

Nobeli füsioloogia ja meditsiini auhinna laureaadid 2018. aastal

Raivo Uibo – Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditsiini instituut, Eesti Teaduste Akadeemia

Käesoleva aasta 1. oktoobril teatati füsioloogia ja meditsiini auhinna andmisest James P. Allisonile ja Tasuku Honjole tööde eest, mis võimaldavad vähi ravimist negatiivse toimega immuunregulatsiooni pidurdamise kaudu (1). Põhimõtteliselt uus käsitlus vähiravis seisneb selles, et erinevalt varem laialt levinud immuunravi meetoditest, kus on püütud stimuleerida immuunrakke neid aktiveerides, surutakse Nobeli preemiaga pärjatud töödes hoopiski maha immuunrakkude molekulide aktiivsus, millel on immuunreaktsioonides pidurdav toime. Need T-lümfotsüütide pinnamolekulid, mille uuringute eest preemia anti, on CTLA-4 (tsütotoksilise T-lümfotsüüdi antigeen 4) ja PD-1 (programmeeritud rakusurma proteiin 1). Nii neid kui ka mitmeid teisi immuunreaktsioonide pidurdamises olulisi molekule nimetatakse ka immuunvastuse kontrollpunkti inhibiitoriteks. Koos aktiivatsioonisignaale edastavate molekulidega on neil oluline roll immuunsüsteemi tasakaalustatud talitluse tagamisel.

See täiesti uus vähiravi põhimõte, mida hakati rakendama nii nende kui ka teiste sellise toimega T-rakkude pinnamolekulide mõjutamise kaudu, erineb sellest immuunravist, mida vähihaigetel oli seni vahelduva eduga kasutatud. Erinevalt uuest põhimõttest olid senised ravimeetodid suunatud just immuunsüsteemi eri ahelate stimuleerimisele kas siis spetsiifiliste (vähiantigeenid) või mittespetsiifiliste (tsütokiinide jt) aktivaatorite kaudu. Palju on olnud kasutusel ka ravimeetodeid, mis tuginesid immuunsüsteemi stimuleerimisele mikroorganismide abil (näiteks *Bacillus Calmette-Guérin*). Kõigi nende ravivõtete toime oli aga piiratud ja real juhtudel olid neil ka tõsised kõrvalnähud.

Oluline läbimurre ravis toimus alles siis, kui hakati aru saama, et vähi tõhus immuunravi on võimalik vaid siis, kui saab kontrollida T-lümfotsüütide aktivatsiooni

kontrollpunktide molekule ehk molekule, mis pidurdavad T-lümfotsüütide aktiivsust. Selle teadmise edasisel uurimisel oli oluline osa just James P. Allisoni ja Tasuku Honjo töödel, kuid arusaadavalt oli siin oluline panus ka teistel immunoloogidel.

James P. Allison on pärit Texasest, kus ta sündis 7. augustil 1948. Ta lõpetas seal ülikooli biokeemikuna 1969. aastal ning sai samas ka 1973. aastal doktorikraadi. Peale immunoloogia järeldoktoriõpet La Jolla Scripps Clinic and Research Foundation'i laboris töötas ta Ameerika Ühendriikide mitmes keskses. 2012. asus ta tööle Texase ülikooli Andersoni vähikeskusesse, kus töötab professorina praeguseni.

Immuunsüsteemi talitluse vastu hakkas J. Allison huvi tundma juba varases ülikoolieas. See huvi arenes paralleelselt tema eksperimentidega, mis olid suunatud organismi vähivastaste kaitsereaktsioonide selgitamisele. Samas oli tema töödel märkimisväärne tähendus T-lümfotsüütide signaal-molekulide uurimisel, ta avaldas CTLA-4 funktsiooni kohta suunda rajava artikli ajakirjas *Science* (2). Olulise tõuke CTLA-4 edasisteks uuringuteks andsid tema poolt laboris korraldatud loomeksperimentid, kus Allison avastas, et CTLA-4-ga reageeriva monokloonse antikeha manustamine hiirtele blokeeris kasvaja arengu, seejuures osas eksperimentides kasvaja nekrotiseerus ja hävis täielikult. Enamgi veel, CTLA-4 pidurdamine kaitses ka uute kasvajat tekke eest. Vastav tehnoloogia patenteeriti ning Allison hakkas otsima koostöövõimalusi biotehnoloogia ettevõtetele. Nii hakati 2001. aastal koostöös California ülikooli klinitsistidega läbi viima vastavate monokloonsete antikehadega I faasi kliinilisi uuringuid eesnäärmevähi ja melanoomiga haigetel. Et just melanoomiga haigetel oli nende antikehadega ravimisel hea ravitoime, järgnesid neil II faasi uuringud, nüüd juba koostöös Ameerika Ühendriikide riikliku



Raivo Uibo

vähiinstituudiga. Tööde tulemused näitasid veenvalt, et väljatöötatud monokloonne CTLA-4 vastane antikeha, mille nimeks sai ipilimumab (Yervoy), on sobiv melanoomi raviks ja nii registreeriti see preparaat 2011. aastal nii Ameerika Ühendriikides kui ka Euroopas. See oli väga oluline läbimurre melanoomi ravis (1).

Tasuku Honjo on sündinud 27. jaanuaril 1942 Kyotos. Kyoto ülikoolis sai ta 1966. aastal ka arstikutse ja 1975. aastal doktori kraadi meditsiinilises keemias. Neil ja järgnevatel aastatel oli ta ka teadustööl Ameerika Ühendriikides (*National Institute of Child Health and Human Development, NIH Fogarty Scholar in Residence*). Pärast mitmeid professori ametikohti Jaapani eri ülikoolides asus ta 2005. aastal professorina tööle Kyoto ülikooli arstiteaduskonna immunoloogia ja genoomika osakonda.

T. Honjo varasemad immunoloogiatööd olid tihedalt seotud immunoglobuliinide geenide rekombinatsiooni uuringutega. Selles valdkonnas on tal muu hulgas oluline panus ka näiteks aktivatsioonist indutseeritud tsütidiin deaminaasi (AID) iseloomustamises (3). 1992. aastal identifitseeris T. Honjo koos kaastöölistega aga PD-1 (4). PD-1 ja PD-L1 (PD-1 ligandi) uuringud immuunrakkude funktsiooni pidurdamisel ja rakendamisel kasvaja raviks on olnudki tema tööde keskmes. Just panuse eest PD-1 uuringutesse ja eriti PD-1 pidurdamise kasutamise võimalustest vähiravis tõi T. Honjole tänavuse Nobeli auhinna.

Tõepoolest, J. Allisoni ja T. Honjo tööd panid aluse põhimõtteliselt uue immuunravi kasutuselevõtule. Praeguseks rakendatakse nende töö tulemusi juba väga erineva paikmega ja kuluga vähkkasvajate korral. Nende uute ravimite toimes arvestatakse eeskätt immuunsüsteemis toimuvat, ravimite valikus on väiksem tähendus nii kasvaja histoloogilisel tüübil kui ka spetsiifilistel mutatsioonidel (5). Vastavate preparaatide hulk ja kasutusnäidustused suurenevad pidevalt. Lisaks juba mainitud ipilimumabile ja teisele CTLA-4 antikehale tremelimumabile on PD-1-ga reageerivate preparaatidena

kasutusel nivolumab ja pembrolizumab. Ravimpreparaatide hulka on jõudnud ka durvalumab, atezolizumab ja avelumb, mis kõik on PD-L1 (PD-1 aktiveeriva molekuli) vastased antikehad. Mitmed samasuguse toimega ravimid on veel kliiniliste katsetuste algfaasis.

Laienenud on aga ka immuunaktivatsiooni kontrollpunkti molekulide hulk, mis sel eesmärgil on praegu uurimisel, näiteks LAG-3 (*Lymphocyte-activation gene 3*), TIM-3 (*T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3*) ja paljud teised. Seejuures ei piirduta vaid T-lümfotsüütide uuringutega, vaid analüüsitakse võimalusi teiste immuunsüsteemi rakkude, näiteks NK-rakkude aktiveerimiseks vastavate aktivatsiooni kontrollpunktide mõjutamise kaudu. Nii nende ravimite omavaheline kombineerimine kui ka kombineerimine teiste vähiravi meetoditega on loonud head eeldused enamiku vähkkasvajate tõhusaks raviks (6). See võimaldab loodetavasti vähendada praegu kasutusel olevate ravimite kõrvaltoimeid, mille hulgas on erilise tähelepanu all autoimmuunhaiguste teke. On ka tõenäoline, et kõnesolevate ravimite kasutamine mitmete nakkushaiguste puhul, kus eesmärk on aktiveerida nn väsinud T-lümfotsüüte, osutub oluliseks ravivõtteks. Teigleri ja kaasautorite hiljutine uuring annab põhjust olla selles suhtes optimistlik (7).

KIRJANDUS

1. The Nobel Assembly at the Karolinska Institutet. Press release 2018-10-01.
2. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996;271:1734–6.
3. Muramatsu M, Sankaranand VS, Anant S, Sugai M, Kinoshita K, Davidson NO, Honjo T. Specific expression of activation-induced cytidine deaminase (AID), a novel member of the RNA-editing deaminase family in germinal center B cells. *J Biol Chem* 1999;274:18470–6.
4. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992;11:3887–95.
5. Hoos A. Development of immuno-oncology drugs – from CTLA4 to PD1 to the next generations. *Nature Rev. Drug Discovery* 2016;15:235–46.
6. Mayes PA, Hance KW, Hoos A. The promise and challenges of immune agonist antibody development in cancer. *Nature Rev. Drug Discovery* 2018;17:509–27.
7. Teigler JE, Zeliionskyy G, Eller MA, et al. Differential inhibitory receptor expression on T cells delineates functional capacities in chronic viral infection. *J Virol* 2017;91:e01263-17.