

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