

Grahamovi použili první moderní protinádorovou vakcínu u pacientek s gynekologickými nádory, z nichž 1/5 zaznamenala parciální remisi nebo alespoň zpomalení progresu nemoci (2). V 70. letech minulého století byly v University of Minnesota provedeny první alogenní transplantace krvetvorné tkáně u pacientů s hematologickými malignitami, tedy nahrazení pacientova imunitního systému nereagujícího proti tumoru imunitním systémem zdravého dárce.

Pionýrem specifické adoptivní imunoterapie se však stal až Steven A. Rosenberg z National Cancer Institute v Bethesdě, který v roce 1985 publikoval výsledky prvního použití in vitro interleukinem 2 (IL-2) aktivovaných leukocytů v léčbě metastatických nádorů (3). Tuto metodu poté zdokonalil použitím lymfocytů extrahovaných přímo z tumoru (tzv. tumor-infiltrujících lymfocytů – TIL), které již byly v prostředí tumoru přirozeně aktivovány antigeny specifickými pro daný tumor (4, 5).

Současně již v roce 1989 v izraelském Weizmann Institute of Science vznikl první návrh chimického antigenního receptoru (CAR) a 4 roky poté byla kultivována první generace T-lymfocytů s tímto arteficiálním receptorem (6). Původní záměr metody, léčba infekce virem lidské imunodeficiency (human immunodeficiency virus – HIV), se ale brzy ukázal být slepou uličkou (7, 8). Myšlenka využít CAR T-lymfocyty v léčbě nádorů na sebe nenechala dlouho čekat a v roce 2003 byla publikována první preklinická data o účinnosti CAR T-lymfocytů na myším modelu hematologických malignit (9–11). Po řadě studií I. a II. fáze byl pak v roce 2017 americkou Food and Drug Administration (FDA) schválen ke klinickému použití první komerční preparát CAR T-lymfocytů tisagenlecleucel a o několik měsíců později druhý preparát axikabtagen ciloleucel (Obr. 1). Oba prokázaly výrazné zvýšení počtu dosažených kompletních remisí a prodloužení

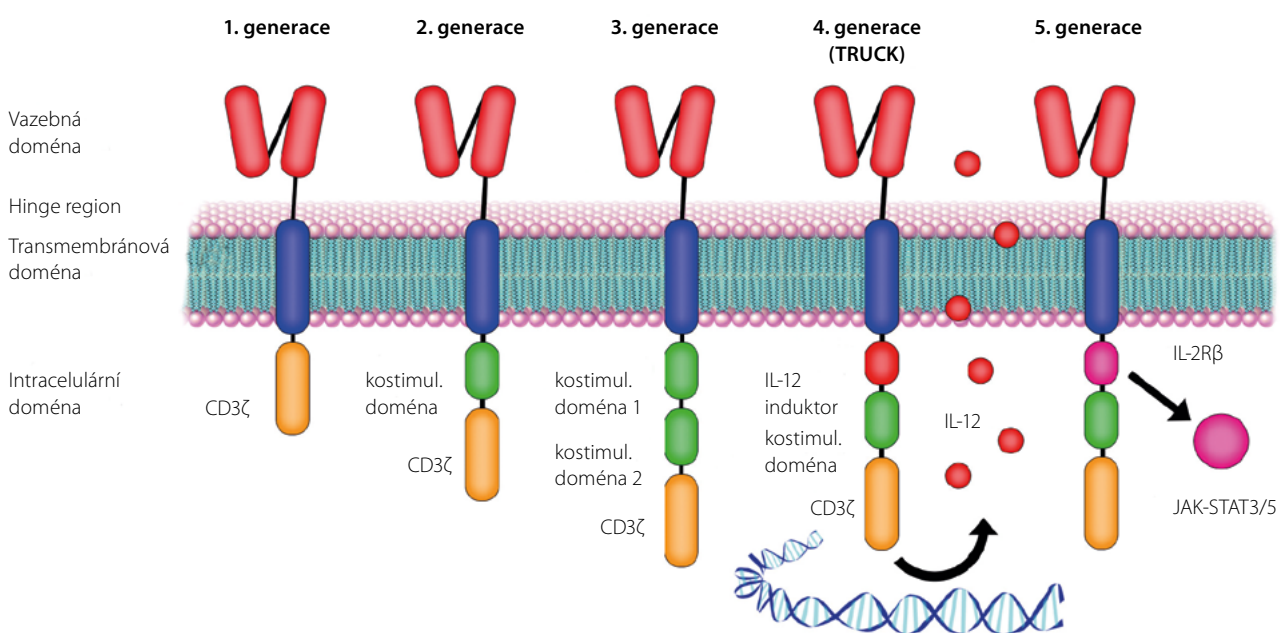
celkového přežití oproti standardní chemoterapii u pacientů s opakovaně relabujícími agresivními lymfoproliferacemi (12, 13).

V zemích Evropské unie jsou oba léky dostupné od srpna roku 2018. Indikací tisagenlecleucelu je léčba relabované nebo refrakterní akutní B lymfoblastické leukemie (R/R B-ALL) dětí a mladých dospělých do věku 25 let v případě druhého relapsu nebo relapsu po alogenní transplantaci krvetvorných buněk a opakovaně relabujícího nebo refrakterního difuzního velkobuněčného B lymfomu dospělých (R/R DLBCL). Axikabtagen ciloleucel je schválen pro léčbu R/R DLBCL a relabujícího nebo refrakterního primárního mediastinálního velkobuněčného B lymfomu (R/R PMBCL) dospělých. Léčba prvního pacienta CAR T-lymfocyty v České republice proběhla v září roku 2019.

**Obr. 1.** Tisagenlecleucel (Kymriah™) a axikabtagen ciloleucel (Yescarta®).



**Obr. 2.** Struktura jednotlivých generací chimických antigenních receptorů



CD3ζ – fragment T buněčného receptoru aktivující T-lymfocyt, IL12 – interleukin 12, IL-2Rβ – řetězec receptoru interleukinu 2, JAK-STAT3/5 – signální dráha účastnící se aktivace T-lymfocytu