

Antigenně specifická imunoterapie

Antigenně specifické mechanismy představují jednak specifické protilátky, jednak buňky – konkrétně T lymfocyty, ať již přirozené nebo uměle modifikované.

Monoklonální protilátky a ADC

Skupinou léčiv z této kategorie jsou monoklonální protilátky cílené proti některým povrchovým nádorově asociovaným antigenům (nejstarší protilátkou z této skupiny je rituximab, protilátka proti molekule CD20, používaná pro léčbu malignit vycházejících z B lymfocytů). Monoklonální protilátky vazbou na cílovou molekulu eliminují populace buněk nesoucí příslušný antigen. Ve vývoji je několik monoklonálních protilátek, které se testují v onkologii. U léčiv zvaných ADC (antibody-drug-conjugate) je k monoklonální protilátce navázán ještě toxin, který se uvolňuje až v cílové destinaci protilátky, která jej obsahuje (12). Modifikací ADC jsou protilátky, případně malé molekuly (ligandy), u nichž je místo toxinu navázán radioaktivní zářič (např. Lutetium 177[®], viz dále).

Tumor-infiltrující lymfocyty a CAR-T buňky

Buněčné antigenně specifické postupy zahrnují např. ex vivo expanzi tumorově specifických lymfocytů, které jsou obvykle izolovány přímo z nádoru jako tzv. TIL (tumor infiltrující lymfocyty) nebo získány genetickou modifikací T buněčného receptoru periferních T lymfocytů (tzv. CAR-T buňky). Terapie na bázi TIL je již mnoho desetiletí testována v klinických studiích v onkologické oblasti, ale jedná se spíše o akademické studie bez výraznější šance na registraci. Jde totiž o postup velmi časově a finančně náročný (13).

T lymfocyty s chimérickým T buněčným receptorem, tzv. CAR-T buňky, se dostaly do klinické praxe u hematologických malignit, zejména lymfoproliferací z B řady – preparáty tisagenlecleucel (Kymriah) a axicabtagene ciloleucel (Yescarta). U solidních nádorů se první generace CAR-T buněk neosvědčila, proto se zkouší další generace s různými modifikacemi. I v oblasti onko-urologie probíhá řada klinických studií, ale

potýkají se jak s neúčinností terapie, tak s toxicitou. Např. CAR-T buňky s chimerickým receptorem proti molekule PSMA způsobily u pacientů s metastatickým karcinomem prostaty několik i fatálních případů na podkladě neurotoxicity (14).

Protinádorové vakcíny (aktivní buněčná imunoterapie)

Imunizace samotnou nádorovou buňkou nebo nádorovým antigenem je obvykle neúčinná a vyžaduje účinné adjuvans. Nejsou však využitelná běžná adjuvans používaná v antiinfekčních vakcínách, neboť ta indukují zejména protilátkovou odpověď proti příslušnému antigenu. Vzhledem k nutnosti stimulace především buněčných složek imunity je jedním z vhodných adjuvans například využití dendritických buněk, které – zjednodušeně řečeno – fungují jako určité „adjuvans“ zajišťující rozpoznání nádorové buňky, její zpracování a prezentaci T lymfocytům.

V onkologii je dosud jedinou schválenou aktivní buněčnou imunoterapií preparát Provenge (Sipuleucel[®]), který se i přes finanční obtíže firmy Dendreon, která jej vyvinula a posléze několikrát změnila majitele, udržuje na trhu zejména v USA. Jde o monocytu podobné dendritickým buňkám aktivované fuzním proteinem z prostatické alkalické fosfatázy (PAP) s imunostimulační látkou GM-CSF připravené individuálně pro každého pacienta. Kromě schválené indikace hormonálně-refrakterního minimálně symptomatického metastatického karcinomu prostaty je přípravek nadále testován jak v časnějších stádiích onemocnění, tak v kombinacích s dalšími imunopreparáty (15).

Český přípravek DCVAC/PCa založený na dendritických buňkách původně vyvinutý na Ústavu imunologie 2. LF UK a FN Motol v Praze a dále vyvíjený českou biotechnologickou firmou SOTIO neprokázal benefit v celkovém přežití u pacientů s metastatickým kastrofektivním karcinomem prostaty ve fázi III klinické studie s názvem VIABLE. V původním protokolu se počítalo se zařazením pacientů po selhání androgenní deprivace terapie klasickými preparáty – LHRH.