

Novinky v imuno-onkologii

Zuzana Ozaniak Strížová

Ústav imunologie 2. LF UK a FN Motol a Homolka, Praha

Imunoterapie se v posledním desetiletí dostala do popředí léčby mnoha nádorových onemocnění a představuje zásadní posun od konvenčních terapeutických přístupů k metodám využívajícím imunitní systém pacienta. V současnosti se již nejedná pouze o doplňkovou metodu využívanou při selhání ostatních terapeutických modalit, ale v některých indikacích představuje léčbu první linie. Znalost nádorového mikroprostředí a imunogenicity nádoru je přitom klíčovým faktorem ovlivňujícím účinnost léčby. Níže jsou podrobně rozebrány hlavní typy imunoterapie, včetně nespecifické imunostimulace, monoklonálních a bispecifických protilátek, antibody-drug konjugátů a inhibitorů imunitních kontrolních bodů, které dnes tvoří základ moderní onkologické léčby. Text dále přibližuje pokročilé buněčné terapie, jako jsou dendritické vakcíny, adoptivní buněčná imunoterapie a CAR T-lymfocyty, a rovněž perspektivní přístupy zahrnující mRNA vakcíny a onkolytické viry. Všechny tyto strategie zdůrazňují zásadní význam personalizované léčby a využití biomarkerů pro optimalizaci terapeutických výsledků, zároveň však poukazují na výzvy spojené s nežádoucími účinky a omezenou odpovědí části pacientů.

Klíčová slova: checkpoint inhibitory, nádorové mikroprostředí, malignita, adoptivní transfer, onkolytické viry.

Advances in immuno-oncology

Immunotherapy has emerged over the past decade as a central modality in the treatment of many malignancies, representing a fundamental shift from conventional therapeutic approaches toward strategies that harness the patient's immune system. It is no longer considered merely an adjunctive option used after the failure of other therapeutic modalities; rather, in selected indications, it constitutes a first-line treatment. A thorough understanding of the tumor microenvironment and tumor immunogenicity is a key factor influencing treatment efficacy. The following sections provide a detailed overview of the main types of immunotherapy, including nonspecific immunostimulation, monoclonal and bispecific antibodies, antibody-drug conjugates, and immune checkpoint inhibitors, which currently form the cornerstone of modern oncological treatment. The text further outlines advanced cellular therapies, such as dendritic cell vaccines, adoptive cell immunotherapy, and CAR T-cell therapy, as well as emerging approaches including mRNA vaccines and oncolytic viruses. All these strategies highlight the critical importance of personalized medicine and the use of biomarkers for optimizing therapeutic outcomes, while also addressing the challenges associated with adverse effects and the limited response observed in a subset of patients.

Key words: checkpoint inhibitors, tumor microenvironment, malignancy, adoptive transfer, oncolytic viruses.

Od přelomu tisíciletí došlo k významné změně v chápání role imunitního systému v procesu karcinogeneze. Zatímco dříve byla veškerá pozornost věnována nádorovým buňkám a detailnímu zkoumání jejich interakcí, výzkum se postupně začal zaměřovat také na buňky nádoru podporující, jako jsou například fibroblasty nebo endotelové buňky. Imunitní systém však dlouho zůstával často opomíjenou součástí nádorového mikroprostředí. Dnes již víme, že imunitní buňky infiltrující nádor hrají zásadní roli nejen v prognóze pacienta, ale i v predikci

odpovědi na terapii. Zásadně se rovněž proměnilo spektrum nabízených léčebných přístupů. Dříve používané konvenční modalit, jako je chemoterapie, radioterapie či chirurgie, byly zaměřeny především na eliminaci nádorových buněk (1).

Tento přístup, ač dodnes dominuje světu onkologie, se však ukázal jako nedostačující, neboť samotné odstranění nádorové masy často nestačí. Nádorové buňky totiž dokážou unikat destrukci, adaptovat se, mutovat a měnit své charakteristiky. Z těchto důvodů se stále více

pozornosti obrací k možnosti terapeuticky ovlivnit imunitní systém samotného pacienta a posílit tak jeho přirozenou schopnost rozpoznávat a ničit nádorové buňky (2, 3).

Právě díky tomuto konceptu se imunoterapie v posledním desetiletí stala jedním ze základních pilířů léčby nádorových onemocnění. Zatímco dříve představovala léčebnou modalitu určenou především pro pacienty s metastatickým onemocněním, u nichž byly vyčerpány všechny jiné možnosti léčby, dnes je imunoterapie podávána i v neoadjuvantním či adjuvantním režimu, a v některých případech dokonce samostatně jako hlavní léčebný přístup. Je zároveň nutné zdůraznit, že imunoterapie je schopna u části pacientů vyvolat dlouhodobou remisi, a u některých typů malignit dokonce vést k úplnému vyléčení. Tento efekt je nejčastěji pozorován u nádorů s vysokou imunogenicitou (4).

Takzvaná imunogenicita nádoru závisí na několika faktorech: především na míře infiltrace nádoru imunitními buňkami (zejména cytotoxickými T-lymfocyty), na mutační náloži (tumor mutational burden, TMB), která určuje množství vznikajících neoantigenů, a na přítomnosti specifických nádorových antigenů rozpoznatelných imunitním systémem. Významnou roli hraje také exprese imunoregulačních molekul (např. PD-L1, CTLA-4 nebo dalších checkpointů), které mohou být cílem moderní imunoterapie, zejména inhibitorů imunitních kontrolních bodů. Vysoce imunogenní nádory, jako jsou například melanom, nemalobuněčný karcinom plic nebo renální karcinom, patří mezi nejlépe odpovídající malignity na imunoterapii. Naopak nádory s nízkou imunogenicitou, například karcinom pankreatu nebo některé typy kolorektálního karcinomu s mikrosatelitní stabilitou (MSS), bývají na tuto léčbu méně citlivé (5, 6).

Imunoterapeutické přístupy lze obecně rozdělit na specifické a nespecifické. Nespecifické imunoterapie, které dominovaly v minulosti, se snažily obecně stimulovat imunitní odpověď bez přesného cílení na konkrétní nádorový antigen. Typickým příkladem jsou aplikace cytokinů (např. interferonů či interleukinu-2) nebo adjuvantních látek, které aktivují imunitní buňky nespecifickým způsobem. Specifická imunoterapie představuje modernější přístup, který se zaměřuje na cílenou aktivaci imunitního systému proti přesně definovaným nádorovým antigenům. Do této kategorie spadají především terapie pomocí monoklonálních protilátek a postupy zaměřené na přímou aktivaci T-lymfocytů, tedy buněk zodpovědných za likvidaci nádorových struktur.

Nespecifická imunoterapie, BCG vakcína a aplikace cytokinů

Nespecifická imunoterapie představuje jeden z nejstarších konceptů využívajících stimulaci imunitního systému bez ohledu na jeho specifitu vůči konkrétnímu antigenu.

Za „otce imunoterapie“ je považován William B. Coley, americký chirurg působící na konci 19. století, který jako první prokázal, že je možné dosáhnout zmenšení nádorové hmoty prostřednictvím záměrného navození infekce. Coley si všiml, že u jednoho z jeho pacientů se sarkomem došlo po rozvoji erysipelu (růže) v místě nádoru k výrazné regresi tumoru. Na základě této zkušenosti začal zkoumat možnost terapeuticky využít infekci ke stimulaci imunitní odpovědi proti nádoru. Později vyvinul směs usmrcených bakterií *Streptococcus pyogenes* a *Serratia marcescens*, známou jako Coleyho toxiny (Coley's toxins), které

aplikoval pacientům s různými typy malignit. U některých nemocných zaznamenal částečné či dokonce úplné remise, avšak u jiných došlo ke vzniku těžkých infekčních komplikací včetně sepse. Jeho metoda byla proto dobovými odborníky silně kritizována a na dlouhou dobu upadla v zapomnění. Dnes je Coley považován za průkopníka myšlenky aktivní stimulace imunitního systému v boji proti nádorům (7).

Současným klinicky využívaným pozůstatkem tohoto přístupu je aplikace BCG vakcíny (*Bacillus Calmette-Guérin*) do močového měchýře k léčbě povrchového karcinomu močového měchýře. Tato vakcína, původně vyvinutá jako prevence tuberkulózy, se ukázala jako mimořádně účinná právě u tohoto typu malignity. Mechanismus jejího účinku spočívá v aktivaci vrozené imunitní odpovědi, především makrofágů, dendritických buněk a NK buněk, které kromě přímého působení na buňky nádoru také stimulují adaptivní imunitu prostřednictvím produkce cytokinů. Díky svému účinku se BCG imunoterapie stala standardní součástí léčby povrchového karcinomu močového měchýře, kde může vést k částečné nebo úplné regresi nádoru. U jiných nádorových onemocnění však BCG imunoterapie není schválenou ani účinnou léčbou (8).

Další možností nespecifické imunostimulace je aplikace cytokinů, které stimulují imunitní buňky bez přímé vazby na konkrétní antigen. Nejčastěji využívaným cytokinem v onkologii je interleukin-2 (IL-2), který působí jako růstový faktor pro T-lymfocyty a zvyšuje jejich proliferační i cytotoxickou aktivitu. Tato metoda prokázala určitou účinnost zejména u karcinomu ledviny a maligního melanomu. Nicméně aplikace IL-2 naráží na řadu praktických a biologických limitací. Stanovení optimální dávky je velmi obtížné. Při nízkých koncentracích dochází paradoxně k aktivaci supresorových T regulačních buněk (Treg), které mají vysoce afinní receptor pro IL-2 a potlačují imunitní odpověď. Výsledkem je paradoxní imunosuprese namísto stimulace. Při vysokých dávkách se naopak objevují závažné nežádoucí účinky, především toxický vaskulární leak syndrom (vascular leakage syndrome), který může být pro pacienta život ohrožující (9).

Terapie pomocí monoklonálních protilátek

Terapie využívající monoklonální protilátky představuje cílený a vysoce účinný přístup, který se neustále rozvíjí. Tyto protilátky jsou navrženy tak, aby se specificky vázaly na tumor-asociované antigeny (TAA) exprimované na povrchu nádorových buněk. Po navázání vyvolávají buněčnou smrt prostřednictvím různých mechanismů, například aktivací komplementového systému, antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC), přímou blokádu růstových receptorů nebo indukci apoptózy (10).

Níže je přehled běžně používaných monoklonálních protilátek v onkologii, které jsou registrovány a běžně dostupné v ČR (podle databáze SÚKL).

Bispecifické protilátky

Bispecifické protilátky (bsAb) představují formu cílené imunoterapie, která dokáže současně rozpoznávat dva různé antigeny – obvykle jeden na nádorové buňce a druhý na imunitní buňce (např. T-lymfocytu). Tímto dvojitým navázáním „spojují“ imunitní a nádorovou buňku, což vede k přímé aktivaci imunitní odpovědi a zničení nádoru. Nejznámějším zástupcem je blinatumomab, který patří mezi tzv. BiTEs (Bispecific T-cell

Tab. 1. Přehled monoklonálních protilátek v onkologii, které jsou registrovány a běžně dostupné v ČR

Název (mAb)	Cíl (target)	Hlavní indikace (diagnóza)
Trastuzumab	HER2/neu receptor (EGFR rodina)	HER2-pozitivní karcinom prsu, karcinom žaludku nebo gastroezofageální junkce
Pertuzumab	HER2 receptor (odlišné vazebné místo než trastuzumab)	HER2-pozitivní karcinom prsu – často v kombinaci s trastuzumabem a chemoterapií
Rituximab	CD20 antigen na povrchu B-lymfocytů	B-buněčné non-Hodgkinovy lymfomy, chronická lymfocytární leukemie, revmatoidní artritida
Obinutuzumab	CD20 antigen (glykoizmenyvaná protilátka 2. generace)	CLL, folikulární lymfom
Bevacizumab	VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor)	Kolorektální karcinom, karcinom plic, ledvin, ovarii, glioblastom
Cetuximab	EGFR (receptor pro epidermální růstový faktor)	Metastatický kolorektální karcinom (KRAS/NRAS wild-type), spinocelulární karcinom hlavy a krku
Panitumumab	EGFR	Metastatický kolorektální karcinom (KRAS/NRAS wild-type)
Denosumab	RANKL (ligand receptoru aktivujícího NF-κB)	Prevence skeletálních komplikací u metastatického postižení kostí, osteoporóza, obrovskobuněčný nádor kosti

Engagers). Váže se na antigen CD19 (na B-lymfatických blastech) a současně na CD3 receptor T-lymfocytů. Tím vytváří „imunologický most“, který aktivuje T-buňky k likvidaci leukemických buněk. Blinatumomab se používá v léčbě akutní lymfoblastické leukemie (ALL) s expresí CD19, a to i u pacientů s relapsem nebo rezistencí na chemoterapii. Účinnost byla potvrzena klinickými studiemi, na jejichž základě byl schválen FDA i EMA (11). Dalším příkladem může být i amivantamab, plně humánní bispecifická monoklonální protilátka cílená proti receptorům EGFR a MET, která blokuje jejich signální dráhy a zároveň podporuje imunitně zprostředkovanou eliminaci nádorových buněk. V klinické praxi se využívá v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) s aktivačními mutacemi EGFR, zejména delecí exonu 19 (del19) a substitucí L858R.

Podobný princip se nyní zkoumá i u dalších hematologických malignit, například difuzního velkobuněčného B-lymfomu, folikulárního lymfomu nebo mnohočetného myelomu. Novější molekuly, jako teclistamab (cíl BCMA × CD3) či mosunetuzumab a epcoritamab (CD20 × CD3), vykazují velmi slibné výsledky (11).

Antibody-Drug Conjugates (ADC)

Antibody-Drug Conjugates (ADC) představují moderní skupinu cílených protinádorových léčiv, která kombinují specifitu monoklonální protilátky s cytotoxickým účinkem chemoterapeutika. Molekula ADC se skládá ze tří základních komponent, monoklonální protilátky zaměřené

na nádorově specifický antigen, linkeru (spojky), který umožňuje uvolnění léčiva po internalizaci, a cytotoxického nákladu (např. derivát maytansinu, auristatinu nebo topoizomerázového inhibitoru). Tento mechanismus zajišťuje cílené doručení cytostatika přímo do nádorové buňky, čímž se snižuje systémová toxicita a zvyšuje terapeutická účinnost (12).

Inhibitory imunitních kontrolních bodů (tzv. checkpoint inhibitory)

Za nejvýznamnější imunoterapii současnosti je považována léčba pomocí inhibitorů imunitních kontrolních bodů (immune checkpoint inhibitors). Jedná se o monoklonální protilátky, které na rozdíl od klasických cílených léčiv nejsou zaměřeny na struktury nádorových buněk, ale na specifické regulační molekuly exprimované na povrchu imunitních buněk, zejména T-lymfocytů. Princip této léčby vychází ze znalosti procesů probíhajících v nádorovém mikroprostředí. Aktivované T-lymfocyty po určité době své funkční aktivity přecházejí do stavu tzv. vyčerpání (exhaustion), které je charakterizováno sníženou schopností rozpoznávat a eliminovat nádorové buňky. Tento stav je spojen se zvýšenou expresí inhibičních receptorů, známých jako checkpoint molekuly, mezi něž patří zejména PD-1 (programmed death-1), CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) či LAG-3 (lymphocyte activation gene 3) (13, 14).

Blokátory kontrolních bodů působí tak, že se vážou na tyto receptory nebo jejich ligandy (např. PD-L1), čímž brání jejich inhibičnímu signálu.

Tab. 2. Přehled vybraných ADC

Přípravek (obchodní název)	Cílová struktura (antigen)	Cytotoxická složka (payload)	Hlavní indikace
Trastuzumab emtansin (Kadcyla®)	HER2	DM1 (derivát maytansinu)	HER2-pozitivní metastazující nebo časný karcinom prsu po selhání trastuzumabu a taxanů
Trastuzumab deruxtecan (Enhertu®)	HER2	Deruxtecan (inhibitor topoizomerázy I)	HER2-pozitivní a HER2-low karcinom prsu; HER2-pozitivní karcinom žaludku a plic
Brentuximab vedotin (Adcetris®)	CD30	MMAE (monomethyl auristatin E)	Hodgkinův lymfom, anaplastický velkobuněčný lymfom (ALCL)
Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®)	CD22	Ozogamicin (derivát calicheamicinu)	Relabující nebo refrakterní B-prekurzorová akutní lymfoblastická leukemie (ALL)
Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®)	CD33	Ozogamicin (calicheamicin)	Akutní myeloidní leukemie (AML)
Sacituzumab govitecan (Trodelvy®)	Trop-2	SN-38 (aktivní metabolit irinotekanu)	Metastazující trojnásobně negativní karcinom prsu (TNBC), karcinom močového měchýře
Enfortumab vedotin (Padcev®)	Nectin-4	MMAE (monomethyl auristatin E)	Pokročilý nebo metastazující uroteliální karcinom (močový měchýř)

Tab. 3. Přehled inhibitorů imunitních kontrolních bodů a jejich cílových struktur

Typ inhibitoru	Léčivý přípravek (léky)	Cílová struktura (target)
Anti-CTLA-4	Ipilimumab, Tremelimumab	CTLA-4
Anti-PD-1	Cemiplimab, Dostarlimab, Nivolumab, Pembrolizumab, Penpulimab-kcqx, Retifanlimab-dlwr, Tislelizumab	PD-1
Anti-PD-L1	Atezolizumab, Avelumab, Durvalumab	PD-L1
Anti-LAG-3	Relatlimab	LAG-3

Tím dochází k obnově aktivity T-lymfocytů, zvýšení jejich proliferace a cytotoxické funkce, a tím i k posílení protinádorové imunitní odpovědi. Výsledkem je reaktivace imunitního systému pacienta vůči nádoru a modulace nádorového mikroprostředí ve prospěch imunitní eliminace maligních buněk. Tento přístup se stal základem moderní imuno-onkologické léčby a výrazně změnil prognózu řady solidních i hematologických malignit (13, 14).

Princip, funkce a indikace checkpoint inhibitorů

Anti-CTLA-4 inhibitory, mezi které patří ipilimumab a tremelimumab, představují první generaci inhibitorů imunitních kontrolních bodů. Z klinického hlediska se ipilimumab stal prvním checkpoint inhibitorem schváleným pro léčbu metastazujícího melanomu (FDA 2011, EMA 2012). Cílovou strukturou pro tyto monoklonální protilátky je CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4), receptor exprimovaný na aktivovaných T-lymfocytech. CTLA-4 se váže na kostimulační molekuly CD80/CD86 na antigen-prezentujících buňkách, a tím tlumí aktivaci T-lymfocytů. Blokáda tohoto receptoru tedy vede k zesílení CD28-závislého kostimulačního signálu. Výsledkem je zvýšená a déletrvající aktivace T-lymfocytů a silnější protinádorová imunitní odpověď (15). V České republice je ipilimumab hrazen v rámci center specializované onkologické péče (např. Masarykův onkologický ústav, FN Motol, VFN Praha) pro léčbu metastazujícího melanomu, a v kombinaci s nivolumabem rovněž pro renální karcinom a nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) (Zdroj: Linkos.cz – Imunoterapie v klinické onkologii).

Anti-PD-1 inhibitory představují skupinu monoklonálních protilátek cílených proti receptoru PD-1 (Programmed Death-1), který je exprimován na aktivovaných T-lymfocytech, B-lymfocytech a NK buňkách. Vazba tohoto receptoru na jeho ligandy PD-L1 nebo PD-L2, exprimované na nádorových či imunitních buňkách, vede k inhibici fosforylačních procesů v rámci TCR signální dráhy, a tím k utlumení aktivní odpovědi imunitních buněk. Blokáda PD-1 receptoru tedy obnovuje cytotoxickou aktivitu T-lymfocytů a jejich schopnost rozpoznat a eliminovat nádorové buňky (16). Mezi zástupce této skupiny patří nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, dostarlimab, tislelizumab, penpulimab-kcqx a retifanlimab-dlwr. V klinické praxi v České republice jsou nejčastěji používány přípravky nivolumab (Opdivo®) a pembrolizumab (Keytruda®).

Pembrolizumab je indikován pro léčbu metastazujícího melanomu, nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC), karcinomu hlavy a krku, Hodgkinova lymfomu. Dle evropských a českých indikací byl také schválen pro léčbu nádorů s poruchou mismatch repair (dMMR/MSI-H) bez ohledu na histologii, což znamená, že pacienti s nádorovým onemoc-

něním se změnou opravou DNA mohou být léčeni tímto preparátem nezávisle na typu nádoru. Nivolumab je schválen pro terapii pokročilého melanomu, renálního karcinomu, karcinomu plic, močového měchýře, jícnu, žaludku a hepatocelulárního karcinomu (HCC). Novější molekuly, jako cemiplimab (indikovaný pro pokročilý spinocelulární karcinom kůže) a dostarlimab (pro karcinom endometria s poruchou dMMR) dále rozšiřují spektrum využití anti-PD-1 protilátek v klinické praxi. (Zdroj: SÚKL – Přehled registrovaných přípravků; MOU.cz – Imunoterapie v onkologii)

Anti-PD-L1 inhibitory tvoří skupinu monoklonálních protilátek zaměřených proti ligandu PD-L1 (Programmed Death Ligand-1), který je exprimován na povrchu nádorových buněk i buněk nádorového mikroprostředí. Vazba PD-L1 na receptor PD-1 na T-lymfocytech vede k utlumení imunitní odpovědi a k úniku nádoru před imunitním dohledem. Blokáda PD-L1 tuto interakci přerušuje, čímž dochází k uvolnění tzv. imunitní brzdy a k obnově cytotoxické aktivity T-lymfocytů (16).

V klinické praxi jsou nejčastěji využívány tři přípravky: atezolizumab (Tecentriq®), durvalumab (Imfinzi®) a avelumab (Bavencio®).

Atezolizumab se v České republice používá především v léčbě karcinomu plic, močového měchýře a v kombinaci s bevacizumabem také u hepatocelulárního karcinomu (HCC).

Durvalumab se osvědčil jako konsolidační léčba po chemoradioterapii u lokálně pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) a u karcinomu močového měchýře.

Avelumab je indikován k terapii karcinomu Merkelových buněk a renálního karcinomu. (Zdroj: Česká onkologická společnost – Přehled imunoterapií).

Anti-LAG-3 inhibitory představují nejnovější skupinu checkpoint inhibitorů a zároveň nejrecentněji schválené preparáty z této skupiny. Jejich cílovou strukturou je LAG-3 (Lymphocyte Activation Gene-3), imunitní kontrolní receptor exprimovaný na aktivovaných T-lymfocytech, NK buňkách a regulačních T-buňkách (Treg). LAG-3 inhibuje signalizaci přes T-buněčný receptor (TCR) a přispívá k funkčnímu vyčerpání T-buněk, podobně jako receptor PD-1 (17).

Prvním klinicky schváleným zástupcem této skupiny je relatlimab, který se používá v kombinaci s nivolumabem (kombinace Opdualag®) u pokročilého melanomu. Tato kombinace prokázala zvýšenou účinnost zejména u pacientů rezistentních na monoterapii anti-PD-1 protilátky. V České republice je léčba kombinací nivolumabu a relatlimabu dostupná od roku 2024 v rámci specializovaných onkologických center (Zdroj: EMA – European Public Assessment Report for Opdualag).

Výhody, omezení a výzvy terapie checkpoint inhibitorů

Výhodou inhibitorů kontrolních bodů je, že mohou u některých pacientů přinést dlouhodobou remisi, která dříve nebyla možná. U některých nádorů byla prokázána signifikantní prodloužená doba bez progresu a v některých případech i zvýšení celkového přežití. Obzvláště nadějně jsou pak výsledky spojené s léčbou vysoce imunogenních nádorů, jako je maligní melanom nebo NSCLC (18, 19). Na druhou stranu existují i významná omezení a rizika. Mezi nejzávažnější patří imunitně podmíněné nežádoucí účinky (immune-related adverse events, irAE), které mohou mít povahu autoimunitních reakcí a postihnout různé orgány (kůži, trávicí trakt, jaterní

system, endokrinní orgány aj.). Intenzita těchto komplikací může být značná a limituje použití ICI v první linii nebo u pacientů s komorbiditami (20). Další významnou výzvou je fakt, že pouze 15–30 % pacientů s pevnými nádory na tuto léčbu reaguje – zbylá většina buď nereaguje vůbec, nebo se u nich po čase vyvine rezistence. Výjimkou je melanom a nádory s poruchou mismatch repairu, kde odpověď na terapii je až okolo 60 % (21).

Moderní buněčné terapie

Dendritické vakcíny

Dendritické vakcíny využívají schopnosti dendritických buněk (DC) prezentovat antigeny a aktivovat specifickou T-buněčnou odpověď. V klinické praxi se tyto buňky získávají z monocytů periferní krve pacienta metodou leukaferézy. Následně se in vitro kultivují v přítomnosti růstových faktorů (např. GM-CSF, IL-4), které indukují jejich diferenciaci na nezralé dendritické buňky s výraznou fagocytární aktivitou. Do těchto buněk se poté vnášejí nádorově specifické antigeny, a to buď ve formě definovaných proteinů (např. PSA, NY-ESO-1, MAGE-A1), nebo pomocí inaktivovaných nádorových buněk. Tento proces, označovaný jako „pulzování“ antigenem, vede k prezentaci specifických epitopů na MHC molekulách dendritických buněk. Po následné maturaci (např. pomocí TNF- α , PGE₂ či TLR ligandů) jsou zralé DC buňky aplikovány pacientovi – obvykle subkutánně nebo intradermálně. V místě aplikace dochází k jejich migraci do spádových lymfatických uzlin, kde prezentují antigeny naivním T-lymfocytům a indukují specifickou cytotoxickou odpověď vůči nádorovým buňkám.

Dendritické vakcíny mají obecně velmi příznivý bezpečnostní profil, minimální systémovou toxicitu a mohou být kombinovány s dalšími terapeutickými modalitami, jako jsou checkpoint inhibitory nebo chemoterapie (22, 23).

Významným příkladem českého přínosu v této oblasti je vakcína DCVAC/PCa, vyvinutá společností SOTIO Biotech. (Více na: SOTIO Biotech Clinical Pipeline, 2025).

Adoptivní buněčná imunoterapie (Adoptive Cell Immunotherapy, ACI)

Adoptivní buněčná imunoterapie (ACI) je metoda, při které jsou imunitní buňky pacienta izolovány, laboratorně aktivovány, namnoženy do vyšších počtů a navraceny zpět do organismu.

Nejčastěji se používají pro tento účel cytotoxické CD8+ T-lymfocyty, v menší míře pak NK buňky a NKT buňky. Izolaci těchto buněk z nádoru, případně z periferní krve, a jejich expanzi in vitro pomocí cytokinů (např. IL-2, IL-15) se jejich počet a cytotoxická aktivita výrazně zvýší. Po aplikaci zpět do těla pacienta mohou tyto buňky účinně likvidovat nádorové buňky (24). Výhodou využití tumor-infiltrujících lymfocytů (TIL) je jejich antigenní specifita, která vychází z předchozího kontaktu s nádorovými antigeny. Nevýhodou je naopak jejich nízký počet a technická náročnost izolace ve srovnání s periferními imunitními buňkami, které jsou dostupné ve větším množství. Tím lze současně také vysvětlit, proč zatím není adoptivní transfer široce zavedenou metodou. Překážkou širšího zavedení je především složitost přípravy, nutnost personalizované výroby konkrétní vakcíny a potřeba specializovaných center. Dalším

rizikem je systémová imunitní reakce, zvaná syndrom uvolnění cytokinů, které byla popsána u některých pacientů po podání této terapie (25).

U metastazujícího maligního melanomu je terapie využívající TILs považována za neefektivnější formu imunoterapie, přičemž kompletní remise byla popsána až u 20 % pacientů s metastazujícím melanomem, u nichž všechny ostatní modalities selhaly (26, 27). Klinické studie prokázaly, že ACI dosahuje vyšší léčebné odpovědi než terapie checkpoint inhibitory (např. ipilimumab) či cílené inhibitory B-Raf (vemurafenib). ACI je v současnosti testována i u karcinomu plic, vaječníků a močového měchýře (28, 29).

CAR T-buněčná terapie (Chimeric Antigen Receptor T-cells)

Terapie pomocí CAR T buněk představuje jednu z nejpokročilejších forem adoptivní buněčné imunoterapie. V tomto přístupu jsou T-lymfocyty pacienta geneticky modifikovány, aby exprimovaly chimérický antigenní receptor (CAR), umělý protein spojující část TCR (T-cell receptoru) a monoklonální protilátky proti specifickému nádorovému antigenu.

Tento receptor umožňuje T-lymfocytům rozpoznat a zničit nádorové buňky nezávisle na MHC molekulách, což výrazně zvyšuje jejich účinnost. Aktuálně používané CAR T buňky třetí generace obsahují i kostimulační domény (např. CD28, 4-1BB, OX40), které zvyšují proliferaci, přežívání a efektorové funkce těchto buněk (29). Klinické výsledky spojené s aplikací jsou mimořádné obzvláště u pacientů s hematologickými malignitami. Nejzásadnější změny spojené s kompletní remisí u více než 80 % pacientů byly pozorovány u diagnózy akutní lymfoblastické leukemie (ALL) (30). V ČR je CAR T terapie dostupná ve specializovaných centrech v rámci léčby hematologických malignit – zejména ALL, CLL, ne Hodgkinsonských lymfomů a mnohočetného myelomu.

Přípravky jako axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) a tisagenlecleucel (Kymriah®) jsou registrovány EMA, avšak jejich vysoká cena (cca 475 000 USD za dávku) představuje zásadní ekonomickou bariéru širší dostupnosti. (Zdroj: SÚKL – CAR-T terapie v ČR, 2024).

Protinádorové mRNA vakcíny

Protinádorové mRNA vakcíny představují moderní přístup imunoterapie, který využívá molekuly mRNA k indukci imunitní odpovědi proti nádorovým antigenům. Po podání je mRNA přeložena v buňkách hostitele do specifických nádorových proteinů, které jsou následně prezentovány imunitnímu systému. To vede k aktivaci T-lymfocytů, které dokážou rozpoznat a cíleně ničit nádorové buňky exprimující dané antigeny. Tento typ vakcín je považován za perspektivní strategii personalizované léčby nádorových onemocnění, protože umožňuje cílit na individuální mutace přítomné v nádoru pacienta. V České republice jsou protinádorové mRNA vakcíny zatím převážně ve fázi klinického výzkumu a nejsou běžně dostupnou standardní léčbou.

Imunoterapie na bázi virů

Dalším směrem výzkumu v imunoterapii jsou onkolytické viry, které cíleně infikují a ničí nádorové buňky, přičemž zároveň stimulují imunitní systém k jejich rozpoznání. To je dáno tím, že virem infikovaná nádorová buňka podléhá infekci, rozpadá se a uvolňuje do svého okolí velké množství nádorových antigenů, které jsou následně rozpoznávány dendritickými buňkami a ty předávají informace o antigenech T buň-

kám, které zprostředkovávají další likvidaci nádorových buněk. Využívají se buď přirozeně se vyskytující viry s tropismem k nádorovým buňkám, nebo geneticky modifikované viry (adenoviry, herpesviry, reoviry, vakcinie apod.). Genetické modifikace zvyšují selektivitu a imunogenicitu virů, např. vložení genu pro GM-CSF (růstový faktor dendritických buněk) nebo HIF-1 (hypoxií indukovaný faktor), který aktivuje virovou replikaci pouze v hypoxickém mikroprostředí nádoru (31).

Talimogen laherparepvec (Imlygic®) je dosud jediný onkolytický virus schválený ke klinickému použití v Evropské unii Evropskou lékařskou agenturou (EMA). Jedná se o geneticky modifikovaný herpetický virus exprimující GM-CSF, určený k léčbě pokročilého maligního melanomu (32).

Závěr

Moderní imunoterapie dnes představuje dynamicky se rozvíjející oblast onkologie, která nabízí nejen nové terapeutické možnosti, ale

i hlubší porozumění tomu, jak lze mobilizovat vlastní obranné mechanismy organismu proti nádoru. Imuno-onkologie změnila vnímání onkologické léčby svým posunem od samotné destrukce tumoru k cílené modulaci imunitní odpovědi, jejímž základem jsou checkpoint inhibitory, monoklonální protilátky, bispecifické protilátky a ADC. Tyto přístupy mohou u vybraných nemocných navodit dlouhodobé remise až vyléčení, zejména u imunogenních nádorů a při správné volbě biomarkerů (PD-L1, dMMR/MSI-H, TMB aj.). Současně však vyžadují pečlivou selekci pacientů a management imunitně podmíněných nežádoucích účinků i ekonomických a organizačních nároků péče. Dynamicky se rozvíjejí také buněčné a virové strategie (TIL, CAR-T, onkolytické viry), které rozšiřují spektrum možností a otevírají prostor pro kombinované režimy. Budoucnost protinádorové léčby bude stát na personalizovaných, biomarkery řízených imunologických postupech propojujících biologii nádoru s unikátní imunitní odpovědí každého pacienta.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Finotello F, Trajanoski Z. Quantifying tumor-infiltrating immune cells from transcriptomics data. *Cancer Immunol Immunother*. 2018 Jul;67(7):1031-1040. doi: 10.1007/s00262-018-2150-z. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29541787; PMCID: PMC6006237.
- Emens LA, Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies. *Cancer Immunol Res*. 2015 May;3(5):436-43. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0064. PMID: 25941355; PMCID: PMC5012642.
- Tufail M, Jiang CH, Li N. Immune evasion in cancer: mechanisms and cutting-edge therapeutic approaches. *Sig Transduct Target Ther* 10, 227 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02280-1>.
- Zhang M, Liu C, Tu J, et al. Advances in cancer immunotherapy: historical perspectives, current developments, and future directions. *Mol Cancer*. 2025 May 7;24(1):136. doi: 10.1186/s12943-025-02305-x. PMID: 40336045; PMCID: PMC12057291.
- Sun S, Liu L, Zhang J, et al. The role of neoantigens and tumor mutational burden in cancer immunotherapy: advances, mechanisms, and perspectives. *J Hemato Oncol*. 2025 Sep 2;18(1):84. doi: 10.1186/s13045-025-01732-z. PMID: 40898324; PMCID: PMC12406617.
- He X, Xu C. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy. *Cell Res* 30, 660-669 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0343-4>.
- McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J*. 2006;26:154-8. PMID: 16789469; PMCID: PMC1888599.
- Kawai K, Miyazaki J, Joraku A, et al. Bacillus Calmette-Guerin (BCG) immunotherapy for bladder cancer: current understanding and perspectives on engineered BCG vaccine. *Cancer Sci*. 2013 Jan;104(1):22-7. doi: 10.1111/cas.12075. Epub 2013 Jan 3. PMID: 23181987; PMCID: PMC7657210.
- Im SJ, Lee K, Ha SJ. Harnessing IL-2 for immunotherapy against cancer and chronic infection: a historical perspective and emerging trends. *Exp Mol Med*. 2024(56):1900-1908. <https://doi.org/10.1038/s12276-024-01301-3>.
- Zahavi D, Weiner L. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy. *Antibodies (Basel)*. 2020 Jul 20;9(3):34. doi: 10.3390/antib9030034. PMID: 32698317; PMCID: PMC7551545.
- Shouse G. Update on bi-specific monoclonal antibodies for blood cancers. *Curr Opin Oncol*. 2023 Sep 1;35(5):441-445. doi: 10.1097/CCO.0000000000000966. Epub 2023 Jul 5. PMID: 37551951.
- Fu Z, Li S, Han S, et al. Antibody drug conjugate: the „biological missile“ for targeted cancer therapy. *Sig Transduct Target Ther*. 2022(7):93. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00947-7>
- Shiravand Y, Khodadadi F, Khashani SMA, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Cancer Therapy. *Curr Oncol*. 2022 Apr 24;29(5):3044-3060. doi: 10.3390/curroncol29050247. PMID: 35621637; PMCID: PMC9139602.
- Arafat Hossain M. A comprehensive review of immune checkpoint inhibitors for cancer treatment. *Int Immunopharmacol*. 2024 Dec 25;143(Pt 2):113365. doi: 10.1016/j.intimp.2024.113365. Epub 2024 Oct 23. PMID: 39447408.
- Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood*. 2018 Jan 4;131(1):58-67. doi: 10.1182/blood-2017-06-741033. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29118008; PMCID: PMC6317697.
- Jiang Y, Chen M, Nie H, Yuan Y. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(5):1111-1122. doi: 10.1080/21645515.2019.1571892. Epub 2019 Mar 19. PMID: 30888929; PMCID: PMC6605868.
- Li Y, Ju M, Miao Y, Zhao L, et al. Advancement of anti-LAG-3 in cancer therapy. *FASEB J*. 2023 Nov;37(11):e23236. doi: 10.1096/fj.202301018R. PMID: 37846808.
- Carlino MS, Larkin J, Long GV. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. *The Lancet*. 2021;398(10304):1002-1014. doi:10.1016/S0140-6736(21)01206-X
- Tang S, Qin C, Hu H, et al. Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer: Progress, Challenges, and Prospects. *Cells*. 2022 Jan 19;11(3):320. doi: 10.3390/ce11030320. PMID: 35159131; PMCID: PMC8834198.
- Conroy, M., Naidoo, J. Immune-related adverse events and the balancing act of immunotherapy. *Nat Commun* 13, 392 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-27960-2>
- Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J. immunotherapy cancer*. 2019(7):306. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0805-8>
- Timmerman JM, Levy R. Dendritic cell vaccines for cancer immunotherapy. *Annu Rev Med*. 1999;50:507-29. doi: 10.1146/annurev.med.50.1.507. PMID: 10073291.
- Maeng HM, Olkhanud PB, Black M, et al. Dendritic Cell Cancer Vaccines: A Focused Review. *Methods Mol Biol*. 2025;2926:51-56. doi: 10.1007/978-1-0716-4542-0_4. PMID: 40266516.
- Du S, Yan J, Xue Y, et al. Adoptive cell therapy for cancer treatment. *Exploration (Beijing)*. 2023 Jul 2;3(4):20210058. doi: 10.1002/EXP.20210058. PMID: 37933232; PMCID: PMC10624386.
- Strizova Z, Bartunkova J, Smrz D. The challenges of adoptive cell transfer in the treatment of human renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2019 Nov;68(11):1831-1838. doi: 10.1007/s00262-019-02359-z. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31222485; PMCID: PMC11028041.
- Turcotte S, Donia M, Gastman B, et al. Art of TIL immunotherapy: SITC's perspective on demystifying a complex treatment. *J Immunother Cancer*. 2025 Jan 20;13(1):e010207. doi: 10.1136/jitc-2024-010207. PMID: 39837618; PMCID: PMC11752064.
- Rohaam MW, Borch TH, van den Berg JH, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy or Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022 Dec 8;387(23):2113-2125. doi: 10.1056/NEJMoa2210233. PMID: 36477031.
- Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science*. 2015 Apr 3;348(6230):62-8. doi: 10.1126/science.aaa4967. PMID: 25838374; PMCID: PMC6295668.
- Brudno JN, Maus MV, Hinrichs CS. CAR T Cells and T-Cell Therapies for Cancer: A Translational Science Review. *JAMA*. 2024 Dec 10;332(22):1924-1935. doi: 10.1001/jama.2024.19462. PMID: 39495525; PMCID: PMC11808657.
- Sheykhasan M, Manoochehri H, Dama P. Use of CAR T-cell for acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment: a review study. *Cancer Gene Ther*. 2022 Aug;29(8-9):1080-1096. doi: 10.1038/s41417-021-00418-1. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34987176; PMCID: PMC9395272.
- Lin D, Shen Y, Liang, T. Oncolytic virotherapy: basic principles, recent advances and future directions. *Sig Transduct Target Ther*. 2023(8):156 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01407-6>
- Greig SL. Talimogene Laherparepvec: First Global Approval. *Drugs*. 2016 Jan;76(1):147-54. doi: 10.1007/s40265-015-0522-7. PMID: 26620366.