

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 modulační 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