

Imunitní systém a nádory

Ve vyspělých zemích většina lidí umírá na choroby, na které je imunitní systém krátký. Kardiovaskulární a nádorová onemocnění jsou typická pro postreprodukční věk, takže evoluční tlak na vývoj obrany proti nim byl malý. Přesto bychom chtěli umět takový evoluční nedostatek nějak opravit a nahradit. Zdá se, že v případě nádorů se to začíná dařit.

text **VÁCLAV HOŘEJŠÍ**

NA POČÁTKU dvacátého století si americký chirurg William Coley všiml, že u některých onkologických pacientů, kteří prodělali těžké bakteriální infekce, došlo k regresi jejich nádorů. Zdálo se, že vhodně nabuzený imunitní systém je alespoň někdy schopen odpovídat na nádorové bujení.

O půl století později se ukázalo, že laboratorní myši mohou být experimentálně imunizovány proti nádorům indukovaným chemickými karcinogeny. To vedlo koncem padesátých let k formulaci hypotézy o protinádorovém imunitním dohledu, která předpokládala, že imunitní systém detekuje a odstraňuje nádorové a jiné abnormální

tzv. imunogenní buněčnou smrtí. K té dochází např. v hypoxickém prostředí nebo pokud jsou buňky stresovány nahromaděním nesprávně syntetizovaných bílkovin. Na povrchu takové umírající buňky se pak objevují molekuly (tzv. DAMPs, danger associated molecular patterns), které imunitní systém vnímá jako signály nebezpečí a reaguje na ně aktivací.

Základní podmínkou pro to, aby se protinádorové mechanismy, stimulované molekulami DAMP, mohly rozjet, je samostatně existence nádorových antigenů, která abnormálních struktur na povrchu nádorových buněk. Nejčastěji se jedná o fragmenty

„Snahy vyvinout protinádorové imunoterapie nebyly donedávna příliš úspěšné, před několika lety však nastal dramatický obrat.“

buňky průběžně vznikající v organismu. Teprve když tento systém dozoru z nějakého důvodu selže, nádorová buňka mu unikne a vznikající nádor začne organismus ohrožovat. Hypotézu podporovala pozorování, že u pacientů s některými imunodeficiencemi bývá výrazně zvýšeno hlavně riziko nádorů vyvolaných viry. Nicméně o všeobecné platnosti této hypotézy i pro spontánní nádory panovaly až donedávna pochyby.

V poslední době je všeobecně přijímána rozšířená modifikace této hypotézy, označovaná jako imunitní editace nádorů. Podle ní má vývoj nádoru tři fáze: eliminaci, rovnováhu a únik. V první fázi imunitní systém rozpozná a ničí nádorové buňky. Důležitou podmínkou pro aktivaci eliminačních mechanismů je, aby nádorové buňky hynuly

produktů mutovaných genů a o produkty abnormálního štěpení normálních proteinů, mohou to ale také být např. abnormální formy povrchových glykoproteinů.

Avšak ještě častější než tyto nádorové specifické antigeny jsou tzv. antigeny asociované s nádory, které se nacházejí i na některých normálních buňkách. Na buňkách nádorových jich ale bývá buď mnohem více, nebo se normálně vyskytují na úplně jiném typu buněk. Mezi nejznámější patří tzv. onkofetální antigeny přítomné na normálních embryonálních buňkách. V postnatálním období mizejí a objevují se anomálně na některých nádorových buňkách. U této kategorie nádorových antigenů je totiž v tom, že jakožto komponenty normálních buněk jsou pro imunitní systém zpravidla

„neviditelné“. Jsou však potenciálně zajímavé jako diagnostické markery, ba i jako cíle moderních imunoterapií (viz níže).

Výsledkem úspěšného rozpoznání kombinace nádorového antigenu a stimulačních molekul DAMP může být aktivace řady standardních imunitních mechanismů – zvláště cytotoxických a prozánětlivých T-lymfocytů, ale někdy také produkce protilátek rozeznávajících abnormální nádorové antigeny. Protilátky pak opsonizují¹ nádorové buňky, které mohou být likvidovány fagocyty a komplementovým systémem. Důležitou roli hrají NK-buňky („přirození zabijáci“), které vyhledávají buňky mající na svém povrchu abnormálně málo MHC-proteinů (typické pro mnohé nádorové a viry infikované buňky), a zabíjejí je.

Občas ovšem bohužel vznikají mutační varianty nádorových buněk, které imunitní systém nedokáže dostatečně rychle eliminovat, a nastává druhá fáze procesu imunitní editace – rovnováha. Imunitní systém sice ještě dokáže kontrolovat růst nádoru, ale nedokáže jej zcela eliminovat. Tato fáze odpovídá tomu, co se klinicky označuje preneoplastické onemocnění. Ve většině případů zůstává neodhalené a může trvat i mnoho let. Pokud ale dojde v nádorových buňkách k dalším genetickým změnám nebo je imunitní systém oslaben, mohou nádorové buňky imunitní kontrole zcela uniknout, začít se nekontrolovaně množit a vytvářet metastázy. Nastává třetí fáze – únik.

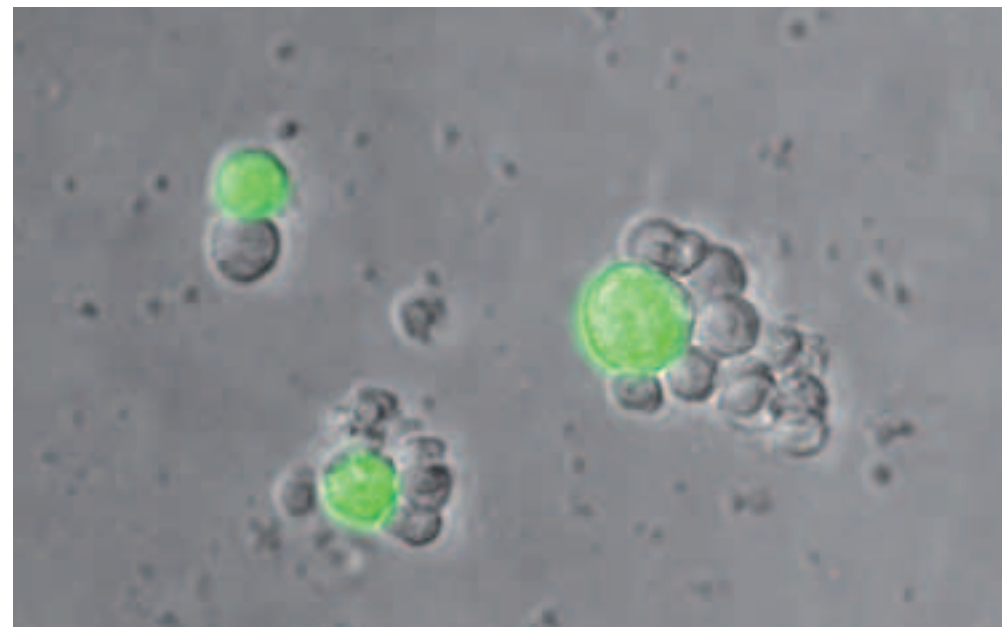
NÁDORY SE BRÁNÍ

Boj imunitního systému proti nádorům není snadný. Nádorové buňky jsou až příliš podobné normálním buňkám, takže imunitní systém je jako vadné a potenciálně nebezpečné obtížně rozpozná.

Nádorové buňky se ale brání i aktivně. Produkuje látky tlumící aktivitu T-lymfocytů, které na povrchu nádorových buněk rozeznaly nádorový antigen. Imunitní systém tak může být nádorovými buňkami oklamán – nepovažuje je za nebezpečí, ale naopak za cosi hodného ochrany a podpory. Nádor je pak dokonce i v konečné fázi úniku sice infiltrován různými buňkami imunitního systému (hlavně T-lymfocyty, makrofágy), ale tyto buňky jsou funkčně umlčeny, či dokonce růst nádoru aktivně podporují.

Dalším nepříznivým faktorem jsou regulační T-lymfocyty, které chrání nádory podobně jako normální tkáň před (auto)imunitními mechanismy. Podobně paradoxně chrání nádory i tzv. makrofágy M2. Ty jsou fyziologicky důležité pro hojení ran a zotavování

1) Opsonizace – označení buněk nebo částic protilátkami, usnadňující následnou fagocytózu cizorodého objektu (viz 1. díl seriálu, Vesmír 95, 590, 2016/10).
2) Lida N. et al., Science, DOI: 10.1126/science.1240527, Sivan A. et al., Science, DOI: 10.1126/science.aac4255, Vétizou M. et al., Science, DOI: 10.1126/science.aad1329.



Snímek IDIBELL

PŘÍKLAD nádorové imunoterapie: T-lymfocyty (šedě) napadají nádorové buňky (zeleně). Vazbu umožnily uměle vytvořené bispecifické protilátky uvolňované geneticky upravenými onkolytickými adenoviry. (Fajardo C. A. et al., Cancer Research, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-1708)

tkání poškozených zánětem. Podporují také tvorbu nových cév (angiogenezi), což je pro rostoucí nádor životně důležité. Nádor je tedy mylně považován některými komponentami imunitního systému za jakousi hojící se ránu, která zasluhuje pomoc...

IMUNOTERAPIE NÁDORŮ

Snahy vyvinout protinádorové imunoterapie nebyly donedávna příliš úspěšné. Před několika lety však nastal dramatický obrat – není dokonce přehnané mluvit o „imunoterapeutické revoluci“.

Prozatím nejúspěšnější je použití monoklonálních protilátek. Ty mohou buď přímo vyvolávat apoptózu, nebo opsonizovat nádorové buňky, a indukovat tak jejich ničení fagocyty, NK-buňkami či komplementem. Mohou také sloužit jako nosiče léčiv či toxinů. Klinicky úspěšnými příklady jsou preparáty Herceptin (léčba zbytkové nemoci u karcinomu prsu) nebo Mabthera (léčba lymfomů).

Doposud méně rozšířené je použití konjugátů monoklonálních protilátek s toxiny (konjugáty se nazývají imunotoxiny) nebo radioizotopy (radioimunotoxiny). Tyto preparáty dopraví cytotoxické látky cíleně do nádoru, takže je možno používat i látky, které jsou při systémovém neceleném podání nepříjemně toxické.

Převrat v léčbě řady solidních nádorů přineslo v posledních letech použití protilátek proti inhibičním receptorům na T-lymfocytech nebo proti jejich ligandům (checkpoint inhibitory). Jsou založeny na neutralizaci některých výše zmíněných mechanismů, kterými se nádorové buňky aktivně brání útoku imunitního systému. Mnoho nádorových buněk např. vystavuje na svém povrchu ochranný protein PD-L1, který se váže

na potenciálně protinádorové T-lymfocyty a tím je inaktivuje. Pokud pacient dostane injekci monoklonální protilátky, která se váže na receptor pro PD-L1 na povrchu T-lymfocytů, k inaktivaci nedojde a útočící T-lymfocyty mohou plně uplatnit svůj vražedný potenciál. Tato terapie začala být nejnověji úspěšně využívána u řady dosud neléčitelných nádorových onemocnění a její úspěšnost je podle typu nádoru 20–60 %. Odblokování těchto tlumivých imunitních mechanismů však u některých pacientů vede k nepříznivým vedlejším autoimunitním účinkům.

Probíhá množství klinických studií zaměřených na další tlumivé receptory T-lymfocytů. Velké naděje se vkládají do kombinace takových postupů, které by měly výrazně omezit únik nádorových buněk mutačními změnami. Nadějně se jeví také kombinace s agonistickými monoklonálními protilátkami, jež se vážou na aktivní receptory T-lymfocytů, které stimulují T-lymfocyty k intenzivnějším odpovědím, množení a prodlužují jejich životnost.

Velmi zajímavý a překvapivý je nedávný objev, že některé druhy střevních kmenů bakterií výrazně zlepšují účinnost moderních imunoterapií založených na blokování inhibičních receptorů. Je tedy možné, že doposud neobjasněné rozdíly v odpovědi pacientů na tuto léčbu mohou být částečně způsobeny rozdíly ve střevní flóře (ovlivněné třeba antibiotiky).²

Laická představa, že chemoterapie a radiotherapie ničí imunitní systém, není přesná. Ve skutečnosti některé varianty těchto metod vedou k imunogenní smrti nádorových

buněk a povzbuzení imunitních reakcí proti nim. Možná že většina léčebných účinků těchto metod je založena právě na těchto sekundárních efektech. Kombinace s moderními „checkpointovými“ přístupy se proto jeví jako velmi nadějná.

Dalším nadějným postupem je použití uměle konstruovaných bispecifických protilátek, u nichž jedno vazebné místo rozeznává nádorový antigen a druhé se váže na některou molekulu na povrchu T-lymfocytů nebo NK-buněk. Takové konstrukty způsobí těsný kontakt mezi nádorovými buňkami a prakticky jakýmikoli T-lymfocyty, bez ohledu na jejich vlastní specifitu. Kontakt navodí „nespecifickou“ aktivaci T-lymfocytů a likvidaci nádorových buněk. Pro klinické použití byla zatím schválena protilátka Blinatumomab pro léčbu akutních lymfoblastoidních leukémií.

Do určité míry podobný je přístup založený na T-lymfocytech, popř. NK-buňkách, geneticky modifikovaných tak, aby na svém povrchu exprimovaly chimerické antigenní receptory (CAR) rozeznávající vhodné nádorové antigeny. Podobně jako v případě bispecifických protilátek se na nádorové, resp. leukemické buňky masivně vrhnou tyto geneticky modifikované zabijáci (viz Vesmír 92, 498, 2013/9). Takto upravené T-lymfocyty byly úspěšně použity k léčbě doposud beznadějných případů i v terminální fázi akutních lymfoblastoidních leukémií.

Nežádoucím, až fatálním účinkem těchto velmi razantních geneticky modifikovaných CAR buněk může být šoková reakce (tzv. cytokinová bouře) způsobená aktivací velkého množství buněk a provázená masivním uvolněním prozánětlivých cytokinů. Proto se hledají metody, jak tyto reakce zmírnit, a přitom zachovat léčebnou účinnost.

Dalším potenciálně nadějným přístupem je využití onkolytických virů. Řada virů přednostně infikuje nádorové buňky, navozuje u nich imunogenní buněčnou smrt, a tím aktivuje protinádorovou imunitu. Prohibující experimentální studie se soustřeďují zvláště na geneticky modifikované kmeny některých reovirů, adenovirů, herpetických virů, viry spalniček a vakcinie.

Naděje jsou vkládány také do protinádorových vakcín, které ale prozatím příliš úspěšné nebyly. Jedna možnost spočívá v podávání definovaných nádorových antigenů. Jinou, pravděpodobně perspektivnější možností jsou buněčné vakciny. Z krevních monocytů pacienta je možno působením směsi vhodných cytokinů připravit velká množství dendritických buněk, ty kultivovat s lyzátem nádorových buněk a aplikovat je pacientovi. Takové optimalizované buňky prezentující antigen by pak měly stimulovat jeho T-lymfocyty k protinádorové odpovědi. Řada klinických studií, hlavně u pacientů s melanomem a s karcinomem prostaty a ledvin, je v pokročilých stádiích testování. ●