

Hogyan ellenőrzi az immunrendszer a daganatok kialakulásának és növekedésének folyamatát?

Sütő Gábor dr.

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs

Az immunrendszer feladata a szervezet integritásának megőrzése. Az immunrendszer elemei egy sokrétű, a legkülönbözőbb módon összekapcsolódó hálózatot képeznek. Ennek működése biztosítja a külső és a belső környezetből származó információk alapján a legmegfelelőbb immunválaszt a fertőzések és a daganatképződés ellen. Az immunválasz diszfunkciója számos betegséghez vezet, beleértve a daganatképződést és a krónikus gyulladásos betegségeket. Az immunhálózati csomópontok immunbiológiai befolyásolása új terápiás lehetőségeket nyitott mind a reumatológiai, mind a daganatos betegségek kezelésében. A gyulladásgátlás mellett fokozni lehet az immunrendszer daganatellenes aktivitását. Ezáltal olyan malignus betegségek kezelésében javultak az eredmények, amelyek korábban nem voltak sikeresen gyógyíthatók. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(Suppl. 2), 3–8.

Kulcsszavak: immunrendszer, daganatnövekedés, immunrendszeri ellenőrző pont, biológiai kezelés

The role of immune system in the control of cancer development and growth

The role of immune system is the maintenance of the integrity of the living organism. The elements of the immune system are connected by several ways forming a complex biological network. This network senses the changes of the inner and outer environment and works out the most effective response against infections and tumors. Dysfunction of the immune system leads to the development of cancer development and chronic inflammatory diseases. Modulation of the checkpoints of the immune system opened new perspectives in the treatment of rheumatological and oncological diseases as well. Beside the potent antiinflammatory activity, new therapies are able to stimulate anticancer activity of the immune system. The result of these recent developments is a better outcome of malignant diseases, which had an unfavorable outcome in the past.

Keywords: immune system, cancer growth, immune checkpoint, biological therapy

Sütő, G. [The role of immune system in the control of cancer development and growth]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(Suppl. 2), 3–8.

(Beérkezett: 2016. április 11.; elfogadva: 2016. április 27.)

Az immunrendszer feladata az ön- és fajfenntartás biztosításához: 1. a kórokozók elleni védekezés, 2. a kontrollálatlan sejtproliferáció megelőzése és 3. az elpusztult sejtek, szövetek „eltakarítása”. Erre a feladatra egy komplex rendszer alakult ki, amely behálózza az egész szervezetet. A nemkívánatos molekulák, sejtek, szövetek felismerése mellett az immunrendszer megtanulja a „saját” azonosítását is. Ha ebben a rendszerben hiba keletkezik, akkor alakulnak ki gyulladásos betegségek: autoimmun és immunmediált kórképek, allergia, im-

munhiányos állapot, autoinflammatorikus szindrómák, malignus betegségek. Ezek az elváltozások rendszerint nem izoláltan jelentkeznek, egymással sokszor társulnak.

Az immunrendszer elemei

Az immunrendszert sejtek, sejthez kötött és azoktól függetlenül létező kis molekulák alkotják, amelyek összetettebb struktúrákat, szöveteket, szerveket képeznek.

A nyálkahártyafelszíneken [1] és a bőrön a fertőzések elleni elsődleges védelmet a *fizikális barrier* képezi [1, 2]. A külvilággal való határfelületeken (bőr, légutak, gyomor-bél rendszer, urogenitális traktus) olyan szöveti szerkezet (elszarusodó hám, csillószőrös vagy csilló nélküli hengerhám, laphám) és védekezőmechanizmusok (keratinizáció, nyáktermelés, perisztaltika, gyomorban és a hüvelyben savas pH) alakultak ki, amelyek a kórokozók behatolását meggátolják vagy legalábbis megnehezítik. A fizikális gátat leküzdő kórokozók a természetes („innate”) immunrendszerrel találkoznak először, illetve a gerinceseknél kialakul az adaptív immunrendszer is, amely sokkal specifikusabb, „finomra hangoltabb” immunválasz kialakulásához vezet.

A *természetes immunitás* elsősorban a patogének elleni védekezésben játszik szerepet [1] (1. táblázat). A kórokozók felszínén jelen lévő ismétlődő mintázatokat ismerik fel szolúbilis (például komplement) sejtfelszíni (Toll-szerű) és intracelluláris (NOD) receptoraik révén. Ennek eredménye egyrészt a kórokozó közvetlen elpusztítása fagocitózis útján, másrészt kemotaxist mediálnak, valamint további effektor molekulák termeléséhez vezetnek. Ezek a citokinek a természetes immunválaszt erősítik fel, illetve az adaptív immunválasz elindításában, annak szabályozásában vesznek részt. A természetes immunitás receptorai preformáltan jelen vannak, ezért szinte azonnal érzékelik a behatoló kórokozókat vagy azok elemeit. Ebben a rendszerben memóriára nincsen szükség, mivel a felismert mintázatok száma véges, és ezek receptorai egy sejt típus mindegyik sejtjén jelen vannak.

Az *adaptív immunrendszer* [3] receptorai a szolúbilis és sejt felszíni immunglobulinok és a T-lymphocyták receptorai (1. táblázat). Ezek a klonotípusos immunitást képviselik. Antigén hatására szelektálódnak és affinitás-érésen mennek keresztül, amelynek eredményeként a kü-

lönböző antigénekre elkötelezett szolúbilis és sejt felszínhez kötött immunglobulinok és T-sejt-receptorok alakulnak ki. Mivel a folyamat időt igényel, ez az immunválasz késleltetve jelenik meg, kialakulásához 7–10 nap szükséges. Ugyanakkor a feldolgozott antigén ellen kialakult válasz hosszabb, és ismételt antigén-expozíció során a memóriasejtek révén gyorsabb és erősebb választ kapunk, mint az első találkozáskor.

A *természetes immunrendszer működése során kapcsolódik az adaptív immunrendszerhez*. A természetes immunrendszer antigén-prezentáló sejtjei az MHC-molekulával kapcsolt antigént a megfelelő receptorral rendelkező T helper (Th-) sejt számára felkínálják. A Th-sejt aktivációja nemcsak az antigén-MHC komplex és T-sejt-receptor találkozáson, hanem további kostimulációs molekulák kapcsolódásán is múlik, amelyek mennyisége az antigén hatására aktiválódó antigén-prezentáló sejtek felszínén megnő. Az antigén-prezentáló sejtek CD 80/86 molekulája az aktivált Th-sejt CD-28 molekulájához kötődik, amely további aktivációhoz vezet [4]. Azonban a folyamat erősítése nem lehet végtelen, megfelelő fék áll rendelkezésre, amely a Th-sejt-aktiváció gátját képezi. A Th-sejtek felszínén egyre több citotoxikus T-lymphocytá antigén (CTLA-4) molekula jelenik meg, amelyek szintén a CD 80/86 molekulához tudnak kötődni. Ez a kapcsolódás azonban már negatív szignált jelent, a sejtaktivitást gátolja, és végső soron az immunválasz lecsengéséhez vezet [4]. A CTLA-4 molekula az immunrendszer működésére negatívan hat [5]. Csökkent működése gyulladásozó folyamatok és az autoimmunitás felerősödéséhez vezet. Fokozott működése az immunrendszert gátolja, a természetes immunitásnak az adaptív immunrendszerre gyakorolt serkentőhatását gyengíti, végső soron az infekciók és a tumorok elleni védekezés gyengül.

1. táblázat | A természetes és az adaptív immunrendszer

	Természetes immunitás	Adaptív immunrendszer
Előfordulás	Minden élőlényben	Magasabb rendű gerincesek
Alkotórészek	Sejtes és szolúbilis	Sejtes és szolúbilis
Válasz	Gyors, erőteljes	A maximális hatásosság eléréséhez idő kell
Ismételt antigén-expozícióra	Hasonló válasz	Gyorsabb, erősebb válasz
Memória	Nincs	Van
Az antigénre adott válasz típusa	Nem specifikus	Specifikus
Felismerés	Patogénnel asszociált mintázatok: szénhidrát, lipid, endotoxin, nem metilált CPG-motívum	Immunglobulinok, valamint antigén-prezentáció során specifikus T-sejt-receptorok révén elsősorban fehérjék
Komponensei	Celluláris komponensek: macrophagok, neutrophil granulocyták, dendritikus sejtek, hízósejtek, eosinophilek, basophilek, természetes ölősejtek (NK), szolúbilis molekulák: komplementrendszer, citokinek, kemokinek, interferonok, antimikrobiális peptidok, növekedési faktorok, CRP, szérum-amiloidfehérje, mannózkötő lektin, prosztaglandinok, leukotriének	Celluláris komponensek: B- és T-lymphocyták, lymphocytá-alcsoportok: helper, killer T-sejtek, $\gamma\delta$ T-sejtek, molekuláris elemek: immunglobulinok, T-sejt-receptorok

Az immunrendszer mint hálózat

Az immunrendszer megértése nagyon nehéz, sok tekintetben ma sem ismerjük minden részletét az immunválaszt kialakító folyamatnak. Az immunrendszer működését tekintve egy több szintből álló hálózatnak tekinthető. 1974-ben *Niels Jerne* [6] volt, aki legelsőként megfogalmazta az adaptív immunrendszer hálózatos működési elvét. Az azóta eltelt időszak matematikai és számítástechnika ismereteinek fejlődése révén ma már az emberi szervezetet és ezen belül az immunrendszert egymásra épülő többszintű hálózatként lehet definiálni [7, 8]. Ennek megfelelően az emberi szervezeten belül számos szerv, ezek szövetei és sejtjei, illetve szubtypusai alkotják a hálózatok csomópontjait. Finomabb analízissel a makromolekulák (gének, RNS-ek, proteinek, egyéb metabolitok) hálózata tárható fel. A csomópontokat fizikai (például kémiai reakciók, receptor-ligand kapcsolódás), regulációs és funkcionális kapcsolatok kötik össze. Az élő szervezeten belül számos modul (például komplementrendszer, természetes immunitás, adaptív immunitás) található, amelyek egy-egy funkcióért felelősek. Ezek

2. táblázat | Az immunrendszer receptorai

	Természetes immunitás	Adaptív immunitás
Felismerett patogének típusa	Nagyszámú	Specifikus felismerés
Molekuláris diverzitás	Sokféle hasonló molekula	Specifikus felismerés
Időbeliség	Gyors	Lassú
Lokalizáció	Egy sejtípus minden sejtjén	Klonális expansió
Lokalizáció a genomban	Egy gén határozza meg	Több gén átrendeződésével jön létre
Klonalitás	Nincs jelen	Jellegzetes

3. táblázat | A humorális immunrendszer effektor folyamatai

	Funkció	Élettani szerep
Antitestek	Neutralizáció	Toxinok, mikrobák
	Opszonizáció	Mikrobák fagocitózisának elősegítése
	Antitestfüggő celluláris citotoxicitás	Célsejt lízise
Komplementrendszer	Lízis	Mikrobák lízise
	Opszonizáció	Mikrobák fagocitózisának elősegítése
	Gyulladás	Kemotaxis, C3a, C4a, C5a bazofil sejt degranulációt okoz

4. táblázat | A természetes és adaptív immunrendszer celluláris effektor folyamatai

	Sejtípus	Jellegzetes citokinek	Élettani szerep – védelem
1-es típus	TH1, ILC1, TC1, NK	Interferon- γ , limfotoxin- α	Intracelluláris mikrobák
2-es típus	TH2, TC2, ILC2	IL-4, IL-5, IL-13	Férgek, mérgek, káros xenobiotikumok, környezeti irritánsok
3-as típus	TH17, TC17, ILC3	IL-1, IL-17, IL-22, IL-23	Extracelluláris baktériumok és gombák

IL = interleukin; ILC = természetes lymphoid sejt; NK = természetes ölüsejt; TC = CD8+ citotoxikus lymphocyták; TH = CD+ T helper lymphocyták.

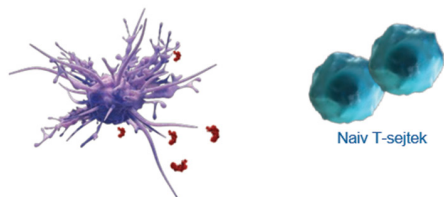
elemei gyakran átfedik egymást, illetve az egyes modulok befolyásolják egymás működését [7].

A hálózatnak van „bemeneti” oldala, amelyet a természetes és adaptív immunrendszer különböző receptoraik aktivációjából származó információk képeznek (2. táblázat). A hálózatnak van egy „kimeneti” oldala, amelyet az effektor folyamatok képeznek. Habár élesen nem választhatók szét, az effektor mechanizmusok lehetnek egyrészt molekuláris szintűek, amit a humorális immunitás képez (3. táblázat). Idetartozik a komplementrendszer aktivációja, valamint az antitest mediálta folyamatok. Másrészt a természetes és adaptív immunrendszer együttműködése hozza létre a sejtes immunválasz három típusát (4. táblázat) [9]. Mindegyik típusban az effektor sejtek (T-helper/T citotoxikus és a természetes lymphoid sejtek) azonos transzkripciós faktorokra reagálnak, hasonló ciktokintermeléshez vezetnek, és ez a háromféle, mintegy előre programozott immunválasz a lehető leghatékonyabb stratégia a szervezet részéről a különböző patogénekre adott válasza [9].

A receptorális és a végrehajtott folyamatok között számos regulációs lépés történik, amelyek a beérkező információk alapján az immunválasz mértékét és minőségét határozzák meg. Az immunrendszer választ ezen a ponton számos nem immuneredetű tényező is befolyásolja: hormonok, az idegrendszer, táplálkozási faktorok, gyógyszerek módosítják a végeredményt. Az immunválasz eredménye végső soron a patogén eliminációja vagy hatástalanítása, tumorelles védekezés lesz.

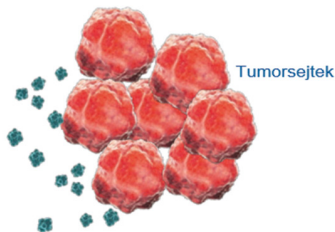
Az immunrendszer hálózatos elvéből következően vannak szabályok, amelyek meghatározzák a működést [7]. Egy-egy csomóponti elem működésének megváltozása tovaterjed az egész immunrendszer működésére a hálózati kapcsolatok révén. Egy mutáció nemcsak az adott gén működését módosítja, hanem az interakcióban lévő gének aktivitását. Mindezek alapján egy betegség kialakulása több patobiológiai folyamat interakciójának következménye [7].

Tumor-antigén bemutatás gátlása



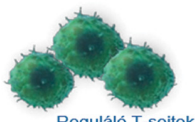
Naiv T-sejtek

Immunszuppresszív faktorok kiválasztása



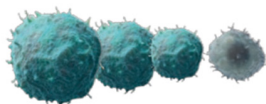
Tumorsejtek

Immunszuppresszív sejt típusok toborzása



Reguláló T-sejtek

A T-sejtek általi támadás gátlása



T-sejtek

1. ábra | A tumorok egyszerre több eltérő mechanizmust is alkalmazhatnak az immunrendszer gátlására [28]

Az immunrendszer daganatok elleni védekezése

A daganat a szervezet sejtjeinek kontrollálatlan szaporodása, amit a környezetre való ráterjedés, valamint távoli helyekre történő propagáció, áttétképzés jellemez. Az immunrendszer egyedüli feladatának sokáig a daganatsejtek elpusztítását gondoltuk, de a közelmúlt új ismeretei megmutatták, hogy az immunrendszer a tumorok propagációját is elősegítheti, valamint közreműködhet a daganatok túlélésében [10] és a terápiás sikertelenség kialakulásában. A daganatellenes immunválasz kialakulásában mind a természetes, mind az adaptív immunitás részt vesz [11]. A daganatokat immunsejtek infiltrálják, amelyek mind pozitív, mind negatív irányba befolyásolják a túlélést. A daganaton belül egyrészt olyan mikro-környezet alakul ki, amely elősegítheti a tumor propagációját (1. ábra). Az immunrendszer másrészt gátolni próbálja a daganatnövekedést. Citotoxikus T-lymphocyták (CTL-ek) keletkeznek, amelyek lízis, apoptózisindukció, citokinfelszabaduláson keresztül ölik meg a tumorsejteket [11]. Ebben a folyamatban lényeges a T-sejt-receptor általi antigén-felismerés mellett a stimuláció, az antigén-prezentáló sejt CD 80/86 antigénje kapcsolódik a CTL CD-28 molekulájához [12]. A folyamatot a CTLA-4 molekula állítja meg, amely az aktivált CTL felszínén jelenik meg, és ellenkező irányú szignali-

zációval az antigén-prezentáló sejtek működését gátolja [12, 13]. Emellett létezik egy másik erős negatív szignalizációs faktor, a programozott sejthalál-1 (PD-1) receptor, amely szintén az aktivált CTL-sejtek felszínén van jelen [14, 15]. Két, a tumorsejtek felszínén is expresszálódó ligandja (PD-L1 és PD-L2) [16] van, amelyek kapcsolódása a PD-1 receptorhoz hozza létre a gátlást [14]. Emellett egyéb faktorok is jelen vannak, amelyek szintén immunszuppresszióhoz vezetnek: myeloid eredetű szuppresszor sejtek, regulatorikus T-sejtek, funkcionálisan károsodott DC-sejtek. A Treg-sejtek többféle mechanizmussal gátolják az immunválaszt [17, 18]: 1. inhibitoros citokin (IL-10, TGF- β)-szekréció, 2. metabolikus destrukció: a DC-sejtek éréséhez szükséges extracelluláris IL-2 és adenzinlebonatás, 3. cytolysis: granzime A és B, perforin segítségével, 4. CTLA-4- és PD-L1-expresszió: DC és TCL gátlása. A CTL-ek aktivitását végső soron a serkentő-gátló hatások összegződése szabja meg.

Az immunterápia

Az immunrendszerre ható beavatkozások négy fő csoportba oszthatóak [19]: antitestek és fúziós fehérjék, citokinek, vakcinák, adoptívsejt-transzfer (5. táblázat). Az immunrendszer hálózatos működésének elvéből következően egy betegséget egy támadáspontú gyógyszerrel nem lehet teljes mértékben gyógyítani, mivel az információ a hálózat más összeköttetésein, alternatív utakon is eljut. Ugyanakkor egy hálózati csomópont vagy két hálózati elem közötti interakció befolyásolása távoli elemek működésére is befolyással bír [7]. Ezek a szabályok gyakorlati következményekkel járnak:

1. Több ezer, különböző támadáspontú gyógyszert vizsgáltak és fognak vizsgálni a fejlesztők, de ezek közül csak néhány jut el a gyógyszertárak polcaira. Azokból a fejlesztésekből lehet gyógyszer, amelyek olyan pontokon

5. táblázat | Az immunrendszer működésének befolyásolása

	Példa	Felhasználási terület
Antitestek és fúziós proteinek	Citokingátlás, receptor-gátlás, ADCC indukálása, kostimuláció-gátlás, toxinok sejthez kötése, tumor- és stromainterakció befolyásolása, tumor-mikro-környezet ellenőrző pontjának gátlása	Onkológia és reumatológia
Vakcina	Tumorasszociált peptid, tumorsejt, DNS-szekvencia	Onkológia
Citokinek	IL-2, IFN- α , GM-CSF	Onkológia, reumatológia
Adoptív transzfer	Aktivált lymphocyták	Onkológia

hoznak létre gátlást, amelyek a betegség szempontjából jelentősek, illetve a gátlás mértéke nem vezet súlyos következményekhez, mint például infekciók, másodlagos daganatképződés.

2. A legtöbb gyulladásoz kórképbem nem lehet teljes remissziót elérni, sokszor be kell érniük alacsony betegségaktivitással. A rheumatoid arthritisben vagy arthritis psoriaticában akár hagyományos, akár biológiai DMARD-kezelést alkalmazunk, a remisszió elérése nem mindig sikerül, gyakran be kell érniük a betegség mérsékelt aktivitásával.

3. A gyulladásoz reumatológiai kórképek kezelése során gyakran néziük szembe másodlagos hatástalansággal, amely egy sokszor hosszabb, hatásos időszak után következik be. Ez a biológiai kezelése alkalmazásakor gyakran előfordul és a nem kívánt hatások mellett a tartós gyógyszeradás egyik legnagyobb korlátja [20, 21]. A jelenség hátterében sokszor gyógyszerellenes antitestképződés áll [21–23]. Azonban a gyógyszer elvesztheti hatásosságát úgy is, hogy gyógyszerellenes antitest nem alakul ki. Ennek oka az immunrendszer hálózatos működéséből fakad. Megerősödnek olyan kapcsolatok, amelyek megkerülik az adott gyógyszer támadáspontját. Ilyen esetben célszerű más támadáspontú gyógyszerre váltani.

4. Az immunrendszer működésének serkentése nehéz, kevés eszköz állt eddig rendelkezésre. Az adjuvánsokat régóta alkalmazzuk a védőoltások mellé, amelyek feladata, hogy az adaptív immunválaszt a természetes immunrendszer stimulálásával fokozzák. Az immunrendszer hálózatában azonban vannak gátló jellegű kapcsolatok, amelyek kulcsfontosságú ellenőrző pontként szerepelnek. Ezek feloldása a hálózat, illetve annak bizonyos moduljaira serkentőleg hathat, így lehet stimulálni az immunhálózat működését [24–26]. A CTLA-4 molekula gátlása ipilimumabbal a Treg-sejtek felszínén gátolja a Treg-sejtek szuppresszor hatását [27]. Ugyanígy a PD-1-gátlás nivolumabbal szintén serkentőleg hat az immunrendszerre [28]. A CTL-sejtek felszínén található PD-1 gátlása fokozott effektor funkcióhoz vezet. Mindkét gyógyszert olyan daganatok esetében kezdték alkalmazni, amelyek korábbi terápiára alig reagáltak vagy a kezelés súlyos mellékhatásokkal járt [25]. Az ipilimumab a metasztatikus és nem reszekálható melanómában jelentett áttörést. A nivolumab nemcsak melanómában, hanem nem kissejtes tüdődaganatban is törzskönyvezett indikációval bír, és számos daganattípusban folynak jelenleg is klinikai vizsgálatok. A nivolumab kevesebb nemkívánatos immunrendszer-eredetű eseményt okoz, mint az ipilimumab.

Következtetések

Az immunrendszer az egész szervezetet behálózza, hogy a fertőzéseket és a daganatokat olyan keretek közé szorítsa, hogy az ön- és a fajfenntartás már ne kerüljön veszélybe. Ennek érdekében olyan szenzoros rendszer ala-

kult ki, amely folyamatosan érzékeli a szervezetben bekövetkező változásokat. Az immunrendszer elsősorban a természetes immunrendszer révén azonnal beavatkozik, ha infekció alakul ki. Emellett az adaptív immunrendszer a természetes immunitásra támaszkodva egy specifikus és hatásos választ dolgoz ki a fertőzésekre és a daganatokra. Az immunológiai hálózat működésére vonatkozóan egyre több információt nyerünk, amelyek segítségével az immunológiai ellenőrző pontokon specifikusan be lehet avatkozni az immunrendszer működésébe. Ennek következtében egyre hatásosabb és biztonságosabb kezelést tudunk nyújtani a gyulladásoz reumatológiai kórképekben és a különböző daganatokban szenvedő betegek számára.

ONCHU16PR02855-01/ Lezárás dátuma: 2016. március 25.

Anyagi támogatás: A közlemény a Bristol-Myers Squibb felkérésére és támogatásával készült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóvá hagyta.

Érdekltségek: A szerzőnek nincsenek érdekltségei.

Irodalom

- [1] Dwivedy, A., Aich, P.: Importance of innate mucosal immunity and the promises it holds. *Int. J. Gen. Med.*, 2011, 4, 299–311.
- [2] McGhee, J. R., Fujishashi, K.: Inside the mucosal immune system. *PLoS Biol.*, 2012, 10(9), e1001397.
- [3] Alexander, K. L., Targan, S. R., Elson, C. O. 3rd.: Microbiota activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Immunol. Rev.*, 2014, 260(1), 206–220.
- [4] McCoy, K. D., Le Gros, G.: The role of CTLA-4 in the regulation of T cell immune responses. *Immunol. Cell Biol.*, 1999, 77(1), 1–10.
- [5] Auchincloss, H., Turka, L. A.: CTLA-4: not all costimulation is stimulatory. *J. Immunol.*, 2011, 187(7), 3457–3458.
- [6] Jerne, N. K.: Towards a network theory of the immune system. *Ann. Immunol.*, 1974, 125(1–2), 373–389.
- [7] Barabási, A. L., Gulbahce, N., Loscalzo, J.: Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat. Rev. Genet.*, 2011, 12(1), 56–68.
- [8] Subramanian, N., Torabi-Parizi, P., Gottschalk, R. A., et al.: Network representations of immune system complexity. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.*, 2015, 7(1), 13–38.
- [9] Annunziato, F., Romagnani, C., Romagnani, S.: The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, 135(3), 626–635.
- [10] Dunn, G. P., Bruce, A. T., Ikeda, H., et al.: Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat. Immunol.* 2002, 3(11), 991–998.
- [11] Vesely, M. D., Kershaw, M. H., Schreiber, R. D., et al.: Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Ann. Rev. Immunol.*, 2011, 29, 235–271.
- [12] Brzustek, J., Gascoigne, N. R., Rybak, V.: Cell type-specific regulation of immunological synapse dynamics by B7 ligand recognition. *Front. Immunol.*, 2016, 7, 24.
- [13] Pentcheva-Hoang, T., Corse, E., Allison, J. P.: Negative regulators of T-cell activation: potential targets for therapeutic intervention

- in cancer, autoimmune disease, and persistent infections. *Immunol. Rev.*, 2009, 229(1), 67–87.
- [14] *Butte, M. J., Keir, M. E., Phamduy, T. B.*: PD-L1 interacts specifically with B7-1 to regulate T cell function. *J. Immunol.*, 2007, 178 (Meeting Abstract), S143.
- [15] *Francisco, L. M., Salinas, V. H., Brown, K. E., et al.*: PD-L1 regulates the development, maintenance, and function of induced regulatory T cells. *J. Exp. Med.*, 2009, 206(13), 3015–3029.
- [16] *Inman, B. A., Frigola, X., Dong, H., et al.*: Costimulation, coinhibition and cancer. *Curr. Cancer Drug Targets*, 2007, 7(1), 15–30.
- [17] *Vignali, D. A., Collison, L. W., Workman, C. J.*: How regulatory T cells work. *Nat. Rev. Immunol.*, 2008, 8(7), 523–532.
- [18] *Corthay, A.*: How do regulatory T cells work? *Scand. J. Immunol.*, 2009, 70(4), 326–336.
- [19] *Larsen, S. K.*: Cellular immune responses towards regulatory cells. *Dan. Med. J.*, 2016, 63(1), B5188.
- [20] *Markenson, J. A., Gibofsky, A., Palmer, W. R., et al.*: Persistence with anti-tumor necrosis factor therapies in patients with rheumatoid arthritis: observations from the RADIUS registry. *J. Rheumatol.*, 2011, 38(7), 1273–1281.
- [21] *Daïen, C. I., Morel, J.*: Predictive factors of response to biological disease modifying antirheumatic drugs: towards personalized medicine. *Mediators Inflamm.*, 2014, 2014, Article ID 386148.
- [22] *Vincent, F. B., Morand, E. F., Murphy, K., et al.*: Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann. Rheum. Dis.*, 2013, 72(2), 165–178.
- [23] *Benucci, M., Li Gobbi, F., Meacci, F., et al.*: Antidrug antibodies against TNF-blocking agents: correlations between disease activity, hypersensitivity reactions, and different classes of immunoglobulins. *Biologics*, 2015, 9, 7–12.
- [24] *Armand, P.*: Immune checkpoint blockade in hematologic malignancies. *Blood*, 2015, 125(22), 3393–3400.
- [25] *Sunshine, J., Taube, J. M.*: PD-1/PD-L1 inhibitors. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2015, 23, 32–38.
- [26] *Henick, B. S., Herbst, R. S., Goldberg, S. B.*: The PD-1 pathway as a therapeutic target to overcome immune escape mechanisms in cancer. *Expert Opin. Ther. Targets*, 2014, 18(12), 1407–1420.
- [27] *Kobold, S., Duenwell, P., Schnurr, M., et al.*: Immunotherapy in tumors: Activated T cells as a new treatment modality. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2015, 112(48), 809–815.
- [28] *Brahmer, J. R., Hammers, H., Lipson, E. J.*: Nivolumab: targeting PD-1 to bolster antitumor immunity. *Future Oncol.*, 2015, 11(9), 1307–1326.

(Sütő Gábor dr.,
Pécs, Akác u. 1., 7635
e-mail: gabor.suto@immunologus.hu)