

CEPIVA ZA PREPREČEVANJE RAZVOJA IN ZDRAVLJENJE RAKAVIH BOLEZNI: RAZVOJNE PLATFORME IN TRENUTNI NAPREDEK

PROPHYLACTIC AND THERAPEUTIC CANCER VACCINES: DEVELOPMENT PLATFORMS AND CURRENT PROGRESS

AVTORICA / AUTHOR:

dr. Milica Perišić Nanut, dipl. biol.

Institut Jožef Stefan, Jamova 39, Ljubljana, Slovenija

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: milica.nanut@ijs.si

POVZETEK

Cepiva so zdravila, ki imunski sistem pripravijo na to, da najde in uniči škodljive mikroorganizme in celice. Cepimo se v vseh življenjskih obdobjih, da se zaščitimo pred nalezljivimi boleznimi, ki jih povzročajo bakterije ali virusi. Obstajajo tudi cepiva proti raku, tako cepiva za preprečevanje raka kot cepiva za zdravljenje raka. Cepiva za preprečevanje raka nas ščitijo pred virusnimi okužbami, ki lahko izzovejo (pred)rakave spremembe. Cepiva za zdravljenje raka ali terapevtska cepiva so imunoterapevtiki, ki usmerijo in okrepijo imunski sistem za boj proti raku. Za razliko od preventivnih cepiv, ki ščitijo pred virusi, cepiva za zdravljenje raka ščitijo pred rakavimi celicami, ki so bolj podobne zdravim celicam, zaradi česar je razvoj teh cepiv težji. V preglednem članku razpravljamo o novostih na področju cepiv proti raku, o uspehu cepiv za preprečevanje raka in izzivih pri razvoju cepiv za zdravljenje raka.

KLJUČNE BESEDE:

antigeni, povezani s tumorjem, cepiva, imunoterapija raka, klinična raziskava

ABSTRACT

Vaccines are medicines that train the immune system to find and destroy harmful germs and cells. Vaccinations we receive throughout the life prevent common bacterial and virus illnesses. In addition, there are vaccines to prevent or treat certain types of cancer. Preventive cancer vaccines have proven successful in reducing the incidence of several cancers that are induced by viral infections. Therapeutic vaccines are immunotherapeutics that guide and boost the immune system to fight cancer. Unlike prophylactic vaccines that target viruses, therapeutic vaccines target cancer cells that closely resemble normal, healthy cells, making their development more difficult. In this review new developments in the field of cancer vaccines, success of prophylactic vaccines and challenges in the development of therapeutic cancer vaccines will be discussed.

KEY WORDS:

cancer immunotherapy, clinical trials, tumor associated antigens, vaccines

1 UVOD

Cepiva so se izkazala za učinkovita pri preprečevanju številnih boleznih, ki jih povzročajo virusi in bakterije. Vse od njihovega odkritja pred več kot 200 leti močno prispevajo k izkoreninjenju številnih boleznih. S cepivi imunskemu sistemu predstavimo oslABLJENE ali uničene različice povzročitelja bolezni oz. njegove dele. Imunski sistem se tako poduči o specifičnih sestavinah virusov ali bakterij, imenovanih antigeni, ter vzpostavi učinkovit in dolgotrajen odziv proti njim (1). Posebna skupina imunskih celic (antigen predstavitvene celice, APC), kot so dendritične celice, zajamejo proteinske antigene iz cepiva, jih predelajo v peptidne epitope in predstavijo limfocitom T, vezane na proteine poglobitnega kompleksa tkivne skladnosti (*major histocompatibility complex*, MHC). Če limfociti T prepoznajo epitop kot tujek, se aktivirajo specifični imunski odzivi in imunске celice prepoznajo in uničijo celice, ki izražajo tuji antigen (2). Poleg tega dendritične celice z izločanjem citokinov usmerjajo diferenciacijo naivnih limfocitov T in tako vplivajo na delovanje pridobljene celične imunosti (3). Cepiva vsebujejo različne pomožne snovi, ki izboljšujejo učinek cepiva ter prispevajo k njegovemu boljšemu prenašanju in dostavi ali pa pomagajo imunskemu sistemu prepoznati antigen in vzpostaviti učinkovit imunski odziv (4).

2 PREVENTIVNA CEPIVA PROTI RAKU

Virusne okužbe so odgovorne za razvoj več vrst raka. Tako so z okužbo s človeškim papiloma virusom (*human papillomavirus*, HPV) povezani vaginalni, vulvarni, analni, penilni raki in nekateri raki ustne votline in grla. Hepatitis je vnetje jeter, ki ga tudi lahko povzročijo nekateri virusi. Dolgotrajno okužba z virusom hepatitisa B (HBV) poveča tveganje za raka jeter. Preventivna cepiva proti raku dajemo zdravim ljudem po možnosti pred stikom z virusom in preden se razvije rak. Razvili so več cepiv, ki lahko preprečijo okužbo s HPV in HBV ter posledično ščitijo pred nastankom s HPV in HBV povezanih rakavih boleznih. Ta cepiva so osnovana na virusu podobnih delcih. Virusu podobni delci vsebujejo rekombinantne proteine, značilne za ovojnico virusa, in ne vsebujejo genetskega zapisa virusov. Delci, na katerih so zasnovana cepiva, kot so tri različna cepiva proti HPV (Gardasil®, Cervarix® in Gardasil 9®), ki so trenutno na voljo, vsebujejo virusu podobne delce različnih sevov HPV (preglednica 1). Virusu podobni delci imajo takšno strukturo, da sprožijo močan odziv limfocitov B in T ter dolgotrajen imunski odziv. Ta cepiva ščitijo pred okužbo s tipi HPV, ki so najpogosteje povezani s predrakavimi stanji in rakom materničnega vratu. Gardasil 9 ščiti tudi pred drugimi različicami HPV (5).

Preglednica 1: Odobrena preventivna cepiva proti raku.

Table 1: Approved preventive cancer vaccines.

Cepivo	Virusu podobni delci	Vrsta raka
Cervarix®	glavni kapsidni protein, L1 HPV serotipov 16 in 18	analni rak, rak materničnega vratu, glave in vratu, penisa, vulve in vagine, povezani z okužbo s HPV
Gardasil®	glavni kapsidni protein, L1 HPV serotipov 6, 11, 16 in 18	analni rak, rak materničnega vratu, glave in vratu, penisa, vulve in vagine, povezani z okužbo s HPV
Gardasil-9®	glavni kapsidni protein, L1 HPV serotipov 6, 11, 16, 18, 31,33, 45 in 52	analni rak, rak materničnega vratu, glave in vratu, penisa, grla, vulve in vagine, povezani z okužbo s HPV; preprečevanje genitalnih bradavic, ki jih povzroča HPV serotipa 6 ali 11
HEPLISAV-B®	površinski antigen virusa hepatitisa B (HBsAg)	rak jeter, povezan z okužbo s HBV

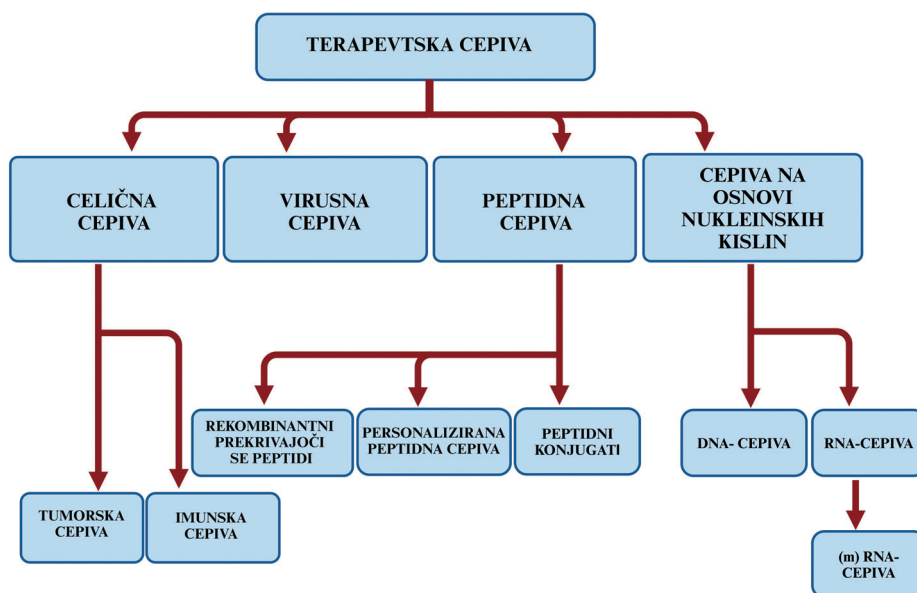


Dosedanje raziskave so pokazale, da imajo preventivna cepiva pomembno vlogo pri zmanjšanju tveganja za razvoj raka. Tako je škotska raziskava pokazala, da je sistematično cepljenje deklic, starih od 12 do 13 let, z bivalentnim cepivom proti HPV ob analizi pri 20. letu starosti privedlo do 89-odstotnega zmanjšanja cervikalne intraepitelijske neoplazije stopnje 3 v primerjavi z necepljenimi ženskami (6). Cepivo proti HBV je bilo prvo odobreno preventivno cepivo proti raku (7). Pojavnost raka jeter pri mlajših osebah je na splošno redka in zato spremembe v pojavnosti lahko pokažemo le v državah, kjer je breme bolezni veliko in je zbiranje podatkov zanesljivo (8). Tajvan je bil prva država, kjer so s prepričljivimi epidemiološkimi podatki pokazali, da se je pojavnost raka jeter pri cepljenih tajvanskih otrocih, starih od 6 do 14 let, ki so bili ob rojstvu cepljeni proti HBV, zmanjšala za približno 70 % (9, 10).

3 TERAPEVTSKA CEPIVA PROTI RAKU

Terapevtska cepiva proti raku delujejo na enak način kot protivirusna in protibakterijska cepiva, in sicer usposobijo naš imunski sistem, da prepozna in napade celice, ki izražajo enake ali podobne antigene, kot jih vsebuje cepivo.

Zelo pomembno dejstvo je, da se za razliko od bakterij in virusov, ki so za naš imunski sistem tujki, antigeni rakavih celic manj razlikujejo od antigenov normalnih celic, zaradi česar je načrtovanje cepiva proti raku težje. Kljub temu je mogoče določene antigene, povezane s tumorjem (*tumor-associated antigens*, TAA), identificirati le v rakavih celicah (11). Trenutno obstajajo štiri različne platforme za razvoj cepiv proti raku: celična cepiva, virusna cepiva, peptidna cepiva in cepiva na osnovi nukleinskih kislin (slika 1). Celična terapevtska cepiva proti raku vključujejo cepiva na osnovi tumorskih celic in cepiva na osnovi imunskih celic. Ta cepiva vsebujejo cele TAA in jih nadalje razvrstimo v avtologna (pripravljena iz celic bolnika) ali alogena (pripravljena iz celic zdravih posameznikov) (13). Izražanje velikega števila TAA ima za posledico, da imunski odziv ni usmerjen proti točno določenemu TAA. V tem primeru je cepivu dodan adjuvans, ki pripomore k rekrutiranju različnih imunskih celic na mesto injiciranja. Imunske celice nato prenašajo antigen v drenažne bezgavke, da sprožijo specifični imunski odziv. Takšno cepivo proti raku je GVAX[®]. To cepivo sestavljajo tumorske celice, ki so obsevane, da bi preprečili njihovo nadaljnje pomnoževanje, in gensko spremenjene, da izločajo citokin – granulocitne makrofagne kolonije stimulirajoči dejavnik (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF), ki deluje kot adjuvans. Cepivo obstaja kot avtologno in alogensko (14). GVAX[®] je leta 1993 razvil Glenn Dranoff s sod. (15). Od takrat so cepivo preiz-



Slika 1. Terapevtska cepiva proti raku (12).
Figure 1: Therapeutic cancer vaccines (12).

kusili v več kot 40 kliničnih raziskavah na bolnikih z različnimi tipi raka (podatki za klinične raziskave so pridobljeni na spletni strani:

<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=G VAX&cntry=&state=&city=&dist>, dostop avgust 2023).

TAA so lahko normalni proteini, ki jih rakave celice obsežno izražajo, npr. kislja fosfataza pri celicah raka prostate. Na tej podlagi so razvili cepivo sipuleucel-T (Provenge®). To je bilo prvo terapevtsko cepivo proti raku na osnovi dendritičnih celic, odobreno pred več kot desetletjem. Cepivo sipuleucel-T so pripravljali iz avtolognih dendritičnih celic, ki so jih po odvzemu namnožili *ex vivo* v prisotnosti fuzijskega proteina PA2024. Fuzijski protein (PA2024) je sestavljen iz dveh delov, kislje fosfataze prostate in GM-CSF, ki spodbuja razvoj in zorenje mieloidnih celic ter diferenciacijo in preživetje dendritičnih celic. Spremenjene avtologne dendritične celice so intravensko vrnilo bolniku. Dendritične celice so ključnega pomena za sprožanje protitumorskega imunskega odziva, ker poleg aktivacije citotoksičnih limfocitov T in celic pomagalk z izločanjem citokinov izzovejo inaktivacijo regulatornih limfocitov T (16). Cepivo sipuleucel-T je bilo namenjeno bolnikom z razširjenim in hormonsko neodzivnim rakom prostate (17).

V klinični raziskavi IMPACT (NCT 00065442), na podlagi katere je cepivo dobilo dovoljenje za promet, je sodelovalo 512 bolnikov z asimptomatskim ali minimalno simptomatskim razsejanjem, proti kastraciji odpornim rakom prostate. Pacienti so bili naključno razporejeni v dve skupini v razmerju 2 : 1. Pacienti v kontrolni skupini so prejeli placebo, ki je vseboval dve tretjini manj avtolognih dendritičnih celic, gojenih brez fuzijskega proteina PA2024. Pacienti so prejeli en odmerek cepiva Sipuleucel-T ali placebo intravenozno v obdobju ene ure. To cepivo je izboljšalo triletno preživetje bolnikov, ki so prejeli sipuleucel-T, za 4,5 mesecev (mediana) glede na kontrolo skupino (18).

Virusna cepiva proti raku vsebujejo inaktivirane (replikacijsko onesposobljene) oz. oslABLJENE viruse ali podenote virusov. Gensko spremenjene viruse imenujemo virusni vektorji in jih uporabljamo za dostavo TAA ali ustreznega gena v telo pacienta. Imunski sistem se odzove na virusni vektor, kar pomaga imunskemu sistemu, da prepozna TAA in se nanj odzove. Virusna cepiva spodbujajo protitumorski imunski odziv z aktivacijo imunskih celic (19). Najpogosteje uporabljena virusna vektorja sta virus herpes simpleks in adenovirus (20). Zaenkrat edini odobren je T-VEC oz. talimogen laherparepvek (Imlygic®), ki vsebuje gensko spremenjen virus herpes simpleks tipa 1 (HSV1). Funkcionalna delecija gena ICP34.5 oslabi virusno patogenost in omogoči selektivno razmnoževanje virusa v

tumorjih, medtem ko delecija gena ICP47 zmanjša z virusom posredovano supresijo predstavitve antigenov in poveča izražanje gena HSV US11, kar posledično spodbuja pomnoževanje virusa v tumorskih celicah. (21, 22). Imunogenost T-VEC-a je dodatno podprta z izražanjem gena za GM-CSF. GM-CSF spodbuja preživetje celic preko fosfatidilinozitol-3-kinaze in signalnih poti JAK/STAT-Bcl-2, kar ima za posledico povečano migracijo mieloidnih celic, kot so dendritične celice, spremembe izražanja receptorjev, izraženih na površini celic, in sprožanje imunsko-vnetne kaskade. Slednje omogoča sprožanje systemskega imunskega odziva po vnosu cepiva neposredno v predel lezije (slika 2) (23, 24). Cepivo T-VEC je namenjeno bolnikom z napredovalim neoperabilnim melanomom (24). Podatki iz klinične raziskave (NCT00769704), na podlagi katere so T-VEC odobrili, so pokazali 31,5-odstotno stopnjo odziva s 16,9-odstotno stopnjo popolnega odziva pri bolnikih z melanomom. Pri bolnikih z zgodnjim razširjenim melanomom in pri bolnikih, ki predhodno niso prejeli systemskega zdravljenja melanoma, je prišlo tudi do bistvene in statistično pomembnega izboljšanja preživetja. Skupina v zgodnejši fazi je imela zmanjšano tveganje smrti za približno 50 %. V nadaljnjih kliničnih raziskavah je uporaba T-VEC pokazala stopnjo odziva do 88,5 % s stopnjami popolnega odziva do 61,5 % (25). Trenutno učinkovitost T-VEC vrednotijo v zgodnjih kliničnih preskušanjih za zdravljenje raka trebušne slinavke, sarkoma mehkega tkiva ter ploščatoceličnega raka glave in vratu (podatki za klinične raziskave so pridobljeni na spletni strani:

<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=T-VEC&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>; dostop avgust 2023).

Peptidna cepiva vsebujejo izbrane peptide, za katere se je izkazalo, da so značilni za rakave celice in se razlikujejo od običajnih proteinov. Lahko so usmerjena proti enemu ali več antigenom. Cepiva na osnovi peptidov so šibkejša pri spodbujanju imunskega odziva, zato so potrebni adjuvansi za povečanje njihove imunogenosti (26). Tako je peptidno cepivo, imenovano Rindopepimut® ali CDX-110, usmerjeno proti mutiranemu receptorju za epidermalni rastni dejavnik (EGFR), sestavljeno iz neoplazemskega epitopa mutiranega EGFR, vezanega na hemocianin iz morskih polžev, ki predstavlja epitop v številnih kopijah in ima vlogo spodbujajočega dejavnika monocitnih in granulocitnih imunskih celic.

Zadnjo skupino predstavljajo cepiva na osnovi nukleinskih kislin, ki nosijo zapis za enega ali več TAA s kodirajočim zapisom za imunomodulatorne molekule ali brez njega. Lahko



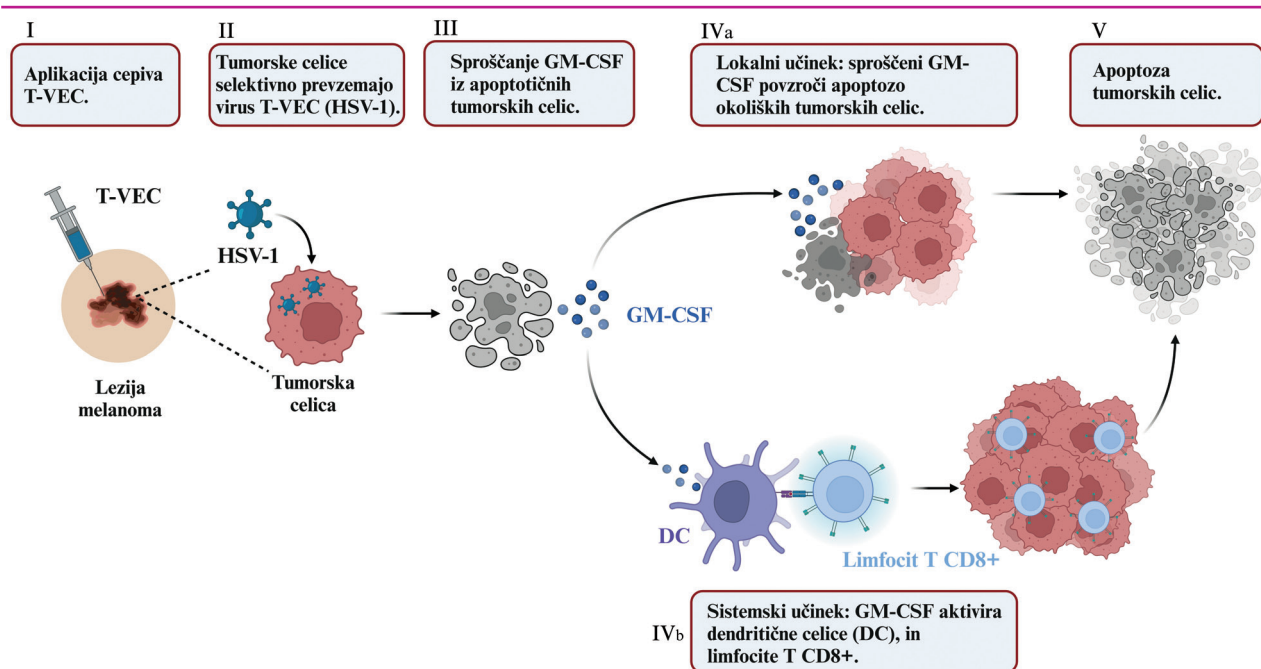
so v obliki deoksiribonukleinske kisline (DNA) ali v obliki informacijske mRNA (27). mRNA-cepiva so se izkazala za učinkovito alternativo cepivom na osnovi DNA, imunskih celic in peptidov. Njihove prednosti so, da ne izzovejo insercijske mutageneze, da lahko kodirajo več antigenov in da jih lahko pacienti bolje prenašajo, saj povzročajo manj neželenih učinkov. Ta cepiva imajo tudi prednost hitre, poceni in obsežne proizvodnje. Poleg tega imajo mRNA-cepiva sposobnost višje stopnje izražanja proteina kot DNA-cepiva. Zaradi vseh teh razlogov so mRNA-cepiva eden izmed najbolj obetavnih imunoterapevtskih pristopov (28).

Rak trebušne slinavke je eden izmed najbolj smrtonosnih rakov, saj petletno preživetje po diagnozi znaša 12 %. Ker so simptomi težko prepoznavni, diagnozo raka trebušne slinavke praviloma postavijo prepozno. V klinični raziskavi NCT04161755, v kateri sodelujejo bolniki z rakom slinavke, ki so primerni za operativno zdravljenje, preizkušajo učinke personaliziranega mRNA-cepiva, ki ga izražajo avtologne rakave celice, pridobljene po operativnem posegu. Najnovejši, vmesni rezultati te raziskave kažejo, da personalizirano mRNA-cepivo povzroči učinkovit in trajen imunski odziv. V prvi klinični fazi so 16 bolnikov, izbranih za sodelovanje, najprej zdravili operativno, nato pa so prejeli personalizirano mRNA-cepivo, ki je vsebovalo zapise za do 20 neoantigenov iz avtolognih rakavih celic, identificiranih z upo-

rabo sekvenciranja naslednje generacije. Pri 8 od 16 proučevanih bolnikov je cepivo povzročilo močan T-celični odziv in aktiviralo citotoksične limfocite T, ki prepoznajo celice raka trebušne slinavke in jih uničijo. Pri bolnikih, pri katerih cepivo ni povzročilo aktivacije limfocitov T, se je rak ponovil približno 13 mesecev po operaciji, medtem ko se pri bolnikih z močnim T-celičnim odzivom 18 mesecev po operaciji rak ni ponovil (29).

4 IZZIVI UPORABE CEPIV ZA ZDRAVLJENJE RAKA IN PRIHODNJE PERSPEKTIVE

Rakave celice se razvijejo iz telesu lastnih zdravih celic, njihovo preoblikovanje pa zajema spremembe izražanja antigenskih struktur ter spremembe v izražanju rastnih dejavnikov in tvorbi citokinov, ki pripomorejo, da se rakave celice izognejo nadzoru imunskih celic. Z aktivnim poseganjem v funkcije imunskih celic, kot sta regulacija tvorbe citokinov in polarizacija efektorskih celic v korist stimulacije imunске supresije, rakave celice zmanjšajo prepoznavnost tumorskih antigenov in pripeljejo do tolerance za imunске celice ter imunskega pobeга. Nekateri konven-



Slika 2. Način delovanja cepiva T-VEC (24). Ustvarjeno z BioRender.com.
Figure 2: T-Vec mode of action (24). Created with BioRender.com.

cionalni postopki zdravljenja raka lahko oslabijo človekov imunski sistem. Poleg tega je pri starejših ali pri pacientih, ki že imajo druge kronične bolezni, imunski sistem šibek in po prejemu cepiva ne morejo ustvariti močnega imunskega odziva (30). Vse to omejuje učinkovitost cepiv, zato je razvoj novih platform, ki bi dosegle visoko imunogenost, ključnega pomena.

Za boljši protitumorski imunski odziv je potrebno tudi upoštevanje posameznih variacij tumorskih antigenov. Odkritje neoantigenov, ki nastanejo zaradi mutacije tumorskih celic, je odprlo vrata prilagojenim ali individualiziranim terapevtskim cepivom proti raku. Razvoj teh cepiv sloni na uporabi sekvenciranja naslednje generacije za identifikacijo specifičnih mutacij pri bolnikih z rakom, kar omogoča prilagajanje terapevtskih posegov mutiranim proteinom in s tem močnejši in trajnejši protitumorski T-celični odziv (31).

Stadij bolezni, pri katerem cepiva najbolje delujejo, je še eno področje, ki ga je treba pojasniti. Trenutno so v prvi vrsti bolniki, ki bodo prejeli tumorsko cepivo, tisti, pri katerih konvencionalna terapija ni bila uspešna, vendar večje in bolj napredovane tumorje težko odstranimo le s cepljenjem. To je eden izmed razlogov, zakaj protitumorska cepiva kombiniramo z drugimi terapevtskimi pristopi. Tako je v kombinaciji z radioterapijo, ki poveča migracijo nevtrofilcev v tumorsko mikrookolje in posledično poveča koncentracijo reaktivnih kisikovih zvrsti in apoptozo tumorskih celic, moč doseči boljše učinkovitost celičnih tumorskih cepiv (32).

Kombinacija terapevtskih cepiv z zaviralci imunskih kontrolnih točk je tudi dala obetavne rezultate zaradi preprečevanja izčrpanosti limfocitov T, s čimer potenciramo protitumorski imunski odziv (33). Primer je kombinacija cepiva proti tumorju GVAX[®] z ipilimumabom, ki spodbudi močnejši imunski odziv pri adenokarcinomu trebušne slinavke (34). T-VEC trenutno preskušajo v zgodnjih kliničnih raziskavah v kombinaciji z zaviralcema imunskih kontrolnih točk ipilimumabom (35) in pembrolizumabom (36). Rezultati po za-

ključeni II. fazi klinične raziskave (NCT01740297) kažejo, da je bila stopnja odziva bistveno višja pri kombinaciji v primerjavi z ipilimumabom samim (35).

Učinkovitost različnih kombinacij peptidnih cepiv so ovrednotili v kliničnih raziskavah tretje faze, kjer so poročali le o omejenem uspehu (preglednica 2). Raziskavo učinkovitosti antigena Nelipepimut-S[®] (NP-S) pri preprečevanju raka dojke so predčasno prekinili, saj so odkrili v skupini bolnikov, ki so prejeli NP-S, 54,1-odstotno asimptomatsko širjenje raka v primerjavi z 29,2-odstotnim pri placebo skupini bolnikov (37). Prav tako neuspešna je bila raziskava kombinacije peptidnega cepiva gp100 in ipilimumaba, kjer niso zaznali statistično značilnih razlik v preživetju bolnikov z razširjenim melanomom, zdravljenih z gp100 in z ipilimumabom, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z ipilimumabom (38). Klinična raziskava učinkovitosti gp100 v kombinaciji z visokim odmerkom aktivacijskega interlevkina-2 (IL-2) pri bolnikih z razširjenim melanomom je pokazala, da je kombinacija pripeljala do boljšega kliničnega odziva in preživetja v primerjavi s samim IL-2 (39).

5 ZAKLJUČEK

Terapevtska cepiva proti raku ponujajo privlačno alternativo uporabi gensko spremenjenih celic T pri imunoterapiji raka zaradi njihove ekonomičnosti, specifičnosti in dolgotrajnega odziva zaradi stimulacije oblikovanja imunskega spomina. Na žalost so številni poskusi razvoja učinkovitih terapevtskih cepiv proti raku prinesli razočaranje. Natančna ocena dosedanjih neuspehov bo v kombinaciji z nenehnimi tehnološkimi izboljšavami vodila do identifikacije optimalnih tumorskih antigenov. Istočasno bo razvoj ustreznih strategij dostave, izbora adjuvansov in kombiniranih oblik

Preglednica 2. Seznam peptidnih cepiv proti raku na osnovi antigenov, povezanih s tumorjem.

Table 2: List of peptide cancer vaccines based on tumor-associated antigens.

Tip raka	Peptidno cepivo	Status	NCT številka	Vir
Rak dojke	Nelipepimut S	zaključena	NCT01479244	(37)
Melanoma	MDX-1379 (gp100)	zaključena	NCT00094653	(38)
	gp100	zaključena	NCT00019682	(39)
Multipli mielom	MAGE-A3/NY- ESO-1	zaključena	NCT00090493	N.V.
Rak požiralnika/rak želodca	G17DT	zaključena	NCT00020787	N.V.

N.V. rezultati niso na voljo

zdravljenja za preprečevanje imunosupresivnega tumorskega mikrookolja zagotovil želeno izboljšanje kliničnega izida bolnikov z rakom. V naslednjih letih bomo zagotovo priča vse bolj spodbudnim podatkom o cepivih proti raku in pomembnemu napredku pri uresničevanju njihovega potenciala za zdravljenje raka.

6 IZJAVA

Pregledni članek je rezultat projekta J3-2516, financiranega s strani ARIS.

7 LITERATURA

- Barman S, Soni D, Brook B, Nanishi E, Dowling DJ. Precision Vaccine Development: Cues From Natural Immunity. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Feb 10 [cited 2023 Aug 10];12. Available from: [/pmc/articles/PMC8866702/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35866702/)
- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. T Cells and MHC Proteins [Internet]. Garland Science; 2002 [cited 2023 Aug 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26926/>
- Amon L, Hatscher L, Heger L, Dudziak D, Lehmann CHK. Harnessing the Complete Repertoire of Conventional Dendritic Cell Functions for Cancer Immunotherapy. *Pharmaceutics* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Aug 10];12(7):1–83. Available from: [/pmc/articles/PMC7408110/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3408110/)
- Lee W, Suresh M. Vaccine adjuvants to engage the cross-presentation pathway. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Aug 10];13. Available from: [/pmc/articles/PMC9376467/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/376467/)
- Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Human Papillomavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness against Cancer. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Aug 11];9(12). Available from: [/pmc/articles/PMC8706722/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3706722/)
- Palmer T, Wallace L, Pollock KG, Cuschieri K, Robertson C, Kavanagh K, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12–13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ* [Internet]. 2019 Apr 3 [cited 2023 Aug 13];365. Available from: <https://www.bmj.com/content/365/bmj.l1161>
- Meireles LC, Marinho RT, Van Damme P. Three decades of hepatitis B control with vaccination. *World J Hepatol* [Internet]. 2015 Aug 28 [cited 2023 Aug 11];7(18):2127–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26328023>
- Tsai HJ. Clinical cancer chemoprevention: From the hepatitis B virus (HBV) vaccine to the human papillomavirus (HPV) vaccine. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2023 Aug 13];54(2):112–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25951712/>
- Lin HH, Wang LY, Hu CT, Huang SC, Huang LC, Lin SSS, et al. Decline of hepatitis B carrier rate in vaccinated and unvaccinated subjects: sixteen years after newborn vaccination program in Taiwan. *J Med Virol* [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2023 Aug 14];69(4):471–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12601753/>
- Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* [Internet]. 1997 Jun 26 [cited 2023 Aug 14];336(26):1855–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9197213/>
- Buonaguro L, Tagliamonte M. Selecting Target Antigens for Cancer Vaccine Development. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Aug 11];8(4):1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33080888/>
- Elsheikh R, Makram AM, Huy NT. Therapeutic Cancer Vaccines and Their Future Implications. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2023 Aug 10];11(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36992245/>
- DeMaria PJ, Bilusic M. Cancer Vaccines. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019 Apr 1;33(2):199–214.
- Hege KM, Jooss K, Pardoll D. GM-CSF Gene-Modified Cancer Cell Immunotherapies: Of Mice and Men. <http://dx.doi.org/10.1080/08830180600992498> [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2023 Aug 10];25(5–6):321–52. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/08830180600992498>
- Dranoff G, Jaffee E, Lazenby A, Golumbek P, Levitsky H, Brose K, et al. Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor stimulates potent, specific, and long-lasting anti-tumor immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1993 Apr 4 [cited 2023 Jul 31];90(8):3539. Available from: [/pmc/articles/PMC46336/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1246336/)
- Higham EM, Shen CH, Wittrup KD, Chen J. Cutting Edge: Delay and Reversal of T Cell Tolerance by Intratumoral Injection of Antigen-Loaded Dendritic Cells in an Autochthonous Tumor Model. *J Immunol* [Internet]. 2010 Jun 6 [cited 2023 Jul 31];184(11):5954. Available from: [/pmc/articles/PMC3061230/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/203061230/)
- Anassi E, Ndefo UA. Sipuleucel-T (Provenge) Injection: The First Immunotherapy Agent (Vaccine) For Hormone-Refractory Prostate Cancer. *Pharmacy and Therapeutics* [Internet]. 2011 Apr [cited 2023 Jul 31];36(4):197. Available from: [/pmc/articles/PMC3086121/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2086121/)
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2010 Jul 29 [cited 2023 Jul 14];363(5):411–22. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1001294>
- Liu J, Fu M, Wang M, Wan D, Wei Y, Wei X. Cancer vaccines as promising immuno-therapeutics: platforms and current progress. *Journal of Hematology & Oncology* 2022 15:1 [Internet]. 2022 Mar 18 [cited 2023 Jul 14];15(1):1–26. Available from: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-022-01247-x>
- Raja J, Ludwig JM, Gettinger SN, Schalper KA, Kim HS. Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Jul 14];6(1):140. Available from: <https://jitc.bmj.com/content/6/1/140>
- Liu BL, Robinson M, Han ZQ, Branston RH, English C, Reay P, et al. ICP34.5 deleted herpes simplex virus with enhanced oncolytic, immune stimulating, and anti-tumour properties.

- Gene Ther [Internet]. 2003 [cited 2023 Aug 14];10(4):292–303. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12595888/>
22. Russell SJ, Peng KW, Bell JC. Oncolytic virotherapy. *Nat Biotechnol* [Internet]. 2012 Jul [cited 2023 Aug 14];30(7):658–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22781695/>
 23. Fukuhara H, Ino Y, Todo T. Oncolytic virus therapy: A new era of cancer treatment at dawn. *Cancer Sci* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Jul 31];107(10):1373–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cas.13027>
 24. Ferrucci PF, Pala L, Conforti F, Cocorocchio E. Talimogene Laherparepvec (T-VEC): An Intralesional Cancer Immunotherapy for Advanced Melanoma. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Mar 2 [cited 2023 Aug 10];13(6):1–14. Available from: [/pmc/articles/PMC8003308/](https://pmc/articles/PMC8003308/)
 25. Franke V, Berger DMS, Klop WMC, van der Hiel B, van de Wiel BA, ter Meulen S, et al. High response rates for T-VEC in early metastatic melanoma (stage IIIB/C-IVM1a). *Int J Cancer* [Internet]. 2019 Aug 15 [cited 2023 Jul 31];145(4):974–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30694555/>
 26. Khong H, Overwijk WW. Adjuvants for peptide-based cancer vaccines. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2016 Sep 20 [cited 2023 Jul 14];4(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27660710/>
 27. Tiptiri-Kourpeti A, Spyridopoulou K, Pappa A, Chlichlia K. DNA vaccines to attack cancer: Strategies for improving immunogenicity and efficacy. *Pharmacol Ther*. 2016 Sep 1;165:32–49.
 28. Miao L, Zhang Y, Huang L. mRNA vaccine for cancer immunotherapy. *Molecular Cancer* 2021 20:1 [Internet]. 2021 Feb 25 [cited 2023 Jul 14];20(1):1–23. Available from: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-021-0133-5>
 29. Rojas LA, Sethna Z, Soares KC, Olcese C, Pang N, Patterson E, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature* 2023 618:7963 [Internet]. 2023 May 10 [cited 2023 Aug 16];618(7963):144–50. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-023-06063-y>
 30. Granier C, Gey A, Roncelin S, Weiss L, Paillaud E, Tartour E. Immunotherapy in older patients with cancer. *Biomed J* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Aug 14];44(3):260–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33041248/>
 31. Blass E, Ott PA. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2021 18:4 [Internet]. 2021 Jan 20 [cited 2023 Jul 14];18(4):215–29. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41571-020-00460-2>
 32. Takeshima T, Pop LM, Laine A, Iyengar P, Vitetta ES, Hannan R. Key role for neutrophils in radiation-induced antitumor immune responses: Potentiation with G-CSF. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2016 Oct 4 [cited 2023 Jul 14];113(40):11300–5. Available from: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1613187113>
 33. Mougel A, Terme M, Tanchot C. Therapeutic cancer vaccine and combinations with antiangiogenic therapies and immune checkpoint blockade. *Front Immunol*. 2019 Mar 14;10(MAR):432525.
 34. Le DT, Lutz E, Uram JN, Sugar EA, Onners B, Solt S, et al. Evaluation of ipilimumab in combination with allogeneic pancreatic tumor cells transfected with a GM-CSF gene in previously treated pancreatic cancer. *J Immunother* [Internet]. 2013 Sep [cited 2023 Jul 14];36(7):382–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23924790/>
 35. Chesney JA, Puzanov I, Collichio FA, Singh P, Milhem MM, Glaspy J, et al. Talimogene laherparepvec in combination with ipilimumab versus ipilimumab alone for advanced melanoma: 5-year final analysis of a multicenter, randomized, open-label, phase II trial. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2023 May 4 [cited 2023 Aug 11];11(5):6270. Available from: [/pmc/articles/PMC10163510/](https://pmc/articles/PMC10163510/)
 36. Chesney JA, Ribas A, Long G V., Kirkwood JM, Dummer R, Puzanov I, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Global Phase III Trial of Talimogene Laherparepvec Combined with Pembrolizumab for Advanced Melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2023 Jan 20;41(3):528–40.
 37. Mittendorf EA, Lu B, Melisko M, Hiller JP, Bondarenko I, Brunt AM, et al. Efficacy and Safety Analysis of Nelpipimut-S Vaccine to Prevent Breast Cancer Recurrence: A Randomized, Multicenter, Phase III Clinical Trial. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2019 [cited 2023 Aug 10];25(14):4248–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31036542/>
 38. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2010 Aug 19 [cited 2023 Aug 10];363(8):711–23. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1003466>
 39. Schwartzentruber DJ, Lawson DH, Richards JM, Conry RM, Miller DM, Treisman J, et al. gp100 Peptide Vaccine and Interleukin-2 in Patients with Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2011 Jun 2 [cited 2023 Aug 10];364(22):2119–27. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1012863>

