a példát kövesse, 1595-ben Petrella várába költözött, ahol a nőt szinte börtönben tartotta. Beatrice kicsempészett, segélykérő levelét az apa elfogta, ezután soruk még rosszabbra fordult.

1598-ban a család elhatározta, hogy Francescót megölik. Olimpio Calveti várnagy, aki valószínűleg Beatrice titkos szeretője volt, és Marzio da Fiorano (Il Catalano) csatlós vállalkozott a feladatra. Először méreggel próbálkoztak, de Francesco nem evett a mások által meg nem kóstolt ételekből. Majd útonálló banditákat fogadtak fel, de a rossz időzítés miatt az apa megmenekült. Szeptember 9-ére virradó éjjel Olimpio az ópiummal elkábított férfinak kalapáccsal szöveget a szemébe és a nyakába, majd a holttestet ledobták egy törött erkélyről, azt színlelve, hogy véletlen baleset történt. Francescót a petrellai templomban, egyházi szertartással eltemették, családja pedig hazautazott Rómába. A szóbeszéd miatt azonban vizsgálat indult, a halottat kihantolták és sérüléseit megvizsgálták. Feltalálásának helyén vért nem találtak, a mosónő viszont vallomást tett a véres lepedőről. Marzio, akit elfogtak, meghalt a kínvallatás következtében. Olim-



piónak sikerült Ternibe menekülnie, de ott egy bérgyilkos megölte.

Giacomót, Bernardót, Lucreziát és Beatricét letartóztatták (Paolo közben valamely betegségben elhunyt). A férfiakat a Tevere-parti Tor di Nona börtönbe, a nőket a Via di Monserratóban lévő Corte Savella börtönbe zárták. Kezdetben tagadtak, de a kínzás hatására – amit a pápa külön motu proprioval engedélyezett – beismerő vallomást tettek. Védelmüket Prospero Farnacci, híres ügyvéd (3. ábra) látta el, de nem tudta őket megmenteni. Egy évig tartó vizsgálat után Lucreziát és Beatricet lefejezésre, Giacomót felnégyelésre, a 18 éves Bernardót gályarabságra ítélték. Az ítéleteket a pápa, VIII. Kelemen (4. ábra) jóváhagyta. A család vagyona a pápa rokonaié, az Aldobrandini családé lett.



3. ábra

Prospero Farinacci

Rómában nagy izgalmat keltett a szigorú ítélet, és a nép, az áldozat előéletét ismerve, részvétet mutatott az elítéltek iránt. Többen a pápához fordultak kegyelemért. De minden hiábavaló volt. 1599. szeptember 11-én délelőtt a fivéreket a börtönből kocsin körülvitték a városon. A Corte Savella börtönnél Lucrezia és Beatrice gyalog csatlakozott a menethez, amelyet – szokás szerint – az elítéltek lelki vigasztalására alakult Keresztelő Szent János főtestvérület csuklyás tagjai is kísértek, kezükben gyertyákkal és szentképekkel. Útközben Giacomót fogóval csipkedte a hóhér. Az ítélet végrehajtásának helyére, az Angyalvárral átellenben lévő Piazza di



4. ábra

VIII. Kelemen pápa

Sant'Angelóra (5. ábra) tömegek sereglettek. Nem volt mindennapos a városban, hogy arisztokratákat nyilvános kivégezzenek. Sokan a tolongásban megsebesültek vagy a nagy melegben rosszul lettek. Volt, aki a Teverébe estett és bele-



5. ábra

A Piazza di Sant'Angelo

fulladt, egy hevenyében készült lelátó a nézők alatt összeomlott. A hóhér először Lucreciát, majd Beatricét fejezte le karddal. Ezután Giacomót bunkóval leütötte, majd felnégyelte (mazzatello, mazzolata). Bernardónak végig kellett néznie a mészárlást. (Néhány év múlva kiszabadult.) A holttesteket estig koporsóban a helyszínen hagyták. Beatricét a San Pietro in Montorio templom főoltára előtt temették el, jeltelen sírba. (Ezt 1798-ban a várost megszálló francia katonák feltörték.) Lucrezia valószínűleg a San Giorgio al Velabro, Giacomo a San Tommaso ai Cenci templomban talált végső nyughelyet. Az utóbbiban, amely a fuvarosok, bérkocsisok egyesületének is temploma volt, minden év szeptember 11-én misét mondanak értük. Azt tartják, hogy ezen a napon éjjel egy lefejezett lány jár az Angyalhídon, fejét kezében tartva.



6. ábra

Beatrice Cenci emléktáblája

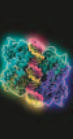
A Palazzo Cenci környékén számos utcánév őrzi a család emlékét (Via Beatrice Cenci, Piazza Cenci, Monte de'Cenci, Vicolo dei Cenci és a Via dell'Arco de'Cenci). A Via di Monserrato No. 42 alatt, a volt börtön falán 1999-ben Beatrice emlékére táblát helyeztek el (6. ábra). A római Palazzo Barberini képtárá-

ban (Galleria Nazionale d'Arte Antica) láthatunk egy, Guido Reninek tulajdonított olajfestményt, amely állítólag Beatricét ábrázolja (7. ábra). (A művész azonban csak 1601-ben költözött Rómába.) Farinacci ügyvéd síremléke még megtalálható a San Silvestro al Quirinale templomban. VIII. Kelemennek a Santa Maria Maggiore bazilikában, a Cappella Paolinában állítottak díszes síremléket. Beatrice Cenci, ill. történetét az elmúlt 400 év alatt több képzőművészeti alkotás, regény, dráma, opera, film választotta tárgyának.



7. ábra

Beatrice Cenci állítólagos képmása



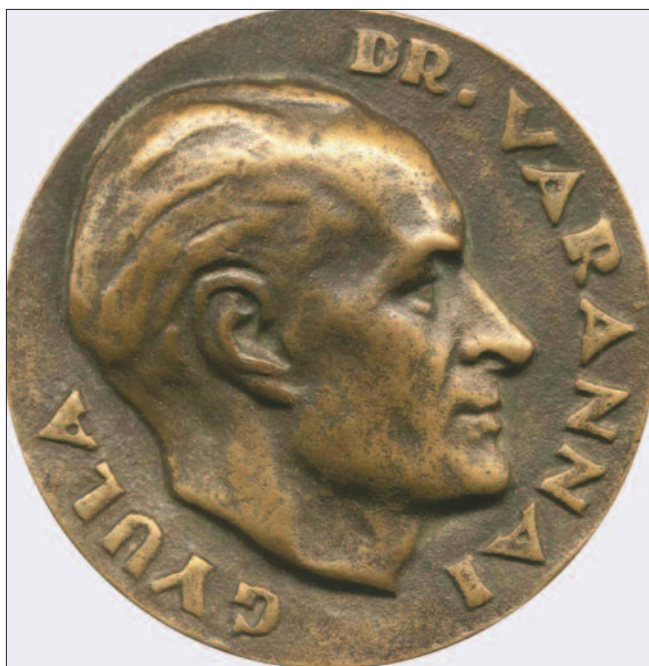
# Az Orvosi Numizmatikai Szakosztály életéből

JAKÓ JÁNOS

A Magyar Orvostörténelmi Társaság Orvosi Numizmatikai Szakosztálya 2016. november 23-án tartotta hagyományos őszi, megalakulásának 40 éves évfordulójáról is megemlékező ülését a Semmelweis Orvostörténelmi Múzeum emeleti kiállítótermében. A jubileumi ülés programjában négy előadás szerepelt.

Elsőként Süle Tamás (Pécs) „Negyvenéves a MOT Orvosi Numizmatikai Szakosztálya” című visszaemlékezésére került sor. A Szakosztály, amelynek megszervezése Varannai Gyula, az ismert orvos numizmatikus céltudatos előkészítő munkájának köszönhető (1. ábra), első ülését 1976. november 27-én tartotta a szemészeti vonatkozású érmei szakavatott ismerőjének és gyűjtőjének, Györfly István szemész főorvosnak az elnököletével (2. ábra).

A MOT máig is egyik legaktívabb szakosztálya a megalakulása óta eltelt 40 év alatt 80 ülést rendezett, amelyeken több mint 200 előadás hangzott el. Az első 25 év munkájáról az előadó 2003-ban az Orvostörténelmi Közleményekben számolt be. A Szakosztály eddig három önálló éremkiállítást rendezett a Semmelweis Orvostörténelmi Múzeumban, 1977-ben *Medicina in nummis*, 1993-ban *Ophthalmologia in nummis*, 2006-ban pedig *Gyűjtők és gyűjtemények* címmel. Az 1993-as kiállításon Györfly István nemzetközi hírű gyűjteményéből válogatott érmeket láthattak az érdeklődők, 1977-ben és



1. ábra  
Varannai Gyula-érem (előlapon) (bronz, Csúcs Ferenc, 1959)



2. ábra  
Györfly István-érem (előlapon) (bronz, Csúcs Ferenc, 1973)

2006-ban a szakosztály tagjai tették közkinccsé gyűjteményeik legjobb darabjait. A Múzeum az összejöveteleken több alkalommal kamarakiállításokon mutatta be egy-egy nagynevű művésznek (Borsos Miklós, Madarassy Walter, Beck Ö. Fülöp, Ferenczy Béni, Csúcs Ferenc, Vigh Tamás, Cséri Lajos, Hetés György, E. Lakatos Aranka, Soltra György, Fritz Mihály) a Múzeum gyűjteményében található orvosi érmeit. A Szakosztály tagjai közül orvosi numizmatikai munkásságuk elismeréseként öten kapták meg a MOT Weszprémi István-emlékérmét, ketten pedig Zsámboky János-díjban részesültek. Az előadó gondosan összeállított, vetített képekkel szemléltetett, tartalmas visszaemlékezését nagy érdeklődéssel hallgatták a résztvevők.

Második előadónk prof. dr. Than Péter (Pécs) volt. „A pécsi Zsolnay Gyár orvosi érmei” című előadásában bevezetőül a gyár történetéről beszélt, majd összefoglalta a Zsolnay gyár specialitása, az eozin máz lényegére vonatkozó legfontosabb ismereteket. Ezt követően a gyár érmeinek különböző típusait mutatta be (máz nélküli porcelán, fehér mázas porcelán, fehér festett porcelán, színes mázas terrakottaérmek, végül az eozinmáz érmek, amelyeknek az alapja nem porcelán, hanem igen finom kerámia). A szóban forgó orvosi érmei többsége intézményi (egyetemi, klinikai, kórházi), valamint kongresszusi érem. Utóbbiakra szép példa a Magyar Ortopéd Társaság 2016-ban Pécsen rendezett kongresszusának érme



3. ábra  
Ortopéd kongresszusi érem (előlap)  
(eozinmázás Zsolnay porcelán, 2016)

(3. ábra). A gyár kifejezetten ritka portrés érmei közül a Doktor Sándor-érmet a 4. ábrán láthatjuk.

Vendégelőadónk éremképekkel gazdagon illusztrált, szép előadása mindannyiunk számára nem mindennapi, komoly numizmatikai élményt nyújtott, köszönet érte!

Harmadik előadónk, Straub Sándor (Berettyóújfalu) „Az egri kórház története” című előadása szerves folytatása volt a



4. ábra  
Doktor Sándor-érem (előlap)  
(eozinmázás Zsolnay porcelán, Török János, 1971)

tavaszi ülésünkön elhangzottaknak („Az egri kórház és Markhot Ferenc”). Beszámolt Markhot Ferenc „vármegyei physicus” életének és munkásságának fontosabb mozzanatairól, nagy hangsúlyt fektetve az általa létrehozott, 1769-ben létesült Magyar Orvosi Iskola működésének bemutatására. Ismertette az évek során oktatott tantárgyakat és a hallgatók létszámát, név szerint említve az iskola oktatóit is. Hangsúlyozta a Magyar Orvosi Iskola jelentőségét, kiemelve, hogy az egri „Scola Medicinalis” egy hónappal előbb nyílt meg, mint a nagyszombati első magyar orvosi egyetem. Az egri orvosképzés azonban nem volt hosszú életű, hat év elteltével, 1775-ben megszűnt. Emlékét az egri Lyceum 1781-ben készült freskói is őrzik.

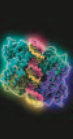
Az orvostörténeti és orvosi numizmatikai ismereteket egyaránt bőven tartalmazó előadásában bemutatott érmek közül az 5. ábrán a Markhot Ferenc-émlékérem korabeli, betegség melletti oktatási jelenetet ábrázoló előlapja látható, köriratában „EGY ORVOSI TANFOLYAMNAK EGERBEN LEENDŐ FELÁLLÍTÁSA ELKERÜLHETETLENÜL SZÜKSÉGES (Franciscus Markhot) 1767” olvasható.



5. ábra  
Markhot Ferenc-émlékérem (előlap)  
(bronz, Király Róbert, 1960)

A jubileumi ülés utolsó előadója Jakó János (Nyíregyháza), e sorok írója volt. „Üvegkerámia ortopéd kongresszusi érem” című előadásában a Magyar Ortopéd Társaság 1999-ben Kaposváron rendezett 42. Kongresszusának különleges érmét ismertette (6. ábra).

A bemutatott érem két szempontból is különleges. Üvegkerámiából készült, ami a numizmatika világában meglehetősen ritka. Különleges anyagán kívül egyedülálló plasztikai megoldása is vitathatatlan érdekessége: az ortopédiát szimbolizáló görbe törzsű fa, a törzset támasztó karó és a kötél



finom, térbeli ábrázolása szinte háromdimenziós alkotásra vall. A látvány alapján felmerül az a máig is megválaszolatlan kérdés, hogy vajon meddig érem az érem, és hol kezdődik a kispasztika.

Az érdeklődő hallgatóság az előadásokat most is nagy figyelemmel kísérte, valamennyi osztatlan sikert aratott. A sok kérdés és hozzászólás is ezt bizonyítja.

Szakosztályunk titkára (Nagy Anita) és munkatársai a gondos szervezés mellett az ülés végére még meglepetést is tartogattak, megvendégelték a jubileumi ülés résztvevőit. Kedvességüket ezúton is köszönjük!



6. ábra  
Ortopéd kongresszusi érem (előlap)  
(üvegkerámia, Putnoki Sándor, 1999)

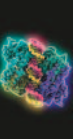


**2018. március 22-24.**  
**Debrecen, Kölcsey Központ**  
**ortopédia, traumatológia, sportmedicina, geriátria**  
**[www.congress-service.hu](http://www.congress-service.hu)**

# Kongresszusi naptár

| Dátum                    | Rendezvény                                                        | Helyszín                | Szervező                              | Információ                                                                 |
|--------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>2017</b>              |                                                                   |                         |                                       |                                                                            |
| március 31. – április 1. | XV. Pécsi Reumatológus Rezidens és Szakorvosjelölt Fórum          | (Pécs)                  | Prof. Dr. Czifják László              | czifjak.laszlo@pte.hu                                                      |
| március 30. – április 1. | Lézerterápia 2017                                                 | Budapest (Honvédkórház) | Prof Dr Sandra Sándor, Dr Mester Ádám | katasztrofa@med.semmelweis-univ.hu                                         |
| április 20–21.           | Haladás a reumatológia, immunológia és az osztéológia területén   | Budapest, Hévia         | ORFI, Prof. Dr. Poór Gyula            | poor.gyula@orfi.hu                                                         |
| május 5.                 | MRE Észak-Kelet Magyarországi Szekció tudományos ülése            | Ózd                     | Dr Nagy Katalin                       | nagykatalin@gmail.com                                                      |
| május 8–11.              | Fizioterápia II. tanfolyam (rehab. Szakorvosjelölteknek kötelező) | Budapest                | Prof Dr Géher Pál                     | reuma.tanszek@irgalmas.hu                                                  |
| május 11–13.             | MAKIT 45. kongresszus                                             | Kecskemét               | MAKIT                                 | www.makit.hu                                                               |
| május 22. – június 1.    | Klinikai immunológia és allergológia II. gyakorlat                | Budapest                | ORFI, Prof. Dr. Poór Gyula            | poor.gyula@orfi.hu                                                         |
| május 25–27.             | Osteológiai Kongresszus                                           | Balatonfüred            | Dr Szekeres László                    | www.osteoporosis.hu                                                        |
| június 14–17.            | EULAR kongresszus                                                 | Madrid                  | EULAR                                 | www.eular.org                                                              |
| szeptember 5–8.          | Kötelező szintentartó tanfolyam (fizioterápia)                    | Budapest                | Prof Dr Géher Pál                     | reuma.tanszek@irgalmas.hu                                                  |
| szeptember 13–16.        | MRE vándorgyűlés & REAKTOR továbbképzés                           | Siófok                  | MRE                                   | www.mre.hu,<br>www.congress-service.hu/mre                                 |
| szeptember 14–17.        | 24th European Pediatric Rheumatology Congress                     | Athén                   | PRES                                  | www.pres.eu/pres2017                                                       |
| szeptember 23–26.        | International Forum for RA (IFRA)                                 | Stockholm               | Karolinska Institutet                 | http://svenskeumatologi.se/kalender/<br>event/international-forum-ra-ifra/ |
| szeptember 27–30.        | 13 <sup>th</sup> Dresden Symposium on Autoantibodies              | Dresden                 | Karsten Conrad, Yehuda Shoenfeld      | www.gfid-ev.de                                                             |





| Dátum           | Rendezvény                                                     | Helyszín       | Szervező          | Információ                |
|-----------------|----------------------------------------------------------------|----------------|-------------------|---------------------------|
| október 16–19.  | Kötelező szintentartó tanfolyam (reumatológia)                 | Budapest       | Prof Dr Géher Pál | reuma.tanszek@irgalmas.hu |
| október 18–20.  | MIT kongresszus                                                | Velence        | MIT               | www.mit.hu                |
| november 5–7.   | ACR Annual Congress                                            | San Diego      | ACR               | www.rheumatology.org      |
| november 24–26. | Magyar Balneológiai Egyesület vándorgyűlése                    | Mórahalom      | Prof Dr Géher Pál | www.balneologia.hu        |
| november 26–27. | 6 <sup>th</sup> Latin American Congress on Autoimmunity (LACA) | Cancún, Mexikó | Kenes             | laca2017.kenes.com        |

**2018**

|                    |                                                                      |                           |                                           |                                                      |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| február 22–24.     | 38 <sup>th</sup> EWRR (European Workshop for Rheumatology Research)  | Genf                      | Cem Gabay, EWRR                           | www.ewrr.org                                         |
| február            | Kötelező szintentartó tanfolyam (reumatológia)                       | Szeged                    | Dr Kovács László                          | office.reumak@med.u-szeged.hu                        |
| március 21–24.     | 11 <sup>th</sup> European Lupus Meeting                              | Düsseldorf                | AIM Group International                   | www.lupus2018.com                                    |
| március 22–24.     | DROP7 (ortopédia, reumasebészet, sportmedicina, gerontoreumatológia) | Debrecen, Kölcsey Központ | Prof Dr Szekanez Zoltán, Congress Service | http://www.congress-service.hu/2018/drop7/index.html |
| március            | XVI. Pécsi Reumatológus Rezidens és Szakorvosjelölt Fórum            | (Pécs)                    | Prof. Dr. Cziriák László                  | cziriak.laszlo@pte.hu                                |
| április/május      | Kötelező szintentartó tanfolyam (reumatológia)                       | Pécs                      | Prof. Dr. Cziriák László                  | cziriak.laszlo@pte.hu                                |
| május 16–20.       | 11 <sup>th</sup> International Congress on Autoimmunity              | Lisszabon                 | Kenes                                     | autoimmunity.kenes.com                               |
| június 13–16.      | EULAR kongresszus                                                    | Amsterdam                 | EULAR                                     | www.eular.org                                        |
| szepetember 20–22. | MRE 90. éves jubileumi vándorgyűlése                                 | Budapest                  | MRE                                       | www.mre.hu                                           |

# AZ OPDIVO® AZ EGYETLEN PD-1 INHIBITOR TERÁPIA, AMELYET MÁR 4 KÜLÖNBÖZŐ DAGANAT KEZELÉSÉRE TÖRZSKÖNYVEZTEK AZ EURÓPAI UNIÓBAN, A KLINIKAI VIZSGÁLATOKBAN BIZONYÍTOTT TELJES TÚLÉLÉSI ELŐNY, VAGY TELJES VÁLASZADÁSI ELŐNY ALAPJÁN.<sup>1-7</sup>

**OPDIVO®**  
(nivolumab)  
**MONOTERÁPIA**

  
**MELANOMA\***

  
**NEM-KISSEJTES TÜDŐRÁK\*\***

  
**VESE-CARCINOMA\*\*\***

  
**KLASSZIKUS HODGKIN-LYMPHOMA (cHL)\*\*\*\***

**OPDIVO® + YERVOY®**  
(nivolumab) (ipilimumab)  
**KOMBINÁCIÓ**

  
**MELANOMA\***

\*előrehaladott (nem reszekálabilis vagy metasztatikus) melanómában szenvedő felnőttek kezelésére, monoterápiában vagy ipilimumabbal kombinációban, első vonalban alkalmazva, \*\* lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus nem-kissejtes tüdőrák, korábbi kemoterápia után, \*\*\* előrehaladott vesesejtű carcinoma, korábbi kezelés után, \*\*\*\* kiújuló vagy nem reagáló cHL, autológ őssejt-transzplantációt (ASCT) és brentuximab-vedotinnal végzett kezelést követően.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól az alkalmazási előírásban kaphatnak további tájékoztatást.

**Referenciák:** 1. Robert et al. NEJM 2015;372:320-30, 2. Brahmer et al. NEJM 2015;373:123-35, 3. Borghae et al. NEJM 2015;373:1627-39, 4. Motzer et al. NEJM 2015;373:1803-13, 5. Opdivo® (nivolumab) alkalmazási előírás 2017. január 27. 6. Ansell et al. NEJM 2015; 372:311-319 7. J. Larkin et al. N Engl J Med 2015;373:23-34.

## OPDIVO 10 mg/ml koncentrációjú oldatos infúzióhoz

(Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!)

**Hatóanyag:** A koncentrációjú 10 mg nivolumabot tartalmaz milliliterenként. **Terápiás javallattal felvettél:** Melanoma - A monoterápiában vagy ipilimumabbal kombinációban adott OPDIVO előrehaladott (nem reszekálabilis vagy metasztatikus) melanoma kezelésére javallott. Nem kisjesejtű tüdőcarcinoma (NSCLC) - Az OPDIVO a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, nem kisjesejtű tüdőcarcinoma (NSCLC) kezelésére javallott korábbi kemoterápia után. Vesesejtű carcinoma (RCC) - A monoterápiában adott OPDIVO az előrehaladott vesesejtű carcinoma kezelésére javallott korábbi kezelés után. Klasszikus Hodgkin-lymphoma (cHL) - Az OPDIVO kiújuló vagy nem reagáló klasszikus Hodgkin-lymphoma kezelésére javallott autológ őssejt-transzplantációt (ASCT) és brentuximab-vedotinnal végzett kezelést követően.

**Adagolás és alkalmazás:** A kezelést a daganatok kezelésében jártas orvosnak kell elkezdnie és felügyelnie. Az OPDIVO monoterápiában javasolt adagja 3 mg/kg, 60 perc alatt intravénásan beadva, minden 2. héten. OPDIVO ipilimumabbal kombinálva: Az ajánlott adag az első 4 dózis alkalmazásával 1 mg/kg nivolumab, 60 perc iv. infúzióban, majd ugyanazon a napon, külön infúziós zsákot és szűrőt használva, 90 perc iv. infúzióban 3 mg/kg ipilimumabot kell adni 3 hetente. A második szakaszban 3 mg/kg nivolumabot, 60 perc iv. infúzióban, 2 hetente kell beadni. A kezelést monoterápiában, vagy ipilimumabbal kombinálva addig kell folytatni, amíg kedvező klinikai hatás észlelhető, vagy amikor a beteg már nem tolerálja tovább a kezelést. A dózis módosítása nem javasolt, de késleltetése vagy kihagyása szükséges lehet. Kombinált terápia esetén, ha bármelyik hatóanyag adását elhalasztják, akkor a másik hatóanyag adását is el kell halasztani. Ha késleltetés után újra kezdik az adagolást, a kombinált- vagy a monoterápia a beteg egyéni értékelése alapján indítható újra. A kezelés elhalasztására, vagy végleges abbahagyására illetve az immunrendszeri eredetű mellékhatások kezelésére vonatkozó részletes ajánlásokat az alkalmazási előírás tartalmazza. Kérjük tanulmányozza a kockázatok csökkentését segítő tájékoztató anyagokat és beszélje meg betegével a kezelés kockázatait valamint adjon át a Betegnek szóló információs kártyát. **Gyermekek:** Az OPDIVO biztonságosságát és hatékonyságát 18 év alatti gyermekek esetében nem igazolták. **Idősek:** ≥ 65 éves betegeknek nem szükséges a dózis módosítása. **Beszűkült veseműködés:** Az enyhén vagy közepes mértékben beszűkült veseműködésű betegeknek a dózis módosítása nem szükséges. A súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegekkel szembeni korlátozott adatok miatt a dózis módosítása nem szükséges. Az OPDIVO-t óvatossággal kell alkalmazni közepesen súlyos (össz bilirubin szint 1,5 x - 3 x magasabb, mint a normálérték) felső határa és bármilyen AST) vagy súlyos (össz bilirubin szint 3 x magasabb, mint a normálérték) felső határa és bármilyen AST) májkárosodásban szenvedő betegeknek. **Alkalmazás módja:** Az OPDIVO csak intravénásan, infúzióban, 60 perc alatt, steril, pirogenmentes, alacsony fehérvérsejt-tartalommal, 0,2 - 12 µm-es beépített szűrőt tartalmazó szerezleken keresztül kerül beadásra. Az OPDIVO-t tilos intravénásan lokális- vagy bolus injekció formájában beadni! Az OPDIVO szükséges oldószerrel 10 mg/ml-es oldatként közvetlenül is infundálható, vagy 0,9%-os nátrium-klorid, vagy 5%-os glükóz oldatos injekcióval akár 1 mg/ml-re is hígítható. A gyógyszer alkalmazás előtti kezelésére vonatkozó utasításokat lásd az alkalmazási előírásban. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Különleges figyelmeztetések:** A nivolumab és az ipilimumab kombinált alkalmazása esetén a kezelés megkezdése előtt olvassa el az alkalmazási előírásokat. A nivolumab immunrendszeri eredetű mellékhatásokkal társulhat, mint például immunrendszeri eredetű pneumonitis, colitis, hepatitis, nephritis vagy veseműködési zavar, endokrin betegségek, tüdő mellékhatások. A betegek folyamatosan ellenőrizni kell (az utolsó adag után legalább 5 hónapig), mivel mellékhatások bármikor megjelenhetnek a nivolumab-kezelés alatt vagy annak abbahagyását követően. A nivolumab adását fel kell függeszteni, és kórtanorvosokkal kell kezelni. Ha a mellékhatások kezelésére kórtanorvosokkal végzett immunsuppressziót alkalmaznak, akkor a tünetek javulásakor a dózis legalább 1 hónapig tartó, fokozatos leépítését kell kezdeni (gyors leépítés a mellékhatások súlyosbodásához vezethet). Ha a tünetek súlyosbodnak vagy nem javulnak, akkor a kezelést nem kórtanorvos által immunsuppresszív terápiával kell kiegészíteni. A nivolumab adása nem kezdhető újra, amíg a beteg immunsuppresszív kezelést kap. Az immun-suppresszív kezelés alatt az opportunista fertőzések megelőzésére profilaktikus antibiotikumokat kell alkalmazni. A nivolumab adását minden visszatérő súlyos és bármilyen életveszélyes immunrendszeri eredetű mellékhatás esetén végleg abba kell hagyni. Figyelembe kell venni a nivolumab hatásának késleltetett megjelenését a kezelés elkezdése előtt, különösen a rosszabb prognosztikai jellemzők és/vagy agresszív betegségben szenvedő betegeknek. Súlyos infúziós reakció esetén a nivolumab adását fel kell függeszteni, és megfelelő kezelést kell kezdeni. Azok a betegek, akiknek enyhe vagy közepesen súlyos infúziós reakciójuk van, szoros monitorozás mellett kaphatják a nivolumabot. Azon betegeknek, akiknél a kiindulási teljesítmény pontszáma ≥ 2, aktív agyi metastasisok vannak, oculáris melanomájuk, autoimmun betegségük van, tünetekkel járó intersticiális tüdőbetegségben szenvednek és akik szisztémás immunsuppresszánsokat kaptak, adatok hiányában óvatossággal kell a nivolumabot alkalmazni. A korábbi nivolumab-expozíciót követően allogén haemopoietikus őssejt-transzplantációt (HSCT) átesett betegeknek a HSCT lehetséges előnyök és a transzplantációs szövődmények (pl. akut graft-versus-host betegség (aGVHD) és transzplantációs mortalitás (TRM)) potenciálisan fokozott kockázatának gondos mérlegelése minden esetben egyedileg szükséges. A készítmény milliliterenként 2,5 mg nátriumot tartalmaz. **Gyógyszerkölcsönhatások:** A kezelés megkezdésekor a nivolumab elkezdése előtt a szisztémás kortikoszteroidok és egyéb immunsuppresszánsok alkalmazását kerülni kell, mivel fennáll annak a lehetősége, hogy gátolják a nivolumab farmakodinámiai aktivitását. Ugyanakkor a nivolumab-kezelés elkezdése után az immunrendszeri eredetű mellékhatások kezelésére alkalmazhatók szisztémás kortikoszteroidok és más immunsuppresszánsok. Úgy tűnik, a szisztémás immunsuppresszió nivolumab-kezelés elkezdése után alkalmazása nem zárja ki a nivolumabot adást, hanem a nivolumab alkalmazása nem javult terheltség alatt és olyan fogamzóképes korú esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást, kivéve, ha a klinikai előnyök meghaladják a potenciális kockázatot. Hatékony fogamzásgátlás alkalmazandó az OPDIVO utolsó dózisát követően, legalább 5 hónapon keresztül. A nivolumab alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést. **Mellékhatások:** A betegek folyamatosan ellenőrizni kell (az utolsó adag után legalább 5 hónapig), mivel a nivolumabbal vagy az ipilimumabbal kombinált nivolumabbal járó mellékhatások bármikor megjelenhetnek a kezelés alatt vagy annak abbahagyását követően. A nivolumab immunrendszeri eredetű mellékhatásokkal is járhat. Ezek többsége (a súlyos reakciók is) a megfelelő gyógyszeres kezelés elkezdése vagy a nivolumab elhagyása után megszűnnek. A különbségtétel tüdőtünetek esetén monoterápiában adott 3 mg/kg nivolumabbal kombinált nivolumab (melanoma esetén) összehasonlított adatai alapján a leggyakoribb mellékhatások többsége enyhe - közepesen súlyos volt. A nivolumab-kezeléssel összefüggésbe hozható mellékhatások: nagyon gyakori (≥ 1/10): neutropenia, hypothyreosis, fejfájás, colitis, hasmenés, hányás, hányinger, hasi fájdalom, bőrkörletek, pruritus, arthralgia, fáradtság, láz, emelkedett AST, ALT, össz bilirubin szint, alacsony foszfát, lipáz, amiláz, kreatinin, valamint lymphopenia, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, anaemia, hypo- vagy hypercalcaemia, hypo- vagy hyperkalemia, hypomagnesaemia, hyponatremia, gyakori (≥ 1/100 - < 1/10): pneumonia, felső légúti fertőzés, eosinophilia, infúzióval összefüggő reakció, túlérzékenység, mellékvese-elégtelenség, hypopituitarizmus, hypophysisitis, hypo- vagy hyperthyreosis, thyreoiditis, hyperglykaemia, csökkent étvágy, dehidratáció, hepatitis, perifériás neuropathia, fejfájás, szédülés, uveitis, homályos látás, száraz szem, tachycardia, hypertonia, pneumonitis, tüdőembólia, dyspnoe, köhögés, colitis, stomatitis, gastritis, hányás, hasi fájdalom, székrekedés, szájszárazság, vitiligo, száraz bőr, erythema, alopecia, urticaria, musculoskeletális fájdalom, arthralgia, arthrit, veseelégtelenség, láz, oedema (beleértve a perifériás oedemat is), fájdalom; emelkedett össz bilirubin, hypercalcaemia, hypermagnesaemia, hypernatremia, testtömeg-csökkenés. (A mellékhatások teljes listáját lásd az Alkalmazási előírásokban.) **Felhasználhatósági időtartam, tárolás:** Bortartalom injekciós üveg: 2 év. Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénnyel való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó. **Kiszáradás:** 1 x 4 ml (40 mg), 1 x 10 ml (100 mg). **Eljárás:** EU/1/15/1014/001-002. **Kiadatható:** Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (I). **TB támogatás:** 3/1993. (IV. 2.) NM rendelet az egészségügyi szakellátás társadalombiztosítási finanszírozásának egyes kérdéseiről 1/A. számú melléklet 14. pontja szerint. (TÁMOGATOTT INDIKÁCIÓK: Előrehaladott (nem reszekálabilis vagy metasztatikus) melanómában szenvedő felnőttek kezelése.)

**Ar. Brutto fogyasztói ár:** Opdivo 10 mg/ml koncentrációjú oldatos infúzióhoz: 1 x 4 ml infúziós üvegben (40 mg) 185 217 Ft\*. Opdivo 10 mg/ml koncentrációjú oldatos infúzióhoz: 1 x 10 ml infúziós üvegben (100 mg) 461 141 Ft\*. (\*www.op.hu/gyogyszer. Publikus gyógyszerár (PUPHA) ár - Hatályba lépés időpontja: 2016. november 1.) Készült az OPDIVO 2017. február 23-i alkalmazási előírása alapján, melyet kérjük tanulmányozzon a gyógyszer alkalmazása előtt! (http://www.ema.europa.eu) A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge UB8 3PH, Egyesült Királyság. A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának képviselőjéhez: Bristol-Myers Squibb Kft., 1024 Budapest, Lovász u. 39. Tel: 06 1 301 9702, Fax: 06 1 301 9701



# Az axiális spondyloarthritisek két különböző formája. Ugyanaz a SIMPONI kezelés.

A SIMPONI segít az axiális spondyloarthritisek kezelésében, legyen szó akár a nem-radiológiai axiális spondyloarthritis-ről, akár a spondylitis ankylopoetica-ról<sup>1</sup>

**SIMPONI** (golimumab) 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (1x), ill. előretöltött fecskendőben (1x) (fogyasztói ára: 318 740 Ft; tb-támogatás: 100%, tételes elszámolás alá eső készítmény a 70/2011. (XII. 23.) és a 2/2012. (I. 3.) NEFMI rendeletek alapján [esetleges változások: [www.oep.hu](http://www.oep.hu)]). **Javallatok:** 1. Rheumatoid arthritis (RA); metotrexáttal (MTX) kombinálva: közepesen súlyos/súlyos aktív RA kezelésére felnőtteknél, ha a betegség lefolyását módosító rheuma elleni gyógyszerekkel (DMARD-ok, beleértve a MTX-et is) a terápiás válasz nem volt megfelelő; súlyos, aktív, progresszív RA kezelésére korábban MTX-tal nem kezelt felnőtteknél. 2. Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA) kezelésére MTX-tal kombinálva a korábbi MTX-kezelésre nem megfelelően reagáló, legalább 40 kg testtömegű gyermekeknél. 3. Aktív és progresszív arthritis psoriatica (APs) kezelésére felnőtteknél monoterápiában v. MTX-tal kombinálva, ha a korábbi DMARD-ok hatása nem volt megfelelő. 4. Axiális spondyloarthritis: súlyos, aktív spondylitis ankylopoetica (SA) kezelésére felnőtteknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, a gyulladás objektív tüneteit mutató (melyet emelkedett C-reaktív protein szint (CRP) és/vagy MRI vizsgálati eredmény igazol) súlyos, aktív, nem-radiológiai axiális spondyloarthritis (nr-axiális SpA) kezelésére felnőtteknél, amennyiben az előzetesen alkalmazott nem szteroid gyulladásgátló szerrel (NSAID) történt kezelés hatása nem volt megfelelő, vagy NSAID intolerancia áll fenn. 5. Középsúlyos-súlyos colitis ulcerosa (CU) kezelésére felnőtteknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidokat, a 6-merkaptopurint v. az azatioprint is, vagy ezeket a kezeléseket nem tolerálták, ill. azokkal szemben orvosi ellenjavallat áll fenn. **Ellenjavallatok:** a készítmény hatóanyagával v. bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Aktív tuberkulózis (tbc) vagy egyéb súlyos fertőzés, pl. szepszis, opportunista fertőzések. Közepesen súlyos v. súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV stádium). **Adagolás és alkalmazás:** a kezelést csak RA, pJIA, APs, SA, nr-axiális SpA vagy CU diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti és felügyelheti. A SIMPONI-val kezelt betegeknek egy Betegtájékoztatót kell kapniuk. Adagja RA, pJIA (legalább 40 kg testtömegű gyermekeknek), APs, SA, nr-axiális SpA esetén havonta 1x 50 mg sc., a hónapnak ugyanazon a napján adva, RA és pJIA esetén MTX-tal kombinálva. CU esetén a kezdő adag 200 mg, melyet a 2. héten 100 mg, majd ezután minden 4. héten a 80 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek 50 mg, a 80 kg, v. ennél nagyobb testtömegű betegeknek 100 mg követ. A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidok fokozatosan leépíthetőek a klinikai gyakorlati útmutatóknak megfelelően. A klinikai válasz rendszerint 12-14 hét (3-4 dózis) után jelentkezik. Ha ebben az időszakban

nem mutatkozik semmilyen terápiás előny, a kezelés folytatását át kell gondolni. **Figyelmeztetések:** Infekciók: a kezelés előtt, alatt és befejezése után akár 5 hónapig gondosan figyelni kell az infekciókra, beleértve a tbc-t is. A TNF-gátlót kapók fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre. A kezelés előtt vizsgálni kell az aktív v. inaktív (látens) tbc és a HBV-fertőzés meglétét. Aktív tbc: SIMPONI-kezelést tilos kezdeni. Látens tbc: megfelelő tbc elleni terápiát kell kezdeni a SIMPONI-kezelés megkezdése előtt. A SIMPONI-kezelés alatt gondosan ellenőrizni kell az aktív tbc-re utaló panaszokat és tüneteket. SIMPONI-kezelést igénylő, HBV-t hordozó betegek: a kezelés alatt és befejezése után több hónapig gondosan figyelni kell a reaktíválódás jeleire. A HBV reaktíválódásának megelőzésére TNF-gátlóval egyidejűleg adott antivirális terápia hatásossága nem ismert. A HBV reaktíválódása esetén a SIMPONI-kezelést meg kell szakítani, és hatáson antivirális terápiát, megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni. Rosszindulatú daganatok és lymphoproliferatív betegségek: TNF-gátlókkal kezeltéknél a lymphomák, leukaemia v. egyéb malignitások kifejlődésének kockázata nem zárható ki. TNF-gátló-kezelés kezdését gondosan mérlegelni kell, ha a kórelőzményben rosszindulatú daganat szerepel, ill. megfontolandó a kezelés folytatása, ha malignitás alakul ki. A hepatosplenikus T-sejtes lymphoma kialakulásának kockázata TNF-gátlókkal kezelt betegek esetében nem zárható ki: az AZA v. 6-MP és a SIMPONI kombinációjának potenciális veszélye megfontolandó igényel. Azon betegeknek, akiknek kórtörténetében vastagbél dysplasia v. carcinoma szerepel, vagy akiknél fokozott ezek kialakulásának veszélye, rendszeres időközönként szűrővizsgálatokat kell végezni a kezelés megkezdése előtt, valamint a betegség fennállásának ideje alatt, ill. akiknél újonnan diagnosztizáltak dysplasiát, át kell gondolni, hogy a terápia folytatható-e. A TNF-gátlók alkalmazása körültekintést igényel COPD-s, valamint a malignitások szempontjából az erős dohányzás miatt magasabb kockázatú betegek esetén. Időszakos börvizsgálat javasolt, különösen a bórak kockázati tényezőivel rendelkező betegeknek. Pangásos szívelégtelenség: körültekintően kell alkalmazni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II). Neurológiai események: demyelinisációs körkép esetén a kezelés előtt gondosan mérlegelni kell annak előnyeit és kockázatait. Ha ezek a körképek kialakulnak, mérlegelni kell a kezelés leállítását. Sebészeti beavatkozások: tervezéskor figyelembe kell venni a hosszú feladási időt. A kezelés alatt műtendő betegnél figyelni kell a fertőzések kialakulására, és meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket. Autoimmun folyamatok: lupus-szerű szindrómára utaló tünetek és kétszálú DNS elleni antitest-positivitás esetén a kezelést abba kell hagyni. Hematológiai reakciók: a kezelés leállítását megerősített, jelentős hematológiai eltéréseknél meg kell fontolni. Váltás biológiai

DMARD-ok között: figyelni kell a fertőzések kialakulásának jeleire. Allergiás reakciók: súlyos allergiás reakció esetén a SIMPONI adását azonnal be kell fejezni, és megfelelő kezelést kell kezdeni. Latex szenzitivitás: az injekciós toll tülkjének védőkapukája latex tartalmú, az arra érzékenyeknél allergiás reakciót válthat ki. **Különleges betegcsoportok:** időssek (≥65 év) kezelését körültekintően kell végezni, kiemelt figyelmet fordítva a fertőzések előfordulására. Beszűkült vese- v. májműködésű betegeknek nem végeztek specifikus vizsgálatokat. Beszűkült májműködésű betegeknek óvatosan kell adni. Gyermekgyógyászati betegeknek javasolt, hogy a SIMPONI-kezelés megkezdése előtt a hatályos védőoltási irányelveknek megfelelően megkapjanak minden védőoltást. 18 évesnél fiatalabb betegeken a pJIA-tól eltérő indikációkra vonatkozóan nem igazolták biztonságosságát és hatásosságát. **Interakciók:** SIMPONI és anakinra, abatacept v. egyéb biológiai terápiák kombinált alkalmazása nem ajánlott. A SIMPONI-val egyidejűleg nem adhatók élő vakcinák, ill. terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása nem javasolt. Egyidejű MTX-kezelés: az adatok nem utalnak arra, hogy akár a SIMPONI, akár a MTX adagjának megváltoztatására lenne szükség. **Terhesség és szoptatás:** terhes nőknél nem ajánlott. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és azt folytatni kell az utolsó adagtól számítva min. 6 hónapig. A kezelés alatt és az utolsó adagtól számítva min. 6 hónapig nem szabad szoptatni. **Főbb mellékhatások (≥1%):** felső légúti infekciók (nasopharyngitis, pharyngitis, laryngitis, rhinitis), bakteriális fertőzés (cellulitis), alsó légúti fertőzés (pneumonia), vírusfertőzés (influenza, herpes), bronchitis, sinusitis, felületes gombafertőzések, abszcessus, anaemia, allergiás reakciók (bronchospasmus, hyperszenzitivitás, urticaria), autoantitest-positivitás, depresszió, álmatlanság, szédülés, fejfájás, paraesthesia, hypertensio, asthma és a kapcsolódó tünetek (sípóló légzés, bronchialis hyperaktivitás), dyspepsia, gastrointestinalis és abdominalis fájdalom, hányinger, gastrointestinalis gyulladásos megbetegedések (gastritis, colitis), stomatitis, ALT/AST-emelkedés, pruritus, kiütés, alopecia, dermatitis, láz, asthenia, az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (erythema, urticaria, induratio, fájdalom, véralfutás, viszketés, irritáció, paraesthesia), mellkasi diszkomfort, csonttörések. A gyermekgyógyászati vizsgálatban (pJIA) a jelentett nemkívánatos események típusa és gyakorisága általában hasonló volt a felnőttek bevonásával végzett RA vizsgálatokban megfigyeltéhez.

Felírás előtt, kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást, különös tekintettel a javallatokra (4.1), az adagolásra (4.2), az ellenjavallatokra (4.3) és a figyelmeztetésekre (4.4) (24/06/2016 EMA/H/C/992/II/063).

Referenciák: 1. SIMPONI alkalmazási előírás, 24/06/2016 EMA/H/C/992/II/063



**MSD**

MSD Pharma Hungary Kft.

1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 8., Telefon: 06-1-888-5300, Fax: 06-1-888-5388, [hungary\\_msd@merck.com](mailto:hungary_msd@merck.com)

A dokumentum lezárásának ideje: 2016. augusztus 10. RHEU-1174704-0012



**Simponi®**  
golimumab