A melanóma kezelésére alkalmazott PD-1 gátlószerek vizsgálata

**1. Hogyan lehetne csökkenteni a mellékhatások mértékét a *Nivolumab* alkalmazása esetén?**

Csoportunk első kérdése a Nivolumab kezelés által okozott mellékhatások, autoimmun tünetek csökkentésére irányult. A Nivolumab a PD-1 receptor és PD-L1 ligandjának kapcsolódását gátló monoklonális antitest, melyet melanómával diagnosztizált betegeken is alkalmaznak. A kezelés során azonban autoimmun betegségek, tünet együttesek jelentkezhetnek a betegeknél.

Az autoimmun betegségek kezelésére gyakran használnak interferon (IFN) gátló hatóanyagokat. Az IFNγ egy szolubilis citokin, tumorellenes hatása régóta ismert, azonban ellenkezőjéről is számos kutatás beszámol. **[1][2]**

A továbbiakban szeretnénk az IFNγ tumort előidéző hatását jobban megismerni melanómánál, kidolgozott kísérletek formájában, illetve, ha a kísérletek eredményei előremutatók lennének, akkor egy IFNγ gátló kemoterápiát kidolgozni, amit Nivolumabbal együttesen lehet adni.

[1] M. R. Zaidi *et al.*, “Interferon-γ links ultraviolet radiation to melanomagenesis in mice.,” *Nature*, vol. 469, no. 7331, pp. 548–53, Jan. 2011.

[2] M. R. Zaidi and G. Merlino, “The Two Faces of Interferon-  in Cancer,” *Clin. Cancer Res.*, vol. 17, no. 19, pp. 6118–6124, Oct. 2011.

**2. Hogyan lehetne megoldani, hogy az immunválasz specifikusan a tumor sejtek ellen irányuljon és így ne induljanak el kóros autoimmun folyamatok az *Ipilimumab* esetén?**

Az Ipilimumab szintén egy monoklonális antitest, mely a T sejtek felszínén található CTLA-4 receptorhoz kötődve gátolja annak működését, ezáltal a T-sejt aktív marad, így részt tud venni a rákos sejtek elleni védekezésben. Azonban nemcsak a célba vett tumorspecifikus T-sejtek, hanem szinte az összes T-sejt felszabadul a gátlás alól, azok is, amelyekkel a gyógyszer fejlesztői nem számoltak. **[3]**

A gondolatmenetünk alapját egy 2011-es cikk adta, melyben genetikai változtatással olyan kettős kiméra T-sejt-antigénreceptort hoztak létre, amellyel tetszés szerint lehet az aktivált T-sejteket irányítani és működésüket fenntartani. **[4]** Ezt felhasználva egy 2012-es cikkben streptavidin és biotin molekulák segítségével szelektálták ki az aktív T-sejteket. **[5]**

Tehát a melanóma sejtek felszínén találnunk kell egy olyan antigént, ami arra specifikus és így az ellen tudnánk irányítani a streptavidin molekulát. Ilyen a MelanA/MART-1. **[6]** Ezzel a terápiával a kezelés során lehetne csökkenteni az Ipilimumab dózisát és így az autoimmun tüneteket megjelenését is.

[3] Pruis, M., & Specenier, P. (2017). Ipilimumab in melanoma. Internal medicine review, 3(2), 1-32.

[4] Porter, D. L., Levine, B. L., Kalos, M., Bagg, A., & June, C. H. (2011). Chimeric antigen receptor–modified T cells in chronic lymphoid leukemia. New England Journal of Medicine, 365(8), 725-733.

[5] Bakacs, T., Mehrishi, J. N., Szabó, M., & Moss, R. W. (2012). Interesting possibilities to improve the safety and efficacy of ipilimumab (Yervoy). *Pharmacological research*, *66*(2), 192-197

[6] Kawakami, Y., Eliyahu, S., Delgado, C. H., Robbins, P. F., Rivoltini, L., Topalian, S. L., ... & Rosenberg, S. A. (1994). Cloning of the gene coding for a shared human melanoma antigen recognized by autologous T cells infiltrating into tumor. Proceedings of the National Academy of Sciences, 91(9), 3515-3519.

**3. A két monoklonális ellenanyag együttes alkalmazása esetén vajon hatékonyabb lenne-e a tumorterápia, és ha igen, akkor ezeket az immunterápiás szereket milyen arányban kombináljuk?**

A melanóma kezelésére alkalmazott monoklonális ellenanyagokat infúziós terápiaként alkalmazzák. Az Ipilimumab és a Nivolumab együttes alkalmazása nem olyan rég ismert. A megfelelő gyógyszer-arány ugyan megvan (3 mg/kg Ipilimumab 90 percen át, majd 1 mg/kg Nivolumab 60 percen át), azonban az infúzió beadása után számos mellékhatás jelentkezik. Ezeknek a kiküszöbölésére a legfrissebb cikkekben sem találtunk megoldást.**[7] [8] [9]**

Célunk továbbra is ezeknek a túlérzékenységi reakcióknak a megszüntetése, egy olyan új gyógyszer-kombináció megalkotásával, melyre az előző két kérdés megoldása után kaphatunk választ.

[7] Gassenmaier, M., *et al.,*”Safety of shortened infusion times for combined ipilimumab

and nivolumab*” Cancer Immunol Immunotherapy,*DOI 10.1007/s00262-017-2075-y, 3 October 2017

[8] Hodi, F. S., *et al.,* „Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial” *Lancet Oncology*, September 8, 2016

[9] Larkin, J., *et al.,* „Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma” *The new england journal o f medicine,* May 31, 2015