

A 22-es csapdája:

Hogyan védekezik az immunrendszer a tumor ellen?

VS

Hogyan védekezik a tumor az immunrendszer ellen

Az immunonkológia alapjai és fejlődése

Átfogó tudományos esszé az immunonkológia alapjairól, a daganatos ellenálló képességről, az ellenőrzőpont-gátló terápiákról és a személyre szabott 3D organoid modellekről



A 22-es csapdája

hogyan védekezik az
immunrendszer a tumor ellen
vs
hogyan védekezik a **tumor**
az immunrendszer ellen

ÁTFOGÓ TUDOMÁNYOS ESSZÉ
az immun-onkológia alapjairól,
a daganatos ellenálló képességről,
az ellenőrzőpont-gátló terápiákról
és a személyre szabott
3D organoid modellekről

Dr. Regényi Tamás

2026.08.04

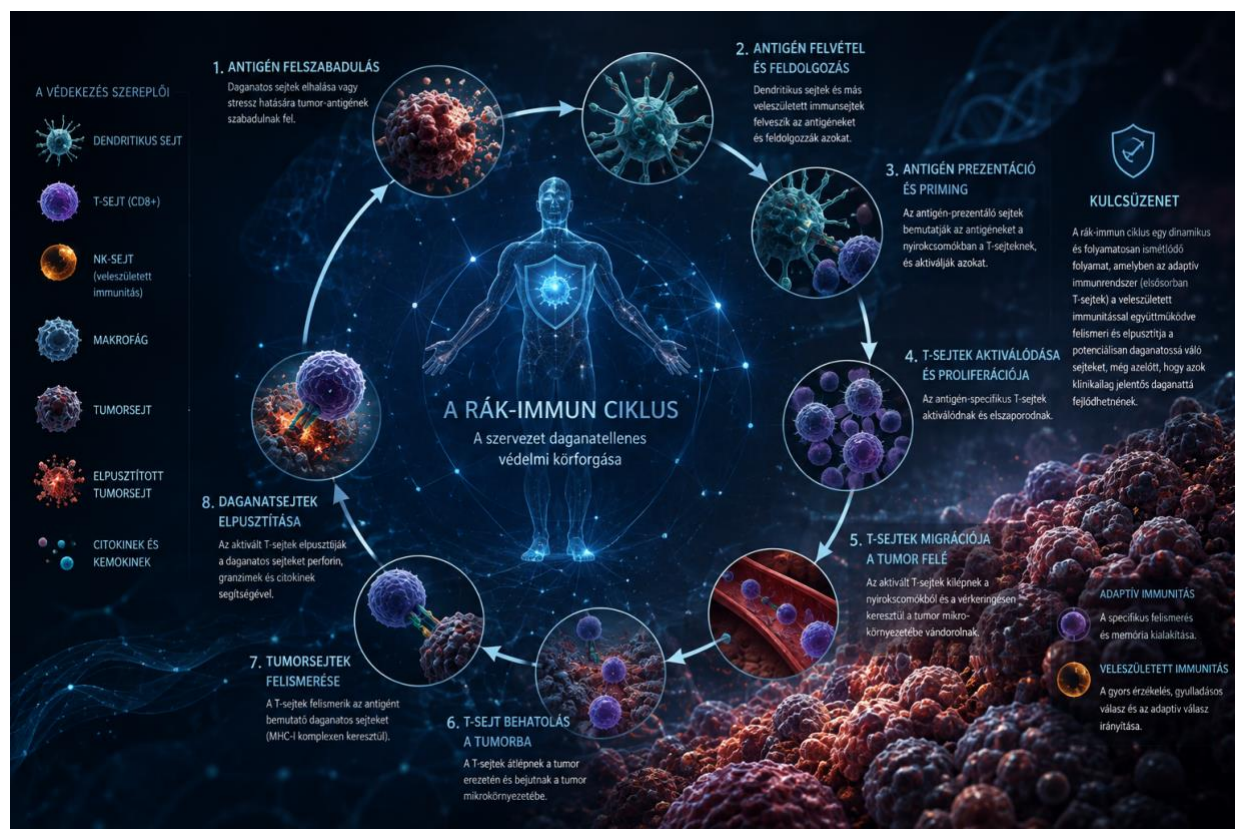
Klinikai és Elméleti Onkológiai Tanulmány

Tartalomjegyzék

1. fejezet: A rák-immun ciklus – Az immunrendszer daganatellenes válasza	3
2. fejezet: Az álcázás művészete – Hogyan válik láthatatlanná a tumorsejt?	8
3. fejezet: A daganatos evolúció és a fokozott védekezés mechanizmusai az immunrendszerrel szemben.....	11
4. fejezet: Az áttörés – Hogyan semmisítik meg az álcát az ellenőrzőpont-gátlók?	14
5. fejezet: A jövő záloga – Személyre szabott 3D sejttenyészetek és precíziós onkológia	17
6. Mellékletek	22
6.1 Az immunterápia és a hormonterápia összehasonlítása	22
6.2 Az immunterápia és az ADC összehasonlítása	23
Irodalomjegyzék	29

1. fejezet: A rák-immun ciklus – Az immunrendszer daganatellenes válasza

Ebben az esszében arra vállalkozunk, hogy bemutassuk az immunrendszer és a malignus daganatok közötti rendkívül összetett, dinamikus fegyverkezési versenyt és ebbe az interakcióba beavatkozó legújabb immunonkológiai eljárásokat. Ahhoz, hogy megértsük, miként képes a tumor védekezni, először azt a precízen szabályozott fiziológiai (élettani) folyamatot kell feltérképeznünk, amellyel a szervezet megpróbálja elpusztítani a daganatos sejteket. Az emberi szervezet daganatellenes védelmi mechanizmusa egy rendkívül finoman összehangolt, többlépcsős folyamat, amelyet a modern szakirodalom rák-immun ciklusnak (cancer-immunity cycle) nevez. Ez a körforgás hivatott biztosítani, hogy a mutációk következtében elfajult, kontrollálatlan osztódásra képes testi sejtek még azelőtt felismerésre és megsemmisítésre kerüljenek, mielőtt klinikailag észlelhető daganattömeggé (tumorra) alakulnának. A védekezés gerincét az adaptív immunrendszer sejtjei alkotják, szoros együttműködésben a veleszületett immunitás elemeivel. A rák-immun ciklus célja az, hogy a potenciálisan veszélyes sejteket a szervezet az immunrendszer segítségével idegenként azonosítsa, lokalizálja és szelektíven elpusztítsa, minimális kárt okozva a környező egészséges szövetekben.



1.1 Az antigénen alapuló immunválasz lényege

A környezetünkben milliós sokféleségben fordulnak elő testidegen antigének, amelyek a szervezetbe jutva immunválasz kiváltására ösztönzik a szervezetünket. Az immunválasz egy védekező mechanizmus, amelynek a lényege, hogy az idegen anyagot (az antigént) elpusztítsa és eltávolítsa a szervezettől. Könnyen belátható, hogy **a saját és az idegen felismerése és megkülönböztetése kulcsfontosságú cél** a szervezet számára, mert katasztrófális következményekkel járna, ha az immunrendszer a saját szöveteit kezdené pusztítani. Ehhez a folyamathoz a szervezetnek rendelkeznie kell egy felismerő jelfogóval, mechanizmussal. A szervezet a saját anyagára vonatkozó immunológiai információkat őrzi. Ami ettől a sajátként tárolt információtól eltér, azt mind idegenként kezeli. Ahhoz, hogy a recipiens sajátként ismerjen fel egy struktúrát (pl. a saját sejtjeit, szöveteit) és ne indítson ellene védekező immunválaszt, ahhoz az szükséges, hogy az adott saját struktúra már az embrionális fejlődés során találkozzon az ugyancsak fejlődésben lévő immunapparátus sejtjeivel. Ez azt jelenti, hogy **a szervezet immunrendszere minden olyan struktúrát sajátjaként ismer fel, amellyel az anyaméhben az embrionális fejlődés során vagy a születést követő rövid időben találkozott**. Minden olyan anyag, amely az ezt követő időben jut a szervezetbe, nem saját, tehát antigén.

1.2 A daganatos neoantigének keletkezése és kiszabadulása

Minden daganat kialakulásának alapja **a DNS-állomány progresszív sérülése és mutációja**. A daganatfejlődés során a rákos sejtek genetikai kódja megváltozik, instabillá válik, és számos pontmutációt, deléciót vagy inszerciót halmoz fel. Ezen genetikai torzulások (mutációk) következtében olyan rendellenes fehérjestruktúrák kezdenek el termelődni, amelyek az egészséges szövetekben és sejtekben egyáltalán nincsenek jelen. Ezeket a fehérjestruktúrákat nevezzük **neoantigéneknek**. Amikor a tumorsejtek a gyors osztódás, az elégtelen vérellátás vagy a belső sejtkárosodás (stressz) miatt elhalnak (nekrózis vagy apoptózis útján), ezek a specifikus neoantigének kiszabadulnak a környező sejtközötti térbe. Ezzel párhuzamosan úgynevezett veszélyjelek (DAMPs - Damage-Associated Molecular Patterns) is szabadabbá válnak, melyek riadóztatják a környező szöveti immun-őrszem sejteket.

1.3 A daganatos neoantigének professzionális prezentációja

A szövetközi térben szabadon lebegő vagy sejttörmelékekhez kötődő neoantigéneket a veleszületett immunrendszer őrszemei, a mikrokörnyezetben jelen lévő hivatásos antigén-prezentáló sejtek (APC-k),

elsősorban a **dendritikus sejtek**, a monociták és a makrofágok, **phagocytosis útján kebelezik be**. A bekebelezést követően a dendritikus sejtek feldolgozzák a fehérjéket, a lizoszómáikban apró peptidláncokra hasítják őket, majd ezeket a peptideket a saját sejtfelszínükön elhelyezkedő specifikus molekuláikhoz, a **fő hisztokompatibilitási komplexek (MHC)** I-es és II-es osztályú molekuláihoz rögzítik. Ezt követően a dendritikus sejtek aktiválódnak, elhagyják a szöveti színteret, a daganat mikrokörnyezetét, és az afferens nyirokereken keresztül a **legközelebbi regionális nyirokcsomókba vándorolnak**, hogy ott bemutassák a „haditervet” az adaptív immunrendszer sejtjeinek.

A nyirokcsomókban zajlik az immunválasz legkritikusabb stratégiai lépése. A nyirokcsomókba érve a dendritikus sejtek a felszínükön található fő hisztokompatibilitási komplexek (MHC-I és MHC-II) segítségével „felmutatják”, azaz prezentálják a feldolgozott rákos peptid darabokat (neoantigéneket) a szervezet naív, még differenciálatlan T-sejtjeinek. Ez a lépés kulcsfontosságú a specifikus immunválasz beindításához.

1.4 A T-sejtek klonális expansiója

A nyirokcsomókban a dendritikus sejtek találkoznak az ott várakozó, naív, CD8+ citotoxikus (gyilkos) T-sejtekkel és a CD4+ segítő (helper) T-sejtekkel. **A sejtés immunválasz beindításához egy kettős kulcs-zár mechanizmusra van szükség.** Ha egy naív CD8+ gyilkos (citotoxikus) T-sejt egyedi receptora (TCR) pontosan illeszkedik a dendritikus sejt által az MHC-I molekulán felmutatott neoantigénhez, és ezzel egy időben a szükséges kostimulációs jelek (így a dendritikus sejten lévő CD80/CD86 molekulák és a T-sejten lévő CD28 receptor kapcsolódása) is jelen vannak, a T-sejt aktiválódik. Az aktivált citotoxikus T-sejt ekkor robbanásszerű osztódásba, úgynevezett **klonális expansióba kezd**, létrehozva egy specifikus „gyilkos” hadsereget, amely kifejezetten az adott mutációt hordozó sejtek felkutatására van kiképezve.

1.5 Az immunológiai vakfoltok

Mi történik abban az esetben, ha a bemutatott neoantigénhez nem illeszkedik a nyirokcsomóban tartózkodó T-sejtek egyetlen receptora sem, mivel az immunrendszer még sohasem találkozott ilyen specifikus mutációval?

Az immunrendszer pont azért tud sikeresen fellépni egy sosem látott daganat ellen, mert a naív T-sejtek hadserege szinte végtelen számú, véletlenszerűen előre legyártott receptorvariációval rendelkezik. Ha egy adott dendritikus sejt olyan neoantigént mutat be, amelyhez az éppen arra járó T-sejt receptora (TCR) nem

illeszkedik, nem történik semmi: a T-sejt nem aktiválódik, továbbáll, és a dendritikus sejt tovább keresi a megfelelő párt a nyirokcsomóban keringő több milliárd másik T-sejt között.

- **A T-sejtek sosem „tanulnak meg” utólag illeszkedni**

Az immunológia alapvető logikája szerint a T-sejtek sohasem a daganattal való találkozás után, utólag „tanulják meg” vagy alakítják át az illeszkedésüket. Ehelyett a T-sejtek még a csecsemőmirigyben (thymus) történő fejlődésük során, egy teljesen véletlenszerű genetikai keveredési folyamat (az úgynevezett **V(D)J rekombináció**) révén hozzák létre a saját, egyedi receptoraikat. Ez azt jelenti, hogy a szervezet már azelőtt legyártotta a potenciális fegyvereket, hogy a rákos mutáció egyáltalán megjelent volna a testben.

- **A hatalmas naiv repertoár**

Egy egészséges emberi szervezetben megközelítőleg 10^7 - 10^{11} **különböző naív T-sejt receptor-variáció** (TCR repertoár) létezik egy időben. Mivel a daganatos neoantigén szerkezete a mutációk miatt egyedi, az immunrendszer **a nagy számok törvénye alapján működik**: a nyirokcsomóban keringő több milliárd T-sejt között szinte biztosan jelen van néhány olyan klón, amelynek véletlenszerűen kialakult receptora pont hozzáillik a sosem látott új tumor-antigénhez.

- **A „tű a szénakazalban” effektus és a pásztázás**

A nyirokcsomóban egy folyamatos, rendkívül dinamikus pásztázási folyamat zajlik: óránként több százezer naív T-sejt áramlik át és pásztázza a prezentált mintákat. Mindegyikük fizikailag hozzákapcsolódik a dendritikus sejthez néhány percre, hogy letesztelje az illeszkedést. Amennyiben nincs illeszkedés (mismatch), a T-sejt leválik, és sértetlenül kering tovább. Ha viszont pontos az illeszkedés (match) és a kostimuláció is aktív, a kapcsolat stabillá válik, a specifikus T-sejt klón aktiválódik a nyirokcsomóban, és **megindul a klonális expansió**. Az illeszkedő T-sejt pár nap alatt több millióssá szaporítja önmagát, specifikus daganatellenes hadsereggé alakulva.

Ugyanakkor létezik az úgynevezett **immunológiai vakfolt (immunological blind spot)** jelensége is. Ha a daganat olyan egyedi vagy extrém módon rejtett mutációt hordoz, amelyhez a szervezet aktuális T-sejt repertoárjában egyetlen illeszkedő receptor sem található, vagy a kötődési affinitás túl gyenge, a rák-immun ciklus ezen a ponton végleg elakad. Az immunrendszer hiába szállítja be a mintát a nyirokcsomóba, a T-sejtek vakon mennek el mellette, nem alakul ki klonális expansió, és a daganat zavartalanul növekedhet tovább, mert a szervezet nem képes azt veszélyforrásként azonosítani.

1.6 Vándorlás, beszűrődés és a perforin-granzim támadás

A klonális expanziót követően a felszaporodott, immár aktivált citotoxikus CD8+ T-sejtek kilépnek a nyirokcsomóból és belépnek a szisztémás véráramba, hogy szétterjedjenek a szervezetben. A daganatsejtek és a környező gyulladásos stroma által kibocsátott kémiai vonzóanyagok (kemokinek, pl. CXCL9, CXCL10) irányításával a T-sejtek célzottan elvándorolnak a tumor helyszínére (**kemotaxis**). Miután megtalálták a tumor helyét, a T-sejtek specifikus adhézíós molekulák segítségével megtapadnak, majd átlépnek a daganatot tápláló kapilláris endothel érfalon (diapedesis), és beszűrődnek a tumor szöveteibe (**infiltration**) –, és közvetlen fizikai kapcsolatba lépnek a rákos sejtekkel.

Amikor a gyilkos T-sejt a TCR receptorával közvetlenül felismeri a tumorsejt felszínén lévő MHC-I molekulához kötött antigént, halálos csapást mér rá. Aktiválja a lítikus fegyvertárát: perforin fehérjéket bocsát ki, amelyek lyukakat fúrnak a tumorsejt membránjába, majd méreganyagokat (granzim enzimeket) juttat be a réseken keresztül. A granzimok belülről indítják be a **programozott sejthalált (apoptózis)** a sejt belső kaszpáz-rendszerének aktiválásával. Az elpusztított sejt apró, hártáival körülvett csomagokká, apoptotikus testekké esik szét. Végül a falósejt (makrofág) befalja ezeket a csomagokat az immunrendszer normális karbantartási működése részeként.

1.7 A természetes ölősejtek (NK) kiegészítő védelmi vonala

A sejtes immunválasz nem korlátozódik csupán a T-sejtekre. Az immunrendszernek a daganatsejtek elpusztításához a legagresszívebb fegyvereit kell bevetnie. A citotoxikus T-sejtek mellett ide tartoznak a **természetes ölősejtek (NK-sejtek)**.

Amikor ezek rátalálnak a rákos sejtre, nem békés önmegsemmisítésre kérik fel, hanem szó szerint kivégzik. Ez alól kivételt jelent, amikor egy rákos sejt saját maga észleli a belső DNS-hibát (mielőtt az immunrendszer odaérne), és önmagától elindítja a csendes programozott sejthalált (apoptózist), amit egy gyulladásmentes takarítási fázis követ az falósejtek (makrofágok) által. Ez a makrofágok rendszeres takarítási üzemmódja, amely garantálja, hogy a sejt tartalma ne ömöljön ki a környező szövetekre.

Az adaptív T-sejtes válasz mellett a veleszületett immunitáshoz tartozó **természetes ölősejtek** alapvető komplementer védelmi vonalat jelentenek, egyfajta univerzális biztonsági szolgálatként működnek. Míg a T-sejteknek szükségük van az MHC-I molekulák által prezentált antigénekre, az NK-sejtek működése egyensúlyi receptorrendszeren (aktiváló és gátló receptorok) alapul. Az NK-sejtek folyamatosan pásztázzák és ellenőrzik a

test sejtjeit az MHC-I meglétére irányulva. Ha egy sejt egészséges, az MHC-I gátló jelet küld az NK-sejtnek. Ha az NK-sejt azt észleli, hogy egy sejten abnormálisan alacsony vagy teljesen hiányzik az MHC-I molekulák kifejezése (expresszió), a gátló jel megszűnik, az aktiváló receptorok túlsúlyba kerülnek, és az NK-sejt független citotoxikus úton azonnal megsemmisíti a gyanús sejtet, amely szétesik. A hirtelen elhalt sejt anyagai veszélyjelzéseket (DAMPs - Danger Associated Molecular Patterns) küldenek, amire a falósejtek vészüzemmódba kapcsolnak, és nagycsapatos takarítást végeznek (gyulladás).

A T-sejtes és az NK-sejtes kettős rendszer együtt egy elvileg áttörhetetlen védelmi hálót alkotnak, amely elméletileg hermetikusan zárná a rákos sejtek menekülési útvonalait.

2. fejezet: Az álcázás művészete – Hogyan válik láthatatlanná a tumorsejt?

A daganat kialakulása nem egy statikus állapot, hanem egy rendkívül gyors, mikroszkopikus evolúciós folyamat, amelyet a szakirodalom **daganatos immunformálásnak (immunoediting)** nevez. Bár az immunrendszer fegyvertára lenyűgöző, a daganatsejtek nem passzív szemlélői a folyamatoknak. A tumorsejtek gyors osztódása és genetikai instabilitása lehetővé teszi, hogy olyan variánsok szelektálódjanak ki, amelyek képesek kijátszani vagy aktívan elnyomni az immunválaszt. Az immunrendszer által kifejtett folyamatos immunszelekciós nyomás hatására a tumorsejtek populációja drasztikus átalakuláson megy keresztül. Folyamatosan mutálódnak egy adott élő szervezetben és olyan túlélési stratégiákat fejlesztenek ki, amelyek célja az immunrendszer elől való tökéletes elrejtőzés. A daganatos immun-editálás folyamata három fázisból áll: **elimináció, egyensúly (ekvilibrium) és menekülés (escape)**. Ez vezet el az álcázás és a rejtőzködés (immun-rejtőzködés) legkülönbözőbb formáihoz. Ezáltal a rákos sejt gyakorlatilag láthatatlanná válik a keringő immunsejtek számára.

2.1 Az antigének szándékos elrejtése és elhagyása és az immunszelekció

Az **eliminációs fázisban** az immunrendszer sikeresen elpusztítja a könnyen felismerhető, erősen immunogén neoantigéneket hordozó daganatsejt klónokat. Azonban azok a tumorsejt variánsok, amelyek véletlenszerű mutációik révén elveszítik ezen specifikus antigének kifejezését, ezáltal képesek elrejtőzni vagy gátolni a

támadást, életben maradnak, szelektálódnak és dominánssá válnak a tumorszövetben. A menekülési fázisra a tumor már tisztán olyan sejtekből áll, amelyek **nem termelik a T-sejtek által azonosítható antigéneket**, így az adaptív immunrendszer céltalanná válik. A legegyszerűbb módszer, amellyel a tumorsejt elkerülheti az immunrendszer figyelmét, az immunogén fehérjék termelésének leállítását. A rákos evolúció során a tumorsejtek kikapcsolják azon génjeiket, amelyek a T-sejtek által könnyen felismerhető neoantigéneket kódolják. Ezt nevezzük **antigén-vesztésnek (antigen loss)**. Bizonyos esetekben a daganatsejtek nem állítják le a fehérje termelését, hanem a sejtfelszíni antigéneket egyszerűen lehasítják magukról (**antigen shedding**). A keringésbe és a szövetközi térbe jutó szabad antigének így lekötik és félrevezetik az immunsejtek receptorait, miközben maga a tumorsejt „csupasz” és felismerhetetlenné válik.

2.2 A sejtfelszíni “rendszámtáblák” (MHC-I) lecsökkentése és elrejtése

Ahhoz, hogy a citotoxikus T-sejt észrevegye a sejt belsejében zajló rákos folyamatokat, a sejtnek kötelező jelleggel ki kell tennie a felszínére az MHC-I molekulát, amely mint egy rendszámtábla vagy kirakat, megmutatja a belső fehérjetartalmat. A citotoxikus T-sejtek kizárólag ezeket az MHC-I molekulákhoz kötődő antigéneket képesek felismerni. A tumorsejtek egyik leggyakoribb és leghatékonyabb álcázási taktikája, hogy **epigenetikai némítással vagy mutációkkal** (például a béta-2-mikroglobulin gén sérülésével) **radikálisan csökkentik, vagy teljesen leállítják az MHC-I molekulák kifejeződését** (MHC-I expresszió) a felszínükön. A daganatsejtekben gyakran mutálódik a béta-2-mikroglobulin (B2M) génje, vagy sérül az antigén-feldolgozásért felelős TAP transzporterek működése. Ennek eredményeképpen a tumorsejt nem képes felhelyezni az MHC-I molekulákat a sejtmembránra. Bár a belső struktúráik tele vannak rákos mutációkkal, az MHC-I „rendszámtábla” hiányában a daganatba beszűrődő gyilkos CD8+ T-sejtek szó szerint vakká válnak: ott állnak a rákos sejt mellett, de nem képesek felismerni a hibás sejtet és a bennük zajló mutációkat. Így nem indul el a perforin-granzim mechanizmus, a rákos sejt láthatatlanná válik a sejtes immunválasz számára, az immunsejt vakon elhalad mellette.

2.3 A hamis útlevelek és az immun-ellenőrzőpontok manipulációja

A daganatsejtek nemcsak rejtőzködnek, hanem visszaélnek a szervezet saját biztonsági fékrendszereivel is. Ha a rejtőzködés nem tökéletes, a tumorsejtek egy még agresszívabb módszerhez folyamodnak: aktívan megbénítják az őket felismerő immunsejteket. Az egészséges szervezetben léteznek úgynevezett **immunológiai ellenőrzőpontok (checkpoints)**, amellyel megvédi a szöveteket, az immunrendszer túlműködésétől és autoimmun betegségek okozta túlzott gyulladásos károsodástól. Ilyen fékmechanizmus a T-sejtek felszínén

található **PD-1 (Programmed Cell Death Protein 1)** receptor. Ha a T-sejt PD-1 receptorához kapcsolódik annak ligandja, a **PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1)**, a T-sejt működése azonnal lefékeződik, metabolikus aktivitása lecsökken. A tumorsejtek megtanulják utánozni a szervezet saját szöveteit, és tömegesen kezdik el a PD-L1 fehérjét termelni és kifejezni a saját felszínükön, és így elkerülni a sejtpusztítást. A PD-L1 egyfajta **hamis útlevélként** működik. Amikor a T-sejt közeledik a tumorhoz, a daganatsejt a felmutatott PD-L1 molekulával – mint egy hamis útlevéllal becsapja a T-sejtet, amely így a daganatot saját, védendő szövetnek hiszi. A tumorsejt felszínén lévő PD-L1 hozzákapcsolódik a T-sejt PD-1 receptorához. Ez a molekuláris kézfogás egy azonnali gátló jelet küld a T-sejt belsejébe, amelynek hatására az immunsejt működése teljesen leáll, metabolikusan kimerül, és képtelenné válik a daganat elpusztítására, beszünteti a támadást.

3. fejezet: A daganatos evolúció és a fokozott védekezés mechanizmusai az immunrendszerrel szemben

A daganatvédelem legdrámaibb aspektusa a klasszikus „22-es csapdája” helyzet kialakulása. Az immunrendszer és a tumor kapcsolata nem egy statikus állapot, hanem egy **dinamikus fegyverkezési verseny**. Amikor az immunrendszer észleli a bajt, a daganat jelenlétét és aktívan fellép a tumor ellen, a **daganat nem passzív elszenvedője a támadásnak**. Ellenkezőleg: az immunválasz ténye és az immunsejtek által kibocsátott jelzőanyagok indítják be a **tumor fokozottabb ellenállását**, agresszívabb önvédelmi evolúciós válaszreakcióit. Ez a jelenség hozza létre a valódi „22-es csapdáját”: minél erősebben támad a szervezet, minél aktívabban próbálja az immunrendszer elpusztítani a rákot, a daganat annál agresszívebb zárlatot és kifinomultabb védekező-elnyomó mechanizmusokat léptet életbe a túlélése érdekében.



3.1 A 22-es csapdája: Az interferon-gamma indukálta PD-L1 expresszió

A daganat fokozott védekezése mögött az adaptív rezisztencia molekuláris mechanizmusa áll. Amikor a gyilkos, citotoxikus T-sejtek beszűrődnek a daganatba és megkezdik a harcot, az első rákos sejtek elpusztítását, egy erőteljes gyulladásos citokint, **interferon-gamma (IFN-gamma)** molekulát bocsátanak ki. Az IFN-gammariadójelzés célja az normal esetben az lenne, hogy még több immunsejtet hívjon a helyszínre és fokozza az immunválaszt (gyulladás). A tumorsejtek azonban ezt a jelet érzékelve vészreakciót indítanak el: a saját IFN-gamma receptorukon érkező stimuláció hatására a tumorsejtekben aktiválódik a JAK/STAT jelátviteli útvonal, ami a daganatsejtekben hirtelen, drasztikus mértékben felszabályozza és megnöveli (upregulate) a **saját PD-L1** expressziójukat. Így a T-sejtek által termelt interferon-gamma (IFN-g) paradox módon arra készíti a tumorsejteket, hogy még nagyobb mennyiségben fejezzék ki a felszínükön a PD-L1-et. Ez a tökéletes és tragikus immunológiai **22-es csapdája: az immunrendszer saját aktivációs támadása váltja ki a daganat legerősebb védekező pajzsának a megerősítését**. Minél több T-sejt próbál harcolni, a környezetükben lévő tumorsejtek annál több gátló „féket” növesztenek, teljesen kioltva a támadást.

3.2 A metabolikus hadviselés és a savas mikrokörnyezet

A tumor a saját környezetét egy toxikus, az immunsejtek számára lakhatatlan zónává alakítja át. A **tumor mikrokörnyezete (Tumor Immune Microenvironment - TIME)** rendkívül ellenségesé válik a T-sejtek számára.

A tumorsejtek anyagcseréje alapjaiban tér el az egészséges sejtektől, oxigént és a glükózt, tejsavat és adenozint halmoznak fel. Még oxigén jelenlétében is a glikolízis irányába tolódik el (**Warburg-effektus**), aminek következtében hatalmas mennyiségű glükózt és tápanyagot vonnak el az immunsejtektől, miközben a környezetbe nagy mennyiségű tejsavat (laktátot) ürítenek. Ezzel a **tumor szó szerint metabolikusan kiéhezteti és blokkolja a környezetében lévő T-sejteket**, megfosztva őket a funkciójukhoz szükséges alapvető tápanyagoktól (glükóz, aminosavak, mint a triptofán). A hatalmas mennyiségben termelődő tejsav és a protonok felhalmozódása miatt a tumor mikrokörnyezete extrém módon savassá és oxigénhiányossá (hipoxiássá) válik. Ez a savas miliő közvetlen toxikus hatással van a T-sejtekre: gátolja a proliferációjukat és a citokin-termelésüket, megváltoztatja a T-sejtek membránpotenciálját és jelátviteli folyamatait, kémiaiag bénítva és kimerítve (exhaustion) őket.

Ezzel párhuzamosan a tumorsejtek felszínén lévő ektoenzimek (CD39 és CD73) a hipoxia hatására az extracelluláris ATP-t adenzinná bontják le. Az így felszabaduló nagy mennyiségű adenzin a T-sejtek A2A adenzin-receptoraihoz kötődve közvetlen és erőteljes immunszuppresszív (gátló) jelet bocsát ki, amely **mély bénult, alvó állapotba kényszeríti és teljesen elaltatja az immunsejteket**.

3.3 A stroma fizikai gátjai

A daganat nem csupán elszigetelt rákos sejtek tömege, hanem egy komplex szöveti struktúra. Önvédelme érdekében a tumorsejtek rákényszerítik a környező normál kötőszöveti sejteket (fibroblasztokat), hogy alakuljanak át daganattal asszociált fibroblasztokká (**CAF - Cancer-Associated Fibroblasts**). Ezáltal ezek a sejtek rendkívül sűrű, merev és kollagénben gazdag **áthatolhatatlan extracelluláris mátrixot** (kollagénrost-hálózatot) termelnek a tumor körül. Ez a stroma nemcsak a daganat fizikai vázát adja, hanem egy valódi mechanikai erődtítményként is funkcionál. A daganatszövetben uralkodó magas interstitiális folyadéknnyomással együtt ez a sűrű kötőszöveti burok **fizikai akadályt képez**: a véráramból kilépő gyilkos T-sejtek egyszerűen fennakadnak ezen a rostos hálón, és mechanikailag képtelenek lesznek eljutni a tumorsejtek közelébe. A T-sejtek szó szerint csapdába esnek a stroma külső gyűrűjében.

3.4 Az áruló immunsejtek toborzása

A tumor talán legkifinomultabb stratégiája az, hogy képes a gazdaszervezet saját védelmi immunsejtjeit átprogramozni hogy azok a saját védelmét szolgálják, ha a fizikai és kémiai gátak nem lennének elegek.

A tumor olyan növekedési faktorokat és citokineket választ ki (például TGF-béta, IL-10 és VEGF), amelynek hatására **a nyirokcsomókból és a csontvelőből szabályozó funkciójú immunsejteket sejtek toborzódnak** a daganatba. Ilyenek a Regulatórikus T-sejtek (Treg), a Mieloid Eredetű Szuppresszor Sejtek (MDSC) és a M2-es típusú daganat-asszociált makrofágok (TAM) dominanciája. Ezeknek a szabályozó funkciójú immunsejteknek a feladata normál esetben a gyulladás lecsendesítése lenne, a tumorban viszont **„árulóként”** működnek: Ezek az átprogramozott, „árulóvá” vált sejtek maguk is aktívan immunrendszer-tgátló citokineket termelnek, elhasználják a T-sejtek túléléséhez szükséges interleukin-2-t (IL-2), és aktívan elnyomják a citotoxikus T-sejtek és NK-sejtek aktivitását, ezáltal **élő védőpajzsot vonnak a rákos sejtek köré** a valódi gyilkos T-sejtek támadásaival szemben.

4. fejezet: Az áttörés – Hogyan semmisítik meg az álcát az ellenőrzőpont-gátlók?

Az immun-onkológia forradalmát azok a szerek hozták el, amelyek képesek feloldani a daganat által alkalmazott molekuláris fékeket, vagy közvetlenül áthidalni az immunológiai vakfoltokat. A daganatellenes küzdelemben nem a daganatot kell közvetlenül mérgezni (mint a kemoterápiában), hanem le kell vágni a tumor által az immunrendszerre helyezett fékeket. Ezt a feladatot látják el az ellenőrzőpont-gátló (checkpoint inhibitor) gyógyszerek, amelyek forradalmasították a rákgyógyítást.

4.1 Az Anti-PD-1 és Anti-PD-L1 antitestek mechanizmusa

Az anti-PD-1 és anti-PD-L1 ellenőrzőpont-gátló terápiák közvetlenül a daganatszövetben hatnak, ahol a tumor lefékezte a T-sejteket. Ezek olyan monoklonális antitestek, amelyeket laboratóriumban tervezett precíziós fehérjékként alkalmaznak (géntechológiával előállított fehérjék). Ezek a molekulák rendkívül nagy precizitással képesek kötődni a megcélzott molekulákhoz és így közvetlenül és kizárólag a daganatszövetben fejtik ki a hatásukat

Az anti-PD-1 antitestek (pl. pembrolizumab, nivolumab) stabilan rákötődnek a T-sejtek felszínén lévő PD-1 receptorokra, míg az anti-PD-L1 antitestek (pl. atezolizumab) a daganatsejtek felszíni PD-L1 fehérjéit fedik le. Ezzel a blokkolással megakadályozzák, hogy a daganatsejt a hamis útlevelemmel leállítsa az immunsejtet. A fék feloldódik, **a tumorsejt már nem képes leadni a bénító jelzést a T-sejtnek**, a T-sejtek hirtelen felébrednek, visszanyerik cytotoxikus aktivitásukat, felismerik a tumorsejtet, és azonnal elindítják annak perforin-granzim alapú megsemmisítését.

4.2 Az Anti-CTLA-4 terápia és a nyirokcsomóbeli aktiváció felerősítése

Míg a PD-1 gátlás a periférián, közvetlenül a tumorban hat, az anti-CTLA-4 terápiák (pl. ipilimumab) még korábban, már **a nyirokcsomókban fejtik ki hatásukat** az aktivációs fázisban, ahol a T-sejtek ébredése történik. A CTLA-4 egy olyan korai fék a naiv T-sejteken, amely megakadályozza a T-sejtek túlzott felszaporodását a CD28 receptor kompetitív gátlásával. A tumor képes ezt a korai féket is aktiválni. Az **anti-CTLA-4 antitest blokkolja ezt a T-sejtek felszínén található korai féket** (CTLA-4 receptor), aminek következtében a nyirokcsomóban a daganat-antigént felismerő T-sejtek gátlások nélkül és rendkívül intenzíven kezdenek el osztódni, egy hatalmas mennyiségű új gyilkos T-sejtes hadsereget hozva létre, amely aztán elárasztja a keringést és célzottan támadják a daganatos góccokat.

4.3 Kombinációs kezelések

Mivel a daganat evolúciója során egyszerre több ellenőrzőpont-útvonalat is kihasznál, azaz **több helyen is blokkolja az immunrendszert**, a modern onkológiai protokollok gyakran alkalmazzák a **két módszert** (Anti-CTLA-4 és Anti-PD-1) **kombinálva**: az immun-ellenőrzőpont gátlás (pl. nivolumab és ipilimumab együttes adása) két különböző anatómiai ponton egyszerre töri át a daganat védelmi rendszerét. A kombináció logikája, hogy az **anti-CTLA-4 komponenssel** drasztikusan megemelik a daganatellenes T-sejtek számát a nyirokcsomókban, hogy sok T-sejt szülessen, míg az **anti-PD-1/PD-L1 komponenssel** biztosítják, hogy ezek a T-sejtek a tumorba érve ne essenek a daganat adaptív rezisztenciájának csapdájába, ne tudja őket a tumor elaltatni. Ez a kettős hatás szinergisztikusan növeli a belső terápiás választ.

4.4 A fékek kiiktatásának ára: Autoimmun mellékhatások

Az immunrendszer globális fékrendszere kiiktatásának azonban komoly ára van. Mivel a gyógyszerek az immunrendszer természetes fékrendszerét globálisan gyengítjük, az újra aktivált és a hiperaktiválttá vált T-sejtek elveszíthetik a öntoleranciájukat, a **szervezet saját, egészséges szöveteit is megtámadhatják**, ami súlyos **autoimmun jellegű mellékhatásokat** (immune-related Adverse Events – irAE) okozhat. Így az immunterápia mellékhatásai gyökeresen eltérnek a hagyományos kemoterápia tüneteitől (nincs hajhullás vagy közvetlen csontvelő-szuppresszió), ehelyett klasszikus autoimmun gyulladásos kórképek formájában jelentkeznek.

- **Autoimmun bőrgyulladás (Dermatitis):** A legkorábbi tünet, makulopapulózus kiütésekkel, intenzív viszketéssel és bőrpírral.
- **Autoimmun vastagbélgyulladás (Colitis):** Súlyos, görcsös hasmenés, amely bélfal-perforációhoz vezethet, ha nem kezelik időben.
- **Autoimmun tüdőgyulladás (Pneumonitis):** Nem fertőzőes eredetű szövetközi gyulladás, amely száraz köhögést, progresszív légszomjat okoz, és életveszélyes állapotot idézhet elő.
- **Autoimmun májgyulladás (Hepatitis):** A májsejtek károsodása, amit a laboratóriumi transzamináz szintek (ASAT, ALAT) hirtelen megugrása jelez.
- **Endokrinopátiák (Belső elválasztású mirigyek gyulladása):** A pajzsmirigy tartós alul- vagy túlműködése, az agyalapi mirigy gyulladása (hypophysitis), vagy a hasnyálmirigy inzulintermelő sejtjeinek pusztulása miatt kialakuló permanens 1-es típusú cukorbetegség.

Ezen mellékhatások menedzselése kritikus fontosságú klinikai kezelése nagy odafigyelést igényel. Közepes vagy súlyos fokú autoimmun reakció esetén az immunterápiát azonnal fel kell függeszteni, és nagy dóziszú szitotoxikus

vagy szisztémás kortikoszteroidokat (pl. prednizon, metilprednizolon) kell adni a betegnek, hogy mesterségesen elnyomják a megvadult immunrendszert és megmentse a beteg létfontosságú szerveit, anélkül, hogy a daganatellenes hosszú távú hatást teljesen tönkretennék.

4.5 A vakfoltok áthidalása: CAR-T, TCR-T, BiTE és mRNS vakcinák

Ha nincs természetes illeszkedés a T-sejt és a tumor között, a modern orvostudomány mesterségesen tervezett receptorokat, génmódosítást vagy célzott oktatást alkalmaz.

1. **CAR-T sejterápia (a receptorok átprogramozása):** A beteg T-sejtjeibe egy új genetikai kódot juttatnak, amely segítségével a T-sejt felszínén egy mesterséges Kimer Antigén Receptort (CAR) hoznak létre. Úgy tervezték őket, hogy teljesen függetlenek a daganat trükkös MHC-I molekuláitól, ezért a felturbózott T-sejt MHC-I jelenléte nélkül is azonnal felismeri a tumorfelszíni fehérjét és a korábban láthatatlan daganatot.
2. **TCR-T terápia:** Specifikusan kiválasztott, tökéletesen illeszkedő természetes receptorokat klónoznak a T-sejtekbe. Ezáltal olyan új receptorokat kapnak, amelyek kiszűrják a mélyen ülő rákfehérjét is.
3. **BiTE (Bispecific T-cell Engagers):** Olyan kétfejű antitestek, amelyek egyik fele a daganathoz, másik fele a T-sejtek CD3 receptorához kötődik, fizikai molekuláris hidat képezve és megkerülve a TCR-MHC illeszkedési kényszert. A BiTE fizikailag egymáshoz rángatja a tumorsejtet és a T-sejtet a TCR illeszkedés szükségessége nélkül.
4. **Személyre szabott mRNS-alapú rákvakcinák:** Nem egy kész fegyvert ad, hanem egy tűpontos intelligenciát (a COVID vakcinák mögötti logikára épülve). A daganatból NGS szekvenálással kiszűrik a mutációkat és kiválasztják azt a mutációt, amelyikből származó neoantigén a legerősebb immunválaszt adja. Majd mesterségesen gyártott mRNS vakcina formájában juttatják be a leginkább immunogén neoantigén fehérje kódját, hogy a dendrikus sejtek maguktól elkezdjék tömegesen gyártani és bemutatni a neoantigént a nyirokcsomókban. Ez mesterségesen felerősített prezentációt és a ritka T-sejtek aktiválását kényszeríti ki a nyirokcsomókban.

5. fejezet: A jövő záloga – Személyre szabott 3D sejtenyészetek és precíziós onkológia

Az immunterápiák csodálatos hatékonysága ellenére a betegek egy jelentős része nem reagál az elsővonalbeli ellenőrzőpont-gátlókra, vagy a tumor hamar ismét rezisztenssé válik. A statisztikák azt mutatják, hogy a betegeknek csupán egy része (daganattípustól függően 15–40%-a) reagál tartósan ezekre a méregdrága kezelésekre. A modern onkológia legnagyobb kihívása annak előrejelzése, hogy melyik betegnél melyik gyógyszer vagy kombináció lesz valóban hatásos. Mivel minden daganat egyedi mutációs profillal és egyedi mikrokörnyezettel rendelkezik, a modern onkológia a teljesen személyre szabott terápiás tervezés felé mozdult el. Ezen a téren hoz forradalmi áttörést a háromdimenziós, betegből származtatott organoid sejtenyésztési technológia.

5.1 A beteg-eredetű 3D PDO organoidok

Az onkológia csúcsát jelenleg a személyre szabott daganatos sejtenyészet (a beteg daganatos szövetéből nyert organoid) vagy PDO (Patient-Derived Organoids) jelentik, ami úgy néz ki, mint egy mikroszkopikus, háromdimenziós „mini-tumor” hadsereg, amelyet laboratóriumi műanyag tálcákon növesztenek. A PDO technológia során a beteg daganatából műtét vagy biopszia útján vett mintát laboratóriumban mechanikusan és speciális enzimekkel kíméletesen apró sejtcsoportokra bontják.

A hagyományos kétdimenziós (2D) laboratóriumi sejtenyésztés során a rákos sejteket lapos, kétdimenziós műanyag tálcákon szaporítják, ahol a sejtek elveszítik valódi tulajdonságaikat és sejtenyészetek nem képesek hűen modellezni a tumor térbeli szerkezetét és sejt-sejt közötti interakcióit.

A modern precíziós onkológiában az apró sejtcsoportokra bontott mintát nem laposan (2D-ben) terítik szét, hanem egy speciális extracelluláris mátrixot utánozó hidrogélbe (pl. Matrigel) ágyazzák és növekedési faktorokkal dúsított tápfolyadékban nevelik, ahol apró gömbökké állnak össze. Ebben a 3D környezetben a sejtek képesek megőrizni eredeti térbeli szerkezetüket, és napok alatt apró, mikroszkopikus mini-tumorokká, organoidokká fejlődnek. Ezek a mini-tumorok genetikai profiljukban, szövettani szerkezetükben és mutációs mintázatukban pontos másolatai a beteg testében növekvő daganatnak.

5.2 A tumor-on-a-chip technológia

A még fejlettebb Tumor-on-a-chip (daganat a chipen) technológia egy mikrofluidikai rendszer. Egy pendrive méretű, átlátszó műanyag lapkára hajszálvékony csatornákat integrálnak, amelyekbe beágyazzák a daganat-organoidot, a környező érrendszeri endothelsejteket, sőt, a beteg saját véréből izolált immunsejteket is. Ez a rendszer képes ex vivo (szervezeten kívül) modellezni a véráramlást, a szöveti nyomást és az immunsejtek daganatba való beszűrődését. Ezen a platformon a kutatók párhuzamosan több tucat különböző gyógyszerkombinációt, kemoterápiás szert és ellenőrzőpont-gátlót tudnak tesztelni valós időben. Automatizált mikroszkópok és számítógépes képalkotó rendszerek mérik, hogy melyik csatornában vagy tálcapontban következik be a leggyorsabb és legteljesebb daganatpusztulás, így az orvosok anélkül találhatják meg a leghatékonyabb gyógyszert, hogy a beteget felesleges és toxikus kezeléseknek tennék ki.

5.3 Időbeli és sikerességi korlátok a klinikai rutinban

Miután a laboratóriumban sikeresen felnevelték a beteg saját mini-tumor hadseregét (egy tálcán akár több ezer organoidot), megkezdődhet a párhuzamos gyógyszer-tesztelés. A robotizált rendszerek 3D tálcá különböző mélyedéseiben fejlődő mini-tumorokra **más-más immunterápiás gyógyszerkombinációkat** cseppentenek, kemoterápiás szereket vagy célzott molekuláris gyógyszereket adagolnak. Számítógépes képalkotó rendszerek élőben követik, hogy melyik kombináció képes a leghatékonyabban elpusztítani a beteg egyedi rákos sejtjeit. Amelyik kombináció a laboratóriumi tálcán a legjobban a leghatékonyabbnak bizonyul, azt a terápiát fogja megkapni a beteg is a klinikán.

Egy validált organoid tenyésztés felépítése, stabil növesztése és a gyógyszer-tesztelés elvégzése a mintavételtől az eredményig átlagosan **2–4 hetet vesz igénybe**. A folyamat hossza függ a daganat típusától és a mintában lévő rákos sejtek mennyiségétől:

- **Mintafeldolgozás (1-2 nap):** A műtéti vagy biopsziás mintát a laborban megtisztítják, aprítják, és enzimekkel különálló sejtekre bontják.
- **Növekedési fázis (1-2 hét):** A sejteket beágyazzák a 3D-s gélbe. Bizonyos gyorsan osztódó tumorok (pl. vastagbél- vagy hólyagrák) napok alatt mini-gömbökké állnak össze, míg másoknak (pl. egyes emlő- vagy prosztatarákoknak) 2-3 hétre is szükségük van a megfelelő méret eléréséhez.
- **Gyógyszeres tesztelés (3-5 nap):** Miután elegendő „mini-tumor” fejlődött ki, ráteszik őket a tesztálcákra, lekezelik a gyógyszerekkel, majd mikroszkóppal és számítógépes elemzéssel kiértékelik a hatást.

Sok agresszív, előrehaladott stádiumú daganat esetén az onkológus nem várhat egy hónapot a kezelés megkezdésével, hanem azonnal el kell indítania a standard protokollt. Emellett a sikerességi ráta sem 100%-os: daganattípustól függően a levett minták mindössze 60–85%-ából sikerül életképes és tesztelhető 3D organoidot növeszteni a laboratóriumban.

5.4 Költségek, finanszírozás

A precíziós onkológia és az immunterápia alkalmazása komoly gazdasági kérdéseket vet fel. Az immunterápiás gyógyszerek fejlesztése, biológiai előállítás (élő sejtvonalakban, géntechnológiával történő antitest-termelés) és a klinikai tesztek dollármilliárdos költségei miatt ezek a szerek a világ legdrágább készítményei közé tartoznak.

A korábban bemutatásra került – mára már elterjedt - immunellenőrzőpont-gátló kezelés éves költsége egyetlen betegre vetítve eléri a 15–20 millió forintot Magyarországon, a nemzetközi piacon pedig a 100 000 – 130 000 dollárt. Egyetlen infúzió ára (például a széles körben alkalmazott Keytruda esetében) alkalmanként megközelítheti a 2-2,5 millió forintot.

Miért ilyen drágák ezek az immunterápia kezelések?

- **Biológiai gyógyszerek (monoklonális antitestek):** A hagyományos kemoterápiával ellentétben – amely egyszerűbb, laboratóriumban szintetizálható vegyületekből áll – az immunterápiás szerek bonyolult biológiai struktúrák. Élő sejtenyészetekben, géntechnológiával előállított, precízen tervezett fehérjékről (antitestekről) van szó, amelyek gyártási folyamata rendkívül lassú, bonyolult és eszközigenyes.
- **Hatalmas kutatási és fejlesztési (K+F) költségek:** Egy-egy ilyen molekula felfedezése, laboratóriumi finomhangolása, majd a sokéves, több ezer betegen végzett klinikai vizsgálatok finanszírozása dollármilliárdokba kerül a gyógyszergyáraknak. Ráadásul a tesztelt hatóanyagok többsége elbukik a folyamat során, így a sikeres gyógyszerek árának a sikertelen kutatások veszteségeit is fedeznie kell.
- **Személyre szabott diagnosztika:** A terápia megkezdése előtt drága genetikai és molekuláris tesztekkel (pl. PD-L1 expressziós szint mérése) kell ellenőrizni, hogy a beteg daganata egyáltalán reagálni fog-e a szerre.
- **A verseny hiánya (Szabadalmak):** Az új gyógyszereket fejlesztő cégek hosszú évekre kizárólagos szabadalmi jogot kapnak. Mivel kezdetben nincsenek olcsóbb, generikus (úgynevezett bioszimiláris) alternatívák a piacon, a gyártók magasan tarthatják az árakat.

Magyarországon a betegellátást finanszírozó biztosító (NEAK) szigorú szakmai indikációk (szakmai kritériumok és molekuláris tesztek) mentén, tételes finanszírozású (úgynevezett különkeretes) gyógyszerként vagy egyedi méltányossági alapon biztosítja a támogatást a kijelölt onkológiai centrumokban, a legfőbb indikációkban:

- **Melanoma (előrehaladott bőrrák):** Ebben a betegségben érték el a legkorábbi és leglátványosabb áttöréseket. Gyakran alkalmazzák első vonalbeli kezelésként vagy műtét utáni megelőzésre (adjuváns terápia).
- **Nem kissejtes tüdőrák (NSCLC):** Az egyik leggyakoribb indikáció. Akár önállóan, akár hagyományos kemoterápiával kombinálva is elérhető a betegek számára.
- **Veserák és hólyagrák:** Előrehaladott vagy áttétes fázisban lévő urotheliális és világossejtes vesedaganatok esetén jelentősen növeli a túlélési esélyeket.
- **Fej-nyaki daganatok:** A laphámsejtes rákok bizonyos eseteiben, ha a daganat már nem műthető vagy áttétes.
- **Tripla-negatív emlőrák:** Az emlődaganatok azon altípusa, amely nem reagál a hormonkezelésekre, de az immunterápiára kedvező választ adhat.
- **Egyéb területek:** Bizonyos vastagbélrákok, nyelőcső- és gyomordaganatok, illetve Hodgkin-limfóma esetén is elérhető, ha a daganat sejtjei speciális genetikai jellemzőkkel (pl. MSI-H / dMMR státusz) bírnak

5.5 A jelenlegi korlátok és a klinikai rutin jövője

Bár az organoid technológia jelenti a jövőt, jelenleg **még nem része a mindennapi, rutinszerű betegellátásnak**, hanem elsősorban egyetemi kutatóközpontokban és nemzetközi klinikai vizsgálatok keretében érhető el. Ennek oka

- **az időfaktor:** sok agresszív tumor esetén nem lehet 4 hetet várni a kezeléssel,
- **a változó sikerességi arány:** nem minden mintából sikerül organoidot növesztetni, az átlagos sikeresség 60-85%, valamint
- **a standardizáció hiánya és**
- **a magas technológiai költségek.**

A jelenlegi klinikai rutin alapját ezért az organoidok helyett a **molekuláris genetikai diagnosztika, különösen az új generációs szekvenálás (NGS – Next-Generation Sequencing)** jelenti. Ha egy betegnél a standard kezelések (kemoterápia, radioterápia) csődöt mondanak, az onkológusok ma még elsősorban a molekuláris genetikai

vizsgálatokat (DNS szekvenálást) végeznek a tumoron a mutációk feltérképezésére. Az NGS során a daganat DNS- és RNS-állományát térképezik fel, keresve azokat a specifikus mutációkat (pl. EGFR, BRAF, ALK mutációk) vagy jellemzőket (magas tumor mutációs teher – TMB, mikroszatellita instabilitás – MSI), amelyek előrejelzik az immunterápiára való hajlamot. Ezáltal a daganat DNS-mutációit kimutatva próbálnak következtetni a legjobb gyógyszerre.

A jövő útja a kettő módszer kombinációja: az NGS megadja a elméleti célpontokat a daganat genomjában, míg a 3D organoid tenyészetek élőben, funkcionálisan igazolják vissza, hogy a kiválasztott célzott vagy immunterápiás szer valóban elpusztítja-e a beteg egyedi daganatát. A genetikai térkép és a 3D laboratóriumi organoid tesztek együttes használatával elkerülhetővé válnak a hatástalan, felesleges és toxikus kezelések, megvalósítva a tökéletes és teljesen személyre szabott daganatellenes terápiát. Ez a kettős megközelítés jelenti a végső győzelmet a tumor és az immunrendszer közötti, 22-es csapdája által dominált harcban.

6. Mellékletek

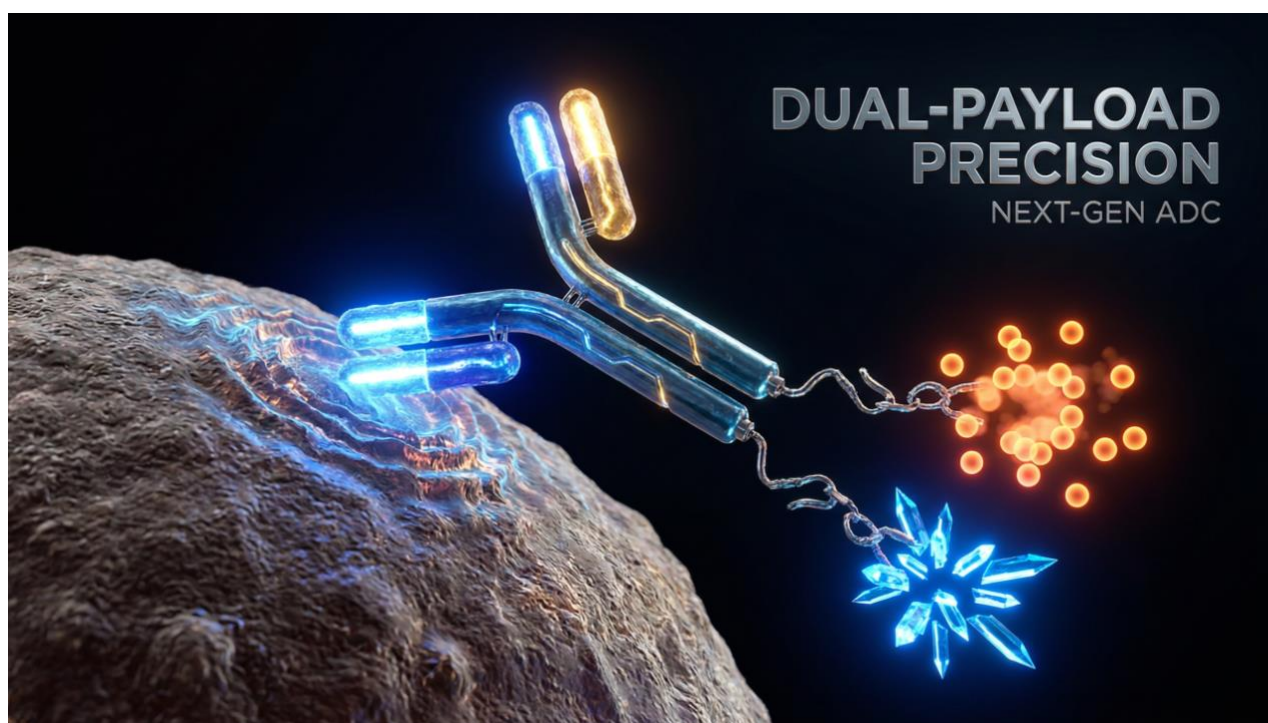
6.1 Az immunterápia és a hormonterápia összehasonlítása

	Az immunterápia (Immune Checkpoint Inhibitor)	A hormonterápia
Általános jellemzők:	Ellenőrzőpont-gátlók, extrém drága, monoklonális antitest alapú biológiai gyógyszerek	Endokrin kezelések, többnyire hagyományos úton szintetizált tabletták vagy lassan felszívódó raktár-injekciók, amelyek nagyságrendekkel olcsóbbak az immunterápiánál.
Alapvető hatásmechanizmus:	az immunrendszerre hat (feloldja a daganat álcáját vagy mesterséges receptorokat biztosít) [Lásd a 2.1, 4.1 fejezeteket]	A hormonterápia a belső elválasztású mirigyek útvonalaikat célozza meg (megvonja vagy blokkolja a tumor növekedéséhez szükséges hormonokat)
Célpont-specifikusság:	a mutációkra és az ellenőrzőpontokra fókuszál [Lásd a 2.1, 4.1 fejezeteket]	kizárólag hormonreceptor-pozitív (HR+) daganatok (például bizonyos emlő- és prosztatarákok) esetén alkalmazható
A mellékhatások jellege:	autoimmun jellegű gyulladásokat (colitis, pneumonitis) vált ki a felhervelt T-sejtek miatt [Lásd a 4.1 fejezeteket]	hormonmegvonásos tüneteket okoz (hőhullámok, csontsűrűség-csökkenés, hangulatváltozások)
A válaszreakció időtartama:	képes megtanítani az immunrendszert a daganat felismerésére, így hosszú távú immunológiai memóriát adhat [Lásd a 4.1 fejezetet];	Addig hatékony, amíg a beteg aktívan szedi a gyógyszert (ezt gyakran 5–10 éven át naponta kell alkalmazni).
Gyártási technológia:	Élő sejtekben tenyésztett antitest [Lásd 4.1.]	Kémiai úton szintetizált kismolekula
Terápia példák I.	Pembrolizumab (Keytruda)	Tamoxifen (Zitazonium)
Alkalmazás:	Első vonalbeli kezelésként tüdőrák, melanoma, tripla-negatív emlőrák és egyéb előrehaladott szolid tumorok esetén.	Hormonreceptor-pozitív (ER+) emlőrák kezelése és kiújulásának megelőzése nőknél. Ez egy szelektív ösztrogénreceptor-modulátor (SERM).
Adagolás	Intravénás infúzióban, 3 vagy 6 hetente.	Naponta egy tabletta, 5–10 éven keresztül.
Költségek (Nemzetközi listaár)	25 000 USD (~9 millió Ft) / infúzió 100 000 - 150 000 USD (~36–54 millió Ft) / év Megfelelő indikáció és PD-L1 pozitivitás esetén a NEAK 100%-ban támogatja (különkeres finanszírozás)	20–60 USD (~7 000 – 22 000 Ft) / hónap Magyarországi NEAK támogatással: pár száz forint / doboz
Terápia példák II.	Nivolumab (Opdivo)	Goserelin (Márkanév: Zoladex)
Alkalmazás:	Veserák, hólyagrák, Hodgkin-limfóma, valamint áttétes melanoma és tüdőrák.	Előrehaladott prosztatarák (férfiaknál) és hormonérzékeny emlőrák (fiatalabb nőknél). Úgynevezett LHRH-analóg, ami drasztikusan lecsökkenti a tesztoszteron vagy ösztrogén termelését.
Adagolás	Intravénás infúzió formájában 2, 3 vagy 4 hetente	Bőr alá helyezett apró implantátum (depot injekció), amely 1 vagy 3 hónap alatt szívódik fel lassan.
Költségek (Nemzetközi listaár)	1 300 – 2 500 USD (~460 000 – 900 000 Ft) / adag 110 000 USD-t (~40 millió Ft) / év Szigorú onkológiai protokollok mentén a NEAK 100%-ban támogatja a jogosult betegeknek.	300 – 800 USD (~110 000 – 290 000 Ft) / 1 vs 3 havi Magyarországi NEAK támogatással kiemelt 100%-os vagy 300 Ft / doboz

6.2 Az immunterápia és az ADC összehasonlítása

Az ADC (Antibody-Drug Conjugate) is modern onkológia egyik legígéretesebb csúcstechnológiája, amelyet a „**célzott kemoterápiának**” vagy „**intelligens bombának**” neveznek. Az ADC a hagyományos kemoterápiával ellentétben – ami a szervezet összes gyorsan osztódó sejtjét (haj, köröm, bélnyálkahártya) válogatás nélkül mérgezi – az ADC **kizárólag a daganatsejteket veszi célba**, minimálisan csökkentve az egészséges szövetek károsodását.

Hagyományosan intravénás infúzióban kapják a betegek kórházi/onkológiai körülmények között, általában 3 vagy 6 hetente, maximum 2 éven keresztül (vagy amíg hatásos)



Source: <https://www.linkedin.com/pulse/key-insights-adc-landscape-2025-tj-bing-2na6c/>

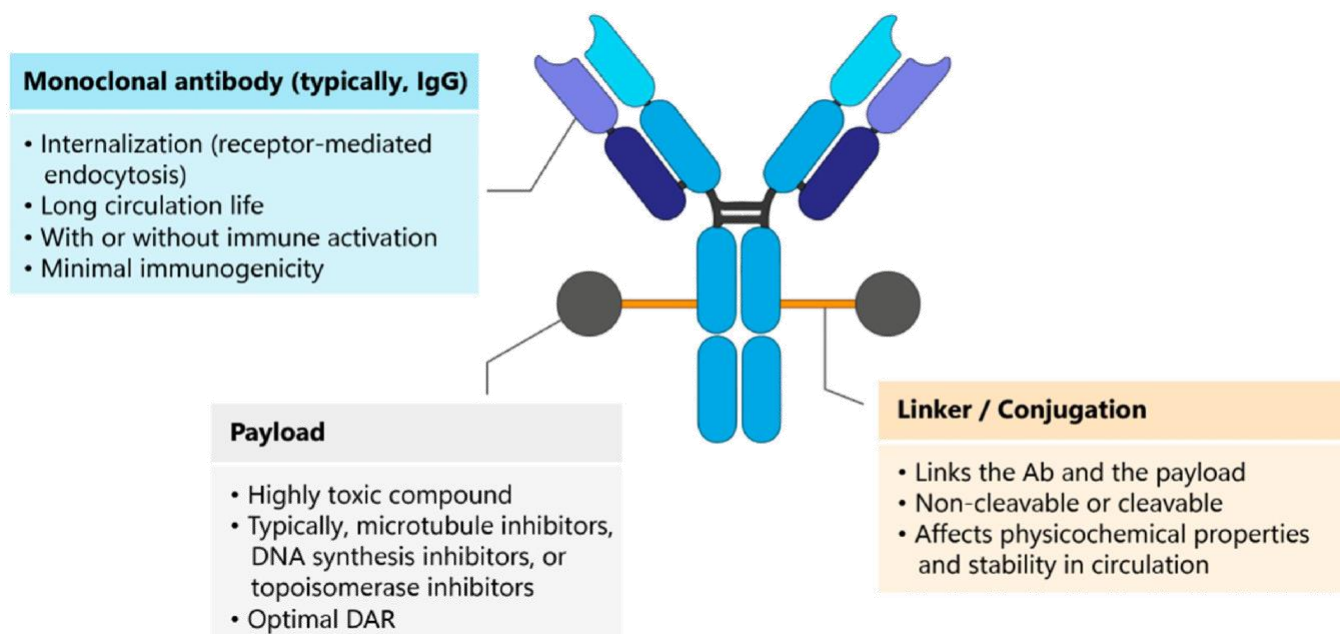
ADC molekula mesterségesen összekapcsolt, háromtagú komplexum. Felépítése:

1.	A Monoklonális Antitest (Az irányítórendszer):	Laboratóriumban tervezett fehérje, amely hajszálpontosan felismeri a daganatsejtek felszínén lévő specifikus jelzőmolekulákat (például a HER2 fehérjét). Önmagában nem hordoz mérget, csak navigál.
2.	A Citotoxikus Töltet / Payload (A fegyver):	Egy rendkívül erős, sejtpusztító kemoterápiás anyag [DBCAT003268]. Ezek a mérgek sokszorosan erősebbek a sima infúziós kemoterápiánál – annyira toxikusak, hogy magukban, célzórendszer nélkül nem is lehetne beadni őket a betegnek, mert halálosak lennének.
3.	A Linker (Az összekötő híd):	Egy stabil kémiai kapocs, amely hozzáláncolja a kemoterápiás mérget az antitesthez. A linker feladata kulcsfontosságú: stabilnak kell maradnia a véráramban (hogy a mérget ne szabaduljon el idő előtt), de azonnal fel kell bomlania, amint az ADC bejutott a daganatsejt belsejébe.

Működése:

1.	Hatásmechanizmus:	Célzott „trójai faló”. Az antitest rákapcsolódik a sejt felszínén lévő receptorra (pl. HER2), bejut a sejt belsejébe, ahol kioldódik a hozzá láncolt rendkívül erős kemoterápiás hatóanyag, és belülről pusztítja el a sejtet (valamint a szomszédait).
1.	Beadás:	A beteg intravénás infúzióban megkapja az ADC gyógyszert (például az Enhertu-t).
2.	Keresés:	Az antitest kering a véráramban, és megkeresi a daganatsejteket a felszínükön lévő receptorok (pl. HER2) alapján.
3.	Kapcsolódás:	Az antitest rákapcsolódik a daganatsejtre.
4.	Behatolás (Endocitózis):	A daganatsejt „bekapja” (internalizálja) a hozzá kötődött teljes ADC molekulát.
5.	Robbanás:	A sejt belsejében lévő enzimek felbontják a linkert (az összekötő hidat), és a szupererős kemoterápiás mérég kiszabadul, belülről megsemmisítve a daganatsejt DNS-ét vagy vázszerkezetét. Eredmény: Apoptózis
+	Bystander hatás:	A legújabb generációs ADC-k (mint az Enhertu) arra is képesek, hogy a sejt elpusztítása után átlépjenek a szomszédos rákos sejtekbe is, és azokat is megölik, még akkor is, ha azok felületén nincs ott a célzott receptor.

ADC Structure

Source: <https://www.biointron.com/blog/precision-in-vivo-research-how-adcs-make-the-difference.html>

Szempont	Immunterápia (Immune Checkpoint Inhibitor)	ADC (Antitest-gyógyszer konjugátum)
1. Működés	Közvetett hatás. Az immunrendszert (T-sejteket) aktiválja (leveszi a féket), blokkolja a „becsapási útvonalat”.	Közvetlen tumorpusztító eszköz. Célzottan kemoterápiás mérget juttat be a daganatos sejtbe, hogy az elpusztítsa önmagát (apoptózis).
2. Alkalmazás	Sokféle daganat típusnál, gyakran korai fázisban is.	Bizonyos daganat típusnál, előrehaladott, áttétes fázisban, ha a célpont jelen van (emlőrák, húgyhólyagrák).
3. Indikáció	Magas PD-L1, MSI-H vagy daganatos mutációs teher (TMB).	Specifikus felszíni fehérje jelenléte (pl. HER2-pozitív vagy low).
4. Költségek	Nagyon magasak (innovatív biológiai terápiák).	Rendkívül magasak (a legdrágább onkológiai szerek).
5. Hatásfok	Lassúbb válasz (hetekig, hónapokig tarthat, amíg az immunrendszer felébred), de tartós, akár éveken át tartó gyógyulás.	Gyors, agresszív tumorzsugorítás, idővel rezisztencia lép fel, ezért ritkábban tartós hatás az évek múltával.
6. Antitestek szerepe	fő fegyver: felébreszti a szervezet saját védelmi rendszerét.	a futár (hordozórakéta): a megfelelő célhelyszínre szállítja a valódi fegyvert, ami egy sejtpusztító kemoterápiás mérget.
Terápia példák I.	Trastuzumab (Herceptin)	Trastuzumab Emtansine / T-DM1 (Kadcyla)
Alkalmazás:	Korai és áttétes HER2-pozitív emlőrák, valamint áttétes HER2-pozitív gyomorrák kezelése. Ez volt az elsőként kifejlesztett, alapvető fontosságú HER2-ellenes célzott antitest.	Első generációs ADC (antitest-gyógyszer konjugátum) Korai HER2-pozitív emlőrák műtét utáni (adjuváns) kezelése, ha a műtét előtti kemoterápia után maradt daganatszövet, vagy áttétes HER2+ emlőrák második vonalbeli kezelése.
Működés:	Blokkolja a növekedési jeleket és láthatóvá tesz a daganatsejtet az immunrendszer számára	Mikrotubulus-gátlás, a sejt belső vázát rombolja szét. A daganatsejt így nem képes ketté osztódni, megakad a sejtciklusban ami apoptózishoz vezet.
Adagolás	Intravénás infúzió vagy bőr alá adott injekció, 3 hetente, korai stádiumban 01 éven át, áttét esetén a hatásosságig	Intravénás infúzió, 3 hetente 14 ciklus (kb. 10 hónap)
Költségek (Nemzetközi listaár)	Csökkent a bioszimiláris szerek megjelenésével. 1 500 – 3 000 USD (~550 000 – 1,1 millió Ft) / infúzió, 30 000 – 50 000 USD (~11–18 millió Ft) / év Igazolt HER2-pozitivitás esetén a NEAK 100%-ban támogatja (ingyenes).	3 500 – 4 500 USD (~1,3 – 1,6 millió Ft) / infúzió 50 000 – 70 000 USD (~18–25 millió Ft) / év Meghatározott indikációk mentén (pl. műtét után visszamaradt tumorsejteket találtak) a NEAK tételes finanszírozás keretében 100%-ban támogatja (ingyenes).
Terápia példák I.	Pertuzumab (Perjeta)	Trastuzumab Deruxtecan / T-DXd (Enhertu)
Alkalmazás:	HER2-pozitív áttétes vagy korai, magas kockázatú emlőrák. A Trastuzumabbal szinte mindig kombinációban alkalmazzák (kettős HER2-blokád), ami drámaian felerősíti a daganatellenes hatást.	Új generációs, rendkívül hatékony ADC, (bystander effektus) Áttétes HER2-pozitív emlőrák (második vonaltól), HER2-mutált tüdőrák, gyomorrák, HER2-low emlőrák.
Működés:	Blokkolja a növekedési jeleket és láthatóvá tesz a daganatsejtet az immunrendszer számára	Topoizomeráz-I gátló. Meggátolja a DNS lemásolását, elvágja a DNS-szálakat, hogy feloldja a csavarodási feszültséget, de megakadályozza az újraegyesítésüket, ami olyan súlyos töréseket okoz a sejt genetikai állományában, hogy a sejt belső ellenőrző rendszere beindítja az önmegsemmisítő programot, vagyis az apoptózist.
Adagolás	Intravénás infúzió, 3 hetente. (Phesgo fix dózisú kombinált SC injekció: Pertuzumabot + Trastuzumabot)	Intravénás infúzió, 3 hetente
Költségek (Nemzetközi listaár)	4 500 – 5 500 USD (~1,6 – 2 millió Ft) / infúzió 70 000 – 90 000 USD-t (~25–32 millió Ft) / év Szigorú onkológiai protokollok mentén, első vonalbeli áttétes vagy műtét előtti (neoadjuváns) kezelésként a NEAK teljes mértékben finanszírozza.	10 000 – 14 000 USD (~3,6 – 5 millió Ft) / infúzió 150 000 – 200 000 USD-t (~54–72 millió Ft) / év A NEAK szigorú klinikai kritériumok mentén, egyedi méltányossági kérelem (EMK) alapján 100%-os mértékben finanszírozza.

Az ADC-kel (illetve a kemoterápiákkal) szembeni rezisztencia kialakulása

A daganatsejtek rendkívül alkalmazkodóképesek, képesek kijátszani nem csak az immunrendszert, de a kemoterápiát és az ADC-ket is. Az ADC ma az egyik legfejlettebb fegyver a daganatok leküzdésére, idővel szinte mindig kialakul a rezisztencia a kemoterápia és ADC-k ellen is.

Rezisztencia kialakulása a hagyományos kemoterápiával szemben:

1. **Pumpamechanizmus (Efflux pumpák):** A sejt felszínén olyan fehérjepumpák jelennek meg, amelyek a sejtbe belépő kemoterápiás szert azonnal kiszivattyúzzák, még mielőtt az kárt tenne a DNS-ben.
2. **Az apoptózis (öngyilkos program) kikapcsolása:** Mutáció útján kikapcsolják a sejt belső vészjelző rendszerét (pl. a p53 gént). Így hiába roncsolja a kemoterápia a DNS-t, a sejt nem indítja el az apoptózist, hanem sérülten is tovább él és osztódik.
3. **Fokozott DNS-javítás:** A rákos sejt szuper-hatékony javítóenzimeket fejleszt ki, amelyek villámgyorsan befoltozzák a kemoterápia által okozott DNS-töréseket.

Rezisztencia kialakulása az ADC-kkel szemben: (Miért nem tökéletes az ADC?)

Mivel ADC egy összetettebb, bonyolultabb rendszer (antitest + linker + mérge), ezért a daganatsejt több ponton is képes megtámadni és hatástalanítani (Minél bonyolultabb, annál jobban kicselezhető):

A. A daganatsejt elrejt a receptort (Antitest-szintű rezisztencia)

Ha a daganat észleli, hogy a HER2 receptor a veszte, a kezelés hatására elkezd lecsökkenteni a HER2 receptorok számát a felszínén. Ha nincs receptor, az ADC antitest része nem tud hova kötődni, és a gyógyszer elúszik a sejt mellett.

B. A daganatsejt megváltoztatja a „bejutási kaput”

A daganatsejt blokkolja azt a folyamatot (az endocitózist), amellyel az ADC molekulát bekebelezi a sejt felszínéről. Ha az ADC kívül marad, nem tudja kifejteni a hatását.

C. Lebontja a linkert vagy semlegesíti a mérget (Payload-rezisztencia)

- A sejt mutálhatja azokat a belső enzimeit (lizoszómákat), amelyeknek fel kellene vágniuk az összekötő linkert. Így a mérge nem tud kiszabadulni az antitest fogságából.
- Ha a mérge ki is szabadul, a daganatsejt beveti a fent említett efflux pumpákat, és egyszerűen kilöki magából a kemoterápiás töltetet.

Egyes ADC-k rezisztenciája:

A kutatók folyamatosan versenyt futnak a daganatok mutációival. Emiatt nem mindegy, melyik generációs ADC kerül bevetésre.

ADC típus	Érzékenység	Rezisztencia
Kadcyla T-DM1	Sérülékenyebb	Ha a daganat lecsökkenti a HER2 receptorok számát, a Kadcyla teljesen hatástalannak bizonyul. Ráadásul a benne lévő mérgeanyagot a daganatsejtek könnyen kiszivattyúzzák a pumpáikkal.
Enhertu T-DXd	Intelligensebb védelem	Az Enhertu-t úgy tervezték, hogy kijátssza a rezisztenciát. A bystander hatás miatt akkor is megöli a daganatsejteket, ha azok egy része már elvesztette a HER2 receptorát. Emellett a deruxtekán töltetet a sejt membránpumpái sokkal nehezebben tudják eltávolítani. De hónapok vagy évek múltán a daganat végül az Enhertu-ra is rezisztenssé válik.

Mit tehetünk a rezisztencia ellen?

Amikor egy ADC-re rezisztencia alakul ki (vagyis a daganat újra növekedni kezd a képalkotó vizsgálatok alapján), az terápiás vonal megváltoztatása a megoldás. Ez jelentheti egy másik működési elvű ADC alkalmazását, vagy immunterápiát, vagy visszatérést a hagyományos kombinált kemoterápiákhoz.

Terápiákkal kapcsolatos leggyakoribb biomarkerek:

Fajta	Funkció	Hatás és működés	Lehetséges terápia
Ki-67	Proliferációs (osztódási sebesség) index, nem receptor, csak egy „számláló” csak a sejtmagban	A sejtosztódás mérésére. Fehérje, amely kizárólag az éppen osztódásban lévő sejtek magjában található meg, Minél magasabb a Ki-67 index (pl. 30% felett), annál agresszívebb, gyorsabban növekedő a daganat	Magas: a tumor érzékeny lesz a hagyományos kemoterápiára, a kemoterápia látványosan képes zsugorítani.
ER	Ösztrogén hormon receptor, A sejtmagban / citoplazmában	Az emlőrákok többségében a sejtproliferáció fő motorja, hormonok (ösztrogén vagy progeszteron) hozzákötődnek ezekhez a receptorokhoz, ami beindítja a ráksejtek tömeges osztódását.	Magas: azt jelzi, hogy a tumor növekedésének fő motorja a szervezet saját hormonja. Mivel a hormon a fő üzemanyaga, hormon megvonásos terápiával blokkolható az osztódásos parancs.
PR	Progeszteron receptor, A sejtmagban / citoplazmában		
HER-2	Növekedési factor receptor A sejt külső membránján	A rákos sejten a HER2 gén megsokszorozódik (amplifikáció), a sejt felszínét elárasztják a receptorok, a hatalmas tömegük miatt egymásnak csapódnak, és folyamatos, hamis osztódási parancsot küldenek a sejtmagba, mintha a sejtnak megállás nélkül „gyógyulnia” kellene.	Monoklonális antitestekkel vagy ADC-kel, közvetlenül a sejt felszínén támadható
HER-család	EGFR(HER+1), HER-2, HER-3 A sejt külső membránján	HER1 a tüdőrákban, a fej-nyaki rákokban és a vastagbélrákban a sejtproliferáció legfőbb felelőse HER2 és a HER3 összekapcsolódás: a daganat rendkívül agresszív növekedésbe kezd	
PD-L1	Immun-ellenőrzőpont fehérje A sejt külső membránján	A daganatsejt a PD-L1 fehérjével rákapcsolódik a védekező T-sejt PD-1 receptorára. ami „STOP” jelet küld az immunsejtnak, ezáltal a daganat láthatatlanná válik.	Magas: Tüdőrák, gyomorrák, hólyagrák és TNBC esetén immunterápia alkalmazása

A HER2

A HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) nem egy rák-specifikus mesterséges fehérje, hanem a normális emberi szervezet saját, természetes receptora. A HER2 fehérjék jelen vannak az emberi szervezet számos egészséges sejtjének felszínén is (például a szívizomsejtekben, a tüdőben, a bélrendszerben és a hámsejtekben), ahol a sejtek normális növekedéséért, osztódásáért és túléléséért felelnek. A különbség a daganat és az egészséges szövet között a mennyiségben (expresszióban) van, ami alapjaiban határozza meg a kezelések biztonságát és mellékhatásait.

- **Egészséges sejt:** Egy normális sejten viszonylag kevés (kb. 20 000 – 100 000 darab) HER2 receptor található. Ez a mennyiség pontosan elegendő az életfunkciók fenntartásához.
- **HER2-pozitív daganatsejt:** A rákos sejt mutációja miatt a sejt felszínén kórosan sok, akár 2 millió darab HER2 receptor is megtelepedhet (ezt nevezzük amplifikációnak vagy túltengésnek). Ez a hatalmas tömegű receptor folyamatos, megállíthatatlan osztódási parancsot küld a sejt magjába.

Mivel a HER2 az egészséges szövetekben is ott van, a HER2-ellenes monoklonális antitestek (Trastuzumab, Pertuzumab) és az ADC-k (Enhertu, Kadcyla) nem tudnak 100%-osan különbséget tenni. Emiatt jelennek meg a specifikus mellékhatások:

1. **A szív érintettsége (Kardiotoxicitás)** A szívizomsejtek felszínén kifejezetten sok HER2 receptor található, amelyek védik a szívet a stressztől és a túlterheléstől. Amikor egy gyógyszer blokkolja ezeket a receptorokat, a szívizom sebezhetővé válik, és csökkenhet a pumpáló funkciója (szívelégtelenség léphet fel). A HER2-kezelések alatt 3 havonta szív-ultrahangot kell végezni a betegeknél.
2. **A tüdő érintettsége (ILD / Pneumonitis)** A tüdő hámsejtjeiben is jelen van a HER2. A modern Enhertu (T-DXd) kezelés egyik legveszélyesebb és leginkább figyelt mellékhatása az intersticiális tüdőbetegség (ILD) vagy tüdőgyulladás. Mivel az Enhertu a szomszédos sejteket is pusztítja (bystander hatás), a tüdőben lévő normális sejtekre is mérgezően hathat, ha a gyógyszer felhalmozódik.
3. **Emésztőrendszeri tünetek** A bélnyálkahártya sejtjei szintén hordoznak HER2 receptorokat. A receptorok gátlása gyakran okoz hasmenést és egyéb gyomor-bélrendszeri panaszokat.
- 4.

A HER2-low kihívás

Mivel a HER2-low daganatsejteken alig van több receptor, mint egy egészséges sejten, olyan ADC linkert és kemoterápiás töltetet kellett tervezni az Enhertu-hoz, ami a véráramban szigorúan stabil marad, és csakis akkor robban fel, ha a daganat környezetébe ér, minimalizálva a normális szervek károsodását.

A HER2-receptorhoz kapcsolódó főbb klinikai monoklonális antitestek:

Indikációk:	klinikai monoklonális antitestek	antitest-gyógyszer konjugátumok
Her2+ (IHC3+) minden szilárd daganat		Enhertu
Her2+ gyomorrák, gyomor-nyelőcső átmenet	Trastuzumab,	Enhertu (korábban Trastuzumab)
Her2+ emlőrák	Trastuzumab, Pertuzumab	Enhertu, Kadcyla
Her2 low / Her2 ultra low emlőrák	-	Enhertu

A hagyományos monoklonális antitestek kizárólag a klasszikus, magas HER2-expressziójú (HER2-pozitív, IHC 3+) tumorok esetén hatékonyak. A HER2-low indikációban a daganatsejtek felszínén túl kevés receptor található ahhoz, hogy a sima antitestek blokkolni tudják a növekedési jelátvitelt.

Irodalomjegyzék

- Binnewies, M., Roberts, E. W., Kersten, K., Chan, V., Fearon, D. F., Merad, M., ... & Krummel, M. F. (2018). Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. *Nature Medicine*, 24(5), 541-550. DOI: 10.1038/s41591-018-0014-x
- Chen, D. S., & Mellman, I. (2013). Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity*, 39(1), 1-10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012
- Clevers, H. (2016). Modeling development and disease with organoids. *Cell*, 165(7), 1586-1597. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.082
- Dunn, G. P., Old, L. J., & Schreiber, R. D. (2004). The three Es of cancer immunoediting. *Annu. Rev. Immunol.*, 22(1), 329-360. DOI: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803
- Janeway, C. A. Jr., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J. (2001). *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease* (5th ed.). Garland Science. (T-cell repertoire scanning & V(D)J recombination mechanisms).
- Pardoll, D. M. (2012). The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 12(4), 252-264. DOI: 10.1038/nrc3239
- Postow, M. A., Sidlow, R., & Hellmann, M. D. (2018). Immune-related adverse events associated with checkpoint blockade. *New England Journal of Medicine*, 378(2), 158-168. DOI: 10.1056/NEJMr1703481
- Ribas, A., & Wolchok, J. D. (2018). Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*, 359(6382), 1350-1355. DOI: 10.1126/science.aar4060
- Sahin, U., Oehm, P., Derhovanessian, E., Jabulowsky, R. A., Vormehr, M., Gold, M., ... & Türeci, Ö. (2020). An RNA vaccine drives immunity in advanced melanoma patients. *Nature*, 585(7823), 107-112. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2537-9>
- Sharma, P., & Allison, J. P. (2015). The future of immune checkpoint therapy. *Science*, 348(6230), 56-61. DOI: 10.1126/science.aaa8172
- Tonegawa, S. (1983). Somatic generation of antibody diversity. *Nature*, 302(5909), 575-581. <https://doi.org/10.1038/302575a0> (Nobel-prize winning work on V(D)J recombination applied to lymphocyte receptors).
- Tuveson, D., & Clevers, H. (2019). Cancer modeling meets human organoid technology. *Science*, 364(6444), 952-955. DOI: 10.1126/science.aaw6985
- Vasan, N., Baselga, J., & Hyman, D. M. (2019). A view on drug resistance in cancer. *Nature*, 575(7782), 299-309. DOI: 10.1038/s41586-019-1730-1
- Fonyó A.: Az orvosi élettan tankönyve, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 7. kiadás, 2014. 435–436. oldal. ISBN 978-963-226-504-9
- Gergely János: Immunológia. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1979. 21. oldal. ISBN 963 240 153 0
- Rendell V, Bath NM, Brennan TV.: Medawar's Paradox and Immune Mechanisms of Fetomaternal Tolerance. *OBM Transplant*. 2020. 4: 26.
- David Male: Immunology. An Illustrated Outline. CRC Press, Sixth Edition, 2021. 104–105. oldal ISBN 978-0-367-68464-8