

# Renesance imunoterapie nádorových chorob

Jiřina Bartůňková

Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol v Praze

Onkologie 2015; 9(1): 6

Imunoterapie je jako móda: přichází ve vlnách s novými výstřelky, které jsou určitou obdobou toho, co se nosilo před dvaceti lety, ale přece jen to není to samé. Do módy se promítají nové inspirace, ale i pokrok v technologiích – nové materiály. Podobně je tomu s imunoterapií. Z ojedinělých empirických pozorování z konce 19. století (spontánní regrese nádorů při infekčních chorobách) se stala imunoterapie v průběhu let systematickou vědou, která staví na základech poznání molekulárních procesů tumorigeneze a interakce nádorů s imunitním systémem. V určitých obměnách se různé imunoterapeutické postupy zkouší v klinice desítky let, kdy se střídají vlny nadšení a vlny zklamání. A pokaždé se nové poznatky ze základního výzkumu aplikují na další „vylepšení“ imunoterapeutických postupů a vysvětlí se, proč předchozí postup nebyl tak účinný. Móda má v tomto ohledu přece jen určitou výhodu: od nápadu k realizaci je cesta daleko kratší a přímější. Translační proces od laboratorního objevu ke klinické aplikaci a schválení léků zabere desítky let a stojí výrobce léčiv miliardy dolarů. Na této cestě řada hráčů odpadá a noví se do hry zapojují. U řady léků je vývoj obdobně složitý, ale imunoterapie nádorů je na tom skoro nejhůř. Zatímco u anti-hypertenziv stačí prokázat, že testovaný lék snižuje tlak, u preventivních vakcín stačí prokázat, že indukují protilátkovou odpověď, u chemoterapie stačilo prokázat, že se nádor zmenší, tak pro schválení imunoterapie je zapotřebí prokázat, že pacienti žijí déle. Nevýhodou imunoterapie totiž je, že obvykle nevede k objektivní regresi nádorů, ale k určitému zpomalení jeho růstu, který se hůře objektivizuje, a navíc neexistují dosud jednoznačné „biomarkery“, které by predikovaly účinnost imunoterapie u konkrétního jedince, ani neexistují „surrogate“ (náhradní) markery, které by korelovaly s přežitím pacientů. Požadavek lékových agentur prokázat zlepšení přežití pak vede k tomu, že se imunoterapie zkouší zejména v pokročilých stádiích onemocnění, kdy je ale z principu méně účinná. Přesto se

v poslední době dostaly do kliniky nové imunoterapeutické přípravky, které i v pokročilých stádiích dokáží indukovat objektivní regresi nádorů (např. nová generace check-point inhibitorů cílících molekulu PD-1 a autologní T lymfocyty vybavené chimérickým receptorem), čímž zájem o imunoterapii opět vzrostl.

Na boj proti nádorům s pomocí manipulace imunitního systému se používají v současnosti různé strategie, popsané v třech příspěvcích tohoto časopisu. První příspěvek dr. Vitáskové a prof. Melichara se zabývá přehledem imunoterapie solidních tumorů, u nichž jsou testovány dva směry: aktivní imunizace pomocí (autologních) protinádorových vakcín, např. z dendritických buněk, a „pasivní“ imunizace pomocí monoklonálních protilátek, zaměřených proti „tlumivým“ buňkám – jejichž eliminaci převáží cytotoxické lymfocyty, které dokáží nádoru lépe čelit. To je již zmíněná skupina molekul zvaných „check-point“ inhibitory, s hlavními zástupci molekulou CTLA-4 a PD1, ev. PD1-L. Další strategií popsanou v článku dr. Lysáka je využití T lymfocytů pacienta, kterým je *ex vivo* upraven T buněčný receptor tak, aby se vázal na hlavní nádorový antigen (např. CD19 u lymfatických leukemií) (tzv. CAR-T buňky). Tento postup je zajímavý z několika hledisek: významnou účinností u hematologických malignit potvrdil „proof-of-princip“, že totiž skutečně efektorové T lymfocyty jsou oněmi výkonnými složkami imunity schopnými zabít nádorovou buňku. Tento postup jasně prokázal, že aktivací adekvátních složek imunity lze opravdu nádor eliminovat. Druhou zajímavostí spojenou s tímto druhem terapie je skutečnost, že jde o první autologní produkt, o nějž projevili zájem velcí farmaceutičtí hráči. Do té doby se velké farmaceutické firmy vyhýbaly jakýmkoliv autologním produktům, což lze snadno pochopit – masová výroba „off-shelf“ je vždy jednodušší a ekonomicky zajímavější než logisticky a finančně náročné autologní produkty. Přesto významná klinická účinnost znamená nejspíš i ekonomický potenciál. Technologie CAR-T lymfocytů však přináší i řadu problémů. Jsou

jimi závažné vedlejší účinky (autoimunitní reakce, cytokinový syndrom), regulační požadavky (problémy vyplývající z genetické manipulace s buňkami) a v neposlední řadě zacílení jen na jeden antigen (možnost úniku variant nádoru bez tohoto antigenu). Z těchto důvodů není masové rozšíření CAR-technologie ještě na blízkém horizontu. Třetí příspěvek Mgr. Vávrové se zabývá „oprášenou“ technologií adoptivního T buněčného transferu ve světle nových poznatků o subpopulacích T lymfocytů, možnostech kombinace s aktivní imunizací pomocí dendritických buněk a kombinování těchto dvou postupů *in vitro* i *in vivo*. Tato technologie by mohla překonat některé nevýhody CAR-T buněk – poskytuje širší antigenní spektrum transferovaných T lymfocytů, nižší afinita by zase mohla omezit nežádoucí účinky, není nutné geneticky manipulovat, tj. jednodušší proces z hlediska regulátorů a translace do klinické praxe. Ale i v tomto případě existuje ještě řada neznámých, které je třeba vyjasnit, než se proces dostane ke klinickému zkoušení.

I přes řadu nesnází, se kterými se imunoterapie potýká, je dnes již jasné, že imunitní systém lze využít k boji proti nádorovým onemocněním. Imuno-onkologie je poprávu nazývána v posledních letech „breakthrough“ v medicíně a imunoterapie se zařadila do spektra ostatních osvědčených postupů v onkologii (chemoterapie, chirurgie, radiace). A skončím opět paralelou s módou – v současné módě je trendem, že si z nabízených možností má každý člověk vybrat svůj styl a nechat si ušít oblek „na míru“ („tailor made“). Tak i v onkologii bude pak už jen na ošetřujícím lékaři, aby pro určitého pacienta vybral z možných postupů – včetně imunoterapie – ten „tailor made“, tedy ten, co mu „padne na míru“.

**prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc.**

Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol v Praze  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5  
jirina.bartunkova@lfmotol.cuni.cz