proLékaře.cz | 18.4.2025

Pro úspěšnost kombinované imunoterapie v léčbě nádorů je rozhodující pořadí aplikace jednotlivých protilátek

Využití specifických protilátek proti inhibičním kontrolním bodům imunitní reakce (inhibitorů *checkpoints*) PD-1 a CTLA-4 zaznamenalo v léčbě solidních tumorů působivé výsledky. Vedlo také ke zvýšenému zájmu o použití kombinované imunoterapie u pacientů, kteří jsou refrakterní k monoterapii blokátory inhibičních kontrolních bodů.

Úvod

Jak optimálně kombinovat léčiva cílené imunoterapie, zůstává klíčovou otázkou. Známý receptor PD-1 a jeho ligand PD-L1 fyziologicky napomáhají útlumu imunitní reakce po aktivaci T lymfocytů. Tato reakce může být indukována též nádorem. Anti-PD1 a anti-PD-L1 protilátky působí proti tomuto imunosupresivnímu efektu. Cílit je však možné i na kostimulační receptory T lymfocytů, jako je OX40. Po aktivaci tohoto receptoru se zvyšuje proliferace T lymfocytů a jejich přežívání, jsou posilovány jejich paměťové a efektorové funkce a je blokována suprese imunitní reakce zprostředkovaná T_{reg}. Fyziologicky se na tento receptor váže ligand OX40L, byla však již vyvinuta protilátka proti OX40 s agonistickým (tj. aktivačním) působením, která je předmětem časných fází klinického hodnocení.

Animální studie

Preklinická studie publikovaná v roce 2017 se zabývala účinkem této agonistické protilátky v kombinaci či sekvenci s protilátkou proti receptoru PD-1 nebo ligandu PD-L1, a to na myším modelu anti-PD-1 refrakterního karcinomu mléčné žlázy.

Animální model karcinomu mléčné žlázy byl vytvořen ortotopickou transplantací nádorových buněk transgenních myší MMTV-PyMT, u kterých se karcinomy mléčné žlázy vyvíjejí s vysokou frekvencí a velmi časně, běžnému kmeni laboratorních myší. Myším byla podávána buď agonistická anti-OX40 protilátka, anti-PD-1 protilátka, kombinace obou látek, nebo byly bez léčby (kontrolní skupina).

Aplikace probíhala intraperitoneálně ve 3 dávkách. Testována byla také sekvence protilátek. Myším byly nejprve aplikovány 3 dávky anti-OX40 a následně 3 dávky anti-PD-1 nebo anti-PD-L1, případně látky v opačném pořadí.

Výsledky

Podávání anti-OX40 v monoterapii vedlo ke snížení růstu nádorů v porovnání s kontrolní skupinou. Naopak podávání pouze anti-PD-1 protilátky růst nádoru neovlivňovalo. Současné podání anti-OX40 a anti-PD-1 významně oslabovalo terapeutický účinek anti-OX40. Také pře-

proLékaře.cz | 18.4.2025

živání myší, kterým byla podávána kombinace látek, bylo kratší než u myší s anti-OX40 v monoterapii.

Po podání kombinace byl zjištěn značný nárůst cytokinů typu I a II (10–100× vyšší sérové koncentrace než u kontrolní skupiny), myši vykazovaly chování svědčící o jejich nepohodě (naježená srst, letargie) a přítomná byla splenomegalie. Dále byla zjištěna významně zvýšená exprese inhibičních receptorů nebo markerů vyčerpání CTLA-4 a TIM-3 na T lymfocytech. Kombinovaná léčba sice 13. den zvýšila intratumorální proliferaci $CD4^+$ T lymfocytů, ale 19. den byla proliferace $CD4^+$ i $CD8^+$ v porovnání s kontrolní skupinou významně snížená.

V modelu sekvenční léčby vedlo podání anti-OX40 následované anti-PD-1 ke zvýšení účinnosti experimentální léčby. Totožných výsledků bylo dosaženo s anti-PD-L1 protilátkou. Účinek významně souvisel s přítomností $CD4^+$ a $CD8^+$ v tumoru. Opačné pořadí látek růst tumorů téměř neovlivňovalo.

Závěr

V animálním modelu karcinomu mléčné žlázy vedla sekvenčně podávaná imunoterapie u 30 % zvířat ke kompletní regresi tumoru. Naopak současné podání protilátek bylo spojeno s celkově nižší účinností a s mohutným imunitním účinkem, který relativně rychle odezněl a byl spojen s významnými nežádoucími účinky u zvířat.

Výsledky tohoto experimentu upozorňují na důležitost načasování podávání kombinované protinádorové imunoterapie pro optimalizaci terapeutického účinku a zároveň ukazují potřebu testovat v klinických studiích podávání kombinované imunoterapie v různém pořadí.

(blu)

Zdroj: Messenheimer D. J., Jensen S. M., Afentoulis M. E. et al. Timing of PD-1 blockade is critical to effective combination immunotherapy with anti-OX40. Clin Cancer Res 2017; 23 (20): 6165–6177, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2677.