

# IMMUNGENOMIKA ÉS TUMOR IMMUNOLÓ- GIA – KÉT HATÁRTERÜLET MEZSGYÉJÉN

Rajnavölgyi Éva

az MTA doktora, egyetemi tanár, intézetigazgató  
Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum  
Általános Orvostudományi Kar Immunológiai Intézet  
evaraj@jaguar.dote.hu

A rosszindulatú daganatok kifejlődése korunk rettegett és egyre gyakoribb betegsége. Ez a változatos körkép mai tudásunk szerint genetikai betegségnek tekinthető, amely – el- lentében az egyetlen gén hibájából származó örökletes megbetegedésekkel – egyetlen testi sejtben bekövetkező sorozatos genetikai változások eredményeként jön létre. A betegség kialakulását az ismert rákkeltő hatások elkerülésével és a korai diagnózis esélyét növelő rendszeres szűrővizsgálatokkal előzhetjük meg. Ez a rövid összefoglaló a rákkutatás genomikai és proteomikai módszereken alapuló új eredményeinek tumor immunológiai jelentőségét vázolja fel.

## *A tumorsejtek genomikai és proteomikai vizsgálata*

A szervezet szinte bármely szövetét érintő, korlátlanul szaporodó rosszindulatú daganatok sajátosságainak genomikai és proteomikai módszerekkel történő átfogó tanulmányozása alkalmasnak bizonyult eddig nem ismert összefüggések felderítésére. Így vizsgálhatóvá vált, hogy miben különböznek az egészséges, jól működő szöveti sejtek és a belőlük képződő, korlátlanul szaporodó rosszindulatú ráksejtek, mi az eltérés az egy adott szövettípusból származó különböző tumorsejtek között, vagy milyen sajátságok-

ban térnek el a daganatképződés korai és késői szakaszában izolált ráksejtek. Ezek a vizsgálatok új daganat altípusok azonosítását, a tumorfejlődés különböző stádiumainak jellemzését, valamint a daganatsejtekre jellemző közös és egyedi molekuláris mintázatokat felismerését tették lehetővé. Ennek alapján például az immunrendszer B-limfocitáinak (Rajnavölgyi, 2003) rosszindulatú burjánzásával járó, morfológiailag egységnek tűnő, diffúz nagy B-sejtes limfómák két eltérő csoportba sorolhatók, az ösztrogénreceptorral nem rendelkező, emlő ráksejtek pedig két eltérő prognózisú és áttétképző sajátossággal rendelkező típusra oszthatók. Ezek az eredmények nemcsak az osztályozás szempontjából jelentenek új eredményeket, de a különböző típusú ráksejtek klinikailag releváns alcsoportjainak felismerése új tumor markerek azonosítását (Mills et al., 2001), a korai felismerést szolgáló érzékeny kimutatási eljárások kifejlesztését és az eltérő funkcionális sajátosságok alapján tervezett kezelési lehetőségek optimalizását is lehetővé teszik (Hanash et al., 2002; Pusztai et al., 2003; Lakhani – Ashworth, 2001).

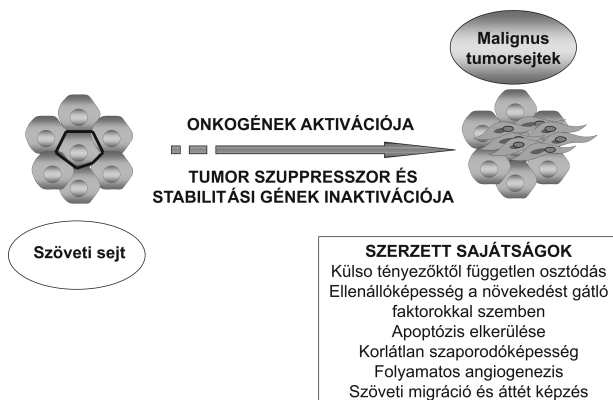
## *A rosszindulatú daganatsejtek képződése*

A tumorsejtek összehasonlító genomikai vizsgálata jelentős tumorbiológiai szemléletváltást

is eredményezett, amennyiben igazolta, hogy a szöveti sejtek gyorsan szaporodó, rosszindulatú sejtekké történő átalakulása, a *malignus transzformáció* többlépéses folyamat, amelynek során az egymást követő genetikai változások új tulajdonságokkal jellemezhető, korlátlanul osztódó, más szövetekbe is behatoló invazív sejtek kialakulását eredményezik (Hanahan – Weinberg, 2000). Ezek az eredmények azt is igazolták, hogy bár a daganatsejtek egyetlen genetikailag megváltozott sejt leszármazottai, a tumorfejlődés késői szakaszaiban heterogén sejtpopulációt képviselnek, amelyen belül előfordulnak önmegújító képességgel rendelkező tumor „őssejtek”, tovább differenciálódott rosszindulatú és még nem malignus ráksejtek is (Kopper – Hajdú, 2004). Arra is fény derült, hogy a mintegy száz különféle tumor képződése a szervezetben hasonló következményekkel járó genetikai változásokra vezethető vissza (Vogelstein – Kinzler, 2004).

Ezek a változások a daganatsejt eredetétől függetlenül olyan közös szabályozási útvonalak résztvevőit érintik, amelyek a sejt alapvető életfunkcióit, mint például túlélését, osztódását, differenciálódását, kellő időben történő pusztulását irányítják. Így a rosszindulatú ráksejtek közös, szerzett sajátága, hogy bennük a sejtosztódást, a sejt belső és szöveti egyensúlyát fenntartó, valamint a genetikai hibák kijavítását és helyreállítását biztosító folyamatok károsodnak vagy működésképtelenné válnak. Ezek a változások a sejt genetikai instabilitásához és a további genetikai változások gyakoriságának fokozódásához vezetnek, ami további funkcionális zavarokat eredményezhet.

A daganatképződés ún. „multi-hit” modellje alátámasztotta a rosszindulatú daganatok kialakulását megelőző, sok esetben még visszafordítható folyamatok és szöveti elváltozások korai és megbízható kimutatásának fontosságát. Az új szövetszövetmintavételi eljárások



1. ábra • A rosszindulatú ráksejtek kialakulásának többlépéses folyamata

A tumorok kifejlődését az egészséges sejtekben működő *tumorgének* (onkogének) kóros aktivációja, a sejtek belső egységét védő *tumort gátló* (tumorszuppresszor) gének és a genetikai változások korrigálását végző *stabilitási gének* inaktíválódása váltja ki. Ezek a halmozott genetikai változások a tumorsejt számára növekedési előnyt jelentenek az egészséges sejtekkel szemben. A sejt életműködését befolyásoló genetikai hibákat az érintett sejtben vagy annak környezetében általános ellenőrző mechanizmusok próbálják kiküszöbölni. Így a tumorképződés korai, egysejt szinten zajló lépései az immunrendszerrel függetlenül zajlanak, eredményeként új tulajdonságokkal felruházott, korlátlanul szaporodó invazív sejtek alakulnak ki.

– kombinálva a korszerű genomikai és proteomikai vizsgálatokkal – ezen a területen új korai szűrési lehetőségek kidolgozását teszik lehetővé (Lakhani – Ashworth 2001).

*A tumorsejtek genetikai változásai felismerhetők az immunrendszer sejtjei és molekulái által*

Az immunrendszer általános feladata a szervezet egészének védelme, a szervezetbe kerülő vagy ott képződő testidegen és káros anyagok eltávolítása (Erdei 2003; Rajnavölgyi, 2003). Az immunrendszer működését biztosító folyamatok kialakulása az emberi fajjal együtt fejlődő mikroorganizmusok jelenlétében ment végbe, így elsősorban a kórokozók távoltartását és szervezetből való eltávolítását biztosító felismerő és végrehajtó mechanizmusok fejlődtek ki. Ezek megfelelő időben és módon történő aktiválódása szervezetünket számos fertőző betegséggel szemben védi meg, de egyes kórokozók esetén bizonyos esetekben a védekező rendszer nem tudja maradéktalanul eltávolítani a szervezetbe került kórokozókat. Ilyenkor az immunrendszer és a kórokozó között *kétirányú kapcsolat* alakul ki, amelynek kimenetelét a gazdaszervezet és a kórokozó folyamatos egymásra hatása és alkalmazkodása határozza meg. Ennek során az immunrendszer képes hosszantartó, lappangó fertőzéseket – mint például a potenciálisan tumort keltő vírusok jelenlétét is – mindaddig egyensúlyban tartani, amíg a védekező folyamatok működésének valamelyik láncszeme vagy annak hatásfoka nem sérül.

Számos vizsgálati eredmény utal arra, hogy az immunrendszer kórokozókkal szemben felvonultatott védekező folyamatai a szervezet saját előregedett, károsodott vagy elpusztult sejtjeit is képesek felismerni és eltávolítani, míg az egészséges szöveti sejtekkel szemben az immunrendszer nem lép fel, hanem „toleráns” marad. Jogos kérdésként merül fel, hogy *a szöveti sejtekből kialakuló, azokhoz*

*nagyon hasonló de genetikailag hibás saját sejtekhez hogyan viszonyul az immunrendszer?* A nagyméretű rosszindulatú daganatok kialakulásának lehetősége azt igazolja, hogy az immunrendszer ezt a feladatot nem vagy nem mindig megfelelően látja el. A daganatok kialakulásával kapcsolatos szemléletváltás a tumorok és az immunrendszer kapcsolatának lehetőségeit is átértékeltte. Ellentétben a korábbi felfogással, miszerint a ráksejtek olyannyira hasonlítanak a szöveti sejtekhez, hogy azokat az immunrendszer nem képes idegenként felismerni, mai tudásunk szerint a tumorok kialakulása során létrejött genetikai változások alkalmasak a természetes és a szerzett immunitás sejtjeinek mozgósítására. A természetes ölsejtek (NK-sejtek) például a bizonyos tumorsejtek megjelenő speciális „stresszfehérjékkel” (például a polimorf MICA/B) teremtenek kapcsolatot, a szerzett immunitást közvetítő B- és T-limfociták pedig a ráksejtekre jellemző tumor antigének felismerésére képesek. Az egyes malignus sejtekre jellemző tumorspecifikus antigének általában mutációk eredményeként képződnek, míg a bizonyos szöveti sejtekben és a ráksejtben is kifejeződő tumorasszociált antigének sokszor megváltozott, egészséges sejtekből hiányzó szekenciszakaszok kifejeződése vagy alternatív leolvasás eredményeként jönnek létre (Rosenberg, 1999). A molekuláris biológiai és az immunológiai módszerek kombinálásával az utóbbi évtizedben számos egyedi és közös tumor antigént sikerült azonosítani (Rajnavölgyi – Lányi, 2002). A tumorsejtekből izolált, nagyméretű DNS-szakaszokat tartalmazó „génkönyvtárak” és rákos betegekből izolált tumorelleses limfociták és ellenanyagok felhasználásával végzett funkcionális immunológiai vizsgálatok olyan új gén családok felfedezéséhez is vezettek, amelyek a tumorasszociált fehérjék egy speciális csoportját kódolják. Ezek a tumor antigének a szervezet szöveti sejtjeiben nem jelennek

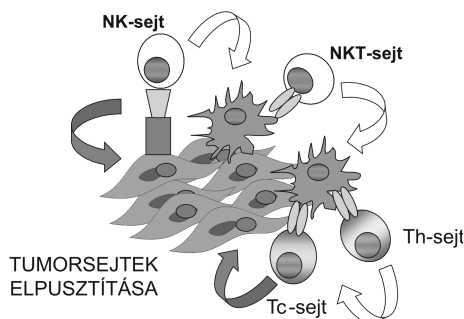
meg, csupán az ivarszervekben mutathatók ki, de a tumorképződés folyamata során többféle ráksejtípusban is újra aktiválódnak. Ezek a közös tumor antigének, amelyek ellen az immunrendszernek még nem volt módja toleranciát kialakítani, az antigén-specifikus immunterápiás eljárások kutatásának új lehetőségeit nyitották meg.

### *A tumorelles immunválasz legfontosabb mechanizmusai*

Az immunológiai kutatások azt is igazolták, hogy a daganatsejtek ellen kialakuló hatékony immunválasz sok hasonlóságot mutat a vírussal fertőzött sejtek által kiváltott sejt-immunválasszal, amennyiben mind a vírus-, mind pedig a tumorelles immunválasz leghatékonyabb végrehajtó/effektor sejtjei a természetes ölősejtek (NK-sejt), valamint a citotoxikus T-limfociták (Tc) (Rajnavölgyi, 2003, 2004). A két sejtfeleség eltérő módon tesz különbséget az egészséges és a megváltozott tulajdonságú, vírussal fertőzött vagy rákos sejtek között, de a sejtpusztító mechanizmusok beindulása hasonló molekulák közvetítésével vezet a vírus hordozó vagy ráksejtek membránjának károsításához és a célsejt elpusztításához. A Tc-sejteket a ráksejtekben szintetizálódó tumor antigének sejten belüli lebontása során képződő peptid MHC-I fehérjékkel alkotott sejt felszíni komplexei aktiválják (Rajnavölgyi, 2003). Az NK-sejtek citotoxikus aktivitását a peptiddel feltöltött sejt felszíni MHC-I molekulák jelenléte gátolja, így csak azokat a tumorsejteket képesek károsítani, amelyek felszínén a tumorfejlődés késői szakaszában csökken az MHC-I molekulák megjelenése. Mivel a sejtpusztító hatással rendelkező antigén-specifikus Tc-sejtek potenciális veszélyt jelenthetnek a szervezet szöveti sejtjei számára, így *elsődleges aktiválódású*k szigorúan szabályozott. Az immunrendszernek ezt az ágát csak a leghatékonyabb hivatásos antigénprezentáló sejtneként működő, *megfelelően ak-*

*tivált* dendritikus sejtek (DS) és a természetes immunitás egyéb sejtjeivel való kollaboráció indítja el. Ebben a folyamatban az NK-sejtek mellett a tumoreredetű módosított lipideket felismerő NKT-sejtek is fontos szerepet játszanak. Így a Tc-sejtek elsődleges aktiválásához az NK- és az NKT-sejtek által aktivált DS-ek, a tumor antigéneket felismerő segítő T-limfociták (Th) és a Tc-sejtek koordinált együttműködésére van szükség (2. ábra).

Ez a természetes és a szerzett immunitás



### *2. ábra • A természetes és szerzett immunitás sejtjeinek együttműködése a tumorelles immunválasz során*

A tumorszövet közelében elhelyezkedő DS-ek folyamatosan felveszik a tumorsejtekből felszabaduló tumor antigéneket, a rajtuk megjelenő „veszély molekulák” közvetítésével kapcsolatba kerülnek az NK-sejtekkel, amelyek képesek ezeket a stresszfehérjéket felismerni. Az aktivált NK-sejtek által termelt gyulladási citokinek aktiválják a DS-eket, és elősegítik a tumorelles immunválasz elindítását. A tumorsejtekből felszabaduló módosított lipidszerű molekulákat a DS-ek szintén felveszik, és az MHC-I molekulához hasonló CD1 molekulák segítségével bemutatják az NKT-sejtek számára. Az NKT-sejtek aktivációja olyan citokinek termeléséhez vezet, amelyek elősegítik a DS-ek aktivációját, valamint a Th- és a Tc-sejtek képződését. Az aktivált NK- és Tc-sejtek hatékony sejtölő működése a tumorsejtek eltávolítását eredményezheti. Bizonyos tumoroknál az NKT-sejtek gátolhatják is a tumorelles immunválasz kialakulását.

sejtjeinek kölcsönhatását igénylő folyamat a tumor szöveti környezetében kezdődik, és csak a tumorszövethez közeli nyirokcsomók speciális mikrokörnyezetében vezethet a Tc-sejtek aktivációjához abban az esetben, ha az elpusztult tumorsejteket bekebelező DS-ek közvetítésével kellő mennyiségű tumor antigén kerül a T-limfociták számára bemutatásra. A Tc-sejtek „sorozatgyilkosként” működnek, és sok ráksejt elpusztítására is képesek, így rendkívül hatékony végrehajtó funkciót közvetítenek. Ezért a védelmet biztosító tumorelles immunválasz kialakulásához alapvető fontosságú, hogy a tumorképződés melyik stádiumában van lehetőség kellő számú Tc-sejt aktiválódására, és azoknak milyen mennyiségű rákos sejt elpusztításával kell megbirkóznuk.

#### *A rosszindulatú tumorsejtek és az immunrendszer kétirányú kapcsolata*

Amennyiben a tumorsejtek felismerése és az immunrendszer végrehajtó sejtjeinek aktiválódása és felszaporodása már a tumorképződés kezdeti szakaszában megtörténik, több esély van a tumorsejtek maradéktalan eltávolítására. Bár ezt a folyamatot nem érzékeljük, az egészséges immunrendszerrel rendelkező egyedek szervezetét sok esetben valószínűleg ilyen optimális körülmények között zajló immunológiai folyamatok védik meg a nagyméretű daganatok kialakulásától (2. ábra). A genetikailag módosított egerekkel végzett vizsgálatok egyértelműen igazolták, hogy az adaptív immunválasz kialakulását biztosító gének vagy az ölüsejtek sejtkárosító hatásáért felelős molekulák hiánya jelentősen fokozza a spontán és a kémiai ágensekkel kiváltott tumorok képződését.

A tumor immunológia ma elfogadott szemlélete szerint a genetikailag módosult testi sejtek folyamatos „immunológiai ellenőrzése” csak egy lehetséges kimenetele annak a hosszantartó folyamatnak, ami az immunrendszer

és a tumorszövet közti kétirányú dinamikus kölcsönhatások eredményeként kialakul. Amennyiben a tumorsejtek korai immunológiai eltávolítása nem teljes, a hosszantartó vírusfertőzéshez hasonló egyensúlyi állapot alakulhat ki, amelyben az immunrendszer továbbra is próbálja ellenőrzés alatt tartani a szaporodó és állandóan változó tumorsejteket. Ez a „szelekciós környezet” azonban kedvez az immunrendszer kontrollja alól kimenekülő igyekvő új tumorsejt-variánsok képződésének, ami szabad utat engedhet egyes jól alkalmazkodó rosszindulatú sejtek felgyorsult osztódásának. Ezeket a tumorképződés késői szakaszában zajló genetikai és funkcionális változásokat tulajdonképpen az immunrendszer hatékony védekező mechanizmusai kényszerítik a ráksejtekre, aminek eredményeként a jól alkalmazkodó daganatsejtek számos olyan tulajdonságra is szert tesznek, amelyek segítségével megpróbálják magukat álcázni vagy észrevétlenné tenni az immunrendszer felismerő funkcióival szemben. A tumorsejtek és az immunrendszer kétirányú kapcsolatát igazolják azok a megfigyelések, amelyek szerint a legyengült immunrendszerrel rendelkező egyedekben kialakuló tumorok egészséges egyedekben lényegesen intenzívebb immunválasz kiváltására képesek (nagyobb immunogenitásúak), mint az egészséges egyedekből származó ráksejtek. Az is igazolt, hogy az áttétekből izolált ráksejtekben sokkal több esetben lehet kimutatni a Tc-sejtek aktiválásához szükséges MHC-I molekulák jelentősen gátolt kifejeződését, mint az elsődleges tumorsejtekben. Ezek a jelenségek is azt jelzik, hogy az immunrendszer védekező mechanizmusainak működése szelekciós nyomást gyakorol a fejlődő ráksejtekre, aminek eredményeként azokban az immunológiai felismerést kikerülő változások következnek be. Valószínű ennek a folyamatnak az eredménye az is, hogy a legtöbb daganatsejt olyan faktorok termelésére

válíké képessé, amelyek az immunrendszer végrehajtó sejtjeinek aktiválása helyett az ún. szabályozó T-limfociták felszaporodásának kedveznek. Ezek a gátlósejtek – a tumorsejtek által termelt más faktorokkal együtt – lehetővé teszik az immunrendszer effektor sejtjeinek távol tartását, aktiválódásának és/vagy végrehajtó funkcióinak gátlását és a tumorelles tolerancia kialakulását.

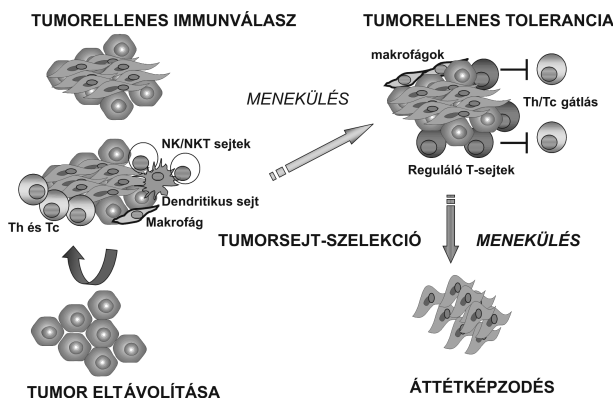
### A tumorelles immunterápia lehetőségei

A tumorelles immunterápiás eljárások legnagyobb kihívása az olyan stratégiák kifejlesztése, amelyek segítségével a rosszindulatú ráksejtek és az immunrendszer egyensúlyi folyamata kedvező irányba terelhető, és végül a tumorsejtek maradéktalan eltávolításához vezet (3. ábra).

Ennek előfeltétele a malignus átalakulást megelőző állapotok, vagy az elsődleges rosszindulatú ráksejtek megjelenésének mielőbbi

felfedezése, ami a korai szűrővizsgálatok fejlesztésének és bevezetésének fontosságára hívja fel a figyelmet. A már kialakult tumorok elleni hatékony védekezés legnagyobb eséllyel olyan kombinált terápiás eljárások bevezetésével válhat csak lehetővé, amelyek során a malignus sejtek célzott pusztítását szolgáló immunterápiát a hagyományos sebészi, sugár- és/vagy kemoterápiával oly módon kombinálják, hogy az immunrendszer aktivált végrehajtó sejtjeinek csupán kisszámú visszamaradt tumorsejttel szemben kelljen fellépnie.

Az ilyen célú tumorelles immunterápiák két, elvileg eltérő koncepcióra épülnek. A *passzív immunterápiás* eljárások során a visszamaradt tumorsejteket olyan saját végrehajtó sejttekkel (tumorspecifikus Tc- vagy aktivált NK- és NKT-sejtek) próbálják eltávolítani, amelyeket a gátló mechanizmusok kikerülése céljából a szervezeten kívül sza-



3. ábra • A tumorfejlődés korai és késői szakaszában lévő tumorsejtek kapcsolata az immunrendszerrel

A dinamikus változásokkal járó tumorképződés folyamata során a genetikailag instabil ráksejtek immunrendszerrel való kölcsönhatása is változik. A genetikai változásokat felhalmozó rosszindulatú sejtet az immunrendszer akkor ismeri fel, ha a változás kellő mennyiségű tumor antigén képződéséhez és az immunrendszer megfelelő aktivációjához vezet. A tumorképződés későbbi stádiumában az aktiválódó immunrendszer a jól alkalmazkodó tumorsejtvariánsok meneküléséhez és az immunrendszer mechanizmusainak hatástalanításához vezethet. A ráksejtek és az immunrendszer kétirányú kapcsolata tumortípusokként és az immunrendszer aktuális állapotától függően egyedenként és a tumorképződés folyamata során is eltérő lehet.

porítanak fel és aktiválnak. A hasonló elven működő, sejtpusztító hatású manipulált ellenanyagokkal végzett passzív immunterápia ennél szélesebb körben alkalmazható, mivel az effektor sejtekkel szemben nem követeli meg az egyénre szabott alkalmazást. Az *aktív immunterápiás* eljárások lényege, hogy a tumor antigéneket úgy juttatják vissza az egyed szervezetébe, hogy annak eredményeként hosszan tartó immunológiai memória alakuljon ki az esetlegesen újra fellépő tumorsejtekkel szemben. Az erre a célra tervezett sejteket vagy molekulákat a fertőző betegségek megelőzésére alkalmazott oltóanyagokkal ellentétben *terápiás célú vakcináknak* is ne-

vezik. A genomikai és proteomikai eljárások alkalmazásával azonosított tumorspecifikus gének, fehérjék és antigének elsősorban az aktív immunizáláson alapuló eljárások számára nyitottak új lehetőségeket. Az egyik ilyen egyénre szabott kombinált eljárás a *DS-alapú tumorvakcináció*, amelynek során a tumor antigénekkal mesterségesen feltöltött saját aktivált DS-eket használják fel a hosszan tartó tumorelles immunválasz kiváltásához (Rajnavölgyi, 2003).

**Kulcsszavak:** *tumorképződés, tumor antigének, tumorelles immunitás és tolerancia, tumorelles immunterápia*

#### IRODALOM

- Rajnavölgyi Éva (2003): A dendritikus sejtek és terápiás felhasználási lehetőségeik. Magyar Tudomány. **4**, 440–450.
- Mills, Gordon B. – Bast, R. C. Jr. – Srivastava, S. (2001): Future for Ovarian Cancer Screening: Novel Markers from Everging Technologies of Transcriptional Profiling and Proteomics. Journal of the National Cancer Institute. **93**, 1437–1438.
- Hanash, Samir M. – Madoz-Gurpide, J. – Misek, D. E. (2002): Identification of Novel Targets for Cancer Therapy Using Expression Proteomics. Leukemia. **16**, 478–485.
- Pusztai Lajos – Ayers, M. – Stec, J. – Hortobágyi G. N. (2003): Clinical Application of cDNA Microarrays in Oncology. Oncologist. **8**, 252–258.
- Lakhani, Sunil R. – Ashworth, Alan (2001): Microarray and Histopathological Analysis of Tumours: The Future and the Past? Nature Reviews Cancer. **1**, 151–157.
- Hanahan, Douglas – Weinberg, Robert A. (2000): The Hallmarks of Cancer. Cell. **100**, 57–70.
- Kopper László – Hajdú Melinda (2004): Tumorö sejtek. Magyar Tudomány. **3**, 319–325.
- Vogelstein, Bert – Kinzler, Kenneth W. (2004): Cancer Genes and the Pathways They Control. Nature Medicine. **10**, 789–799.
- Erdei Anna (2003): A természetes immunitás hatalma. Magyar Tudomány. **4**, 422–430.
- Rosenberg, Steven A. (1999): A New Era for Cancer Immunotherapy Based on the Genes That Encode Cancer Antigens. Immunity. **10**, 281–287
- Rajnavölgyi Éva – Lányi Árpád (2002): CD4+ T Lymphocytes in Anti-tumor Immunity. Advances in Cancer Research. **87**, 195–249.
- Rajnavölgyi Éva (2004): Az ö sejtek és az immunrendszer. Magyar Tudomány. **3**, 306–318.
- Dunn, Gavin P. – Old, L. J. – Schreiber, R. D. (2004): The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting. Immunity. **21**, 137–148.

