



### VIJESTI I SAVJETI

## Paola Kučan Brlić: Imunološki sustav pamti i može ga se naučiti da napadne tumorske stanice

Tanja Rudež, 13. srpnja 2021.

Posljednjih desetak godina puno se govori o imunoterapiji, jednoj od strategija koje najviše obećavaju u liječenju malignih oboljenja. Važnost imunoterapije prepoznao je i Institut Karolinska u Stockholmu koji je 2018. godine dodijelio Nobelovu nagradu za medicinu i fiziologiju Amerikancu Jamesu Allisonu i Japancu Tasuki Honjou, za otkriće o tome kako se čovjekov imunološki sustav može iskoristiti u borbi protiv raka.

„Imunoterapija obuhvaća svaku terapiju koja koristi imunološki sustav pacijenta, ili njegove komponente, u borbi protiv tumora. Iako je naš imunološki sustav poprilično učinkovit u obrani od različitih patogenih mikroorganizama (bakterije, virusi itd.), njegova je učinkovitost kod tumora nerijetko narušena. Imunološki sustav, kako bi mogao funkcionirati, mora moći prepoznati 'strance' i potaknuti složene mehanizme aktivacije. Tu se javlja prvi problem: s obzirom na to da su tumorske stanice zapravo vlastite stanice, koje se počnu nekontrolirano dijeliti, one su nerijetko slične zdravim stanicama pa ih imunološki sustav ne prepoznaje“, pojasnila je dr. sc. Paola Kučan Brlić, poslijedoktorandica Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci.

” ***Imunoterapija je strategija kojom se nastoji aktivirati i potaknuti zakočeni imunološki sustav na uništavanje tumorskih stanica.***

K tome, dodala je, tumori posjeduju i brojne mehanizme kojima nastoje „zakočiti“ imunološki sustav kako se on ne bi aktivirao. „Upravo tu imunoterapija ulazi na velika vrata kao strategija kojom se nastoje razotkriti 'trikovi' koje tumori koriste te povratiti puna snaga imunološkog odgovora. U tom je smislu imunoterapija strategija kojom se nastoji aktivirati i potaknuti zakočeni imunološki sustav na uništavanje tumorskih stanica“, rekla je dr. Kučan Brlić.

Naša sugovornica naglašava da koncept korištenja imunološkog sustava u borbi protiv tumora datira iz 18. stoljeća, kada su zabilježena prva zapažanja o povezanosti bakterijskih infekcija, koje potiču imunološki odgovor, i regresije tumora. No, tek nedavnim otkrivanjem molekularnih mehanizama, pomoću kojih djeluje, imunoterapija je doživjela svoj procvat.

„Drugu generaciju imunoterapijskih pristupa obilježilo je korištenje citokina, malih molekula koje su normalni proizvod stanica imunološkog sustava, a koje se mogu proizvesti u laboratoriju te unijeti u pacijenta kako bi potaknule protutumorski učinak (npr. IFN i IL-2). Treću eru imunoterapije obilježila je upotreba monoklonskih protutijela usmjerenih na tumorske stanice, kada je uočeno da neki tumori imaju na sebi proteine koji djeluju kao ‘oznake’ koje su specifične za tumore i kojih nema (ili ih ima puno manje) na zdravim stanicama. Monoklonska protutijela prepoznaju te proteine, vežu se za njih te potiču eliminaciju tumorskih stanica, ili aktivacijom imunoloških stanica, npr. lijek rituximab, ili djelujući direktno na tumore i njihove signalne puteve za preživljenje, npr. lijek trastuzumab“, pojasnila je dr. Kučan Brlić.

Posljednju eru imunoterapije, kojoj i sami svjedočimo, obilježila je terapija monoklonskim protutijelima koja ne ciljaju tumorske nego imunološke stanice, takozvana checkpoint imunoterapija, za koju je i dodijeljena Nobelova nagrada 2018. godine.

„Imunološke stanice, kada naiđu na neidentificiranu stanicu, traže ‘oznake’ po kojima će utvrditi je li ona normalna ili maligna pa je treba uništiti. S obzirom na to da su mehanizmi uništavanja takvih stanica vrlo snažni i nepovratni, imunološki sustav mora biti siguran da ne napada zdravu stanicu. Zato postoje ‘interne kontrole’ imunoloških stanica, tzv. check-points, koje ‘koče’ imunološke stanice i osiguravaju da imunološki sustav ne krene napadati naše stanice, kao što se to, primjerice, događa u autoimunim bolestima. Checkpoint terapijom (korištenjem protutijela koja prepoznaju interne kočnice) nastoji se ‘otkočiti’ zakločeni imunološki sustav. Nekoliko je takvih pripravaka već odobreno za terapiju tumora: ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab i drugi. Osim protutijela, u imunoterapiju današnjice spadaju i drugi pripravci koji koriste imunološki sustav: stanične terapije i terapijska cjepiva“, naglasila je dr. Kučan Brlić.

” ***Kod niza tumora imunoterapija je već pokazala zavidne rezultate pa je američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) već odobrila nekoliko novih lijekova.***

Osvrnula se i na prednosti imunoterapije u odnosu na konvencionalna liječenja kao što su zračenje i kemoterapija.

„Glavni nedostatak klasičnih pristupa liječenju je njihov ograničen uspjeh, osobito u slučaju metastatske bolesti. U tom bi pogledu imunoterapija mogla imati nekoliko prednosti. Prvo, aktivirane imunološke stanice, usmjerene ka prepoznavanju tumora, mogu pronaći tumorske stanice i u kirurški nedostižnim područjima, ili u fazi kada je riječ o vrlo malom broju takvih stanica koje se ne uspijevaju otkriti klasičnim pristupom. Važna je prednost imunoterapije to da ona ne napada tumorske stanice nego stanice imunološkog sustava, zbog čega bi mogla djelovati i na one tumorske stanice koje ‘zaostanu’, ili se sporije dijele, nakon konvencionalnih tretmana. Također, ciljanje imunoloških, umjesto tumorskih stanica, isključuje mogućnost oštećenja okolnog zdravog tkiva (ili drugih stanica koje se brzo dijele, a nisu tumorske), a što se neizbježno događa kod liječenja kemoterapijom i radioterapijom, iako treba napomenuti da ciljanje imunološkog sustava također nosi svoje nuspojave. U konačnici, vjerojatno najveći potencijal imunoterapije leži u činjenici da imunološki sustav pamti i može ga se naučiti da napadne tumorske stanice, ako se one vrate, što je učestala pojava kod kemoterapije i zračenja“, istaknula je dr. Kučan Brlić.

Dodala je kako je kod niza tumora imunoterapija već pokazala zavidne rezultate pa je američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) već odobrila nekoliko novih lijekova.

„Primjerice, za tumor mokraćnog mjehura, koji je prvi dobio odobrenje korištenja imunoterapije na pacijentima, do sada je odobreno ukupno šest imunoterapijskih pripravaka; zatim za tumore mozga odobrena su dva tipa imunoterapijskih protutijela; nadalje za određene tipove tumora dojke u 2019. odobreno je prvo protutijelo na checkpoint molekulu, a tu su i drugi tumori, poput tumora vrata maternice, tumora vrata i glave, bubrega, jetre, pluća itd. Neke od ovih imunoterapija bazirane su na prethodno spomenutim protutijelima i ciljanju checkpoint molekula, ali brojne se baziraju i na drugim pristupima kao što su adoptivni stanični transfer (stanična terapija raka) ili protutumorska cjepiva. Međutim, iako je odobrena za veliki broj tumora, imunoterapija se još uvijek ne koristi toliko učestalo kao konvencionalni pristupi“, rekla je dr. Kučan Brlić.

Jedan od razloga zašto se imunoterapija ne koristi tako učestalo kao zračenje i kemoterapija, svakako je i visoka cijena novih lijekova.

„Puno važniji razlog je ipak činjenica da ne ispunjavaju svi pacijenti uvjete za imunoterapiju, budući da opravdanost njenog korištenja ovisi o mnogobrojnim individualnim faktorima, kao i o stadiju i tipu tumora, pa se ona uglavnom primjenjuje kada ostali pristupi nisu bili uspješni. Primjerice, neki pacijenti nemaju odgovarajuće ‘oznake’ na tumorskim stanicama, nemaju odgovarajući genetski profil tumora i slično. Čak i s takvim individualiziranim pristupom, uspješnost imunoterapije, kao i ostalih terapijskih pristupa, u liječenju tumora nije stopostotno, zbog čega sve veći broj znanstvenih istraživanja i kliničkih studija koristi kombinaciju pristupa ili različitih oblika imunoterapija, a svakodnevno se otkrivaju nove potencijalne mete imunoterapije. Istraživanja su obećavajuća. Primjerice, za rak pluća, koji je najčešći tumor u svijetu i najčešći uzročnik smrti od raka, nedavno istraživanje lijeka koji cilja checkpoint molekulu PD-1, pokazalo je skoro dvostruko veći postotak preživljenja u petogodišnjem periodu, u odnosu na pacijente koji su primili kemoterapiju“, naglasila je dr. Kučan Brlić.



*Dr. Paola Kučan Brlić: " Za rak pluća, koji je najčešći tumor u svijetu i najčešći uzročnik smrti od raka, nedavno istraživanje lijeka koji cilja checkpoint molekulu PD-1, pokazalo je skoro dvostruko veći postotak preživljenja u petogodišnjem periodu, u odnosu na pacijente koji su primili kemoterapiju"*

### **Tko je dr. Paola Kučan Brlić?**

Dr. Paola Kučan Brlić, poslijedoktorandica je na Zavodu za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci. Doktorat znanosti iz znanstvenog polja Temeljne medicinske znanosti, grana imunologija, stekla je 2018. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci.

Glavni interes istraživanja su joj projekti pretkliničkog i translacijskog istraživanja iz područja tumorske imunologije te razvoja monoklonskih protutijela.

Osobito je uključena u translacijske aktivnosti startup tvrtke Nectin Therapeutics, čiji je suvlasnik Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, a koja su usmjerena na razvoj protutumorskih protutijela nove generacije. Dobitnica je nekoliko domaćih i internacionalnih nagrada i stipendija.

**\* Tekst je objavljen u sklopu projekta poticanja novinarske izvrsnosti Agencije za elektroničke medije.**