

Czy immunoterapia punktów kontrolnych jest przyszłością onkomedycyny? Rozważania tutoringowe

Tomasz Modrzyński, Maria Gwit

*Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Biologii, Instytut Biologii Eksperymentalnej
tomekmodrzyński1996@gmail.com, maria.gwit@onet.pl*

Tutor: dr Agnieszka Knopik-Skrocka

*Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu,
Wydział Biologii, Zakład Biologii Komórki*

Słowa kluczowe – immunosupresja, immunoterapia, PD-1/PD-L1, CTLA-4, mikrośrodowisko nowotworu

Wstęp

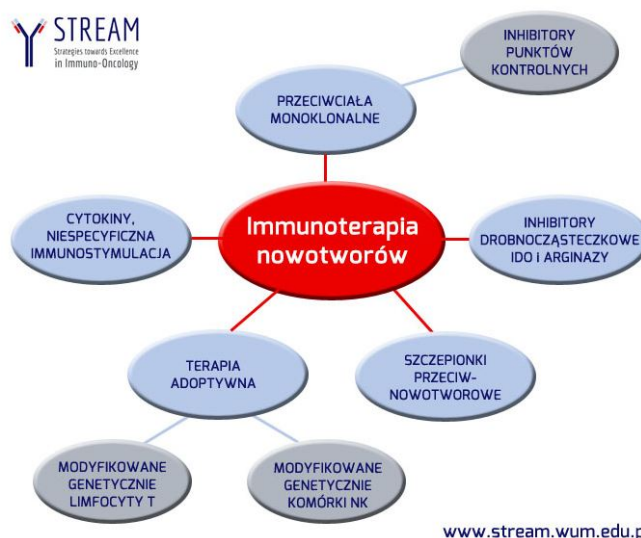
Onkomedycyna, zajmująca się diagnostyką i leczeniem nowotworów, stanowi bardzo ważny i szybko rozwijający się obszar medycyny. Fakt ten wynika przede wszystkim z rosnącej zachorowalności na nowotwory złośliwe. Według prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku [1], liczba zachorowań wzrośnie do 170 tysięcy rocznie, przy obecnej 160 tysięcy rocznie. Równie dużym problemem jest ciągle zbyt niska skuteczność takich metod jak chemioterapia czy radioterapia.

Głównymi czynnikami determinującymi efektywność leczenia nowotworu jest stopień jego zaawansowania, wrażliwość jego komórek na leki czy radioterapię. Wśród nowotworów złośliwych wyróżnić można te o stosunkowo wysokiej chemo-, radiowrażliwości oraz te wykazujące oporność. Pomimo znacznego postępu medycyny i nauk biologicznych, wiele aspektów dotyczących biologii nowotworów, w tym czynników wpływających na ich odpowiedź wobec leczenia, pozostaje zagadką. A przecież im więcej będziemy wiedzieć na ten temat, tym skuteczniejsze i bezpieczniejsze stanie się leczenie.

Większość terapii przeciwnowotworowych charakteryzuje się niską selektywnością, co powoduje szereg działań niepożądanych dla pacjenta. Aktualnie wiele ośrodków naukowo-badawczych prowadzi intensywne badania nad terapiami celowanymi, czyli takimi które działają tylko na wybrane komórki (docelowe). W przypadku onkomedycyny są nimi komórki nowotworowe, ale także komórki mikrośrodowiska nowotworowego, w tym komórki immunologiczne (limfocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne).

Jednym z odkryć, które przybliżają nas do wynalezienia być może „leku idealnego” są leki stosowane w ramach immunoterapii, a więc takie, które wykorzystują/mobilizują układ immunologiczny pacjenta do walki przeciw nowotworowi. Immunoterapeutyki są zdolne do aktywowania limfocytów T (Tcyt), limfocytów NK (ang. Natural Killers), makrofagów

czy komórek dendrytycznych APC (ang. Antigen Presenting Cells). Na rycinie 1 przedstawiono strategię działania immunoterapeutyków jako potencjalne drogi zahamowania rozwoju nowotworu.



Ryc. 1. Rodzaje immunoterapii nowotworów [2]

Obecnie szczególną uwagę i duże nadzieje skupia terapia za pomocą tzw. inhibitorów punktów kontrolnych (ang. Immune Check point Inhibitors, CPI), do których należą m.in. inhibitory PD-1/PD-L1 oraz inhibitory CTLA-4. O znaczeniu tej terapii świadczyć może fakt, iż w roku 2018, dwóch naukowców J. Allison i T. Honjo otrzymało Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii, właśnie za badania nad punktami kontrolnymi komórek immunologicznych.

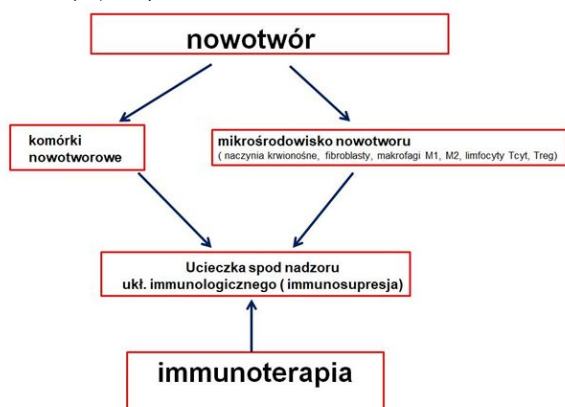
O ile termin **cancer therapy** (terapia raka) wprowadzony do angielskiej wyszukiwarki PubMed [3] skupia bardzo dużą liczbę publikacji naukowych (724 456 wyników), o tyle danych o CPI jest znacznie, znacznie mniej (208 wyników). Ta sfera onkomedycyny jest bowiem ciągle na początku swej drogi i stanowi tzw. „gorący temat” w biologii i medycynie nowotworów. Między innymi z tego względu postanowili-

śmy zgłębić tajniki tej ścieżki immunoterapii nowotworów. Celem naszej pracy jest ukazanie aktualnego stanu wiedzy na temat immunoterapii punktów kontrolnych, jej perspektyw i tym samym próba odpowiedzi na pytanie jakie postawiliśmy w tytule pracy.

Mikrośrodowisko nowotworowe i immunologiczne punkty kontrolne – co wiemy, dokąd zmierzamy?

Mikrośrodowisko nowotworowe to funkcjonalna i strukturalna mieszanka komórek oraz czynników uwalnianych przez nie do mikrośrodowiska (Joyce i Fearon, 2015). Wśród głównych składników należy wymienić podścielisko łącznotkankowe z fibroblastami, naczynia krwionośne oraz komórki układu immunologicznego. Niektóre z nich jak Tcyt, czy komórki NK działają korzystnie niszcząc komórki nowotworowe inne, jak limfocyty T regulatorowe (Treg), czy mieloidalne komórki supresorowe (MDSCs) sprzyjają rozwojowi choroby (Umansky i in., 2016).

W ramach naszej pracy tutoringowej powstała „mapa myśli” w odniesieniu do mikrośrodowiska nowotworowego jako obszaru o heterogennym składzie i licznych oddziaływaniach (Ryc. 2).



Ryc. 2. „Mapa” mikrośrodowiska nowotworowego jako miejsce immunosupresji i cel immunoterapii

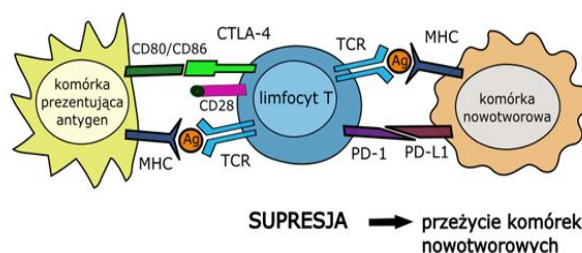
Z punktu widzenia naszych rozważań szczególnie ważne okazały się oddziaływania prowadzące do immunosupresji. Jest to bardzo złożone zjawisko prowadzące do ucieczki nowotworu spod kontroli Tcyt i innych komórek immunologicznych wykazujących aktywność przeciwnowotworową (Beatty i Gladney, 2014). Jednym z mechanizmów immunosupresji jest unikanie ekspresji antygenów na powierzchni komórek nowotworowych. Efektem tego jest niska immunogenność nowotworu, czyli zdolność do wywołania przeciwko sobie swoistej odpowiedzi odpornościowej. To z całą pewnością utrudnia lub wręcz uniemożliwia rozpoznanie komórek nowotworowych przez Tcyt.

Dla aktywności Tcyt niezwykle ważne są także ich własne punkty kontrolne. Przykładem jest receptor PD-1. Nazwa PD-1 jest akronimem od pełnej nazwy: receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed death receptor 1), a sam receptor bierze udział w wielu procesach związanych z odpowiedzią immunologiczną. Zadaniem punktu kontrolnego jest utrzymanie stanu równowagi w odniesieniu do aktywności Tcyt (Farhood i in., 2019). Nadmierna aktywność limfocytów mogłaby prowadzić do reakcji autoimmunologicznych.

W przypadku choroby nowotworowej kluczowe wy-

daje się pobudzenie „uśpionego” układu immunologicznego pacjenta. To uśpienie może stanowić wynik obecności w mikrośrodowisku PD-L1, czyli liganda receptora PD-1. Głównym źródłem PD-L1 są same komórki nowotworowe. W efekcie interakcji PD-L1 z PD-1 dochodzi do zablokowania aktywności Tcyt i ich „uśpienia” (Beatty i Gladney, 2014). Takie limfocyty nie są gotowe do kontaktu z komórką dendrytyczną, mającą zdolność prezentowania na swojej powierzchni antygenów nowotworowych, „wylapanych” w mikrośrodowisku.

Na rycinie 3 zamieszczono opisany powyżej schemat oddziaływania na linii komórka dendrytyczna-Tcyt-komórka nowotworowa. Niestety to nie jedyny sposób działania immunosupresyjnego w guzie nowotworowym. CTLA-4 to kolejny ważny punkt, który może mieć swój udział w wyłączeniu układu immunologicznego z walki przeciw komórkom nowotworowym. Receptor CTLA-4 działa na zasadzie konkurencji z cząsteczką CD28 o wiązanie ligandów CD80 i CD86 na powierzchni APC (Ryc. 3). Cząsteczka CTLA-4 wykazuje znacznie większe powinowactwo do wymienionych ligandów, w porównaniu z CD28. Zajęcie miejsca przez CTLA-4 uniemożliwia ostatecznie prawidłowe zadziałanie cząsteczek kostymulujących (CD80/86) i funkcjonowanie tzw. synapsy immunologicznej pomiędzy Tcyt a APC (Leach i in., 1996).



Ryc. 3. Mechanizm działania punktów kontrolnych hamujących odpowiedź immunologiczną związaną z PD-1 CTLA-4, zmienione [4].

Swoj wielki udział w immunosupresji nowotworu, w inwazji, przerzutowaniu, wznowie po leczeniu chemio-, czy radioterapeutycznym mają macierzyste komórki nowotworowe (ang. cancer stem cells, CSCs) (Sultan i in., 2017). Dziś wiadomo, że obok normalnych komórek nowotworowych, w guzie obecna jest nieliczna, ale bardzo groźna grupa CSCs (Knopik-Skrocka i in., 2017). Tabela 1 pokazuje jak wielki wpływ mają CSCs na to co dzieje się w mikrośrodowisku nowotworowym, a równocześnie jak silne jest działanie pronowotworowe komórek immunologicznych zrekrutowanych przez CSCs. Dotyczy to na przykład makrofagów z populacji TAMs (ang. tumor-associated macrophages), czy limfocytów Tregs z populacji limfocytów T helperowych. Jak wspomniano wcześniej, dla komórek nowotworowych charakterystyczne są zmiany w zakresie ich antygenów zgodności tkankowej (ang. major histocompatibility complex, MHC) (Sultan i in., 2017). Takie procesy są napędzane na przykład przez CSCs. W efekcie z powierzchni komórek nowotworowych znikają niektóre antygeny, inne które się pojawiają są podobne do antygenów zdrowych komórek i tym samym nie są rozpoznawane przez komórki o aktywności przeciwnowotworowej. Oprócz zmiany własnego fenotypu immunologicznego, CSCs potrafią zakłócić prezentację odpowiednich antygenów, receptorów na po-

wierzchni m.in. limfocytów T cytotoksycznych prowadząc do zahamowania ich prawidłowego działania. Na uwagę zasługują najnowsze wyniki badań zespołu polskiego (Raniszewska i in., 2019), potwierdzające silny wpływ CSCs na immunosupresję i zdolność do przerzutowania. Badania te przeprowadzono na krwi obwodowej pacjentów z rozpoznaniem i przerzutującym lub nie przerzutującym rakiem płuc (rak płaskonabłonkowy, gruczolakorak, rak drobno-komórkowy). CSCs o fenotypie CD133+ wykazywały także ekspresję PD-L1. CSCs poprzez produkcję PD-L1 mogą wpływać hamująco na Tcyt (jako efekt związania PD-L1 z PD-1). Obecność PD-L1 na powierzchni tych komórek można jednak sprytnie wykorzystać jako adres dla leku, o czym będzie mowa w dalszej części naszych rozważań.

Tab. 1 Oddziaływania między CSCs i komórkami immunologicznymi w mikrośrodowisku nowotworowym (Sultan i wsp. 2017, zmienione)

Komórki immunologiczne	Wpływ komórek immunologicznych na CSCs
Makrofagi TAMs	<ul style="list-style-type: none"> - oporność wielolekowa CSCs - ekspansja wątrobowokomórkowych CSCs - aktywacja przejścia nabłonko-mezenchymalnego (EMT) - pomoc w adaptacji CSCs - aktywacja komórek zrębu do zwiększenia zdolności samoregeneracyjnych CSCs
MDSC	<ul style="list-style-type: none"> - indukcja ekspresji genów odpowiedzialnych za produkcję i właściwości CSCs - promocja ekspansji MDSC, co oznacza wzrost EMT i występowania CSCs
komórki dendrytyczne	- wpływ na chemiooporność CSCs
Limfocyty regulatorowe (Treg)	- wzrost liczby CSCs
Komórki immunologiczne	Wpływ CSCs na komórki immunologiczne
Makrofagi TAMs	<ul style="list-style-type: none"> - polaryzacja makrofagów w kierunku fenotypu immunosupresyjnego (M2) - spadek fagocytozy i aktywności przeciwnowotworowej makrofagów
Neutrofile	- rekrutowanie neutrofilów do niszy CSCs
Limfocyty regulatorowe (Treg)	<ul style="list-style-type: none"> - zmniejszenie populacji limfocytów T efektorowych, z - zwiększenie populacji limfocytów T regulatorowych

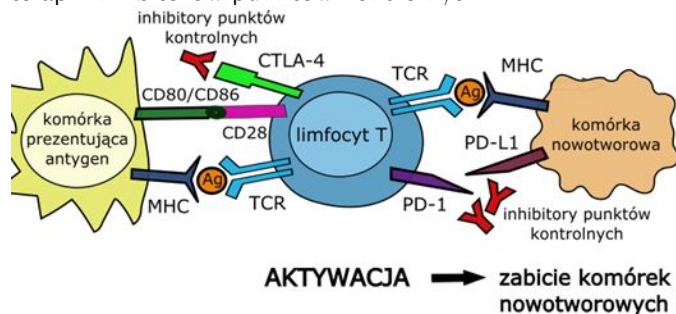
Działanie CSCs przyczynia się także do szerzenia pronowotworowego fenotypu między innymi wśród makrofagów (fenotyp M2). Wreszcie CSCs przyczyniają się do wzrostu liczby Treg, znanych jako komórki immunosupresyjne (Sultan i in., 2017).

Inhibitory punktów kontrolnych w terapii nowotworów, czyli sedno sprawy

Zgodnie z informacją zamieszczoną we Wstępie naszej pracy, ubiegłoroczna Nagroda Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii przypadła za poznanie dwóch ważnych immu-

nologicznych punktów kontrolnych (PD-1 i CTLA-4), ale także, a może przede wszystkim za możliwość wykorzystania tej wiedzy do opracowania nowej strategii leczenia. Na rycinie 4 widoczne są miejsca działania znanych i stosowanych obecnie inhibitorów tychże punktów kontrolnych. Przełomowy dla rozwoju CPI okazał się rok 1996, kiedy Leach, Krummel i Allison podzielili się ze światem swoim odkryciem. Naukowcy stwierdzili, iż blokując CTLA-4 przeciwciałem monoklonalnym następuje zahamowanie wzrostu nowotworu (Leach i in., 1996).

Dalsze badania, w tym przedkliniczne i kliniczne doprowadziły do zatwierdzenia w roku 2011 przez FDA (ang. Food Drug Administration) pierwszego inhibitora immunologicznego punktu kontrolnego Ipilimumabu. Grupą docelową byli pacjenci z zaawansowanym czerniakiem (Mansh, 2011). Rok 2011 można przyjąć jako początek „ery immunoterapii inhibitorów punktów kontrolnych”.



Ryc. 4 Zastosowanie inhibitorów punktów kontrolnych w celu aktywacji limfocytów T cytotoksycznych do walki z komórkami nowotworowymi, zmienione [4]

Na podstawie obserwacji efektów leczenia potwierdzono długotrwałe działanie Ipilimumabu, skorelowane z powstawaniem pamięci immunologicznej. U chorych poddanych terapii przy użyciu Ipilimumabu współczynnik 5-letniego przeżycia uległ znacznej poprawie, w porównaniu do chemioterapii. Może wynikać to z faktu, iż wyraźną wadą chemioterapii jest działanie tylko w momencie trwania terapii, a nie również po jej zakończeniu (Lang i in., 2018). Stosowanie Ipilimumabu niesie ze sobą pewne skutki uboczne: biegunki, zmiany skórne, stany zapalne jelita lub wątroby, a w skrajnych przypadkach infekcje oportunistyczne, jak zapalenie płuc. Te niepożądane rezultaty występowały przede wszystkim u pacjentów, którzy przyjmowali zbyt wysokie dawki leku (Fecher i in., 2013).

Kolejnym ważnym rokiem i kamieniem milowym w terapii CPI był rok 2014. W tym czasie został dopuszczony do leczenia u chorych, także z czerniakiem, Nivolumab [5]. Obok Pembrolizumabu, to najbardziej znany i najczęściej stosowany inhibitor PD-1. Jego skuteczność obserwowano już od pierwszych prób klinicznych, dodatkowo był dobrze tolerowany przez pacjentów. Obecnie lek ten jest dedykowany także dla pacjentów z rakiem niedrobnokomórkowym płuc, rakiem jelita grubego, nerki. Nivolumab może być stosowany ponadto u pacjentów z chłoniakiem Hodgkina. W przypadku leczenia Nivolumabem warto podkreślić trwałość działania - odpowiedź korzystna utrzymuje się przez około rok, co w odniesieniu do konwencjonalnych metod, takich jak chemioterapia nie występuje (Swatler i Kozłowska, 2016).

Na przestrzeni kolejnych lat pojawiły się leki działające jako inhibitory PD-L1. Przykładem jest Atezolizumab, wprowadzony od 2016 roku do leczenia chorych z rakiem płuc, po niepowodzeniu wcześniejszej dwulekowej chemioterapii z udziałem pochodnych platyny (Piórek i Zaborowska-Szmit, 2017). Terapia z zastosowaniem inhibitorów PD1/PD-L1 jest mniej toksyczna dla pacjentów niż terapia Ipilimumabem. Liczba pacjentów, u których obserwuje się negatywne uboczne skutki terapii wynosi w przypadku grupy PD-1/PD-L1 5-20%, a dla pacjentów leczonych anty-CTLA-4 od 10 do 40% (Oiseth i Aziz, 2017).

Pojawiają się doniesienia, że skład mikroflory jelitowej pacjenta poddanego terapii CPI, czy stan zapalny lub antybiotykoterapia mogą mieć wpływ na skuteczność leków anty-PD-1 i PD-L1 (Chmielewska i in., 2018, Routy i in., 2018). Obecność stanu zapalnego w organizmie pacjenta przyczynia się do zwiększonej ekspresji PD-1, czyli do zwiększenia immunogenności tego środowiska. W przypadku stosowania antybiotyków przed lub w trakcie leczenia anty-PD-1 istnieje duże ryzyko zmian ilościowych i jakościowych mikroflory jelitowej, co może ograniczyć skuteczność immunoterapeutyku (Chmielewska i in., 2018). Routy i wsp. na podstawie badań przeprowadzonych na myszach z nowotworami płuca lub nerki wskazują na bardzo istotny wpływ składu gatunkowego (Routy i in., 2018). Szczególnie ważne w tym aspekcie są bakterie z rodzaju *Akkermansia* i *Bifidobacterium*. Przy ich niedoborze lub braku autorzy proponują suplementację bakterii, używając na to określenia „probiotyki immunoterapeutyczne”. Wskazują także na konieczność zbadania składu flory bakteryjnej pacjentów jako czynnika predykcyjnego dla immunoterapii przeciwciałami anty-PD-1 (Routy i in., 2018).

Perspektywy i nadzieje

Dużą uwagę skupia się obecnie na wynikach badań dotyczących efektów kombinacji różnych terapii np. radioterapia+inhibitory punktów kontrolnych (Gong i in., 2018, Ozpiskin i in., 2019). Z przedstawionych danych wynika, iż w mikrośrodowisku nowotworowym po zastosowaniu radiacji dochodzi do śmierci pewnej puli komórek nowotworowych, co skutkuje uwolnieniem wielu antygenów związanych z nimi, zwiększeniem infiltracji guza przez komórki immunologiczne. Dodatkowo następuje wzrost ekspresji receptorów punktów kontrolnych ich ligandów na komórkach immunologicznych i nowotworowych, odpowiednio. Dzięki temu wzrasta immunogenność mikrośrodowiska. Włączenie po radioterapii inhibitorów CPI prowadzi do wzrostu aktywności limfocytów Tcyt.

O ile terapia CPI na dobre jest już stosowana u pacjentów z takimi nowotworami jak czerniak, rak płuc, nerki, czy chłoniak nadal pozostaje pewna grupa nowotworów, w przypadku których nie ma możliwości podjęcia leczenia za pomocą CPI. Takim przykładem jest rak piersi. Spośród trzech głównych typów raka piersi, tzw. potrójnie ujemny TNBC (ang. Triple Negative Breast Cancer) jest wielkim wyzwaniem dla onkologów (Nathan i Szmid, 2018). Ze względu na brak nadekspresji receptorów estrogenowych (ER), czy receptorów Her-2, rak ten nie podlega leczeniu

z użyciem terapii antyestrogenowej, czy terapii Trastuzumabem (Herceptin). Równocześnie nowotwór ten wykazuje wysoką immunogenność w porównaniu z rakiem ER+, czy Her-2+. Daje to szansę na możliwość zastosowania CPI. Z niecierpliwością więc należy czekać na pełne wyniki prowadzonych obecnie badań klinicznych, choćby KEYNOTE-086 (Adams i in., 2019).

Duże nadzieje pokłada się także w wykorzystaniu nowych immunologicznych punktów kontrolnych. Aktualnie prowadzone są intensywne badania nad białkiem kodowanym przez gen LAG3 (Lymphocyte-Activation Gene) (Long i in., 2018). Białko to działa synergistycznie z PD-1 w hamowaniu aktywności komórek immunologicznych. Najlepiej poznanym inhibitorem LAG-3 jest Relatlimab, który znajduje się obecnie w pierwszej fazie badań klinicznych. Są to badania w grupach pacjentów z różnymi nowotworami, i głównie z zastosowaniem terapii kombinowanej Relatlimab + Nivolumab, Relatlimab + Nivolumab + Ipilimumab (Long i wsp., 2018). Terapia anty-LAG3 może okazać się ratunkiem dla pacjentów z opornością na leki anty-PD-1/PD-L1. Zdaniem wielu naukowców blokada LAG-3 może dać jeszcze lepsze efekty niż blokowanie PD-1. Wynika to z faktu, iż blokada LAG-3 nie tylko pozwala aktywować limfocyty Tcyt, ale równocześnie działa hamująco wobec limfocytów Treg [6].

Podsumowanie naszych działań i rozważań

Dotychczasowe strategie leczenia nowotworów, oparte tylko na chemioterapii, radioterapii okazały się nieefektywne i nieselektywne. Z naszego punktu widzenia, na podstawie wiedzy jaką uzyskaliśmy dzięki pracy tutoringowej, immunoterapia inhibitorami punktów kontrolnych stanowi bardzo ważną i obiecującą strategię onkomedycyny. Według przeprowadzonych dotychczas badań immunoterapia Nivolumabem, czy Ipilimumabem daje stosunkowo wysoką skuteczność oraz dużo mniejszą liczbę działań niepożądanych, niż tradycyjne metody leczenia. Niestety, i te leki nie są idealne, a ich zastosowanie ma sens w przypadku nowotworów, które wykazują wysoką immunogenność. Z całą pewnością do tej grupy należy czerniak, jak i niedrobnokomórkowy rak płuca. W przypadku pozostałych konieczne jest zwiększenie immunogenności na przykład poprzez radioterapię.

Na dzień dzisiejszy wydaje się, że najskuteczniejszą strategią leczenia jest połączenie immunoterapii z dotychczasowymi metodami jak radio- i chemioterapia. Istotne jest byśmy zdawali sobie sprawę, że skuteczna walka z nowotworem to walka nie tylko z komórkami nowotworowymi, ale także z szeregiem pronowotworowych elementów jego mikrośrodowiska.

Nasze rozważania na temat immunoterapii w onkomedycynie mieliśmy okazję przedstawić w ramach wykładów, jakie wygłosiliśmy podczas Nocy Biologów (Ryc. 5) oraz Festiwalu Nauki na Wydziale Biologii UAM w Poznaniu. Pozytywny odbiór słuchaczy utwierdził nas w przekonaniu, że immunoterapia nowotworów jest tematem bardzo ważnym i interesującym. Ponadto zostaliśmy zaproszeni do zaprezentowania naszej wiedzy o CPI podczas Sympozjum „PIERWSI W DŁOŃ”, zorganizowanego przez Uniwersyteckiego

Stowarzyszenie Onkologii Multidyscyplinarnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Innym równie istotnym doświadczeniem było dla nas przygotowanie i zaprezentowanie plakatu poświęconego CPI podczas sesji posterowej Vth International Conference on Research and Education (Modrzyński i in., 2019).

Wymienione wyżej działania były świetną okazją do zdobycia wiedzy, podzielenia się nią z innymi i zainteresowania tym tematem. Nauczylismy się jak znajdować informacje na interesujące nas zagadnienia, oraz w jaki sposób je weryfikować. Poruszana podczas zajęć tematyka początkowo była dla nas czymś zupełnie nowym, jednak z czasem, dzięki stawianym sobie pytaniom i szukaniu na nie odpowiedzi, zgłębiliśmy ten temat. Zwieńczeniem naszej kilkumiesięcznej aktywności jest ten esej.

Literatura

Adams S., Schmid P., Rugo H. S., Winer E. P., Loirat D., Awada A., Cescon C. W., Iwata H., Campone M. Nanda R., 2019. Pembrolizumab monotherapy for previously treated metastatic triple-negative breast cancer: cohort A of the phase II KEYNOTE-086 study. *Annals of Oncology*, 30 (3), 397-404.

Beatty G.L., Gladney W. L., 2015. Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy. *Clinical Cancer Research*, 21 (4), 687-692

Chmielewska I., Szczyrek M., Wojas-Krawczyk K., Grzywna A., Milnowski J., Krawczyk P., 2018. Wpływ mikroflory jelitowej na skuteczność immunoterapii z wykorzystaniem przeciwciał przeciwko immunologicznym punktom kontroli – opis przypadku i przegląd literatury. *Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja*, 4, 275-281.

Farhood B., Najafi M., Mortezaee K., 2019. CD8+ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: A review. *Journal of Cellular Physiology*, 234 (6), 8509-8521.

Fecher L. A., Agarwala S. S., Hodi F. S., Weber J. S., 2013. Ipilimumab and Its Toxicities: A Multidisciplinary Approach. *The Oncologist*, 18 (6), 733-743.

Gong J., Le T., Massarelli E., Hendifar A.E., Tuli R., 2018. Radiationtherapy and PD-1/PD-L1 blockade: the clinical development of an evolving anticancer combination. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 6, 46-63.

Joyce J. A., FeaPanron D. T., 2015. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science*, 348 (6230), 74-80.

Knopik-Skrocka A., Kręplewska P., Jarmołowska-Jurczyszyn D., 2017. Tumor blood vessels and vasculogenic mimicry – current knowledge and searching for new cellular/molecular targets of anti-angiogenic therapy. *Advances in Cell Biology*, 5 (1), 50-71.

Lang B. M., Peveling-Oberhag A., Faidt D., Hotker A. M., Weyer-Elberich V., Grabbe S., Loquai C., 2018. Long-term survival with modern therapeutic agents against metastatic melanoma-vemurafenib and ipilimumab in a daily life setting. *Medical Oncology*, 35 (3).

Leach D. R., Krummel M. F., Allison J. P., 1996. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*, 271 (5256), 1734-1736.

Long L., Zhang X., Chen F., Pan Q., Phiphatwatchara P., Zeng Y., Chen H., 2018. The promising immune checkpoint LAG-3: from tumor microenvironment to cancer immunotherapy. *Genes & Cancer*, 9, 176-189.

Mansh M., 2011. Ipilimumab and cancer immunotherapy: a new hope for advanced stage melanoma. *Yale Journal of Biology and*

Medicine, 84, 381-389.

Modrzyński T., Gwit M., Knopik-Skrocka A., 2019. Check points inhibitors – a future of immunotherapy in oncomedicine? Tutoring reflections. *Vth International Conference on Research and Education*, April 2019, Abstracts, p.76.

Nathan M. R., Szmid P., 2018. The merging world of breast cancer immunotherapy. *The Breast*, 37, 200-206.

Oiseth S. J., Aziz M. S., 2017. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*, 3, 250-261.

Ozpiskin O. M., Zhang L., Li J. J., 2019. Immune targets in the tumor microenvironment treated by radiotherapy. *Theranostics*, 9 (5), 1215-1231.

Piórek A., Zaborowska-Szmit M., 2017. Atezolizumab – inhibitor PD-L1 w niedrobnokomórkowym raku płuc. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*, 13, 211-215.

Raniszevska A., Polubiec-Kownacka M., Rutkowska E., Domagała-Kul-awik., 2019. PD-L1 expression on lung cancer stem cells in metastatic lymph nodes aspirates. *Stem Cell Reviews and Reports*, 15 (2), 324-330.

Routy B., Chatelier E., Derosa L., 2018. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*, 359 (6371), 91-97.

Sultan M., Coyle KM., Vidovic D., Thomas M., Gujar S., Marcato P., 2017. Hide-and-seek: the interplay between cancer stem cells and the immune system. *Carcinogenesis*, 38 (2), 107-118.

Swatler J., Kozłowska E., 2016. Immunoterapie nowotworów działające na punkty kontrolne układu odpornościowego. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 70, 25-42.

Umansky V., Blattner C., Gebhardt C., Utikal J., 2016. The Role of Myeloid-Derived Suppressor Cells in Cancer Progression. *Vaccines*, 4 (4), 36

Wu J., Lanier L. L., 2003. Natural killer cells and cancer. *Advances in Cancer Research*, 90, 127-156

[1] http://onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Prognozy_2025.pdf [Dostęp 29.04.2019]

[2] www.stream.wum.edu.pl/pl/baza-wiedzy/70-immunoterapia-nowotworow [Dostęp: 29.04.2019]

[3] www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed [Dostęp 29.04.2019]

[4] www.stream.wum.edu.pl/pl/baza-wiedzy/172-blokada-punktow-kontrolnych-ukladu-odpornosciowego-czesc-i [Dostęp: 29.04. 2019]

[5] www.cancerresearch.org/immunotherapy/timeline-of-progress [Dostęp: 29.04.2019]

[6] www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01968109 [Dostęp: 29.04.2019]

Notatka o Autorach

Studenci pierwszego roku studiów licencjackich na kierunku biotechnologia WB UAM w Poznaniu. Ich zainteresowania badawcze koncentrują się wokół biologii molekularnej, genetyki oraz medycznych aspektów nauk przyrodniczych. Esaj powstał na podstawie rozważań podczas realizacji programu tutoring na WB UAM w roku akademickim 2018-19.