

James P. Allison a Tasuku Honjo

Press release

Prvního října tohoto roku proběhla médií krátká zpráva. Nobelův výbor rozhodl o udělení Nobelovy ceny za fyziologii nebo medicínu v roce 2018. Společně ji obdrželi James P. Allison a Tasuku Honjo za svůj objev protinádorové léčby pomocí inhibice negativní imunitní regulace.

Tato stručná zpráva však reprezentuje přibližně 30 let náročného výzkumné práce, jejímž výsledkem je několik protinádorových léků, které prodloužily nebo zachránily život mnoha onkologickým pacientům. Dva vědci objevili, jak zapojit imunitní systém organismu do boje proti rakovině. Jejich práce popírající dosud známé poučky o imunitním systému vydláždila cestu nové skupině protinádorových léků, které již dramaticky změnil osud řady nemocných. Není to poprvé, kdy byl vývoj léčby nádorů oceněn Nobelovou cenou. Předchozí ocenění zahrnují Charlese B. Hugginse v roce 1966 za objev hormonální léčby u karcinomu prostaty, Gertrude Eliona a George Hitchingse v roce 1988 za objevy nových chemoterapeutik a E. Donnalla Thomase v roce 1990 za objev transplantace kostní dřeně v léčbě leukemií. Pojdme se nyní podívat blíže na objevy obou letošních laureátů a na principy, na nichž je regulace checkpoint inhibitorů založena.

Objevy

Nobelův výbor konstatoval, že Allison, profesor a přednosta imunologie na University of Texas MD Anderson Cancer Center, studoval známý protein, který funguje jako brzda imunitního systému. Uvědomil si potenciál uvolnění této brzdě a následně odpoutání imunitních buněk, které jim umožní atakovat nádorové buňky. Poté rozvinul tento koncept do zcela nového způsobu přístupu k léčbě pacientů. Paralelně Honjo, profesor na Kyoto University, objevil odlišný protein na buňkách imunitního systému a po pečlivém zkoumání jeho funkce zjistil, že také funguje jako brzda, ale s rozdílným mechanismem účinku.

Nebylo tomu ale vždy tak, že se vůbec uvažovalo o negativní regulaci imunitního systému. Na přelomu 19. a 20. století převažoval koncept, že právě aktivace imunitního systému může být vhodnou strategií pro atakování nádorových buněk. Byly např. činy pokusy infikovat pacienty bakteriemi, které by aktivovaly obranu imunitním systémem. Mnozí však pochopili, že potřebujeme získat více vědomostí, a mnoho vědců se začalo věnovat základnímu výzkumu regulace imunitního systému. Byly rozpoznány mnohé základní mechanismy těchto procesů a také bylo prokázáno, jak imunitní systém identifikuje nádorové buňky. Přes velký vědecký pokrok se ale rozvoj nových léčebných strategií proti rakovině ukázal být obtížný.

Jak Allison sám dříve uvedl, zpočátku se lidé pokoušeli pouze zapnout imunitní systém, přidat plyn, přitlačit na pedál – aniž by věděli, jak to přesně pracuje. Zjistili jsme však, že jde o víc než o pouhé zapnutí systému. Je tady velmi komplexní systém vypínačů, brzd, které zabraňují tomu, aby vás to zabilo – neboť přesně to se stane, pokud systém odbrzdíme. Našli jsme cestu, jak tak učinit dočasně a uvolnit systém, aby atakoval nádorové buňky.

V roce 1990 v laboratoři University of California, Berkeley, Allison studoval protein CTLA-4 na T lymfocytech. Zjistil, že CTLA-4 funguje jako brzda na T buňkách. Ačkoliv ostatní týmy zkoumaly mechanismus jako cíl k léčbě autoimunitních chorob, Allison měl zcela jiný nápad. Vyvinul protilátku, která se vážala na CTLA-4 a blokovala jeho funkci. Nyní začal zkoumat, zda blokáda CTLA-4 může odblokovat brzdě na T buňkách a uvolnit imunitní systém k napadení nádorových buněk. Allison provedl první experimenty v roce 1994 a výsledky byly pozoruhodné. Myši s nádory byly vyléčeny pomocí protilátky, která inhibovala brzdě a odblokovala protinádorovou aktivitu T buněk. I přes malý zájem farmaceutického průmyslu Allison pokračoval

ve své práci a vyvinul strategii pro vlastní léčbu pacientů. Brzy poté se objevily slibné výsledky a klinická studie z roku 2010 již prokázala nečekanou efektivitu v léčbě pacientů s pokročilým melanomem. U několika pacientů příznaky nemoci zcela vymizely, což byl dosud nevidaný efekt u této skupiny nemocných.

V roce 1992 Honjo objevil molekulu PD-1, další protein na povrchu T buněk. Aby pochopil jeho roli, zkoumal jeho funkci v celé řadě experimentů prováděných po dobu mnoha let na Kyoto University. Výsledky ukázaly, že PD-1 rovněž funguje jako brzda T buněk, ale podléhá odlišným mechanismům. Rovněž v experimentech na zvířatech se blokáda PD-1 ukázala jako slibná strategie v léčbě nádorů, což otevřelo cestu k využití PD-1 jako cíle v léčbě pacientů. Následoval klinický vývoj a klíčová studie z roku 2012 prokázala jednoznačnou účinnost v léčbě pacientů s rozdílnými typy nádorů. Výsledky byly překvapující, u některých pacientů s metastatickým onemocněním vedly ke dlouhodobým remisím a možnému vyléčení, což bylo dříve u takto pokročilých onemocnění nemyslitelné.

Principy funkce

Základní vlastností našeho imunitního systému je schopnost rozlišovat své („self“) a cizí („non-self“). Takto mohou být bakterie, viry a jiná vnější nebezpečí včas odhalena a eliminována. T lymfocyty zde představují hlavní nástroje sebeobran. T buňky mají receptory, které se vážou na struktury rozpoznané jako „non-self“ a zahajují imunitní odpověď. Nicméně jsou zde další proteiny, které odpověď akcelerují a jsou potřebné jako spouštěče plné imunitní odpovědi. Další proteiny naopak účinkují jako brzdě na T buňkách a inhibují imunitní odpověď. Tato křehká balance mezi stlačením plynového a brzdového pedálu je nezbytná pro přesnou kontrolu imunitní odpovědi. Zajišťuje, že imunitní systém je připraven atakovat cizorodé mikroorganismy, zatímco nebude aktivován tak, aby

vedl k autoimunitnímu sebepoškození zdravých buněk a tkání.

Imunitní systém normálně hledá a destrukuje mutované buňky, ale nádory znají sofistikované způsoby, jak se před ataky imunitního systému schovat. Jednou cestou je právě posílení brzdného mechanismu, který brání imunitním buňkám atakovat normální tkáň. Nádorové buňky mohou kolovat kolem tělesných strážců mnoha způsoby, ale jeden z nich je velmi rafinovaný – vyšlou signály regulátorům imunitního systému, aby na ně imunitní systém neútočil. Zkráceně, donutí strážce dívat se jinam. Strážce představují jednotlivé klony T buněk, jichž jsou milióny, každý patří do jiné rodiny receptorů T buněk (T-cell receptor – TCR) a mají vlastní specifitu vůči antigenům. Když Allison pracoval v Berkeley, University of California, v roce 1990 přišel na způsob, jak jeden takový vypínač známý jako CTLA-4 může být přepnut, aby umožnil útok T lymfocytů na nádorové buňky. Honjo paralelně pracoval na Kyoto University na jiném checkpoint inhibitoru, PD-1.

Molekula CTLA-4 se standardně vyskytuje na T lymfocytech. Hlavní interakce probíhá mezi T lymfocitem a antigen prezentující buňkou (antigen-presenting cell – APC). Zatímco APC prezentuje intracelulární (potenciálně tumor asociovaný) antigen spolu s hlavním histokompatibilním komplexem (major histocompatibility complex – MHC), T lymfocyt se na něj váže prostřednictvím TCR. Interakci pomáhá vazba mezi antigenem CD28 na T lymfocytu a antigeny CD80 a CD86 na APC. Pokud do interakce vstoupí molekula CTLA-4, aktivace T lymfocytu se zabrzdí. Klon příslušného T lymfocytu se nemůže replikovat, rozmnožit a posléze zanikne. Blokáda CTLA-4 tak umožňuje rozšířit spektrum TCR rodin T lymfocytů, z nichž

některé se následně uplatní v protinádorové obraně. Můžeme si tuto situaci zjednodušeně představit tak, že umožníme diverzifikovat TCR repertoire ještě dříve, než některý z klonů potřebujeme k vlastnímu boji proti nádoru.

Molekula PD-1 se standardně rovněž vyskytuje na T lymfocytech. Avšak T lymfocyty interagují prostřednictvím TCR nejen s komplexy MHC s peptidy. Součástí jsou opět kostimulační molekuly CD28, CD80 a CD86. Další významné interakce PD-1 receptorů se odehrávají nejen na APC s jejich ligandy, ale rovněž na nádorových buňkách s ligandy PD-L1 a PD-L2. Takto dochází k blokáde aktivace T lymfocytů a snižuje se počet klonů T lymfocytů z TCR repertoire schopných zasáhnout proti nádorové buňce. Naopak pokud PD-1 na T lymfocytech zablokujeme protilátkou, uplatní se dosud neaktivní T buněčné klony, replikují se a posílí cílenou odpověď T lymfocytů proti nádorovým buňkám. Systém tedy umožní vybrat z již diverzifikovaného TCR repertoire ty klony T lymfocytů, které se následně replikují a uplatní v protinádorové imunitě.

Checkpoint inhibitory

Na základě předcházejících objevů bylo vyvinuto mnoho protinádorových látek cílených na CTLA-4, PD-1 a příbuzné molekuly ve stejné dráze. Léčba těmito léky vedla k bezprecedentnímu počtu léčebných odpovědí u určitých typů nádorů. První protilátkou byl ipilimumab, protilátka anti-CTLA-4. Uplatňuje se zejména v léčbě pokročilého a metastatického maligního melanomu. Protilátkami proti PD-1 jsou pembrolizumab, který má skvělé výsledky u maligního melanomu, a nivolumab, protilátka kromě melanomu uplatňovaná u pokročilého a metastatického karcinomu ledviny a u nemalobuněčného karcinomu plic. Protilátka anti-

-PD-L1, avelumab, se uplatňuje v léčbě vzácného karcinomu z Merkelových buněk. Protilátka anti-PD-L1, atezolizumab, se uplatňuje u pokročilého nádoru vývodného systému močového a nemalobuněčného karcinomu plic. Protilátka anti-PD-L1, durvalumab, našla svoji roli v léčbě pokročilých nebo metastatických nádorů vývodných cest močových. Lze očekávat, že v brzké době dojde Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) ke schválení dalších molekul checkpoint inhibitorů s novými indikacemi.

Je příliš brzy na závěry

Nové checkpoint inhibitory rozšiřují své hranice klinických indikací. Uplatňují se nyní i mimo své obvyklé indikace tam, kde prokážeme mikrosatelitovou instabilitu (MSI-high) v nádoru. Právě tyto typy nádorů napříč nádorovým spektrem mají dobrou predikci k léčbě checkpoint inhibitory oproti klasické chemoterapii.

Léčba těmito léky ale také přišla s novými, dosud nepopsanými nežádoucími účinky a závažnými komplikacemi vč. těch s infaustním průběhem. Objevují se nám autoimunitní onemocnění, a to velmi atypická a závažná. Seznamujeme se s tyreoiditidami, hypofyzitidami, pneumonitidami, autoimunními hepatitidami a nefritidami, ale také vzácně např. s autoimunní aplastickou anémií. Teprve budoucnost nám ukáže, které typy nádorů budou skutečně vhodné pro léčbu checkpoint inhibitory a jaké komplikace bude ještě možné zvládat. Nicméně nyní prosím vzdejme hold Jamesi P. Allisonovi a Tasuku Honjovi za jejich výjimečnou a inspirativní práci.

*prof. MUDr. Martin Klubusay, Ph.D.
Onkologická klinika
LF UP a FN Olomouc*