

Checkpoint inhibitory jsou monoklonální protilátky, které nejsou v tomto případě zaměřeny na nádorové buňky, ale na inhibiční receptory T lymfocytů (nejčastěji CTLA-4 a PD-1). Inhibiční receptory se objevují na povrchu dlouhodobě aktivovaných T lymfocytů a vazba ligandu na tyto receptory spouští vnitrobuněčnou signální dráhu, která aktivované T lymfocyty tlumí. Podání monoklonálních protilátek proti těmto inhibičním receptorům zablokuje vazbu ligandu na tyto receptory, a tím zabrání útlumu aktivovaných T lymfocytů a převážení jejich cytotoxické aktivity (7). V klinické praxi jsou nejvíce užívané monoklonální protilátky proti CTLA 4 (ipilimumab, tremelimumab) a PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) a/nebo protilátky proti ligandu PD-1 (PD-L1) (atezolizumab, avelumab, durvalumab). CTLA-4 je kompetitivní inhibitor molekuly CD28, která je exprimována na T lymfocytech. Jeho vazba na molekuly CD80/86 exprimované na dendritických buňkách brání CD28:CD80/86 zprostředkované kostimulaci, jenž je nezbytná pro účinnou aktivaci naivních T lymfocytů. PD-1 naproti tomu přímo blokuje aktivační signální dráhu T buněčného receptoru (TCR) lymfocytů. Kombinace monoklonálních protilátek proti CTLA-4 a PD-1 je tedy vhodná vzhledem k rozdílnému mechanismu účinku. Aplikaci checkpoint inhibitorů předchází v mnoha případech aktivní screening hodnotící expresi checkpoint molekul v nádorovém mikroprostředí. Kvantitativní skórovací systémy (jako např. combined positive score (CPS) a tumor proportion score (TPS)) umožňují identifikovat takové jedince, kteří mají vysokou pravděpodobnost odpovědi na imunoterapii anti-PD1 preparáty.

S možností tlumit inhibiční tendence cytotoxických T lymfocytů došlo k projevům pro onkologickou léčbu dosud neobvyklých nežádoucích účinků, zvaných IRAEs (immune-related adverse events). Tyto účinky jsou důsledkem potlačení anergizace a následně nadměrné aktivace T lymfocytů, jenž může vést až k rozvoji autoimunitních komplikací, a to v různém stupni a intenzitě (8). Nicméně poznání těchto nežádoucích účinků, jejich včasná diagnostika a léčba umožnila posunout checkpoint inhibitory do první linie léčby.

V současnosti probíhají stovky klinických studií s těmito protilátkami. Testovány jsou v monoterapii u vzácnějších druhů nádorů (např. u sarkomů, testikulárních nádorů) nebo u nádorů, u nichž v předchozích studiích neprokázaly účinnost, a to buď na podskupinách pacientů identifikovaných v předchozích studiích, u nichž byla zaznamenána léčebná odpověď, nebo v kombinaci s dalšími léčebnými modalitami. Na základě dosavadních studií je zřejmé, že terapie je úspěšnější u pacientů s vysokou infiltrací nádoru cytotoxickými T lymfocyty, s vysokou expresí PD-1 a vysokou mutační náloží nádoru. Právě vysoký počet somatických mutací nádoru je typický pro malignitu způsobené poruchou mismatch repairu. Z onkologických indikací toto splňují zejména nádory ledviny a uroteliální karcinom (9). Karcinom prostaty se naproti tomu jeví jako málo imunogenní a dosavadní studie účinnost checkpoint inhibitorů neprokázaly (10).

V různých indikacích se také testují protilátky i proti dalším inhibičním molekulám, jako jsou TIM-3 a LAG.

Imunoterapie onkolytickými viry

Imunoterapie onkolytickými viry se někdy nazývá vakcinace in situ. Její princip spočívá ve dvou aspektech: řada virů má přímý onkolytický účinek (tj. infikují a následně lyzují tumorové buňky). Druhým mechanismem je aktivace protinádorové imunity uvolněním nádorových antigenů z rozpadlých buněk a aktivace protivirové buněčné imunity proti virovým antigenům exprimovaným po infekci nádorových buněk. Většinou se onkolytické viry aplikují lokálně, protože systémovému podání brání buď již preexistující protivirová imunita nebo její brzký rozvoj po podání viru. Do klinické praxe se zatím dostal pouze jeden preparát založený na modifikovaném onkolytickém herpesviru, a to talimogene laherparepvec (Imlygic) schválený pro lokální léčbu maligního melanomu. Různé druhy onkolytických virů jsou v klinickém vývoji u různých nádorů, z urologických pak zejména u karcinomu prostaty (11).