

Když pomáháme imunitnímu systému

Současný pokrok ve výzkumu zhoubných nádorů a vývoj moderních terapií významně posunul léčebné možnosti tohoto závažného onemocnění. Úspěchu bylo dosaženo dokonce u těch malignit, které jsme ještě nedávno považovali za neovlivnitelné systémovou terapií. Prognóza onkologických pacientů se tedy zlepšuje, a to vč. těch s metastatickým onemocněním, přičemž logickým cílem klinického výzkumu je transformace diseminovaného onemocnění z kategorie chorob smrtelných do skupiny onemocnění chronických. Za tímto pokrokem a touto ambicí si lze představit především uplatňování principu tzv. precizní onkologie a používání protinádorové imunoterapie.

Jestliže první z přístupů cílí na vlastní nádor, a to především s ohledem na racionální, a tedy efektivní indikaci léčby na základě detailní molekulární charakterizace individuálního nádorového genomu, přístup druhý je zaměřen na imunitní systém hostitele s cílem jeho aktivace a specifického nasměrování proti nádoru.

Stejně jako jakákoliv jiná buňka našeho organismu nechce být celkem přirozeně nádorová buňka imunitním systémem rozpoznána a zlikvidována jako cizorodá. Disponuje za tímto účelem celým arzenálem biologických nástrojů. Může se maskovat (kamuflovat) nebo může aktivně tlumit imunitní odpověď (sabotáž). Zaměříme-li se na imunoterapii, současná onkologie pracuje se dvěma základními modalitami, které jsou schválené v různých indikacích. První z nich je založena na specifickém zacílení a efektivní eliminaci nádorových buněk pomocí T lymfocytů s chimérickým anti-

genním receptorem (chimeric antigen receptor – CAR), připravených pomocí ex vivo genové modifikace T lymfocytů získaných leukaferézou. Tato modifikace představuje něco jako trénink k zabíjení nádorových buněk. Druhý přístup vede k nespecifickému odblokování tzv. kontrolních bodů imunitního systému, které jsou v řady nádorových onemocnění účinně blokovány např. pomocí receptoru CTLA-4 nebo dráhy PD-1/PD-L1. Odblokovat je lze pomocí monoklonálních protilátek s funkcí inhibitorů kontrolních bodů (anti-CTLA4 – ipilimumab, anti-PD1 – nivolumab, pembrolizumab, anti-PD-L1 – atezolizumab).

Oba dva přístupy jsou z hlediska mechanismu svého působení spojeny s rozdílným spektrem toxických efektů. První z nich, autologní T lymfocyty s CAR, likvidují nádorové buňky tak efektivně, dosud nejvíce ze všech imunoterapeutických přístupů, že jejich aplikaci doprovází tzv. syndrom z uvolnění cytokinů, a to především IL-6, který je produkován jak umírajícími nádorovými buňkami, tak makrofágy, které je odklízejí. Tento druh toxicity, pokud je závažný, lze účinně dostat pod kontrolu protizánětlivou protilátkou proti receptoru pro IL-6, tocilizumabem. Abychom uhasili požár, který jsme vyvolali. Zadarmo to zrovna není, ale to je dobře, inovativní farmaceutický průmysl máme rádi, takže prozánětlivý, pak protizánětlivý... Že se nejedná o snadné počítání, dokazuje skutečnost, že CD19-specifické CAR modifikované T lymfocyty (tisagenlecleucel) představují největší pokrok v léčbě refrakterních non-hodgkinských B lymfomů a dětské B buněčné akutní lymfoblastické leukemie za mnoho let.

V případě checkpoint inhibitorů je konkrétní, s imunitou související toxicita (hepatotoxicita, plicní toxicita, toxicita centrálního nervového systému) velice těžko predikovatelná (vyšší u anti-CTLA-4 než anti-PD-1/L1) a souvisí vždy s celou řadou faktorů – počínaje prahovou hodnotou nastavení naší nespecifické imunity, mírou její dráždivosti (např. vrozené varianty DNA v genech inflamačového komplexu), konče latentním subklinickým zánětem probíhajícím na úrovni našich orgánů, který můžeme odblokováním checkpointů nastartovat více, než bychom chtěli. V tomto případě bude kontrola toxicity vždy individuální a vysoce komplexní.

Ať se nám to líbí nebo ne, nádor je „náš“, a s postupem času mu náš imunitní systém prostě přestane věnovat dostatečnou pozornost. Chceme-li imunitě pomoci rozpoznat a eradikovat „náš“ tumor, což s úspěchem činíme, můžeme jí bohužel napomoci také k destrukci něčeho jiného co je „naše“, a co bychom si rádi ponechali tak, jak to je. Je zřejmé, že náš imunitní systém v principu ví, co, kdy a jak moc má udělat. Když mu tedy chceme pomáhat v boji s nádorem, měli bychom vědět nejen, že opravdu pomůžeme, ale také že neuškodíme. Na rozdíl od predikce účinnosti (imunohistochemická detekce PD-L1, mutační nálož, zánětlivé mikroprostředí) je totiž předpověď toxicity poměrně zanedbaným aspektem současné protinádorové imunoterapie.

*prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
Oddělení molekulární patologie,
Ústav patologie, FN Brno
Klinika komplexní onkologické péče,
Masarykův onkologický ústav, Brno*