



je homologní s receptorem CD28. Interakce mezi CD28 na T-lymfocytech a B7 receptorem (CD80 nebo CD86) na antigen prezentujících buňkách (APC) poskytuje druhý, tzv. kostimulační signál, který je nezbytný pro transformaci a diferenciaci T-lymfocytu z naivního na aktivovaný. CTLA-4 má ve srovnání s CD28 vyšší afinitu k receptoru B7 a po navázání vede k přerušení kostimulačního signálu, a tedy i ukončení aktivace T-lymfocytu. Pokud dojde k zablokování interakce mezi receptorem CTLA-4 (např. vazbou protilátky proti receptoru CTLA-4, ipilimumabu), dojde k neomezené aktivaci T-lymfocytů. K této interakci dochází mimo nádorovou tkáň v průběhu iniciace imunitní reakce, a to především v lymfatických uzlinách (15).

PD-1 receptor je exprimován na povrchu aktivovaných cytotoxických (CD8⁺) T-lymfocytů. V důsledku interakce PD-1 receptoru s jeho ligandy, PD-L1 a PD-L2 dochází ke spuštění vrozeného mechanismu, jehož cílem je snížení rizika vzniku autoimunitní reakce a rozvoj imunitní tolerance. Ligandy PD-L1 a 2 jsou nerovnoměrně zastoupeny v různých tkáních organismu. Ligand PD-L1 je zastoupen hojněji a vyskytuje se především na povrchu lymfoidních, epitelových a endotelových buněk a na povrchu fibroblastů. PD-L2 je exprimován především na povrchu dendritických buněk, plicních epitelových buněk a makrofágů. Pokud zabráníme interakci receptoru PD-1 s jeho ligandy, buď pomocí protilátek proti receptoru (anti-PD-1) nebo jeho ligandu (anti-PD-L1), docílíme obnovení, či přetrvávání protinádorové imunitní odpovědi. K aktivitě anti-PD-1 dochází především v nádorové tkáni v průběhu efektorové fáze imunitní reakce. Dále existují práce poukazující na klíčovou roli interakce PD-1 s PD-L1 pro udržení aktivity T-regulačních lymfocytů (16).

V případě anti-CTLA-4 dochází k ovlivnění imunitní reakce v její počáteční fázi, kdy může dojít k aktivaci širokého spektra T-lymfocytů. To může

být podkladem pro řadu autoimunitně podmíněných nežádoucích účinků. Naopak u anti-PD-1 protilátek dochází k interakci v pozdní fázi imunitní reakce, kdy již nedochází k aktivaci dalších T-lymfocytů, ale pouze udržení činnosti již aktivních T-lymfocytů (15, 17).

Parametry jednotlivých studií, o kterých bude hovořeno

Ve všech třech případech se jedná o klinické studie fáze 3, ve kterých došlo ke statisticky významnému zlepšení sledovaných parametrů při použití kombinované terapie nivolumabu s ipilimumabem oproti srovnávanému rameni.

V případě maligního melanomu (CheckMate 067) byli pacienti randomizováni do ramene s ipilimumabem, nivolumabem nebo kombinací nivolumabu s ipilimumabem (Obrázek 1). Je nutné připomenout, že studie nebyla designována k tomu, aby bylo možné porovnat také rameno nivolumabu s kombinovaným ramenem. V současné době publikovaná pětiletá data hovoří ve prospěch kombinované terapie oproti ipilimumabu a numericky jsou výsledky kombinované terapie lepší také ve srovnání s nivolumabem v monoterapii (11). Při minimální době sledování 60 měsíců

Obr. 1. Design studie CheckMate 067

