

Imunoterapie karcinomu prostaty

Jiřina Bartůňková¹, Radek Špišek¹, Michal Podrazil¹, Rostislav Kuklík²

¹Ústav imunologie UK 2. LF a FN v Motole, Praha

²SOTIO a.s., Praha

Karcinom prostaty patří mezi nejčastější nádorová onemocnění u mužů. V časném a lokalizovaném stadiu je léčitelný, určité procento pacientů však relabuje nebo se diagnóza stanoví až v pokročilejších stadiích, kde jsou léčebné možnosti limitované. Imunoterapie je kromě klasické hormonální terapie, radioterapie a chemoterapie další perspektivní léčebnou modalitou v těchto stadiích. Vznik nádorového onemocnění je mnohastupňový proces komplexní povahy, v němž samotné nádorové buňky představují heterogenní populaci zasazenou do kontextu mikroprostředí nenádorových buněk a tkání tvořících složitý nádorový „ekosystém“. Imunitní systém je schopen kontrolovat růst nádorových buněk v raných stadiích vzniku nádoru. S pokročilým růstem nádoru jsou imunitní mechanismy víceméně paralyzovány a mnohdy na proliferaci nádorových buněk mají paradoxně podpurný účinek. Aby byla protinádorová terapie úspěšná, musí zohledňovat všechny komplexní aspekty interakce imunitního systému a nádorových buněk včetně mikroprostředí. V článku jsou probrány současné možnosti imunoterapie karcinomu prostaty preparáty, které postoupily do III. fáze klinických studií.

Klíčová slova: karcinom prostaty, imunitní systém, imunitní dohled nad nádory, imunoterapie.

Immunotherapy for prostate cancer

Prostate cancer is among the most common cancers in men. It is treatable in the early and localized stage; however, a proportion of patients relapse or the diagnosis is made only in more advanced stages when the therapeutic options are limited. In addition to classic hormonal therapy, radiotherapy, and chemotherapy, immunotherapy is another promising treatment modality in these stages. The development of cancer disease is a multistage process of a comprehensive nature wherein the tumour cells themselves represent a very heterogeneous population put into the context of a microenvironment of non-tumour cells and tissues, thus forming a complex tumour "ecosystem". The immune system is capable of controlling tumour cell growth in the early stages of tumour development. With advanced tumour growth, immune mechanisms become more or less paralysed and, in fact, not infrequently have a promoting effect on tumour cell proliferation. In order to be successful, anticancer therapy must take into consideration all the comprehensive aspects of interaction of the immune system and tumour cells, including the microenvironment. The article deals with the current options of immunotherapy for prostate cancer with agents that have advanced into phase III clinical trials.

Key words: prostate cancer, immune system, immune surveillance of tumours, immunotherapy.

Onkologie 2014; 8(1): 6–8

Karcinom prostaty

Karcinom prostaty je jednou z nejčastějších malignit u mužů. V USA ročně onemocní kolem 240 000 mužů a 33 000 jich na tuto diagnózu zemře, v Evropě je ročně nových případů přes 300 000 s 87 000 úmrtí. V roce 2009 bylo v ČR hlášeno 6 154 nových případů, přičemž nemoci podlehl 1 305 pacientů (1). Asi 15 % nemocných má již v době stanovení diagnózy generalizované onemocnění. Mezi léčebné možnosti karcinomu prostaty patří chirurgická léčba (prostatektomie), radioterapie, hormonální léčba a chemoterapie (2). Kurativně lze karcinom prostaty léčit ve fázi lokálního postižení. Přes dobré dlouhodobé výsledky radikální prostatektomie nebo primární radioterapie část pacientů recidivuje.

Rizikovými faktory relapsu jsou zejména Gleasonovo skóre, stadium a hodnota PSA v době diagnózy. Významným prognostickým faktorem po biochemické recidivě je tzv. čas do zdvojení PSA (PSADT, PSA doubling time). Pacienti s krátkým PSADT (méně než 3 měsí-

ce) mají vyšší riziko časnějšího vzniku metastáz a zvýšenou mortalitu než pacienti s dlouhým PSADT (nad 12 měsíců) (4). Proto se PSADT jeví jako vhodný „surrogate marker“ u klinických studií, které hodnotí efekt různých léčiv aplikovaných v době biochemické recidivy, kdy jiné parametry, jako jsou čas do progresu nebo celkové přežití, nemohou být pro dlouhý časový interval k vyhodnocení studií použity.

Pacienti s lokálně pokročilým karcinomem prostaty mají horší prognózu. Metodou volby je také operace nebo radioterapie, obvykle v kombinaci s hormonální terapií. Pacienti s metastazujícím karcinomem jsou kandidáty pro androgenní deprivaci, ať již chirurgickou nebo farmakologickou. Androgenní deprivace vede k apoptóze buněk primárního tumoru i případných metastáz. Průměrný čas přežití bez progresu u pacientů léčených androgenní deprivací se pohybuje mezi 18–24 měsíci a celkové přežití je 24–36 měsíců (2). Při hormonální léčbě totiž dochází k progresu choroby, a to v důsledku nekontrolovaného růstu hormon-independentních buněk nádoru.

Metastatický kastrálně-rezistentní karcinom prostaty (CRPC, castrate-resistant prostate cancer) je definován přítomností kostních nebo jiných vzdálených metastáz a kontinuálním nárůstem PSA, ke kterému dochází i přes androgenní deprivaci (3). Medián přežití u těchto pacientů je bez další léčby přibližně 15–20 měsíců. Poslední léčebnou možností, kterou lze pacientům v tomto stadiu onemocnění nabídnout kromě paliativní podpůrné terapie, je dle standardů urologické společnosti chemoterapie (2). Na základě velkých randomizovaných studií je doporučeným léčebným postupem podávání docetaxelu v třítydenních intervalech, u kterého byl prokázán statisticky významný vliv na celkové přežití (prodloužení mediánu přežití o 2,9 měsíce – z 16,3 na 19,2 měsíce) (5). Po selhání docetaxelu lze použít nově schválené léky, které prokázaly příznivý vliv na celkové přežití: léky zasahující do procesu androgenní deprivace – abirateron (Zytiga®, inhibitor enzymu CYP17A1 důležitého v procesu syntézy testosteronu v různých tkáních), enzalutamid (Xtandi®, antagonist androgenních receptorů), ev. lokální

radioterapeutika – (Xofigo®, lokální radiofarmakum obsahující alfa zářič radium-223), případně chemoterapeutika II. linie – preparát kabazitaxel (Jevtana®, taxanové chemoterapeutikum).

Najít místo imunoterapie v léčbě různých stadií karcinomu prostaty je předmětem celé řady klinických studií. Uvádíme zde přehled imunoterapeutických prostředků, které postoupily do III. fáze klinického testování.

Principy imunoterapie

Aktivní i pasivní imunoterapie využívají specifické i nespecifické imunity k boji proti nádorovým buňkám. Pasivní imunoterapie se zakládá na aplikaci předem připravených protilátek, buněk imunitního systému či dalších faktorů příjemci, čímž se liší od aktivní imunoterapie, kde se do léčebného procesu aktivně zapojuje i imunitní systém příjemce. Nádorové buňky představují heterogenní populaci zasazenou do kontextu mikroprostředí nenádorových buněk a tkání tvořících složitý nádorový „ekosystém“. Imunitní systém je schopen kontrolovat růst nádorových buněk v raných stadiích vzniku nádoru. S pokročilým růstem nádoru jsou imunitní mechanismy víceméně paralyzovány a mnohdy mají na proliferaci nádorových buněk naopak podpůrný účinek. Proto by imunoterapie měla zohledňovat různé aspekty tohoto složitého procesu včetně dopadů předchozí terapie na imunitní systém pacienta (7, 8, 9).

V souladu s teoretickými předpoklady i experimentálními výsledky má protinádorová imunoterapie největší šanci na úspěch v případech, že bude aplikována pacientům v časných fázích onemocnění, případně pacientům po radikálním chirurgickém výkonu. Například u karcinomu prostaty se odhaduje, že hodnotě PSA 0,03 ng/ml odpovídá přítomnost již cca 10^6 až 10^7 nádorových buněk (12). Proto se jeví jako ideální zahájit aplikaci terapeutické vakcíny již při známkách vzestupu PSA ultrasenzitivním testem – tedy v období minimální reziduální nemoci. Dokázat však klinickou relevanci těchto postupů znamená dlouhodobé sledování pacientů, což je v praxi v rámci kontrolovaných klinických studií velmi obtížné proveditelné.

S velikostí nádoru je třeba pak brát v úvahu komplexitu nádorového mikroprostředí, která může ovlivnit celkový výsledek vakcinace. Proto se studie nyní zaměřují i na manipulaci imunitního systému příjemce za účelem omezení inhibičních mechanismů imunity, např. cílením na T regulační buňky (např. metronomickým podáváním malých dávek cyklofosfamidů), ev. zohledněním individuální imunitní reaktivity pacienta a kombinováním

léčby s jinými přístupy ve smyslu moderní koncepce „personalised medicine“.

Přehled imunoterapeutických přípravků Buněčná imunoterapie

Provenge

Dosud jediný imunoterapeutický preparát schválený FDA (Provenge® (Sipuleucel-T), společnosti Dendreon Co., Washington, USA) pro pacienty s minimálně symptomatickým metastatickým CRPC prodloužil v klinických studiích III. fáze medián přežití z 21,7 na 25,8 měsíce (6), tedy o 1,2 měsíce více než docetaxel. Tento preparát vyráběný z autologních buněk pacienta získaných leukaferézou obsahuje aktivované monocyty, které jsou pulsovány fúzním proteinem GM-CSF s prostatickou kyselou fosfatázou (PAP). Kromě aktivovaných monocytů obsahuje preparát i další imunitní buňky periferní krve pacienta. Pacient podstupuje leukaferézu celkem 3x v odstupu 2 týdnů a preparát je aplikován zpět pacientovi intravenózně čerstvý, nezamražený.

GVAX®

Tento preparát (firma Cell Genesys Inc., Kalifornie, USA) je celobuněčnou vakcínou složenou z buněk prostatické nádorové linie LNCaP a PC3, které jsou ozářeny, aby neproliferovaly, a zároveň geneticky modifikovány, aby tvořily GM-CSF. Lokální sekrece tohoto cytokinu by po aplikaci vakcíny pacientovi měla aktivovat dendritické buňky in vivo a prezentovat nádorové antigeny obsažené v liniích nádorových buněk. Srovnání léčby přípravkem GVAX® a docetaxelu s prednisonem ve studii III. fáze (VITAL-1) u pacientů s asymptomatickým CRPC nevyšlo pro tento preparát příznivě, i když v určitých podskupinách pacientů s méně agresivním CaP byl trend k lepším výsledkům (16). Také druhá studie III. fáze (VITAL-2) srovnávající GVAX® podávaný zároveň s chemoterapií docetaxelem vs. docetaxel + prednison byla předčasně ukončena pro vyšší frekvenci úmrtí v léčebném rameni (17). Důvodů selhání této studie je celá řada, ale jedním z nejdůležitějších se jeví fakt, že je potřeba delšího sledování vzhledem k opožděnému účinku imunoterapie. Malá studie kombinující ipilimumab (protilátka proti molekule CTLA-4, která odstraňuje inhibiční vliv regulačních T lymfocytů) s GVAX® ukazuje pravděpodobný aditivní efekt této kombinované imunoterapie (18).

PROSTVAC®

Tento preparát společnosti Bavarian Nordic A/S, Kvistgård, Dánsko. vyvinutý ve spolupráci

s NIH (National Institute of Health) v USA je terapeutickou vakcínou, založenou na rekombinantních atenuovaných virech neštovic (vakcinie) a ptačích neštovic (fowlpox). Tyto viry slouží jako vektory, které exprimují zároveň gen pro PSA a tři kostimulační molekuly – B7.1, ICAM-1 a LFA-3 (komerční označení TRICOM™). Mechanismus účinku by měl spočívat v tom, že buňky pacienta jsou po nitrosvalové aplikaci infikovány tímto modifikovaným virem a stanou se dobrými antigen-prezentujícími buňkami, které budou exprimovat jak kostimulační molekuly, tak zároveň nádorový antigen (PSA). Vzhledem k tomu, že proti buňkám infikovaným viry se vyvíjí cytotoxická T buněčná reakce, je zde předpoklad, že se naindukují cytotoxické T lymfocyty, které posléze budou lyzovat buňky exprimující PSA, tedy nádorové buňky u pacientů s karcinomem prostaty. Použití dvou antigenně odlišných vektorů pro první a následně imunizace by mělo snížit riziko, že dojde ke snížené účinnosti vakcíny v důsledku tvorby neutralizačních protilátek navozených imunizací virem vakcinie. Tomuto postupu se říká heterologní prime/boost strategie.

PROSTVAC® prošel v posledních deseti letech rozsáhlými studiemi II. fáze v různých stadiích Ca prostaty i v různých kombinacích. Příznivé výsledky randomizované II. fáze na 125 pacientech s minimálně symptomatickým mCRPC nedokázala rozdíly mezi PFS, ale medián OS byl o 8,5 měsíce lepší než v kontrolní skupině (13). Na základě těchto výsledků byla v roce 2011 zahájena studie III. fáze, která plánuje zařazení 1200 pacientů s minimálně symptomatickým CRPC. Také kombinace PROSTVAC® s ipilimumabem (YERVOY®, Bristol-Myers Squibb, New York, USA) se u malé studie I. fáze jeví jako nadějnou.

Vakcíny na bázi dendritických buněk

Poznání klíčové role dendritických buněk (DC) v procesu zahájení imunitní reakce a možnost jejich přípravy ve velkém množství in vitro vedly k uvažování o jejich využití v imunoterapii nádorových onemocnění. Podstata metody spočívá v ex-vivo kultivaci monocytů, ze kterých se stanou dendritické buňky. Monocyty periferní krve pacientů vybraných pro imunoterapii se získávají v průběhu leukaferézy. Z monocytů se pak v laboratoři připraví nezralé dendritické buňky. V dalším kroku jsou DC „pulsovány“ nádorovými antigeny (buď definovanými peptidy, mRNA, apoptotickými buňkami nebo lyzáty). Po pohlcení nádorových antigenů jsou následně dendritické buňky aktivovány, maturovány a poté jako protinádorová vakcína podány zpět pacientovi. Různé výzkumné skupiny nebo biotechnologické firmy se ve výrobním postupu liší a obvykle jsou tyto postupy patentově chráněny.

Brzy po objasnění role dendritických buněk v indukcii imunitní reakce a publikaci protokolů pro jejich přípravu z monocytů bylo provedeno v posledních 10 letech několik desítek klinických studií u karcinomu prostaty. U většiny těchto studií došlo k laboratorně detekovatelné indukcii protinádorové imunitní odpovědi, ale i přes několik popsaných regresí nádorových lézí nebyl klinický efekt většinou dlouhodobý (10).

Zásadním problémem provedených studií je, že do nich byli výlučně zahrnuti pacienti ve velmi pokročilých fázích onemocnění, u kterých již byly vyčerpány všechny ostatní terapeutické možnosti. Imunitní systém byl tedy výrazně poškozen jak chemoterapií, tak imunosupresivními mechanizmy nádorové tkáně. Není překvapující, že za takových podmínek je naděje na trvalý efekt imunoterapie malá. Je spíše povzbudivé, že většinou došlo k indukcii detekovatelné imunitní odpovědi a ojedinělým výrazným klinickým efektům.

Na Ústavu imunologie 2. LF a FN Motol v Praze byla v posledních 10 letech vyvíjena terapeutická vakcína na bázi dendritických buněk proti karcinomu prostaty a ovaria (DCVAC/PCa a DCVAC/OvCa). Terapeutická vakcína je vyráběna z jediné leukaferézy, vyrobené alikvoty jsou uchovávány zamražené v tekutém dusíku a jednotlivé dávky jsou posléze subkutánně aplikovány v 4–6 týdenních intervalech po dobu přibližně jednoho roku. Od roku 2010 probíhají 2 klinické studie I. a II. fáze, které hodnotí imunoterapii přípravkem DCVAC/PCa u pacientů s karcinomem prostaty ve stadiu biochemického relapsu a u pacientů s kastro-rezistentním metastatickým karcinomem. Tyto studie mají prokázat bezpečnost přípravku a schopnost indukce imunitní reakce na nádorové struktury. Dosavadní průběžné analýzy indikují příznivý bezpečnostní profil přípravku i slibnou efektivitu. U pacientů je v průběhu imunoterapie detekovatelná odpověď T lymfocytů na antigeny PSA i na nádorové antigeny ze skupiny MAGE.

Další vývoj DCVAC/PCa zajišťuje česká biotechnologická společnost SOTIO a.s., která je sponzorem pěti klinických studií II. fáze a připravuje mezinárodní klinickou studii III. fáze. Studie II. fáze jsou randomizované a hodnotí imunoterapii v různých stadiích karcinomu prostaty: jako monoterapii u pacientů s lokalizovaným karcinomem prostaty (T2) v biochemickém relapsu po radikální primární terapii a její prodloužení o další cyklus, dále v kombinaci s hormonální léčbou u pacientů s nově diagnostikovaným metastatickým karcinomem prostaty, potom u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem prostaty (T3-T4) a konečně v kombinaci s radioterapií a androgen deprivací léčbou. Pacientům

po selhání hormonální léčby indikovaným k chemoterapii je terapeutická vakcína podávána v kombinaci s docetaxelem. Obdobný design má i plánovaná mezinárodní studie III. fáze, která bude zahájena v roce 2014.

Pasivní imunizace zaměřená na blokádu inhibičních molekul

Při studiu základních mechanismů imunitní reakce se staly terčem pozornosti molekuly, které se objevují na cytotoxických lymfocytech po aktivaci a které slouží k regulaci imunitní reakce, aby se předešlo autoimunitnímu poškození. Jde zejména o molekuly zvané CTLA-4 a PD1. V nádorovém mikroprostředí dochází často k akumulaci tzv. regulačních T lymfocytů exprimujících tyto molekuly. Regulační T lymfocyty tlumí protinádorovou imunitní odpověď a předpokládá se tedy, že jejich zablokování monoklonálními protilátkami povede k prodloužené aktivaci cytotoxických lymfocytů, které se tak mohou déle uplatňovat v protinádorové imunitní reakci.

V průběhu posledních deseti let se v indikaci protinádorové imunoterapie testovala protilátka anti-CTLA-4 (ipilimumab), která byla registrována FDA ke klinickému použití, neboť ve studii III. fáze prokázala významné prodloužení celkového přežívání u pacientů s metastatickým melanomem (14). V nedávno ukončené klinické studii III. fáze nebyl efekt ipilimumabu (15) na celkové přežití pacientů s CRPC po selhání docetaxelu prokázán a nyní probíhá studie s tímto preparátem u pacientů před aplikací docetaxelu. Nevýhodou ipilimumabu jsou jeho dost závažné vedlejší účinky vyplývající z mechanismu účinku – prodloužení aktivity cytotoxických lymfocytů, nejen protinádorových, ale i jiných specifit včetně lymfocytů reagujících s autoantigeny, která se může projevit jako autoimunitní poškození (enteritidy, dermatitidy, hypofyzitidy, tyreoiditidy). Méně toxická a stejně nebo více účinná se jeví protilátka proti PD-1, ev. proti jeho ligandu PD-L1, který je silně exprimován některými nádory. Obdobně jako CTLA-4, také molekula PD-1 (programmed cell death) je regulační molekulou indukující apoptózu aktivovaných lymfocytů. Zatím byla testována u karcinomu prostaty pouze v I. a II. fázi.

Chemo-imunoterapie

Nové poznatky o účinku chemoterapeutik také vedly ke konceptu kombinované chemo-imunoterapie. Některá chemoterapeutika totiž indukují tzv. imunogenní smrt buňky (11), která tak lépe indukuje protinádorovou

imunitní reakci. Chemoterapeutika také často zasahují do imunitních mechanismů tlumících protinádorovou imunitu tím, že např. snižují počty regulačních T buněk, které jsou v protinádorové imunitě obvykle kontraproduktivním elementem nebo snižují počty tzv. myeloidních supresorových buněk. Předpokládá se, že vhodné načasování chemoterapie a imunoterapie může mít potencující efekt a zajistit úspěch imunoterapie i u pacientů v pokročilejších stadiích onemocnění.

Závěr

Imunoterapie je dnes již uznávanou léčebnou modalitou u řady nádorových chorob včetně karcinomu prostaty. Zůstává však nezodpovězena řada principiálních otázek. Jaké je optimální časování imunoterapie, v jakých sekvencích a kombinacích se má aplikovat androgen-deprivací terapie, chemoterapie nebo radioterapie, kteří pacienti budou vhodní k aplikaci imunoterapie, v jakém stadiu, jakým preparátem a jaké jsou prediktivní biomarkery pro úspěšnost imunoterapie. Na tyto otázky postupně odpovídá řada probíhajících klinických studií. Neméně důležitá jsou a budou farmakoekonomická hlediska. Pro konkrétní pacienty pak bude třeba vždy na základě dostupných poznatků léčbu individualizovat.

Literatura

1. ÚZIS, 2009.
2. Heidenreich A, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part I: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease. Eur Urol 2011; 59(1): 61–71.
3. Mottet N, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Advanced, Relapsing, and Castration-Resistant Prostate Cancer. Eur Urol 2011; 59(4): 572–583.
4. Antonarakis EA, et al. The Natural History of Metastatic Progression in Men with Prostate-Specific Antigen Recurrence After Radical Prostatectomy. BJU International 2011, doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10422.x.
5. Tannock, IF et al., Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. N Engl J Med, 2004; 351(15): 1502–1512.
6. Kantoff, PW, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2010; 363(5): 411–422.
7. Dunn, GP, Old LJ, and Schreiber RD. The Three Es of Cancer Immunoeediting. Annu Rev Immunol, 2004; (22): 329–360.
8. Steinman, RM, Lasker: Basic Medical Research Award. Dendritic cells: versatile controllers of the immune system. Nat Med, 2007; 13(10): 1155–1159.
9. Romani N, et al. Generation of mature dendritic cells from human blood. An improved method with special regard to clinical applicability. J Immunol Methods, 1996; 196(2): 137–151.
10. Galluzzi, et al. Trial watch: Dendritic cell-based interventions for cancer therapy. Oncoimmunology. 2012; 1(7): 1111–1134.
11. Fučíková J, et al. Human Tumor Cells Killed by Anthracyclines Induce a Tumor-Specific Immune Response. Cancer Res. 2011; 71(14): 4821–4833.
12. Dimonte GA. Cell Kinetics Model for Prostate Cancer and its Application to Clinical Data and Individual Patients. J Theor Biol. 2010; 264(2): 420–442.

13. Kantoff PW, et al. Overall Survival Analysis of a Phase II Randomized Controlled Trial of a Poxviral-Based PSA-Targeted Immunotherapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1099–1105.

14. Hodi FS, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *NEJM* 2010; 363: 711–723.

15. Tisková zpráva Bristol-Myers Squibb ze dne 12.9.2013 (<http://news.bms.com/press-release/rd-news/bristol-myers-squibb-reports-results-phase-3-trial-yervoy-ipilimumab-previous>).

16. Higano C, et al. A Phase III trial of GVAX Immunotherapy for Prostate Cancer versus Docetaxel plus Prednisone in Asymptomatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. ASCO 2009 Genitourinary Cancer Symposium, Orlando, FL, USA, 2009; abstrakt LBA150.

17. Small E, et al. A Phase III trial of GVAX Immunotherapy for Prostate Cancer in Combination with Docetaxel versus Do-

cetaxel Plus Prednisone in Symptomatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. ASCO 2009 Genitourinary Cancer Symposium, Orlando, FL, USA, 2009; abstrakt 7.

18. Van den Eertwegh, AJM, et al. Combined Immunotherapy with Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor-Transduced Allogeneic Prostate Cancer Cells and Ipilimumab in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Phase I Dose-Escalation Trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 509–517.

*Projekt imunoterapie Ca prostaty je
na Ústavu imunologie podporován prostředky
IGA NT 11559–5, účelovými dary a institucionální-
mi prostředky FN Motol a 2. LF UK.*

Článek přijat redakcí: 14. 1. 2014

Článek přijat k publikaci: 3. 3. 2014

prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc.

Ústav imunologie UK 2. LF a FN v Motole

V Úvalu 84, 150 06 Praha 5

jirina.bartunkova@lfmotol.cuni.cz
