

W artykule przedstawiono dostępne wyniki badań nad szczepionkami przeciw rakowi nerki. W tym celu przeszukiwano bazę MEDLINE (www.pubmed.com) wg następujących haseł: *renal cancer, renal cell carcinoma, renal tumor, renal carcinoma, renal neoplasm*. Hasła połączone łącznikiem *or*. Następnie, do połączonych haseł dodano zapytanie *vaccine* i *clinical trial* połączone łącznikiem *and*. Do analizy wybrano tylko prace opublikowane w języku angielskim i opisujące wyniki badań klinicznych.

Połączenie w zapytaniu haseł *renal cancer, renal cell carcinoma, renal tumor, renal carcinoma, renal neoplasm* łącznikiem *or* dało 44 247 zapisów. Z grupy tej poprzez dodanie zapytania *vaccine* i *clinical trial* wyłoniono 113 publikacji. W dalszej analizie wybrano tylko 46 oryginalnych artykułów (lub streszczeń) z lat 1989–2007, opisujących oryginalne wyniki badań klinicznych.

W oparciu o powyższy wynik przeszukiwania bazy MEDLINE zidentyfikowano 41 kontrolowanych badań klinicznych, w których poddano szczepieniu 1094 chorych z rakiem nerki. Leczenie polegało na immunizacji przy pomocy szczepionek rakowych opartych o komórki dendrytyczne, autologiczne komórki nowotworowe, peptydy lub białka HSP. Dane dotyczące odpowiedzi klinicznej obejmowały 657 chorych z zaawansowanym rakiem nerki (IV stopień), poddanych leczeniu przy pomocy szczepionek. Łącznie we wszystkich tych badaniach całkowitą odpowiedź kliniczną uzyskano u 20 spośród 657 chorych (3%), odpowiedź częściową u 36 chorych (5,5%), odpowiedź mieszaną u 10 chorych (1,5%) oraz stabilizację choroby u 114 chorych (17,4%).

Słowa kluczowe: rak nerki, szczepionka, immunoterapia, badania kliniczne.

Szczepionki terapeutyczne w raku nerki

Vaccinotherapy in renal cell carcinoma

Dariusz W. Kowalczyk

Zakład Immunologii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Wielkopolskie Centrum Onkologii

Wstęp

Rak nerki razem z czerniakiem należy do grupy nowotworów, których rozwój może być kontrolowany poprzez układ immunologiczny [1]. Jedną z przesłanek wskazującą na istotną rolę układu immunologicznego w hamowaniu rozwoju raka nerki jest 50-krotnie większa zapadalność na ten nowotwór u osób poddanych długotrwałej immunosupresji po przeszczepach narządów [2, 3]. Co więcej, u niektórych chorych obserwuje się samoistną regresję procesu nowotworowego [3, 4].

Immunogeny charakter raka nerki sugeruje także obecność komórek limfoidalnych w tkance nowotworowej. Guzy raka nerki cechują się występowaniem nacieku limfocyтарnego, zawierającego aktywowane limfocyty T i komórki NK (ang. *natural killer* – naturalni zabójcy) [5–7]. Naciek komórek limfoidalnych wydaje się mieć charakter wybiórczy i zawiera populację komórek, które mogły ulec ekspansji *in situ* w odpowiedzi na antygeny nowotworowe [8–12]. Wprawdzie bezpośrednio izolowane z guza limfocyty wykazują upośledzenie aktywności cytotoksycznej, krótkotrwała hodowla w warunkach *in vitro* w obecności interleukiny 2 (IL-2) przywraca ich zdolność do rozpoznania, a następnie zabicia autologicznych komórek nowotworowych [13–16]. Obecność swoistych limfocytów T w guzie nowotworowym lub krwi obwodowej mogących rozpoznać, a następnie zabić komórki rakowe, wskazuje na potencjalną, ukierunkowaną odpowiednią terapią możliwość zaangażowania układu immunologicznego do walki z tą chorobą nowotworową. Co więcej, poznano szereg antygenów charakterystycznych dla raka nerki, co daje możliwość bardzo precyzyjnego kształtowania odpowiedzi immunologicznej. Zidentyfikowane antygeny rozpoznawane są przez limfocyty T CD8+, limfocyty T CD4+. Jak również antygeny rozpoznawane przez przeciwciała [17–23]. Obecność przeciwciał reagujących swoiście z antygenami występującymi w raku nerki stwierdza się u 25–75% chorych na raka nerki [20–24]. Ponieważ przeciwciała te należą do klasy IgG, wskazuje to na obecność limfocytów T CD4+ reagujących z tymi samymi antygenami.

Obecność zdefiniowanych antygenów nowotworowych, duża zależność między stanem immunokompetencji a rozwojem choroby nowotworowej, samoistne regresje czy podatność na leczenie czynnikami immunomodulującymi wskazują razem na dużą immunogenność tego nowotworu, co może mieć istotne znaczenie kliniczne. Wątpliwości nie budzi zatem pytanie, czy istnieje odpowiedź na antygeny związane z rakiem nerki, ale jak wzbudzić lub wzmocnić tę odpowiedź, by była wystarczająco silna i skutkowałą mierzalną i istotną odpowiedzią kliniczną.

Działania immunoterapeutyczne w raku nerki obejmują:

- podawanie cytokin o działaniu przeciwnowotworowym i/lub mobilizujących układ immunologiczny, takich jak IL-2 lub interferon α ,
- szczepionki indukujące swoistą odpowiedź na antygeny nowotworowe,
- podawanie swoistych przeciwciał, lub
- podawanie komórek cytotoksycznych oraz
- allogeniczne przeszczepy szpiku [24–26].

Renal cell carcinoma is resistant to classical radiotherapy or chemotherapy. On the other hand these tumors seem to be immunogenic which make them potentially susceptible to immunotherapeutic approaches including anti-cancer vaccines.

This article presents an analysis of recent publications on vaccine based treatments of renal cell carcinoma. Through Medline search 41 clinical trials were identified involving 1094 patients. Tested vaccines were composed of tumor cells, tumor lysates, dendritic cells, peptides or heat shock proteins. Clinical response data were presented for 657 patients with advanced (stage IV) cancer. Objective response was observed in about 27.4% of these patients: 20 patients showed complete response (CR) (3.0%), 36 partial response (PR) (5.5%), 10 mixed response (MR) (1.5%) and 114 had stable disease (SD) (17.4%). It appears that active, vaccine based immunotherapy may induce anti-tumor immune reaction in selected group of patients leading to moderate clinical responses.

Key words: renal cell carcinoma, kidney cancer, vaccines, immunotherapy, clinical trials.

W niniejszym wydaniu *Współczesnej Onkologii* znajdują się artykuły poświęcone immunologii raka nerki oraz jego leczeniu w oparciu o przeciwciała monoklonalne, dodatkowo, w wydaniu *Journal of Clinical Oncology* z grudnia 2006 r. znajduje się kilka obszernych, aktualnych poglądowych artykułów poświęconych zagadnieniom raka nerki [25–29]. W niniejszym artykule ograniczę się do przedstawienia dostępnych wyników badań nad szczepionkami przeciw rakowi nerki. W tym celu przeszukiwano bazę MEDLINE (www.pubmed.com) wg następujących haseł: *renal cancer, renal cell carcinoma, renal tumor, renal carcinoma, renal neoplasm*. Hasła połączono łącznikiem *or*. Następnie do połączonych haseł dodano zapytanie *vaccine i clinical trial* połączone łącznikiem *and*. Do analizy wybrano tylko prace opublikowane w języku angielskim i opisujące wyniki badań klinicznych.

Połączenie w zapytaniu haseł *renal cancer, renal cell carcinoma, renal tumor, renal carcinoma, renal neoplasm* łącznikiem *or* dało 44 247 zapisów. Z grupy tej poprzez dodanie zapytania *vaccine i clinical trial* wyłoniono 113 publikacji. W dalszej analizie wybrano tylko 46 oryginalnych artykułów (lub streszczeń) z lat 1989–2007, opisujących oryginalne wyniki badań klinicznych. W oparciu o powyższy wynik przeszukiwania bazy MEDLINE zidentyfikowano 41 kontrolowanych badań klinicznych, w których poddano szczepieniu 1094 chorych z rakiem nerki. Leczenie polegało na immunizacji przy pomocy szczepionek rakowych opartych o komórki dendrytyczne, autologiczne komórki nowotworowe, peptydy lub białka HSP. Dane dotyczące odpowiedzi klinicznej obejmowały 657 chorych z zaawansowanym rakiem nerki (IV stopień), poddanych leczeniu przy pomocy szczepionek. Łącznie we wszystkich tych badaniach całkowitą odpowiedź kliniczną uzyskano u 20 spośród 657 chorych (3%), odpowiedź częściową u 36 chorych (5,5%), odpowiedź mieszaną u 10 chorych (1,5%) oraz stabilizację choroby u 114 chorych (17,4%).

Szczepionki komórkowe

Najczęściej testowaną formą szczepionek przeciw rakowi nerki są szczepionki oparte o autologiczne komórki nowotworowe (tab. 1). Podejście to wydaje się być najprostszym, a zarazem najbardziej naturalnym. Autologiczne komórki nowotworowe prezentują antygeny w kontekście MHC klasy I, i mogą tym samym stymulować do odpowiedzi limfocyty T CD8+. Dodatkowo, uwolnione z komórek nowotworowych antygeny po obróbce przez makrofagi i komórki dendrytyczne mogą być prezentowane limfocytom T pomocniczym CD4+. Niewątpliwą zaletą takich szczepionek jest stosunkowo duża prostota ich przygotowania i reprezentatywność antygenowa. W celu zwiększenia immunogenności, komórki miesza się z bakteriami BCG lub poddaje modyfikacji genetycznej genami cytokin [30].

W badaniu obejmującym 119 chorych z rakiem nerki w IV stopniu zaawansowania, przygotowano i następnie podawano w odstępach miesięcznych szczepionkę opartą o napromienione autologiczne komórki nowotworowe. Spośród 83 chorych poddanych dalszej obserwacji wynoszącej 6–66 mies., u 6 (7,2%) uzyskano całkowitą odpowiedź, u 4 (4,8%) odpowiedź częściową, a u 29 (34,9%) stabilizację choroby. Badanie to wykazało, że immunoterapia raka nerki oparta o autologiczne komórki nowotworowe może prowadzić do obiektywnych odpowiedzi klinicznych i zwolnienia procesu chorobowego [31].

Podobne konkluzje pojawiają się w wielu mniejszych badaniach II fazy z użyciem autologicznych komórek nowotworowych lub w badaniach o charakterze pilotowym.

Badania fazy II przeprowadzone na 360 chorych, z czego 148 zostało zaaszczepionych autologiczną szczepionką, będącej lisatem komórek nowotworowych, wykazały istotną korzyść z podawania szczepionki. Podawanie szczepionki chorym ze stosunkowo małymi guzami pT2pNOMO istotnie wpływało na 5-letni okres wolny od choroby (DFS – *disease free survival*). 5-letni DFS wynosił odpowiednio 84,6% dla grupy, której poddano szczepionkę i 65,3% dla kontroli ($p=0,0023$). W tym stopniu zaawansowania przeżycia 5-letnie wynosiły odpowiednio 86 i 71,4%. Różnice dla bardziej zaawansowanych gu-

Tabela 1. Zestawienie wybranych badań klinicznych, w których zastosowano komórki nowotworowe lub ich lizaty jako szczepionkę w raku nerki

Table 1. Selected clinical trials on whole tumor vaccines or tumor cell lysates in renal cancer

Szczepionka	Liczba pacjentów	Odpowiedź kliniczna	Odpowiedź immunologiczna	Piśmiennictwo
autologiczne i allogeniczne komórki nowotworowe modyfikowane genem IL-2	30	1CR, 4 PR, 9 SD		[35]
autologiczne komórki nowotworowe modyfikowane genem GM-CSF	16	1PR	nacieki granulocytarne	[36]
autologiczne komórki modyfikowane genem GM-CSF	4	u 2 chorych uzyskano przeżycia ponad 40 i 58 mies.	odczyn skórny u wszystkich chorych, w nacieku limfocyty T CD4+, HLA-DR+, eozynofile; swoista odpowiedź proliferacyjna i aktywność cytotoksyczna na komórki nowotworowe	[37]
autologiczne komórki nowotworowe	18	25% chorych przeżyło ponad 5 lat		[38]
lizat z autologicznych komórek nowotworowych (leczenie adjuwantowe)	148	grupa pT2pNOMO: 5-letni okres wolny od choroby: 84,6% grupa szczepiona, 65,3% kontrola przeżycia 5-letnie – 86% grupa szczepiona, 71,4% kontrola; grupa pT3pNOMO – 5-letni okres wolny od choroby: 68,2% grupa szczepiona, 19,4% kontrola przeżycia 5-letnie – 77,5% grupa szczepiona, 25% kontrola;		[32]

CR – odpowiedź całkowita, PR – odpowiedź częściowa, SD – stabilizacja choroby, MR – odpowiedź mieszana, PD – progresja choroby, DTH – test nadwrażliwości skórnej

zów (pT3pNOMO) były jeszcze większe. W zakresie 5-letniego okresu wolnego od choroby wynosiły 68,2% dla grupy szczepionej i 19,4% dla kontroli. Podobnie, 5 lat przeżyło odpowiednio 77,5% chorych, którym podano szczepionkę i tylko 25% w grupie kontrolnej [32].

Wyniki te dały podstawy do rozszerzenia badań na większą grupę w wieloośrodkowym badaniu fazy III, w którym także wykazano potencjalną korzyść z podawania szczepionki dla znaczącej grupy chorych (pT2-3b pN0-3 MO) [33].

Niestety, w innym prospektywnym, randomizowanym badaniu, obejmującym nieco mniejszą grupę chorych analizowano odpowiedź na szczepionkę składającą się z napromienionych, autologicznych komórek nowotworowych zmieszanych z BCG. 120 chorych po nefrektomii z powodu raka nerki (pT1-3b, pN0 lub pN+) poddano 3-krotnej immunizacji (60 chorych) lub obserwacji (60 chorych). W obrębie czasu badania (mediana obserwacji 61 mies.) nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie okresu wolnego od choroby, jak i całkowitych przeżyć. 5-letni okres wolny od choroby (DFS) zaobserwowano u 63% chorych w grupie szczepionej i u 72% chorych w grupie kontrolnej. 5 lat przeżyło odpowiednio 69% szczepionych chorych i 78% chorych z grupy kontrolnej. Wśród surogatowych markerów odpowiedzi, stwierdzono swoistą reakcję na komórki nowotworowe w teście skórnym DTH u 38 z 54 szczepionych chorych ($p < 0,01$). Autorzy konkludują, że wprowadzenie szczepionka indukuje swoistą odpowiedź immunologiczną, lecz nie wpływa ani na wydłużenie DSF, ani na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia [34].

Mimo ogromnej prostoty szczepionki oparte o autologiczne komórki nowotworowe mają istotne wady. Z medycznego punktu widzenia autologiczne szczepionki są lekami bardzo

indywidualnymi i jako takie w znaczący sposób utrudniają porównanie wyników leczenia. Różna zawartość komórek nowotworowych, kompozycja antygenowa i domieszki komórek stromalnych związane z naturalną heterogennością guzów nowotworowych utrudniają standaryzację produktu. Z techniczno-logistycznego punktu widzenia przygotowanie autologicznej szczepionki wymaga wysoce specjalistycznego zaplecza klasy GMP i wyedukowanego personelu, co może utrudniać dostęp do takiej formy terapii i ograniczać ją jedynie do dużych jednostek uniwersyteckich.

Szczepionki HSP

Bliższe standardom farmakopei mogą być autologiczne szczepionki oparte na białkach szoku termicznego HSP. Na modelu zwierzęcym wykazano, że izolowane z guzów nowotworowych białka szoku cieplnego (HSP – *heat shock protein*), mogą służyć do przygotowania zindywidualizowanej szczepionki przeciwnowotworowej [39, 40]. Białka HSP wykazują co najmniej 2 istotne cechy, które pozwalają im być dobrymi kandydatami na szczepionki, mające zdolność indukcji odpowiedzi limfocytów T cytotoksycznych. Jako białka towarzyszące nazywane także białkami chaperonowymi (*chaperon* – przyzwoitka), wykazują silną zdolność niekowalencyjnego łączenia się z potencjalnie immunogennymi peptydami będącymi w komórce. Kompleksy HSP-peptyd mają zdolność łączenia się i następnie aktywacji receptora CD91, przez co są silnymi aktywatorami komórek dendrytycznych, które z kolei pełnią centralną rolę w aktywacji swoistej odpowiedzi limfocytów T [41, 42]. Niezwykle obiecujące wyniki badań przedklinicznych doprowadziły do rozpoczęcia badań klinicznych nad tą formą immunoterapii [43]. Przeprowadzone dotychczas badania kliniczne I i II fazy oceniały głównie bezpieczeństwo tera-

Tabela 2. Zestawienie wybranych badań klinicznych, w których zastosowano komórki dendrytyczne jako szczepionkę przeciwnowotworową w raku nerki**Table 2.** Selected clinical trials on dendritic cells in renal cancer

Szczepionka	Liczba pacjentów	Odpowiedź kliniczna	Odpowiedź immunologiczna	Piśmiennictwo
DC + peptyd MUC-1, PADRE, IL-2	20	1 CR, 2PR, 2MR, 1SD	ELISPOT i aktywność cytotoksyczna u 4/20 rozszerzenie antygenowości na adipofilinę, telomerazę i antygen onkofetalny	[71]
alogeniczne DC + lizat komórek nowotworowych, KLH	22	2MR, 3SD, 13PD	brak lub słaba odpowiedź w warunkach <i>in vitro</i>	[76]
allogeniczne DC + lizat, KLH	5	2 SD	odpowiedź w teście skórnym (DTH) na lizat i KLH, brak przeciwciał i odpowiedzi limfocytów T CD8+	[77]
fuzja DC + komórki nowotworowe	13	5SD	odpowiedź na KLH w teście skórnym	[78]
fuzja DC + komórki nowotworowe	12	2 SD	odpowiedź DTH w teście skórnym u 7 chorych	[79]
DC + lizat komórek nowotworowych + niskie dawki IL-2	12	brak obiektywnych odpowiedzi	odpowiedź na KLH	[80]
DC + mRNA	10		u 6 spośród 7 badanych zaobserwowano ekspansję swoistych limfocytów T; odpowiedź na odwrotną transkryptazę telomerazy, antygen G25 i antygen onkofetalny	[81]
DC + lizat komórek nowotworowych + KLH	5	3SD	odpowiedź przeciwciał na KLH u chorych z dłuższym okresem przeżycia	[82]

CR – odpowiedź całkowita, PR – odpowiedź częściowa, SD – stabilizacja choroby, MR – odpowiedź mieszana, PD – progresja choroby, DC – komórki dendrytyczne, KLH – keyhole limpets hemocyanin, DTH – test nadwrażliwości skórnej

pii i surogatowe markery odpowiedzi w postaci analizy indukcji swoistych limfocytów T [43–45].

Szczepionki oparte na HSP przygotowuje się indywidualnie dla każdego chorego z lizatu komórek nowotworowych. Zakłada się, że w takim lizacie komórkowym obecne są zmutowane białka, które w istocie mogą być antygenami charakterystycznymi dla konkretnego guza nowotworowego. W przeciwieństwie do wcześniej opisanych szczepionek autologicznych, preparat HSP jest bardziej jednolity w swoim składzie, co daje możliwość lepszej standaryzacji leku i następnie porównania wyników badań klinicznych. Standaryzacja produktu i bardzo zachęcające wyniki badań klinicznych mogą sprawić, że niedługo leczenie oparte na tej technologii zostanie wprowadzone do kliniki.

W raku nerki badania wstępne przeprowadzone na grupie 61 chorych wykazały 1 odpowiedź całkowitą utrzymującą się co najmniej 2,5 roku, 2 odpowiedzi częściowe i 18 stabilizacji choroby. U 7 spośród 16 chorych, u których doszło do progresji podanie IL-2 doprowadziło do stabilizacji choroby. Mediana okresu wolnego od choroby dla całej grupy wynosiła 18 tyg., dla chorych, którzy oprócz szczepionki dostawali IL-2 DFS wynosił 25 tyg. (ASCO 2003). Te zachęcające wyniki dały podstawę do rozpoczęcia dużego badania III fazy, w którym szczepionka oparta o białka HSP podawana jest jako leczenie adjuwantowe. Niestety, wstępna analiza pierwszorzędowego celu badania, jakim jest DFS, oparta na 604 chorych nie wykazuje żadnych różnic między grupą szczepioną HSPPC-96 a samą nefrektomią [26].

Szczepionki na bazie komórek dendrytycznych

Komórki dendrytyczne należą do grupy profesjonalnych komórek prezentujących antygen (APC) i odgrywają kluczową ro-

lę w inicjacji pierwotnej odpowiedzi immunologicznej [46, 47].

Ogromny potencjał w indukowaniu odpowiedzi immunologicznej przez komórki dendrytyczne wynika z ekspresji cząsteczek kostymulujących, adhezyjnych oraz cytokin niezbędnych do pełnej i prawidłowej aktywacji dziewięciu limfocytów T [48–50].

Funkcje komórki dendrytycznej w dużej mierze zależą od jej lokalizacji oraz stopnia dojrzałości. Niedojrzałe komórki dendrytyczne przebywają w miejscach potencjalnego kontaktu z antygenem (skóra, nabłonek dróg oddechowych itp.) i wykazują zdolność do pochłaniania i przetwarzania antygenów. Pochłonięcie antygeny z jednoczesną ich aktywacją, np. procesem zapalnym, prowadzi do ich dojrzewania. Komórki dendrytyczne tracą wtedy zdolność fagocytozy, zwiększają ekspresję cząsteczek MHC i cząsteczek kostymulujących, po czym migrują do lokalnych węzłów chłonnych, gdzie prezentują pochłonięte antygeny limfocytom T [51, 52].

Komórki dendrytyczne jako jedyne APC mają zdolność prezentacji pochłoniętych antygenów zarówno w kontekście MHC klasy II, jak i klasy I (*cross-priming*) [53, 54], co dodatkowo stanowi o ich wartości w indukcji odpowiedzi immunologicznej.

Komórki dendrytyczne można uzyskać ze szpiku kostnego, krwi obwodowej lub krwi pępowinowej [55–57].

Niezwykła zdolność do inicjacji odpowiedzi immunologicznej i stosunkowo duża prostota w ich uzyskiwaniu spowodowały, że podjęto liczne próby wykorzystania ich do wzbudzenia odpowiedzi przeciwnowotworowej. Badania na modelach zwierzęcych wykazały, że immunizacja komórkami dendrytycznymi eksponowanymi na peptydy, białka lub mRNA z komórek nowotworowych indukuje bardzo silną, swoistą odpowiedź limfocytów T zarówno cytotoksycznych, jak i pomocniczych. Odpowiedź ta nie tylko chroniła zwierzęta

przed rozwojem guzów nowotworowych, ale również wykazywała działanie terapeutyczne przeciw już istniejącym zmianom nowotworowym [58–64].

Niezwykle obiecujące działanie szczepionek w modelu zwierzęcym doprowadziło do zapoczątkowania licznych badań klinicznych.

Ze względu na wspomnianą wcześniej immunogenność, rak nerki wydaje się być jednym z potencjalnych nowotworów, gdzie ten rodzaj szczepionek mógłby mieć skuteczne zastosowanie [65–70].

Podobnie jak na modelach zwierzęcych, w badaniach klinicznych źródłem antygenów dla komórek dendrytycznych mogą być lizaty komórek nowotworowych [67, 69], peptydy [71], mRNA [68] lub same komórki nowotworowe, które poddaje się fuzji z komórkami dendrytycznymi. Podczas gdy inkubacja komórek dendrytycznych z antygenami w postaci lizatu czy peptydów dostarcza gotowych antygenów i odpowiada warunkom fizjologicznym, transfekcja komórek dendrytycznych mRNA z komórek nowotworowych lub ich fuzja z komórkami nowotworowymi prowadzi do produkcji antygeny w komórce i następnie do jego odpowiedniej prezentacji limfocytom T.

Summaryczne zestawienie dla wybranych badań przedstawiono w tab. 2. We wszystkich tych badaniach obiektywną odpowiedź kliniczną zaobserwowano u ok. 29% leczonych chorych. Niestety, tylko w 3% uzyskano całkowitą odpowiedź na leczenie. Podkreślić jednak należy, że do badań kwalifikowano chorych w zaawansowanym stadium choroby, zaś faza badań miała głównie charakter pilotowy, dlatego dawkowanie, jak i liczba szczepień nie były optymalizowane.

Szczepionki peptydowe

Szczepionki peptydowe składają się z krótkich peptydów o odpowiednio dobranej sekwencji aminokwasów, by mogły połączyć się z cząsteczkami MHC chorego. Podstawowym warunkiem jest znajomość sekwencji immunodominującego peptydu antygeny nowotworowego, która określa jego zdolność do wiązania się z MHC. Ze względu na restrykcję MHC (peptyd o danej sekwencji łączy się ze ściśle określonym typem HLA), szczepionki tego typu mogą mieć zastosowanie tylko w wyselekcjonowanej pod kątem układu HLA grupie chorych. Szczepionki peptydowe indukują odpowiedź immunologiczną na jeden wybrany antygen, są zatem szczepionkami monowalentnymi, o bardzo wąskim zakresie działania.

Mimo dokładnej charakterystyki molekularnej wielu antygenów, jakie występują w komórkach raka nerki, zaskakująco niewiele prac przedstawia wyniki leczenia opartego o szczepionki peptydowe. W trakcie przygotowywania tej publikacji autorowi udało się znaleźć zaledwie 5 publikacji poświęconych próbie zastosowania szczepionek peptydowych w raku nerki [71–75]. W 2 badaniach oceniano odpowiedź na peptyd CA9, będący immunodominującym fragmentem anhidrazy węglanowej, powszechnie występującej w rakach nerki. W badaniu opartym o szczepienie komórkami dendrytycznymi *optaszczonymi* peptydem nie uzyskano ani odpowiedzi klinicznych, ani odpowiedzi immunologicznej na peptyd [71]. W innym badaniu, obejmującym 23 chorych, peptydy CA9 podano w postaci bezpośredniej iniekcji razem z niekompletnym adjuwantem Freund'a. U większości chorych

uzyskano odpowiedź immunologiczną na peptydy w zakresie aktywacji swoistych limfocytów T cytotoksycznych i produkcji przeciwciał. U 3 chorych uzyskano odpowiedź częściową, natomiast u 6 stabilizację choroby [72].

Wydaje się, że silniejszą odpowiedź może wzbudzać antygen MUC-1. Spośród 20 chorych, którym podano autologiczne komórki dendrytyczne *optaszczone* peptydami antygeny MUC-1, mierzalną odpowiedź stwierdzono u 6 chorych, w tym 1 odpowiedź całkowitą, 2 odpowiedzi częściowe, 2 mieszane i u 1 chorego stwierdzono stabilizację choroby. W badaniach immunologicznych wykryto swoiste limfocyty T oraz stwierdzono rozszerzenie się reakcji immunologicznej na inne antygeny, jak adipoflinę, telomerazę i antygen onkofetalny (*epitope spreading*) [73, 74].

Podsumowanie

Mamy wystarczająco dużo dowodów potwierdzających, że szczepionki przeciwnowotworowe są w stanie wzbudzić odpowiedź immunologiczną skierowaną przeciw komórkom nowotworowym u ludzi. Czy jednak uda nam się przełożyć tę wiedzę i doświadczenie na skuteczną i standardową metodę leczniczą, dającą niezawodnie obiektywną odpowiedź kliniczną lub wydłużenie życia? Jak do tej pory, mimo znaczących sukcesów w rozumieniu molekularnych i komórkowych podstaw odpowiedzi układu immunologicznego na nowotwór, przełom w immunoterapii raka nerki jeszcze nie nastąpił. Mając jednak na względzie immunogeny charakter tego nowotworu autor ma nadzieję, że pytanie dotyczy nie tyle możliwości takiego przełomu, lecz czasu, w którym on nastąpi.

Piśmiennictwo

1. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *New Engl J Med* 1996; 335: 865-75.
2. Penn I. Primary kidney tumors before and after renal transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 480-5.
3. Lokich J. Spontaneous regression of metastatic renal cancer. Case report and literature review. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 416-8.
4. Montie JE, Stewart BH, Straffon RA, Banofsky LH, Hewitt CB, Montague DK. The role of adjunctive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol* 1977; 117: 272-5.
5. Kowalczyk D, Skorupski W, Kwias Z, Nowak J. Flow cytometric analysis of tumour-infiltrating lymphocytes in patients with renal cell carcinoma. *Br J Urol* 1997; 80: 543-7.
6. Kowalczyk D, Skorupski W, Kwias Z, Nowak J. Activated gamma/delta T lymphocytes infiltrating renal cell carcinoma. *Immunol Lett* 1996; 53: 15-8.
7. Van den Hove LE, Van Gool SW, Van Poppel H, Baert L, Coorevits L, Van Damme B, Ceuppens JL. Phenotype, cytokine production and cytolytic capacity of fresh (uncultured) tumour-infiltrating T lymphocytes in human renal cell carcinoma. *Clin Exp Immunol* 1997; 109: 501-9.
8. Kowalczyk D, Skorupski W, Drews M, Nowak J. Different pattern of T cell receptor delta gene rearrangement in tumour-infiltrating lymphocytes and peripheral blood in patients with solid tumours. *Cancer Immunol Immunother* 1994; 39: 275-8.
9. Kowalczyk DW, Przybylski GK, Lisiecka D, Słomski R, Nowak JS. Gamma/delta tumor infiltrating lymphocytes selectively infiltrate human renal cell carcinomas. *Centr Eur J Immunol* 2006; 31: 75-83.
10. Jantzer P, Schendel DJ. Human renal cell carcinoma antigen-specific CTLs: antigen-driven selection and long-term persistence in vivo. *Cancer Res* 1998; 58: 3078-86.
11. Caignard A, Guillard M, Gaudin C, Escudier B, Triebel F, Dietrich PY. In situ demonstration of renal-cell-carcinoma-specific T-cell clones. *Int J Cancer* 1996; 66: 564-70.

12. Puisieux I, Bain C, Merrouche Y, Malacher P, Kourilsky P, Even J, Favrot M. Restriction of the T-cell repertoire in tumor-infiltrating lymphocytes from nine patients with renal-cell carcinoma. Relevance of the CDR3 length analysis for the identification of in situ clonal T-cell expansions. *Int J Cancer* 1996; 66: 201-8.
13. Angevin E, Kremer F, Gaudin C, Hercend T, Triebel F. Analysis of T-cell immune response in renal cell carcinoma: polarization to type 1-like differentiation pattern, clonal T-cell expansion and tumor-specific cytotoxicity. *Int J Cancer* 1997; 72: 431-40.
14. Choudhary A, Davodeau F, Moreau A, Peyrat MA, Bonneville M, Jotereau F. Selective lysis of autologous tumor cells by recurrent gamma delta tumor-infiltrating lymphocytes from renal carcinoma. *J Immunol* 1995; 154: 3932-40.
15. Mitropoulos D, Kooi S, Rodriguez-Villanueva J, Platsoucas CD. Characterization of fresh (uncultured) tumour-infiltrating lymphocytes (TIL) and TIL-derived T cell lines from patients with renal cell carcinoma. *Clin Exp Immunol* 1994; 97: 321-7.
16. Finke JH, Rayman P, Hart L, Alexander JP, Edinger MG, Tubbs RR, Klein E, Tuason L, Bukowski RM. Characterization of tumor-infiltrating lymphocyte subsets from human renal cell carcinoma: specific reactivity defined by cytotoxicity, interferon-gamma secretion, and proliferation. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 1994; 15: 91-104.
17. Bernhard H, Maeurer MJ, Jager E, Wolfel T, Schneider J, Karbach J, Seliger B, Huber C, Storkus WS, Lotze MT, Meyer zum Buschenfelde KH, Knuth A. Recognition of human renal cell carcinoma and melanoma by HLA-A2-restricted cytotoxic T lymphocytes is mediated by shared peptide epitopes and up-regulated by interferon-gamma. *Scand J Immunol* 1996; 44: 285-92.
18. Mautner J, Jaffee EM, Pardoll DM. Tumor-specific CD4+ T cells from a patient with renal cell carcinoma recognize diverse shared antigens. *Int J Cancer* 2005; 115: 752-9.
19. Sahin U, Tureci O, Schmitt H, Cochlovius B, Johannes T, Schmits R, Stenner F, Luo G, Schoberl I, Pfreundschuh M. Human neoplasms elicit multiple specific immune responses in the autologous host. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 11810-3.
20. Scanlan MJ, Gordan JD, Williamson B, Stockert E, Bander NH, Jongeneel V, Gure AO, Jager D, Jager E, Knuth A, Chen YT, Old LJ. Antigens recognized by autologous antibody in patients with renal-cell carcinoma. *Int J Cancer* 1999; 83: 456-64.
21. Klade CS, Voss T, Krystek E, Ahorn H, Zatloukal K, Pummer K, Adolf GR. Identification of tumor antigens in renal cell carcinoma by serological proteome analysis. *Proteomics* 2001; 1: 890-8.
22. Devitt G, Meyer C, Wiedemann N, Eichmuller S, Kopp-Schneider A, Haferkamp A, Hautmann R, Zoller M. Serological analysis of human renal cell carcinoma. *Int J Cancer* 2006; 118: 2210-9.
23. Unwin RD, Harnden P, Pappin D, Rahman D, Whelan P, Craven RA, Selby PJ, Banks RE. Serological and proteomic evaluation of antibody responses in the identification of tumor antigens in renal cell carcinoma. *Proteomics* 2003; 3: 45-55.
24. Gouttefangeas C, Stenzl A, Stevanovic S, Rammensee HG. Immunotherapy of renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56: 117-28.
25. Parton M, Gore M, Eisen T. Role of cytokine therapy in 2006 and beyond for metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5584-92.
26. Yang JC, Childs R. Immunotherapy for renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5576-83.
27. Chow LQ, Eckhardt SG. Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 884-96.
28. Motzer RJ, Bukowski RM. Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5601-8.
29. Iliopoulos O. Molecular biology of renal cell cancer and the identification of therapeutic targets. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5593-600.
30. Peters LC, Brandhorst JS, Hanna MG Jr. Preparation of immunotherapeutic autologous tumor cell vaccines from solid tumors. *Cancer Res* 1979; 39: 1353-60.
31. Scharfe T, Muller S, Riedmiller H, Jacobi GH, Hohenfellner R. Immunotherapy of metastasizing renal cell carcinoma. Results of a multicentered trial. *Urol Int* 1989; 44: 1-4.
32. Repmann R, Goldschmidt AJ, Richter A. Adjuvant therapy of renal cell carcinoma patients with an autologous tumor cell lysate vaccine: a 5-year follow-up analysis. *Anticancer Res* 2003; 23: 969-74.
33. Jocham D, Richter A, Hoffmann L, et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 594-9.
34. Galligioni E, Quaia M, Merlo A, Carbone A, Spada A, Favaro D, Santarosa M, Sacco C, Talamini R. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin: five-year results of a prospective randomized study. *Cancer* 1996; 77: 2560-6.
35. Pizza G, De Vinci C, Lo Conte G, et al. Allogeneic gene-modified tumour cells in metastatic kidney cancer. Report II. *Folia Biol* 2004; 50: 175-83.
36. Zhou X, Jun DY, Thomas AM, et al. Diverse CD8+ T-cell responses to renal cell carcinoma antigens in patients treated with an autologous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene-transduced renal tumor cell vaccine. *Cancer Res* 2005; 65: 1079-88.
37. Tani K, Azuma M, Nakazaki Y, et al. Phase I study of autologous tumor vaccines transduced with the GM-CSF gene in four patients with stage IV renal cell cancer in Japan: clinical and immunological findings. *Mol Ther* 2004; 10: 799-816.
38. Dillman RO, Wiemann M, Nayak SK, DeLeon C, Hood K, DePriest C. Interferon-gamma or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administered as adjuvants with a vaccine of irradiated autologous tumor cells from short-term cell line cultures: a randomized phase 2 trial of the cancer biotherapy research group. *J Immunother* 2003; 26: 367-73.
39. Udono H, Srivastava PK. Heat shock protein 70-associated peptides elicit specific cancer immunity. *J Exp Med* 1993; 178: 1391-6.
40. Tamura Y, Peng P, Liu K, Daou M, Srivastava PK. Immunotherapy of tumors with autologous tumor-derived heat shock protein preparations. *Science* 1997; 278: 117-20.
41. Basu S, Binder RJ, Ramalingam T, Srivastava PK. CD91 is a common receptor for heat shock proteins gp96, hsp90, hsp70, and calreticulin. *Immunity* 2001; 14: 303-13.
42. Binder RJ, Han DK, Srivastava PK. CD91: a receptor for heat shock protein gp96. *Nat Immunol* 2000; 1: 151-5.
43. Janetzki S, Palla D, Rosenhauer V, Lochs H, Lewis JJ, Srivastava PK. Immunization of cancer patients with autologous cancer-derived heat shock protein gp96 preparations: a pilot study. *Int J Cancer* 2000; 88: 232-8.
44. Mazzaferro V, Coppa J, Carrabba MG, et al. Vaccination with autologous tumor-derived heat-shock protein gp96 after liver resection for metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 3235-45.
45. Aalamian M, Fuchs E, Gupta R, Levey DL. Autologous renal cell cancer vaccines using heat shock protein-peptide complexes. *Urol Oncol* 2006; 24: 425-33.
46. Avigan D. Dendritic cells: development, function and potential use for cancer immunotherapy. *Blood Rev* 1999; 13: 51-64.
47. Steinman RM. The dendritic cell system and its role in immunogenicity. *Annu Rev Immunol* 1991; 9: 271-96.
48. Banchereau J, Briere F, Caux C, et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 767-811.
49. Young JW, Koulova L, Soergel SA, Clark EA, Steinman RM, Dupont B. The B7/BB1 antigen provides one of several costimulatory signals for the activation of CD4+ T lymphocytes by human blood dendritic cells in vitro. *J Clin Invest* 1992; 90: 229-37.
50. Young JW, Steinman RM. The hematopoietic development of dendritic cells: a distinct pathway for myeloid differentiation. *Stem Cells* 1996; 14: 376-87.
51. Austyn JM. New insights into the mobilization and phagocytic activity of dendritic cells. *J Exp Med* 1996; 183: 1287-92.
52. Sozzani S, Allavena P, D'Amico G, et al. Differential regulation of chemokine receptors during dendritic cell maturation: a model for their trafficking properties. *J Immunol* 1998; 161: 1083-6.
53. Huang AY, Golumbek P, Ahmadzadeh M, Jaffee E, Pardoll D, Levitsky H. Role of bone marrow-derived cells in presenting MHC class I-restricted tumor antigens. *Science* 1994; 264: 961-5.
54. Albert ML, Sauter B, Bhardwaj N. Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class I-restricted CTLs. *Nature* 1998; 392: 86-9.

55. Szabolcs P, Moore MA, Young JW. Expansion of immunostimulatory dendritic cells among the myeloid progeny of human CD34+ bone marrow precursors cultured with c-kit ligand, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and TNF-alpha. *J Immunol* 1995; 154: 5851-61.
56. Szabolcs P, Avigan D, Gezelter S, et al. Dendritic cells and macrophages can mature independently from a human bone marrow-derived, post-colony-forming unit intermediate. *Blood* 1996; 87: 4520-30.
57. Romani N, Gruner S, Brang D, et al. Proliferating dendritic cell progenitors in human blood. *J Exp Med* 1994; 180: 83-93.
58. Mayordomo JI, Zorina T, Storkus WJ, et al. Bone marrow-derived dendritic cells pulsed with synthetic tumour peptides elicit protective and therapeutic antitumour immunity. *Nat Med* 1995; 1: 1297-302.
59. Paglia P, Chiodoni C, Rodolfo M, Colombo MP. Murine dendritic cells loaded in vitro with soluble protein prime cytotoxic T lymphocytes against tumor antigen in vivo. *J Exp Med* 1996; 183: 317-22.
60. Celluzzi CM, Faló LD. Epidermal dendritic cells induce potent antigen-specific CTL-mediated immunity. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 716-20.
61. Boczkowski D, Nair SK, Snyder D, Gilboa E. Dendritic cells pulsed with RNA are potent antigen-presenting cells in vitro and in vivo. *J Exp Med* 1996; 184: 465-72.
62. Nair SK, Boczkowski D, Morse M, Cumming RI, Lyerly HK, Gilboa E. Induction of primary carcinoembryonic antigen (CEA)-specific cytotoxic T lymphocytes in vitro using human dendritic cells transfected with RNA. *Nat Biotechnol* 1998; 16: 364-9.
63. Reeves ME, Royal RE, Lam JS, Rosenberg SA, Hwu P. Retroviral transduction of human dendritic cells with a tumor-associated antigen gene. *Cancer Res* 1996; 56: 5672-7.
64. Song W, Kong HL, Carpenter H, et al. Dendritic cells genetically modified with an adenovirus vector encoding the cDNA for a model antigen induce protective and therapeutic antitumor immunity. *J Exp Med* 1997; 186: 1247-56.
65. Holtl L, Rieser C, Papesch C, et al. Cellular and humoral immune responses in patients with metastatic renal cell carcinoma after vaccination with antigen pulsed dendritic cells. *J Urol* 1999; 161: 777-82.
66. Marten A, Flieger D, Renoth S, et al. Therapeutic vaccination against metastatic renal cell carcinoma by autologous dendritic cells: preclinical results and outcome of a first clinical phase I/II trial. *Cancer Immunol Immunother* 2002; 51: 637-44.
67. Holtl L, Zelle-Rieser C, Gander H, et al. Immunotherapy of metastatic renal cell carcinoma with tumor lysate-pulsed autologous dendritic cells. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3369-76.
68. Su Z, Dannull J, Heiser A, et al. Immunological and clinical responses in metastatic renal cancer patients vaccinated with tumor RNA-transfected dendritic cells. *Cancer Res* 2003; 63: 2127-33.
69. Gitlitz BJ, Beldegrun AS, Zisman A, et al. A pilot trial of tumor lysate-loaded dendritic cells for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Immunother* 2003; 26: 412-9.
70. Oosterwijk-Wakka JC, Tiemessen DM, Bleumer I, et al. Vaccination of patients with metastatic renal cell carcinoma with autologous dendritic cells pulsed with autologous tumor antigens in combination with interleukin-2: a phase 1 study. *J Immunother* 2002; 25: 500-8.
71. Holtl L, Ramoner R, Zelle-Rieser C, et al. Allogeneic dendritic cell vaccination against metastatic renal cell carcinoma with or without cyclophosphamide. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54: 663-70.
72. Pandha HS, John RJ, Hutchinson J, James N, Whelan M, Corbishley C, Dalglish AG. Dendritic cell immunotherapy for urological cancers using cryopreserved allogeneic tumour lysate-pulsed cells: a phase I/II study. *BJU Int* 2004; 94: 412-8.
73. Avigan D, Vasir B, Gong J, et al. Fusion cell vaccination of patients with metastatic breast and renal cancer induces immunological and clinical responses. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4699-708.
74. Marten A, Renoth S, Heinicke T, et al. Allogeneic dendritic cells fused with tumor cells: preclinical results and outcome of a clinical phase I/II trial in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Hum Gene Ther* 2003; 14: 483-94.
75. Oosterwijk-Wakka JC, Tiemessen DM, Bleumer I, et al. Vaccination of patients with metastatic renal cell carcinoma with autologous dendritic cells pulsed with autologous tumor antigens in combination with interleukin-2: a phase 1 study. *J Immunother* 2002; 25: 500-8.
76. Su Z, Dannull J, Heiser A, et al. Immunological and clinical responses in metastatic renal cancer patients vaccinated with tumor RNA-transfected dendritic cells. *Cancer Res* 2003; 63: 2127-33.
77. Arroyo JC, Gabilondo F, Llorente L, Meraz-Rios MA, Sanchez-Torres C. Immune response induced in vitro by CD16- and CD16+ monocyte-derived dendritic cells in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with dendritic cell vaccines. *J Clin Immunol* 2004; 24: 86-96.
78. Bleumer I, Tiemessen DM, Oosterwijk-Wakka JC, Voller MC, De Weijer K, Mulders PF, Oosterwijk E. Preliminary analysis of patients with progressive renal cell carcinoma vaccinated with CA9-peptide-pulsed mature dendritic cells. *J Immunother* 2007; 30: 116-22.
79. Uemura H, Fujimoto K, Tanaka M, Yoshikawa M, Hirao Y, Uejima S, Yoshikawa K, Itoh K. A phase I trial of vaccination of CA9-derived peptides for HLA-A24-positive patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1768-75.
80. Wierecky J, Muller MR, Wirths S, et al. Immunologic and clinical responses after vaccinations with peptide-pulsed dendritic cells in metastatic renal cancer patients. *Cancer Res* 2006; 66: 5910-8.
81. Wierecky J, Mueller M, Brossart P. Dendritic cell-based cancer immunotherapy targeting MUC-1. *Cancer Immunol Immunother* 2006; 55: 63-7.
82. Loveland BE, Zhao A, White S, et al. Mannan-MUC1-pulsed dendritic cell immunotherapy: a phase I trial in patients with adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 869-77.

Adres do korespondencji

dr med. **Dariusz W. Kowalczyk**
Zakład Immunologii Nowotworów
Wielkopolskie Centrum Onkologii
ul. Garbary 15
61-866 Poznań
tel. +48 61 885 06 67, +48 61 885 06 65
faks +48 61 852 85 02
e-mail: dariusz.w.kowalczyk@wco.pl