

## **Aktivna imunoterapija malignih tumora: pregled terapijskih vakcina**

**Brankica Filipić\*, Zorica Stojić-Vukanić**

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za mikrobiologiju i imunologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

\*Autor za korespondenciju: Brankica Filipić, e-mail: brankica.filipic@pharmacy.bg.ac.rs

---

### **Kratak sadržaj**

Maligni tumor (rak, karcinom) je jedan od vodećih uzroka obolevanja i smrtnosti pa se veliki naponi ulažu u razvoj novih terapijskih pristupa. Savremena imunoterapija malignih tumora obuhvata primenu antitumorskih antitela i autologih T ćelija koje uništavaju ćelije tumora (pasivna imunoterapija) i pojačanje slabog antitumorskog imunskog odgovora domaćina (aktivna imunoterapija) vakcinacijom i primenom antitela koja blokiraju inhibitorne receptore (kontrolne tačke) T limfocita. Vakcinacija pacijenata obolelih od tumora njihovim sopstvenim tumorskim ćelijama, antigenima tih ćelija ili dendritskim ćelijama koje su inkubirane sa tumorskim antigenima stimuliše imunski sistem pacijenta da prepozna tumorske antigene i eliminiše maligne ćelije. Međutim, razvoj terapijskih tumorskih vakcina suočen je sa brojnim izazovima vezanim za njihov dizajn, u smislu optimalne kombinacije antigena, adjuvansa i nosača, kao i za način primene. Pored toga, savremena aktivna imunoterapija treba da prevaziđe nisku imunogenost tumora i imunosupresivne mehanizme mikrosredine tumora kod pacijenata sa klinički ispoljenom bolesti. U ovom radu prikazani su rezultati novijih kliničkih studija u kojima su ispitivane različite terapijske vakcine za karcinom i diskutovano je o njihovoj mogućoj primeni u kliničkoj praksi, kako samih, tako i u kombinaciji sa drugim imunoterapijama.

**Ključne reči:** maligni tumori, aktivna imunoterapija, tumorske vakcine

---

## 1. Uvod

Maligni tumor (rak, karcinom) je jedan od vodećih zdravstvenih problema u celom svetu i jedan od glavnih uzroka obolevanja i smrtnosti kako dece tako i odraslih osoba (1). Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije u 2018. godini 9,6 miliona ljudi je umrlo od posledica malignih tumora ([www.who.int](http://www.who.int)). Smatra se da je visoka stopa smrtnosti pacijenata sa malignim tumorima posledica poremećene regulacije proliferacije malignih ćelija, njihove otpornosti na programiranu ćelijsku smrt i sposobnosti da oštećuju zdravo tkivo, bilo na mestu nastanka, ili u udaljenim organima nakon metastaziranja (2). Takođe, na osnovu novih i upotpunjenih saznanja o mehanizmima imunskog odgovora na tumore sa jedne strane i terapijskog uspeha imunoterapije tumora sa druge strane, postalo je jasno da je jedna od najvažnijih osobina malignih ćelija njihova sposobnost da izbegnu uništenje posredovano imunskim mehanizmima domaćina (3, 4). Naime, sposobnost malignih ćelija da uspore ili zaustave reakcije imunskih ćelija omogućava im da se razvijaju, rastu, metastaziraju i na kraju, u nekim slučajevima, dovedu i do smrtnog ishoda (3).

Pre više od jednog veka, uočeno je prisustvo infiltrata mononuklearnih ćelija oko i unutar tumorskih lezija (5, 6). Kasnije, 50-tih godina dvadesetog veka Burnet je postavio hipotezu da neoantigeni tumora indukuju imunsku reakciju protiv tumora i uveo u imunologiju teoriju imunskog nadzora (7, 8, 9). U osnovi ove teorije je pretpostavka da je fiziološka uloga stečenog imunskog sistema da spreči preterani rast maligno-transformisanih ćelija i da ih uništi pre nego postanu štetni tumori (8, 9, 10, 11). Iako je bilo dokaza i za i protiv ove teorije, ona je nesumnjivo imala veliki uticaj na dalji tok istraživanja vezanih za imunologiju tumora i posebno na ispitivanja celularnih i molekularnih mehanizama koji učestvuju u antitumorskom imunskom odgovoru (12).

### 1.1. Imunski odgovor protiv tumora

Glavni imunski mehanizam za uklanjanje tumora je ubijanje malignih ćelija CD8+ citotoksičnim T limfocitima (engl. cytotoxic T lymphocytes, CTL) (13). Pored toga, pokazano je da se i druge ćelije stečenog [CD4+ pomoćnički T (Th) limfociti i B limfociti] i urođenog (makrofagi i urođenoubilačke ćelije) imunskog odgovora aktiviraju kod ljudi koji su oboleli od malignih tumora, međutim zaštitna uloga tih efektorskih mehanizama još uvek nije jasno utvrđena (14, 15, 16). Da bi se pokrenuo efikasan CTL odgovor potrebno je da dendrićna ćelija (DĆ) preuzme tumorsku ćeliju ili tumorski antigen, preradi ih i prikaže na svojoj površini u kompleksu sa molekulama glavnog kompleksa tkivne podudarnosti (engl. major histocompatibility complex, MHC) I klase. DĆ sazreva i migrira u regionalne limfne čvorove gde prikazuje tumorske antigene naivnim CD8+ T-ćelijama. Pored toga, DĆ ispoljavaju kostimulatorne molekule koji zajedno sa aktiviranim CD4+ T limfocitima obezbeđuju signale neophodne za diferencijaciju naivnih CD8+ T ćelija u tumor specifične CTL (13). Efektorski CTL

napuštaju limfni čvor i odlaze u tkiva gde prepoznaju tumorski antigen i ubijaju maligne ćelije koje ga ekspimiraju (13, 17).

Paradoksalno, imunski sistem može i da podstiče rast tumora. Naime, odavno je primećeno da hronična inflamacija može da bude jedan od faktora za razvoj tumora u različitim tkivima, naročito onim koja su „pogođena” hroničnim inflamatornim bolestima (18, 19). Sa druge strane, sami tumori formiraju antiinflamatornu mikrosredinu koja inhibiše antitumorski imunski odgovor i stimuliše rast tumora. Naime, tumorska mikrosredina stimuliše razvoj DC koje indukuju nastanak regulatornih T ćelija ili antiinflamatornih Th2 ćelija (20, 21, 22). Ove T ćelije suprimišu antitumorski imunski odgovor i indukuju nastanak i nakupljanje antiinflamatornih makrofaga i supresorskih ćelija mijelodnog porekla koje mogu da blokiraju efektorske funkcije antitumorskih CTL i Th1 ćelija i/ili da sekretuju faktore neophodne za rast tumorskih ćelija i krvnih sudova tumora (20, 21, 22).

## **1.2. Kako tumori izbegavaju imunski odgovor**

Kao što je prethodno navedeno, sposobnost tumora da izbegnu imunski odgovor domaćina je jedno od glavnih bioloških obeležja tumorskih ćelija. Glavni cilj naučnika koji se bave imunologijom tumora je da rasvetle te mehanizme sa ciljem da se razviju terapije koje će onemogućiti tumorima da izbegnu imunski odgovor i koje će povećati imunogenost tumora, kao i antitumorski imunski odgovor domaćina (21). Generalno, tumori koriste dve glavne strategije da izbegnu imunski odgovor: aktivno inhibišu antitumorski imunski odgovor ili izbegavaju prepoznavanje od strane CTL (21). Prva strategija podrazumeva da tumori angažovanjem inhibitornih receptora (tzv. kontrolne tačke imunskog odgovora) na T limfocitima, kao što su antigen 4 koji je udružen sa citotoksičnim T limfocitima (engl. cytotoxic T lymphocytes-associated protein 4, CTLA-4) i protein 1 programirane ćelijske smrti (engl. programmed cell death protein 1, PD-1), inhibišu njihovu aktivaciju (21). Tako, na primer, mnogi tumori ispoljavaju ligand za PD-1 (PD-L1) i uspešno mogu da inhibišu aktivaciju CTL specifičnih za tumor. Takođe, kontinuirano prisustvo tumora uzrokuje ponavljajuću stimulaciju CTL specifičnih za tumor što za posledicu ima njihovo iscrpljivanje koje se karakteriše ispoljavanjem visokih nivoa CTLA-4 i PD-1 molekula i nemogućnošću da odgovore na aktivaciju (3, 21, 22). Takođe, neki tumori sekretuju imunosupresivne citokine, na primer faktor transformacije rasta  $\beta$  (engl. transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ), koji inhibišu proliferaciju i efektorske funkcije T limfocita i makrofaga (21, 23). Konačno, već opisana imunosupresivna mikrosredina koju stvaraju tumori značajno doprinosi inhibiciji aktivacije T ćelija.

Kada je u pitanju druga strategija, tumori izbegavaju imunski odgovor tako što prestaju da ispoljavaju specifične tumorske antigene i/ili snižavaju/prestaju da

ekspimiraju MHC molekule I klase na svojoj površini tako da više ne prikazuju tumorske antigene i CTL ne mogu da ih prepoznaju (21, 24).

## **2. Imunoterapija malignih tumora**

Razlog zbog kojeg sve više raste interesovanje za imunoterapiju malignih tumora je činjenica da lekovi koji deluju na ćelije koje se intenzivno dele ili blokiraju ćelijsku deobu, imaju brojne neželjene efekte na zdrave, proliferišuće ćelije. Usled toga, terapija malignih tumora uzrokuje značajan morbiditet i mortalitet. Sa druge strane, imunski odgovor protiv tumora je specifičan za tumorske antigene, što znači da neće oštetiti većinu normalnih ćelija, zbog čega imunoterapija ima veliki potencijal da postane najspecifičiji pristup u terapiji tumora (25, 26). Takođe, jedan od važnih razloga za dalja istraživanja i napredak na polju imunoterapije tumora je činjenica da citotoksični lekovi u većini slučajeva ne ostvaruju dugotrajne povoljne efekte u lečenju većine karcinoma koji su metastazirali (4). Suprotno, glavna osobina stečenog imunskog odgovora je memorija i sistemsko delovanje pa se smatra da bi antitumorski imunski odgovor, jednom kada se uspostavi, mogao da traje duže vreme i da bude efikasan u celom organizmu (4).

Savremena imunoterapija malignih tumora obuhvata primenu antitumorskih monoklonskih antitela i autologih T ćelija koje prepoznaju tumorske antigene i uništavaju tumorske ćelije, kao i pojačanje slabog antitumorskog imunskog odgovora domaćina vakcinacijom tumorskim antigenima i primenom antitela koja blokiraju kontrolne tačke (4).

### **2.1. Vakcinacija tumorskim antigenima**

Stimulisanje aktivne imunosti protiv tumora moguće je vakcinacijom pacijenata obolelih od tumora njihovim sopstvenim tumorskim ćelijama, antigenima tih ćelija ili DC koje su inkubirane/stimulisane tumorskim antigenima. Vakcine mogu da sadrže nedefinisane tumorske antigene, ili pak tačno definisani tumorski antigen ili grupu antigena. Imajući ovo u vidu, od izuzetnog je značaja definisati tumorske antigene, što je za mnoge tumore i urađeno, jer će se time omogućiti stvaranje i upotreba tih antigena za vakcinaciju pacijenata protiv njihovih sopstvenih tumora (27).

Da bi se povećala imunogenost tumorskih antigena i indukovao zadovoljavajući imunski odgovor, tumorski antigeni se kombinuju sa adjuvansima. Dodatak adjuvansa nekim vakcinama može posledično dovesti do smanjenja količine antigena i/ili broja imunizacija potrebnih da se postigne željeni imunski odgovor (28). Kod vakcina koje se koriste u prevenciji infektivnih bolesti kod ljudi, najčešće korišćeni adjuvansi su soli aluminijuma koje su efikasne u indukciji nastanka antitela, tj. stimulišu humoralni imunitet koji zavisi od Th2 ćelija, dok retko indukuju nastanak Th1 ćelija, koje zajedno sa CTL učestvuju u antitumorskom imunskom odgovoru (29). Glavni cilj u razvoju

terapijskih vakcina protiv tumora jeste da indukuju aktivaciju, ekspanziju i održavanje CTL specifičnih za tumorski antigen. Takođe, formulacije adjuvansa koje u kombinaciji sa tumorskim antigenom indukuju snažan Th1 odgovor, su od centralnog značaja za razvoj efikasnih terapijskih vakcina protiv karcinoma (30, 31).

Dve glavne klase adjuvanasa su nosači i imunostimulatori. Nosači su komponente koje prikazuju antigene vakcine imunskom sistemu na optimalan način uz kontrolisano oslobađanje (različite mineralne soli, emulzije, lipozomi, virozomi, mineralna ulja). Imunostimulatori direktno stimulišu komponente imunskog sistema i pojačavaju odgovor na antigene. Adjuvanasi ovog tipa obuhvataju agoniste receptora sličnih Tollu (engl. Toll-like receptors, TLR) kao što je monofosforil lipid A, zatim citokine kao što su faktor koji stimuliše nastanak kolonija granulocita i makrofaga (engl. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) i interleukin-12, bakterijske egzotoksine i drugo (31, 32).

## **2.2. Tumorske vakcine**

### **2.2.1. Karcinom prostate**

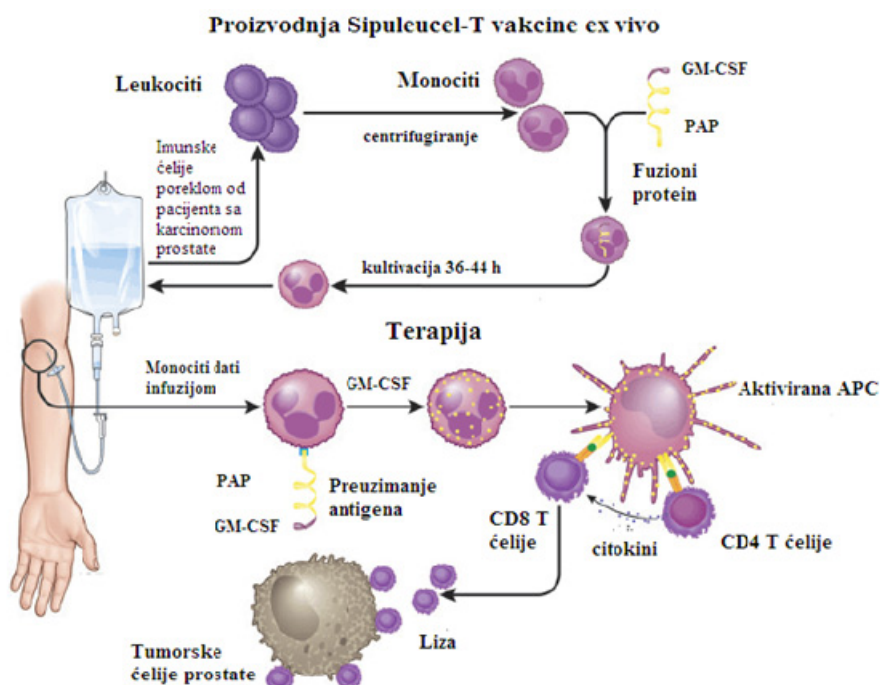
Karcinom prostate je, posle karcinoma pluća, jedan od glavnih uzročnika smrtnosti izazvanih karcinomom. Najčešći je karcinom kod muškaraca, sa preko 160.000 dijagnostifikovanih obolelih i oko 26.000 umrlih u 2017. godini u Sjedinjenim Američkim Državama (33).

Prisustvo nekoliko specifičnih tumorskih antigena, poput specifičnog antigena prostate (engl. prostate-specific antigen, PSA), kisele fosfataze prostate (engl. prostatic acid phosphatase, PAP) i prostata-specifičnog membranskog antigena (engl. prostate-specific membrane antigen, PSMA), čini karcinom prostate pogodnim za ispitivanja primene imunoterapije (34).

U aprilu 2010. godine odobrena je prva terapijska vakcina za karcinom, *Sipuleucel-T* (Provenge), od strane Američke agencije za hranu i lekove (engl. Food and Drug Administration, FDA), koja je namenjena za terapiju karcinoma prostate i do danas je ostala jedina odobrena vakcina za terapiju ovog tipa karcinoma (35). Sipuleucel-T je vakcina koja sadrži DĆ i koja omogućava personalizovan tretman pacijenta koji boluje od karcinoma prostate (36, 37).

Dobijanje ove vakcine i njena primena obuhvata tri glavna koraka. Prvo se iz periferne krvi pacijenta sa karcinomom prostate izdvoje ćelije, pre svega DĆ i monociti. Zatim se one inkubiraju (36/48h) sa rekombinantnim fuzionim proteinom koji čine PAP i GM-CSF. PAP je glikoproteinski enzim koji se sintetiše u epitelnim ćelijama prostate i njegova sinteza se značajno povećava sa razvojem karcinoma. Istraživanja su pokazala da PAP primenjen u formi fuzionog proteina indukuje PAP-specifičan humoralni i ćelijski imunitet, dok GM-CSF aktivira DĆ (36). Nakon inkubacije, aktivirane DĆ ( $5 \times 10^7$ ) se vraćaju nazad pacijentu (Slika 1). Postupak se ponavlja tri puta i navedeni

broj DC se pacijentu daje u vidu intravenske infuzije u razmacima od dve nedelje (38, 39).



**Slika 1.** Šematski prikaz dobijanja i primene Sipuleucel-T vakcine. (1) DC/monociti poreklom od pacijenta inkubiraju se *ex vivo* sa PAP i GM-CSF (fuzioni protein). (2) DC date pacijentu prikazuju PAP i aktiviraju anti-PAP CTL koji specifično prepoznaju tumorske ćelije prostate i ubijaju ih (40).

**Figure 1** The diagram illustrates the two steps involved in Sipuleucel-T vaccine production. (1) Patient's DC/monocytes were pulsed *ex vivo* with recombinant fusion protein made of PAP and GM-CSF. (2) Infused DC activate anti-PAP CTL that recognize target prostate tumor cells and kill them (40).

Bezbednost i efikasnost Sipuleucel-T vakcine ispitana je u dve identične randomizirane, placebo-kontrolisane studije (D9901 i D9902A). Pacijenti (ukupno 225) nasumično izabrani za D9901 ili D9902A studiju dobijali su Sipuleucel-T (n=147) ili placebo (n=78) u vidu tri intravenske infuzije u razmaku od dve nedelje. Kod pacijenata koji su primali Sipuleucel-T, za 21% je smanjen rizik od napretka bolesti, dok je za 33% smanjen rizik od smrti u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo. Prosečno preživljavanje pacijenata koji su primali Sipuleucel-T je bilo 4 meseca duže u poređenju

sa grupom koja je primala placebo. Nakon 36 meseci, 33% (Sipuleucel-T grupa) odnosno 15% (placebo grupa) pacijenata je preživelo (41).

**Prostvac-VF**, poznata još i pod nazivom PSA-TRICOM, je vakcina u trećoj fazi kliničkih studija, i jedna je od kandidata za primenu u terapiji karcinoma prostate. Prostvac-VF sadrži virusni vektor (rekombinantni pox virus) koji eksprimira PSA i tri kostimulativna molekula označena kao TRICOM: CD80 (aktivator T-limfocita), intercelularni adhezioni molekul 1 (ICAM-1), površinski adhezioni molekul koji ima značajnu ulogu u regulaciji migracije i aktivacije i DC i T ćelija i LFA-3 (pojačava aktivaciju T limfocita). Virusni vektor se primenjuje u kombinaciji sa GM-CSF (42).

Prostvac-VF ne zahteva složenu individualizovanu terapiju i proizvodnja ove vakcine je relativno jednostavna. II faza kliničkih studija, u kojoj su poređeni efekti ove vakcine u odnosu na efekte primene praznog vektora i placeba, pokazala je pozitivne rezultate (43). Međutim, iako III faza kliničkih studija kod pacijenata sa metastatskim oblikom karcinoma prostate nije pokazala značajan napredak u preživljavanju, postoje podaci da Prostvac-VF može imati bolju efikasnost u ranim fazama bolesti. Usled toga, u toku je II faza randomizirane studije u kojoj se Prostvac-VF primenjuje kod pacijenata sa lokalizovanim oblikom karcinoma prostate (44).

Takođe, u toku je i II faza kliničke studije u kojoj se ispituje efikasnost Prostvac-VF vakcine u kombinaciji sa blokatorima kontrolnih tačaka, ipilimumabom (anti-CTLA-4 antitelo) i nivolumabom (anti-PD-1 antitelo) (45).

**GVAX** vakcina za karcinom prostate predstavlja imunoterapiju baziranu na primeni celih tumorskih ćelija. Kod ovog pristupa, dve ćelijske linije karcinoma prostate, LNCaP (izvedena iz metastaza limfnih čvorova) i PC3 (izvedena iz metastaza kostiju), su genetički modifikovane tako da ekspimiraju i sekretuju imunostimulativni citokin GM-CSF. Iako je tokom ranih faza ispitivanja pokazana efikasnost i bezbednost ove vakcine kod pacijenata sa karcinomom prostate, dve studije u III fazi kliničkih ispitivanja obustavljene su usled odsustva terapijskog efekta (VITAL-1 studija) i povećane smrtnosti (VITAL-2 studija) (46, 47).

Na modelu kod miševa, pokazano je da je kombinacija GVAX vakcine sa CTLA-4 blokatorom efikasnija nego sam tretman GVAX, kao i da anti-CTLA-4 monoklonsko antitelo treba primeniti nakon vakcinacije, da bi se postigao aditivni imunski efekat (48).

### **2.2.2. Karcinom dojke**

Uprkos brojnim dostignućima u dijagnozi, prognozi i terapiji, karcinom dojke se i dalje smatra drugim uzročnikom smrtnosti kod žena širom sveta. Iako do danas ne postoji vakcina za karcinom dojke odobrena od strane FDA, brojne vakcine i različite strategije za imunoterapiju karcinoma dojke su predmet kliničkih istraživanja (49, 50).

Jedna vakcina za terapiju karcinoma dojke (*NeuVax*) je prošla III fazu kliničkih studija (50, 51), a nekoliko terapijskih vakcina se nalazi u različitim fazama razvoja. *NeuVax* se sastoji iz sintetisanog peptida E75, koji je deo ekstracelularnog domena receptora za humani epidermalni faktor rasta 2 (engl. human epidermal growth factor receptor 2, HER2), u kombinaciji sa GM-CSF, koji ima ulogu adjuvansa. Nakon primene vakcine, peptid E75 se prerađuje, vezuje za MHC molekule I klase i stimuliše aktivaciju i nastanak CTL, koji zatim prepoznaju i uništavaju ćelije karcinoma koje ekspimiraju HER2 molekul (51). Pored terapijske efikasnosti same vakcine, ispituje se i njena efikasnost u kombinaciji sa pasivnom imunoterapijom anti-HER2 monoklonskim antitelom (trastuzumab, Herceptin®) (52).

### 2.2.3. Karcinom pluća

*CIMAvax EGF* vakcina je terapijska anti-tumorska vakcina u potpunosti razvijena i odobrena na Kubi za primenu kod odraslih pacijenata koji boluju od karcinoma pluća (stadijum IIIb/IV) (53). Na Kubi, karcinom pluća je maligna bolest sa najvećom incidencom i vodeći uzročnik smrtnosti. Kubansko Ministarstvo javnog zdravlja je prepoznalo ovaj veliki problem i pristupilo razvoju novih terapija.

Gen koji kodira EGF receptor (EGFR) je dobro poznat onkogen. Pojačana aktivacija ovog gena može dovesti do maligne transformacije normalne ćelije, uzrokujući ćelijsku proliferaciju, inhibiciju apoptoze, angiogenezu i tumorom indukovane proinflamatorne i imunosupresivne procese (54). Generisanje signala posredstvom EGFR može biti smanjeno snižavanjem nivoa EGF ili direktnom blokadom receptora primenom specifičnih monoklonskih antitela. Snižavanje nivoa EGF aktivnom imunoterapijom je koncept koji su razvili kubanski istraživači. Vakcina stimuliše imunski sistem pacijenta da sintetiše i sekretuje sopstvena efektorska anti-EGF antitela koja vezuju i neutrališu EGF, što posledično dovodi do smanjivanja veličine tumora ili sprečava njegov dalji razvoj (54, 55, 56).

Prekid tolerancije na sopstvene proteine, tj. bolja imunogenost ove vakcine postignuta je hemijskim vezivanjem EGF za produkt bakterije, a u formulaciju vakcine je uključen i adjuvans (Montanide ISA51). Dodatno, niske doze ciklofosfamida (200 mg/m<sup>2</sup> telesne površine) koje se daju 72h pre primene vakcine takođe doprinose smanjenju tolerancije na sopstvene proteine (57).

Komercijalna *CIMAvax EGF* terapijska vakcina sastoji se od dva proizvoda, i svaki od njih se nalazi u zasebnom pakovanju. Jedan sastojak je rekombinantni humani EGF (rhEGF) koji je hemijski konjugovan za transportni protein p64K, koji se takođe dobija rekombinantnom tehnologijom, a poreklom je od bakterije *Neisseria meningitidis*. Drugi proizvod je visoko prečišćeno mineralno ulje Montanide ISA51 koje deluje kao adjuvans (57). Da bi vakcina indukovala efikasan imunski odgovor



potrebno je da se pre primene napravi emulzija između hemijskog konjugata i adjuvansa.

Kod svake imunizacije pacijent primi dozu od ukupno 2,4 mg EGF, raspoređenu na 4 mesta. Cilj ovakve primene je da se EGF iz vakcine transportuje u što veći broj regionalnih limfnih čvorova i da se na taj način poveća aktivni imunski odgovor pacijenta. Vrš se 4 imunizacije na svakih 14 dana, a potom se mesečno daje ista doza sve dok se ne promeni kliničko stanje pacijenta (58).

#### **2.2.4. Karcinom pankreasa**

Karcinom pankreasa je oboljenje sa malom petogodišnjom stopom preživljavanja (1,2-6%) (59). Poslednjih 30 godina incidencija karcinoma pankreasa je povećana u razvijenim zemljama, kao i stopa smrtnosti kod obolelih oba pola. Kod pacijenata sa razvijenim metastazama, preživljavanje je kraće od 12 meseci, čak i kada su na terapiji najaktivnijim hemioterapijskim agensima. Radioterapija je takođe pokazala slabe efekte, usled čega se nameće potreba za efikasnijim terapijskim strategijama, a imunoterapija je jedan od obećavajućih pristupa (60).

Aktivacija enzima telomeraze je ključni korak koji obezbeđuje besmrtnost tumorskoj ćeliji (61). Telomere su nekodirajuće, repetitivne DNK sekvence na kraju hromozoma. Kod većine somatskih ćelija, DNK telomera se gubi tokom deobe ćelije, dovodeći do ograničenog potencijala proliferacije ćelije (61). Nasuprot tome, kod tumorskih ćelija aktivira se enzim telomeraza, koji dovodi do obnavljanja telomera, i reaktivacija telomeraze je ključni korak u onkogenoj transformaciji ćelije, koji se javlja kod gotovo svih oblika karcinoma pankreasa (62, 63). Humana telomerazna reverzna transkriptaza (engl. human telomerase reverse transcriptase, hTERT) je katalitička subjedinicica enzima telomeraze, koja je predložena kao ciljni molekul u terapiji karcinoma pankreasa i glavna je komponenta vakcine. **GV1001** peptidna vakcina sadrži sekvencu hTERT peptida dužu 16 aminokiselina i GM-CSF kao adjuvans (64). Međutim, iako je II faza kliničkih studija pokazala zadovoljavajući imunski odgovor kod 24 od 38 pacijenata (63%), druge dve studije u III fazi su imale razočaravajuće rezultate. Jedna studija je prekinuta usled odsustva pozitivnog efekta, a druga nije pokazala značajno poboljšanje preživljavanja, čak ni kada je GV1001 davan u kombinaciji sa hemioterapijom (65, 66).

**Algenpantucel-L** (HyperAcute™ Pancreas) vakcina predstavlja imunoterapiju celim tumorskim ćelijama i sadrži dve ozračene alogene ćelijske linije karcinoma pankreasa (HAPa-1 i HAPa-2) koje su genetički modifikovane da eksprimiraju enzim  $\alpha$ -1,3-galaktoziltransferazu ( $\alpha$ GT) (67).

$\alpha$ GT enzim je odgovoran za sintezu  $\alpha$ -galaktozila ( $\alpha$ Gal), koji je ugljeni hidrat prisutan na površini ćelija. Iako je prisutan na većini ćelija sisara,  $\alpha$ Gal nije ispoljen na humanim ćelijama, usled inaktivacije  $\alpha$ GT gena (68). Kao posledica kontinuirane

antigenske stimulacije normalnom crevnom florom, koja eksprimira  $\alpha$ Gal, kod ljudi dolazi do sinteze velikog broja antitela koja su za njega specifična. Anti- $\alpha$ Gal antitela učestvuju sa 1% u ukupnim cirkulišućim imunoglobulinama, što ih čini jednim od najbrojnijih antitela u humanom serumu (68). Ova antitela su od kliničkog značaja jer mogu posredovati u hiperakutnom odbacivanju organa nakon transplantacije, budući da njihovo vezivanje za  $\alpha$ Gal na ćelijama alografta dovodi do aktivacije komplemента i antitelima-posredovane destrukcije transplantiranog alografta (68).

Kada se pacijentu da Algenpantucel-L vakcina, prirodna anti- $\alpha$ Gal antitela prepoznaju  $\alpha$ Gal epitope na tumorskim ćelijama iz vakcine i posreduju u hiperakutnom odbacivanju i fagocitozi. Prema tome, inicijalni imunski odgovor, nakon primene ove vakcine, je usmeren ka  $\alpha$ Gal, ali tokom ovog odgovora nastaju imunske efektorske ćelije koje mogu da prepoznaju i druge antigenske molekule tumorskih ćelija, kroz proces koji se naziva „širenje“ epitopa. Na ovaj način, imunski odgovor se širi na tumorske antigene koje ekspimiraju dve ćelijske linije prisutne u vakcini Algenpantucel-L. HAPa-1 i HAPa-2 ćelijske linije ekspimiraju takođe i antigene koji su prisutni u većini ćelija karcinoma pankreasa, usled čega se očekuje da će kod pacijenata koji prime ovu imunoterapiju doći do razvoja odgovora prema sopstvenim ćelijama – ćelijama karcinoma pankreasa (69).

### 2.2.5. *Metastatski melanom*

Melanomi predstavljaju agresivan oblik tumora kože. Iako se rani stadijumi melanoma mogu lečiti hirurškim putem, prognoza kod pacijenata koji imaju metastaze je dosta loša. FDA je 2015. godine prvi put odobrila primenu onkolitičkog virusa u terapiji tumora i terapijsku vakcinu *Talimogene laherparepvec* (T-VEC, IMLYGICR<sup>®</sup>) koja se direktno ubrizgava u tumor pacijenta (70). T-VEC je ubrzo nakon toga odobrena za primenu i od strane Evropske agencije za lekove (engl. European Medicine Agency, EMA), Ministarstva zdravlja Izraela, kao i u Australiji i Švajcarskoj (71). T-VEC sadrži živ atenuisani herpes simplex virus tip 1 (HSV-1) koji je genetički modifikovan kako bi se omogućila njegova selektivna replikacija samo u tumorskim ćelijama i time poboljšao bezbednosni profil. Delecijom gena za faktor ICP34.5 smanjen je neurovirulentni potencijal virusa i afinitet za zdravo tkivo, čime je povećana specifičnost virusa za tumorske ćelije (71). Pored toga, delecija gena za ICP47 pojačava replikaciju modifikovanog HSV-1 u tumorskim ćelijama, pojačava lizu ćelija karcinoma i prezentaciju tumorskih antigena. I na kraju, insercija gena za GM-CSF omogućava njegovu lokalnu ekspresiju u tumorskom tkivu i posledično povećanu aktivaciju antigen-prezentujućih ćelija (71).

T-VEC se injektuje direktno u promene na koži i genetički modifikovan HSV-1 virus se replikuje unutar malignih ćelija dovodeći do njihove lize, što za posledicu ima oslobađanje tumorskih antigena (72). Lokalno sekretovanje GM-CSF dovodi do

nakupljanja DC i makrofaga i njihovog sazrevanja. Zrele DC i makrofagi prezentuju tumorske antigene T-ćelijama u regionalnim limfnim čvorovima i stimulišu tumor-specifične CTL koji prepoznaju tumorske ćelije na periferiji i ubijaju ih (72).

U III fazi kliničkih studija efikasnost T-VEC vakcine je poređena sa primenom samog GM-CSF. Pacijenti (n=436) su primali T-VEC vakcinu direktno u tumor, a GM-CSF subkutano. Ukupno preživljavanje u grupi koja je primala vakcinu je bilo 4 meseca duže u poređenju sa grupom koja je primala sam GM-CSF (71).

Pored toga, rane faze kliničkih studija pokazuju da kombinacija T-VEC sa blokatorima kontrolnih tačaka daje obećavajuće rezultate, usled aditivnog ili čak sinergističkog efekta (73).

### **3. Zaključak**

Rezultati kliničkih ispitivanja velikog broja različitih tumorskih vakcina pokazali su veliku neusaglašenost i ukazali na nisku efikasnost ovog vida terapije karcinoma. Međutim, tokom dizajniranja i interpretacije kliničkih studija u kojima se ispituju mehanizmi i efikasnost aktivne imunoterapije tumora, treba uzeti u obzir glavne razlike između ovog vida savremene terapije tumora i klasične hemioterapije. Naime, dok hemioterapija u osnovi dovodi do rezultata brzo, odmah nakon primene, kod aktivne imunoterapije može proći i nekoliko meseci dok se imunski odgovor u potpunosti ne razvije. Pored toga, primena hemioterapije kao i pasivne imunoterapije obično uključuje direktno dejstvo na maligne ćelije, dok aktivna imunoterapija deluje indirektno, aktivacijom imunskog sistema.

Iz svega navedenog, može se zaključiti da će kombinacija različitih terapijskih pristupa biti jedan od naprednih koncepta lečenja malignih tumora u budućnosti. Smatra se da će tumorske vakcine biti veoma važan dodatak konvencionalnoj terapiji ili nekoj drugoj savremenoj imunoterapiji, ali je potrebno prevazići različite izazove vezane za njen dizajn, u smislu optimalne kombinacije antigena, adjuvansa i nosača i načina primene. Kao prvo, vakcine moraju da se prilagode svakom pacijentu ponaosob i treba da indukuju efikasan CTL odgovor što do sada nije uvek bilo moguće. Kada se koriste vakcine koje sadrže DC njihova priprema je vezana sa brojnim tehničkim izazovima/problemima i često taj proces nije moguće standardizovati. Dalje, pod selektivnim pritiskom imunskog odgovora indukovanoj vakcinom tumori mogu da izgube MHC molekule I klase ili ciljane tumorske antigene i postanu nevidljivi za imunski sistem. I na kraju terapijska vakcina treba da prevaziđe imunosupresivne mehanizme koje tumor razvija kod pacijenata sa klinički ispoljenim tumorom (74, 75, 76). Uspeh terapije tumora blokadom kontrolnih tačaka uliva nadu da bi vakcinacija u kombinaciji sa blokadom inhibitora imunskog odgovora indukovala snažan i dugotrajan imunski odgovor na tumore i da bi to moglo značajno da unapredi lečenje tumora (45). Konačno, kako bi se što veći broj terapijskih tumorskih vakcina našao u kliničkoj praksi

neophodna su i velika finansijska ulaganja u klinička istraživanja ovog oblika terapije tumora.

## **Zahvalnica**

Autori se zahvaljuju COST akciji CA16231 „European Network of Vaccine Adjuvants-ENOVA“, koja im je svojim aktivnostima omogućila unapređenje znanja iz oblasti terapijskih vakcina.

## **Literatura**

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-1953.
2. Leber MF, Efferth T. Molecular principles of cancer invasion and metastasis (review). *Int J Oncol*. 2009;34(4):881-95.
3. Messerschmidt JL, Prendergast GC, Messerschmidt GL. How Cancers Escape Immune Destruction and Mechanisms of Action for the New Significantly Active Immune Therapies: Helping Nonimmunologists Decipher Recent Advances. *Oncologist*. 2016;21(2):233-43.
4. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Basic immunology: functions and disorders of the immune system*, 6<sup>th</sup> edition, Philadelphia, Pa.Saunders; 2018. 397 p.
5. Ehrlich P. *Collected Studies on Immunity*. New York: J. Wiley & Sons; 1910.
6. Virchow R. *Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology*. Philadelphia: J. B. Lippincott; 1863
7. Baar HS.From Ehrlich-Pirquet to Medawar and Burnet; a revolution in immunology. *J Maine Med Assoc*. 1963;54:209-14.
8. Burnet FM, Cancer. A biological approach. 1. The process of control. *Br Med J*. 1957;1: 779-82.
9. Burnet FM. *Immunological surveillance*, Oxford, Pergamon Press 1970.
10. Simpson E. Reminiscences of Sir Peter Medawar: in hope of antigen-specific transplantation tolerance. *Am J Transplant*. 2004;4(12):1937-40.
11. Foley EJ. Antigenic properties of methylcholanthrene induced tumors in mice of the strain of origin. *Cancer Res*.1953;13: 835-837.
12. Ribatti D. The concept of immune surveillance against tumors. The first theories. *Oncotarget*. 2017;24;8(4):7175-80.

13. Durgeau A, Virk Y, Corgnac S, Mami-Chouaib F. Recent Advances in Targeting CD8 T-Cell Immunity for More Effective Cancer Immunotherapy. *Front Immunol.* 2018;9:14.
14. Wu J, Lanier LL. Natural killer cells and cancer. *Adv Cancer Res.* 2003;90:127-56.
15. Whitworth PW, Pak CC, Esgro J, Kleinerman ES, Fidler IJ. Macrophages and cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 1990;8(4):319-51.
16. Ostroumov D, Fekete-Drimusz N, Saborowski M, Kühnel F, Woller N. CD4 and CD8 T lymphocyte interplay in controlling tumor growth. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(4):689–713.
17. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature.* 2011;480(7378):480-9.
18. Multhoff G, Molls M, Radons J. Chronic inflammation in cancer development. *Front Immunol.* 2012;2:98.
19. Korniluk A, Koper O, Kemoni H, Dymicka-Piekarska V. From inflammation to cancer. *Ir J Med Sci.* 2017;186(1):57–62.
20. Wang M, Zhao J, Zhang L, et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. *J Cancer.* 2017;8(5):761–773. Published 2017 Feb 25. doi:10.7150/jca.17648
21. Gonzalez H, Hagerling C, Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev.* 2018;32(19-20):1267–84.
22. Farhood B, Najafi M, Mortezaee K. CD8+ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: A review. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):8509-8521.
23. Thomas DA, Massagué J. TGF-beta directly targets cytotoxic T cell functions during tumor evasion of immune surveillance. *Cancer Cell.* 2005;8(5):369-80.
24. Garrido F, Aptsiauri N, Doorduijn EM, Garcia Lora AM, van Hall T. The urgent need to recover MHC class I in cancers for effective immunotherapy. *Curr Opin Immunol.* 2016;39:44-51.
25. Oiseth JS, Aziz SM. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. *J Cancer Metastasis Treat.* 2017;3:250-61.
26. Coventry BJ. Therapeutic vaccination immunomodulation: forming the basis of all cancer immunotherapy. *Ther Adv Vaccines Immunother.* 2019;7.
27. Kawakami Y, Fujita T, Matsuzaki Y, Sakurai T, Tsukamoto M, Toda M, Sumimoto H. Identification of human tumor antigens and its implications for diagnosis and treatment of cancer. *Cancer Sci.* 2004;95(10):784-91.
28. Kanzler H, Barrat FJ, Hessel EM, Coffman RL. Therapeutic targeting of innate immunity with Toll-like receptor agonists and antagonists. *Nat Med.* 2007;13:552–9.
29. Hogenesch H. Mechanism of immunopotentiality and safety of aluminum adjuvants. *Front Immunol.* 2013;3:406.
30. Dubensky TW Jr, Reed SG. Adjuvants for cancer vaccines. *Semin Immunol.* 2010;22(3):155-61.
31. Temizoz B, Kuroda E, Ishii KJ. Vaccine adjuvants as potential cancer immunotherapeutics. *Int Immunol.* 2016;28(7):329-38.
32. Melero I, Gaudernack G, Gerritsen W, Huber C, Parmiani G, Scholl S, Thatcher N, Wagstaff J, Zielinski C, Faulkner I, Mellstedt H. Therapeutic vaccines for cancer: an overview of clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(9):509-24.

33. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5-29.
34. Madu CO, Lu Y. Novel diagnostic biomarkers for prostate cancer. *J Cancer.* 2010;1:150–77.
35. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(5):411-22.
36. Cheever MA, Higano CS. PROVENGE (Sipuleucel-T) in prostate cancer: the first FDA-approved therapeutic cancer vaccine. *Clin Cancer Res.* 2011;17(11):3520-6.
37. Graff JN, Chamberlain ED. Sipuleucel-T in the treatment of prostate cancer: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid.* 2014;10:1-10.
38. Anassi E, Ndefo UA. Sipuleucel-T (provenge) injection: the first immunotherapy agent (vaccine) for hormone-refractory prostate cancer. *P T.* 2011;36(4):197-202.
39. Silvestri I, Cattarino S, Giantulli S, Nazzari C, Collalti G, Sciarra A. A Perspective of Immunotherapy for Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* 2016;8(7).
40. Garcia JA, Dreicer R. Immunotherapy in castration-resistant prostate cancer: integrating sipuleucel-T into our current treatment paradigm. *Oncology. (Williston Park).* 2011;25(3):242-9.
41. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, Burch PA, Nemunaitis J, Yuh L, Provost N, Frohlich MW. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer.* 2009;115(16):3670-9.
42. Madan RA, Arlen PM, Mohebtash M, Hodge JW, Gulley JL. Prostavac-VF: a vector-based vaccine targeting PSA in prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18(7):1001–11.
43. Gulley JL, Madan RA, Tsang KY, et al. Immune impact induced by PROSTVAC (PSA-TRICOM), a therapeutic vaccine for prostate cancer. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(2):133–141.
44. Parsons JK, Pinto PA, Pavlovich CP, Uchio E, Kim HL, Nguyen MN, Gulley JL et al. A Randomized, Double-blind, Phase II Trial of PSA-TRICOM (PROSTVAC) in Patients with Localized Prostate Cancer: The Immunotherapy to Prevent Progression on Active Surveillance Study. *Eur Urol Focus.* 2018;4(5):636-638.
45. Mougel A, Terme M, Tanchot C. Therapeutic Cancer Vaccine and Combinations With Antiangiogenic Therapies and Immune Checkpoint Blockade. *Front Immunol.* 2019;10:467.
46. Nemunaitis J. Vaccines in cancer: GVAX, a GM-CSF gene vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2005;4(3):259-74.
47. Madan RA, Mohebtash M, Schlom J, Gulley JL. Therapeutic vaccines in metastatic castration-resistant prostate cancer: principles in clinical trial design. *Expert Opin Biol Ther.* 2010;10(1):19–28.
48. Wada S, Jackson CM, Yoshimura K, et al. Sequencing CTLA-4 blockade with cell-based immunotherapy for prostate cancer. *J Transl Med.* 2013;11:89.
49. Mittendorf EA, Peoples GE. Injecting Hope—A Review of Breast Cancer Vaccines. *Oncology (Williston Park).* 2016;30(5):475-81.

50. Behravan J, Razazan A, Behravan G. Towards Breast Cancer Vaccines, Progress and Challenges. *Curr Drug Discov Technol.* 2019;16(3):251-8.
51. Schneble EJ, Berry JS, Trappey FA, Clifton GT, Ponniah S, Mittendorf E, Peoples GE. The HER2 peptide nelipepimut-S (E75) vaccine (NeuVax™) in breast cancer patients at risk for recurrence: correlation of immunologic data with clinical response. *Immunotherapy.* 2014;6(5):519-31.
52. Clifton GT, Peace KM, Holmes JP, Vreeland TJ, Hale DF, Herbert GS, Litton JK, Murthy RK, Lukas J, Peoples GE, Mittendorf Elizabeth A. Initial safety analysis of a randomized phase II trial of nelipepimut-S + GM-CSF and trastuzumab compared to trastuzumab alone to prevent recurrence in breast cancer patients with HER2 low-expressing tumors. *Clin Immunol.* 2019;201:48-54.
53. Rodríguez PC, Rodríguez G, González G, Lage A. Clinical development and perspectives of CIMAvax EGF, Cuban vaccine for non-small-cell lung cancer therapy. *MEDICC Rev.* 2010;12(1):17-23.
54. Saavedra D, Crombet T. CIMAvax-EGF: A New Therapeutic Vaccine for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Front Immunol.* 2017;8:269.
55. Gonzalez G, Montero E, Leon K, et al. Autoimmunization to epidermal growth factor, a component of the immunological homunculus. *Autoimmun Rev.* 2002;1(1-2):89-95.
56. González G, Lage A. Cancer vaccines for hormone/growth factor immune deprivation: a feasible approach for cancer treatment. *Curr Cancer Drug Targets.* 2007;7(3):229-41.
57. Crombet Ramos T, Rodríguez PC, Neninger Vinageras E, Garcia Verdecia B, Lage Davila A. CIMAvax EGF (EGF-P64K) vaccine for the treatment of non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Vaccines.* 2015;14(10):1303-11.
58. Macias, Amparo E. et al. P2.34: Vaxira and CIMAvax-EGF Therapeutic Vaccines Combination in the Advanced NSCLC Treatment. *J Thorac Oncology.* 2016;11(10):S236 - S237.
59. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:7–30.
60. Young K, Hughes DJ, Cunningham D, Starling N. Immunotherapy and pancreatic cancer: unique challenges and potential opportunities. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10.
61. Zvereva MI, Shcherbakova DM, Dontsova OA. Telomerase: structure, functions, and activity regulation. *Biochemistry (Mosc).* 2010;75(13):1563-83.
62. Artandi SE, DePinho RA. Telomeres and telomerase in cancer. *Carcinogenesis.* 2009;31(1):9-18.
63. Zisuh AV, Han TQ, Zhan SD. Expression of telomerase & its significance in the diagnosis of pancreatic cancer. *Indian J Med Res.* 2012;135(1):26–30.
64. Kyte JA. Cancer vaccination with telomerase peptide GV1001. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18(5):687-94.
65. Middleton G et al. Gemcitabine and capecitabine with or without telomerase peptide vaccine GV1001 in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer (TeloVac): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):829-40.
66. Staff C, Mozaffari F, Frodin JE, Mellstedt H, Liljefors M. Telomerase (GV1001) vaccination together with gemcitabine in advanced pancreatic cancer patients. *Int J Oncol.* 2014;45:1293–1303.

67. Hardacre JM, Mulcahy MF, Small W, et al. Effect of the addition of algenpantucel-L immunotherapy to standard adjuvant therapy on survival in patients with resected pancreas cancer. *J of Clinic Oncology*. 2011;29:4\_suppl, 236-236.
68. Coveler AL, Rossi GR, Vahanian NN, Link C, Chiorean EG. Algenpantucel-L immunotherapy in pancreatic adenocarcinoma. *Immunotherapy*. 2016;8(2):117-25.
69. McCormick KA, Coveler AL, Rossi GR, Vahanian NN, Link C, Chiorean EG. Pancreatic cancer: Update on immunotherapies and algenpantucel-L. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(3):563-75.
70. Johnson DB, Puzanov I, Kelley MC. Talimogene laherparepvec (T-VEC) for the treatment of advanced melanoma. *Immunotherapy*. 2015;7(6):611-9.
71. Raman SS, Hecht JR, Chan E. Talimogene laherparepvec: review of its mechanism of action and clinical efficacy and safety. *Immunotherapy*. 2019;11(8):705-723.
72. Rehman H, Silk AW, Kane MP, Kaufman HL. Into the clinic: Talimogene laherparepvec (T-VEC), a first-in-class intratumoral oncolytic viral therapy. *J Immunother Cancer*. 2016;20;4:53.
73. Seremet T, Planken S, Schwarze JK, Jansen Y, Vandeweerd L, van den Begin R, Tsechelidis I, Lienard D, Del Marmol V, Neyns B. Successful treatment with intralesional talimogene laherparepvec in two patients with immune checkpoint inhibitor-refractory, advanced-stage melanoma. *Melanoma Res*. 2019;29(1):85-8.
74. Guo C, Manjili MH, Subjeck JR, Sarkar D, Fisher PB, Wang XY. Therapeutic cancer vaccines: past, present, and future. *Adv Cancer Res*. 2013;119:421–475.
75. Hollingsworth RE, Jansen K. Turning the corner on therapeutic cancer vaccines. *NPJ Vaccines*. 2019;4:7.
76. Coventry BJ. Therapeutic vaccination immunomodulation: forming the basis of all cancer immunotherapy. *Ther Adv Vaccines Immunother*. 2019;7:2515135519862234.



# **Active immunotherapy of cancer: an overview of therapeutic vaccines**

**Brankica Filipić\*, Zorica Stojić-Vukanić**

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of microbiology and immunology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Srbija

\*Corresponding author: e-mail: brankica.filipic@pharmacy.bg.ac.rs

---

## **Summary**

Cancer is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide and great efforts are underway to develop new therapeutic protocols. One of the approaches is immunotherapy which uses the immune system and its components to fight against cancer. The two main axes of cancer immunotherapy refer to passive and active treatments. Passive immunotherapy includes administration of tumor-specific antibodies and autologous T cells which destroy tumor cells, while active immunotherapy is directed at inducing the patient's own antitumor immune responses and refers to cancer vaccines and immune checkpoint inhibitors. Vaccination of tumor-bearing individuals with tumor cells/antigens or autologous dendritic cells pulsed with tumor antigens may result in enhanced antitumor immune response. However, vaccine design is a complex, multi-component task, and the optimal combinations of antigens, adjuvants, delivery methods and routes of administration need to be precisely defined. Active immunotherapy also addresses the immunosuppressive and tolerogenic mechanisms developed by tumors. This review provides an overview of new results from clinical studies of therapeutic cancer vaccines and discusses their implications for the clinical use, alone or in combination with other immunotherapeutic strategies.

**Key words:** cancer, active immunotherapy, cancer vaccines

---