

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- $\alpha$ , PGE<sub>2</sub> 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 Hodgkinových 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-