

# Novinky v imunologii

**Jiřina Bartůňková, Markéta Bloomfield, Magdalena Havlišová, Adam Klocperk, Helena Kubešová, Michal Podrazil, Zuzana Strážová, Anna Šedivá**

Ústav imunologie 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Obor imunologie prochází v posledních desetiletích velmi výrazným vývojem, který se odrazil zvláště v počátku tohoto tisíciletí ve významných pokrocích v porozumění imunitnímu systému a v uplatnění těchto znalostí v praxi. Nečekaný pokrok a zrychlení výzkumů a pokroků na poli imunologie způsobil nečekaný nástup pandemie onemocnění covid-19 v roce 2020. Intenzivní vědecká práce vedla nejenom k rozvoji našeho porozumění imunitní odpovědi vůči virům, ale i k rychlé konverzi těchto znalostí do praktického zvládání pandemie ve světovém měřítku, jak je patrné na příkladu rychlého vývoje vakcín proti viru SARS-CoV-2. Doba pandemie dále přispěla ke zrychlení aplikace nejenom biologických objevů, ale i technologických přístupů, jako jsou možnosti matematických a technických věd, informatiky a nově i umělé inteligence, které výrazně posouvají celé odvětví.

V tomto sdělení přinášíme konkrétní pokroky v jednotlivých oblastech imunopatologických stavů, jimiž jsou hlavně alergie, imunodeficiency, imunita a infekce, očkování, autoimunitní onemocnění a imunologie nádorových onemocnění.

**Klíčová slova:** alergie, imunodeficiency, imunita, infekce, očkování, autoimunitní onemocnění, nádorová onemocnění.

## News in immunology

The field of immunology has undergone a very significant development in recent decades, which has been reflected especially in the beginning of this millennium in significant advances in the understanding of the immune system and in the application of this knowledge in practice. The progress and acceleration of research and advances in the field of immunology was further prompt by the unexpected onset of the COVID-19 pandemic in 2020. The intense scientific work has not only led to the development of our understanding of the immune response to viruses, but also to the rapid conversion of this knowledge into practical pandemic management on a global scale, as exemplified by the development of vaccines against SARS-Cov-2 virus. The pandemic era has further contributed to the acceleration of the application of not only biological discoveries but also technological approaches into practical applications, such as use of advanced mathematics, computer science and, more recently, artificial intelligence which are all adding to the advances that are significantly moving the field of immunology forward.

In this communication, we present specific advances in particular areas of immunopathology, which are mainly allergy, immunodeficiency, immunity and infection, vaccination, autoimmune diseases and cancer immunology.

**Key words:** allergy, immunodeficiency, immunity, infection, vaccination, autoimmune disease, cancer.

## Úvod

Obor imunologie prochází v posledních desetiletích velmi výrazným vývojem, který se odrazil zvláště v počátku tohoto tisíciletí ve významných pokrocích v porozumění imunitnímu systému a v uplat-

nění těchto znalostí v praxi. Jako příklad jednoho z nejvýznamnějších pokroků lze zmínit imunoterapii nádorů, která znamenala zlom v našem nahlížení na nádorová onemocnění a byla v roce 2013 prohlášena časopisem Science průlomovým objevem a vyhlášena objevem

roku, „Breakthrough of the year“. I v dalších letech přinášel výzkum v oboru důležité poznatky a rozvíjely se nové směry, jako je imuno-metabolismus, neuroimunologie, zkoumaly se interakce imunitního systému a mikrobiomu a dále se odhalovaly nové aspekty imunitních reakcí. Nečekaným impulsem k bezprecedentnímu zrychlení výzkumů a pokroků na poli imunologie byl ale nečekaný nástup pandemie onemocnění covid-19 v roce 2020. Intenzivní vědecká práce vedla nejenom k rozvoji našeho porozumění imunitní odpovědi vůči virům, ale i k rychlé konverzi těchto znalostí do praktického zvládnání pandemie ve světovém měřítku. Naprosto po zásluze byl vývoj vakcín proti viru SARS-CoV-2 vyhlášen „Breakthrough of the year“ pro rok 2020. Kromě ocenění moderní vědy a jejího přínosu pro zmiňovanou pandemii nás příběh světové pandemie a jejího ovlivnění dostupnosti vakcín také vede k reflexi více než stoleté historie objevu principu vakcinace a připomíná důležitost imunitního systému a znalost jeho principů pro samotnou životní existenci. Doba pandemie dále přispěla ke zrychlení aplikace nejenom biologických objevů, ale i technologických přístupů do praktického použití. Kromě pokroků v samotné imunologii se přidávají i možnosti technických věd, informatiky a nově i umělé inteligence, které výrazně posouvají celé odvětví.

V tomto sdělení přinášíme konkrétní pokroky v jednotlivých oblastech imunopatologických stavů, jimiž jsou hlavně alergie, imunodeficiencie, imunita a infekce, očkování, autoimunitní onemocnění a imunologie nádorových onemocnění.

## Alergie

Vývoj biologických léčiv cílených na klíčové molekuly alergického zánětu přinesl již v polovině poslední dekády nové možnosti individualizované léčby těžkých forem astmatu typu Th2 (eozinofilní fenotyp). Jedná se o biologika blokující cytokiny Th2 spektra nebo jejich receptory: anti-interleukin 5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab) a anti-interleukin 4/interleukin 13 (dupilumab). Pacienti na této terapii mají menší počet závažných exacerbací, dochází u nich ke zlepšení plicních funkcí, lze snížit, ev. vysadit orální kortikosteroidy (KS) a potřebují méně úlevové medikace.

Protilátky dupilumab (anti-IL-4/anti-IL-13) od roku 2019 a mepolizumab (anti-IL-5) jsou od roku 2021 schváleny i pro léčbu chronické rinosinuitidy s polypy (CRwNP).

Další rozšíření indikací biologické léčby v alergologii představuje schválení dupilumabu (anti-IL-4/anti-IL-13) pro terapii těžké atopické dermatitidy u dospělých a dětí nad 12 let, které je od podzimu 2021 rozšířeno i pro věkovou kategorii 6–12 let. Na rozdíl od dospělých není u dětí podmínkou zahájení terapie předchozí selhání systémové imunosupresivní léčby. V klinické praxi vidíme významné zlepšení stavu kůže, pruritu a zlepšení celkové kvality života. U dětí lze díky této terapii snížit potřebu systémových KS na přemostující období před samotným zahájením biologické léčby.

Od roku 2022 je dalším nově schváleným lékem pro těžké astma tezepelumab (anti-TSLP). TSLP, thymický stromální lymfopoetin produkovaný slizničními epitelálními buňkami, aktivuje ILC2 (přirozené lymfoidní buňky 2), které jsou spolu s Th2 lymfocyty hlavním zdrojem Th2 cytokinů.

Ve fázi výzkumu jsou další potenciální biologika zaměřená na Th2 zánětlivou odpověď, například protilátky proti interleukinu 33, REGN3500 a ANB020 (etokimab). Po expozici infekčnímu agens nebo alergickému stimulu je IL-33 spolu s IL-25 produkován slizničními epitelálními buňkami a působí na ILC2 podobně jako TSLP.

V roce 2019 došlo k zásadní změně v terapii astmatu týkající se úlevové medikace. Globální iniciativa pro astma (GINA) u dospělých a dětí nad 12 let nadále nedoporučuje samotné užívání krátkodobě působících betamimetik (SABA) u dospělých a dětí nad 12 let. Rychlá úleva od symptomů obstrukce dýchacích cest vedla často k jejich nadužívání a někdy i k vysazování pravidelné protizánětlivé medikace, zvláště u lehkého astmatu. Bylo prokázáno, že samotné užívání SABA zvyšuje riziko závažných exacerbací maskováním nekontrolovaného zánětu dýchacích cest. V současných doporučeních figuruje na všech stupních závažnosti astmatu jako preferovaná úlevová terapie kombinace nízké dávky inhalačního kortikosteroidu (IKS) a formoterolu (dlouhodobého betamimetika s rychlým nástupem účinku), která riziko závažných exacerbací snižuje, na rozdíl od užití samotného SABA jako úlevové medikace.

U dětí nad 6 let věku by v případě užití úlevové medikace měla být zároveň se SABA podána i nízká dávka IKS, ev. i zde již lze podat kombinaci IKS-formoterol. Dle doporučení GINA z roku 2022 by tato kombinace měla být úlevovým lékem volby u středně těžkého a těžkého astmatu.

Od roku 2021 je Evropskou lékovou agenturou (EMA) schválena první perorální alergenová imunoterapie potravinové alergie (PA) přípravkem Palforzia (odtučněný prášek z podzemnice olejné) pro léčbu alergie na arašíd. Je určen pro děti ve věku 4–17 let a pacienty, kteří v průběhu léčby dosáhnou dospělosti. V současné době tento přípravek není v ČR dostupný a zatím se ani jiná forma alergenové imunoterapie pro PA (orální podání nativní nebo tepelně upravené potraviny) v našich alergologických ambulancích rutinně neprovádí.

## Imunodeficiencie

Primární imunodeficiencie, tedy vrozené poruchy imunity, charakteristické zejména (ale ne výlučně) zvýšenou vnímavostí k infekcím, představují heterogenní skupinu více než 450 onemocnění s velmi pestrým spektrem klinických a laboratorních projevů. Velký rozvoj poznání v tomto oboru imunologie zaznamenala po přelomu tisíciletí v důsledku široké dostupnosti genetické diagnostiky zejména pomocí sekvenování nové generace (next generation sequencing, NGS), která umožnila genetickou diagnózu u významného počtu nosologických jednotek. Jenom za poslední dva roky se mezinárodní klasifikace primárních imunodeficiencí rozrostla o 24 nových nemocí a pohybuje se kolem 500.

Širší dostupnost genetického vyšetření však nemusí ve všech případech vést k jednoznačnému určení diagnózy. Stále častěji se při vyšetřování pacientů s klinickými obtížemi a laboratorními nálezy svědčícími pro možnou primární imunodeficienci setkáváme s nejasnými nálezy, jakými jsou například nosičství variant v genech známých svou rolí v imunitní odpovědi, které však nevedou k jasné ztrátě jejich funkce, takzvaných variant nejasného významu (variant of unknown significance, VUS). Obdobný problém činí neojedinělé nálezy heterozygotních

mutací pro onemocnění, která jsou obvykle popisována jako autozomálně recesivní, a u heterozygotních přenašečů mutací by tak neměla vést ke klinické manifestaci. Specifickou kapitolou jsou pak somatické mutace, které na rozdíl od mutací germinálních vznikají pouze v části imunitních buněk v průběhu života pacienta a jsou genetickými testy jen těžko odhalitelné. Vzhledem k extrémní finanční, časové i personální náročnosti funkčních testů, jimiž by tyto hraniční a nejasné nálezy bylo možné potvrdit či vyvrátit, je pak rozhodování o terapii a prognóze pacienta vždy podnětem k živé mezioborové diskuzi.

V České republice se významnou novinkou posledních let stalo zavedení pilotního programu novorozeneckého screeningu těžké kombinované imunodeficiency (severe combined immunodeficiency, SCID), které bylo spolu se screeningem spinální muskulární atrofie spuštěno od ledna roku 2022 po vzoru řady zemí EU. Program probíhá na dobrovolné bázi ve všech českých porodnicích a zapojuje se do něj cca 95 % všech rodiček, neboť vyšetření probíhá z rutinně odebírané suché kapky krve a neznamená tak pro dítě odběr navíc. Zastoupení T a B lymfocytů v periferní krvi je hodnoceno ve screeningových laboratořích v Praze a Brně pomocí kvantifikace excizních kroužků DNA TREC (T cell receptor excision circle) a KREC (kappa recombination excision circle) metodou PCR (polymerázové řetězové reakce). Pacienti s hraničními a patologickými nálezy jsou následně referováni do Ústavu imunologie ve FN Motol v Praze a na Pediatrickou kliniku FN Brno, kde jsou vyšetřeni specialisty v oboru klinické imunologie pomocí senzitivnějších a specifičtějších vyšetření přímo z čerstvé krve pacienta. Tento program již za první rok svého trvání identifikoval jednoho pacienta se SCID na podkladě mutace genu CD3E, který následně podstoupil transplantaci hematopoetických buněk kostní dřeně, pacienta s X-vázanou agamaglobulinemií, několik pacientů s autozomálně recesivní agamaglobulinemií, pacienty s DiGeorge syndromem a další. Všem těmto pacientům se tak dostane specializované (profylaktické či kauzálně terapeutické) péče ještě před možným rozvojem infekčních komplikací, a tím výrazně stoupne kvalita jejich života.

## Autoimunitní onemocnění

Autoimunitní onemocnění představují velmi závažný a hlavně neustále narůstající populační zdravotní problém. Jejich výskyt celosvětově roste, někdy až zarážející rychlostí, a přes intenzivní výzkum a velké množství nových znalostí není jejich přesná podstata známa a kauzální léčba pro mnohá z těchto onemocnění je stále nedostupná. Patologie těchto onemocnění je velmi složitá a kromě vlastního zkoumání imunitní podstaty onemocnění je nutné zvažovat zdánlivě nesouvisející okolnosti, jako je vliv životního prostředí, stravy, životního stylu a řady dalších vnějších vlivů a spouštěčů onemocnění. Jedním z nejdůležitějších bude i interakce s infekcemi, hlavně virovými, jak nám teď ukazuje i již zmíněná pandemie covidu-19 s autoimunitními komplikacemi zvláště ve formě nazývané long-covid. Na druhou stranu právě oblast autoimunitních onemocnění nejvíce profituje z rozvoje na poli terapií. Biologické terapie zasahují mnoho cílů zánětlivých reakcí, které jsou podkladem klinických příznaků. V oblasti autoimunitních onemocnění i pod vlivem účinku biologických terapií dochází též ke změně kategorizace. Stále existují orgánová a systémová autoimunitní

onemocnění, ale zvláště v oblasti systémových autoimunit se vyčlenila kategorie nazývaná IMiDs, Immune Mediated Inflammatory Diseases, kam spadá celé spektrum revmatologických onemocnění, dále prototyp systémové autoimunity systémový lupus erythematosus (SLE), neurologická a gastroenterologická zánětlivá autoimunitní onemocnění, jako jsou roztroušená skleróza nebo nespecifické střevní záněty, řadí se sem ale i závažné formy astmatu a atopické dermatitidy. Účinnost biologických terapií je u těchto onemocnění jasně prokázána. Nyní již rutinně používaná blokáda TNF- $\alpha$  je posílena řadou originálních a bio-similárních přípravků. Terapie se v poslední době stává personalizovanou a cílí přesněji na dominantní patologické dráhy Th1, Th2 či Th17. Mezi cílové cytokiny patří zmiňovaný TNF- $\alpha$  (adalimumab, etanercept a další preparáty), dále signální dráhy zánětlivých cytokinů IL-1 (anakinra, canakinumab), IL-6 (tocilizumab), GM-CSF (otilimab), dráha IL-12 a IL-23 (ustekinumab), cytokiny IL-17 rodiny (secukinumab), cytokiny spojené s Th2 odpovědí, jako je IL-4, IL-5 a IL-13 (již zmiňovaný dupilumab, mepolizumab), cíleně je možné zasáhnout i IFN- $\gamma$  (emapalumab) a další cytokiny spojené například s B lymfocyty. Do spektra možností terapie autoimunitních onemocnění nově přicházejí i další možnosti ve formě cílených blokátorů hlavně signálních molekul, jako jsou JAK inhibitory (ruxolitinib, baricitinib), v některých specifických situacích inhibitory fosfodiesterázy PDE4 (apremilast, využívaný u psoriázy) či blokátory sfingosin-1-fosfátového receptoru (fingolimod, používaný u roztroušené sklerózy), blokátory cílící do oblasti B lymfocytů včetně BTK inhibitoru a další možnosti. Do celé oblasti postupně vstupují i možnosti buněčných terapií, jako jsou expandované T regulační buňky, CAR-T buňky, tolerogenní dendritické buňky a další možnosti, zatím ve formě klinických studií. Celé pole taktéž začíná profitovat z moderních možností analýzy dat, sofistikované informatiky a metod umělé inteligence, které pomohou nadále personalizovat léčebné postupy. Podobné přístupy, jako jsou buněčné terapie, se objevují i u orgánových autoimunit, jako je například diabetes 1. typu, a i zde se uplatňuje nebyvalý technický pokrok v personalizovaných možnostech longitudinálního monitorování pacientů spojených s řízenou aplikací moderních inzulínových preparátů. Moderní přístupy zahrnující komplexní genetické a imunologické diagnostické přístupy a analytické metody přinášejí také nové poznatky v odhalování příčin některých autoimunitních onemocnění, například u SLE je popsáno již několik genetických příčin vedoucích k poruchám regulace tolerančních procesů. Každé nahlédnutí do etiologie autoimunitních onemocnění umožňuje další zlepšení terapeutických přístupů.

## Infekce a vrozená imunita

Celosvětová pandemie viru SARS-CoV-2 testovala od roku 2020 jak naši individuální a populační schopnost odolávat novému infekčnímu patogenu, tak schopnost vědecké komunity využít bezprecedentní situaci ke studiu interakce nového viru s lidským imunitním systémem. Mezi klíčové momenty patřily objevy velkých mezinárodních konsorcií, do nichž se aktivně zapojily i týmy z České republiky. U minimálně 15 % kriticky nemocných pacientů se podařilo prokázat existenci vrozené poruchy imunity v signalizaci interferonů (IFN) I. typu nebo existenci neutralizačních protilátek proti těmto IFN. U dětí se v průběhu pandemie covidu-19 objevilo zcela nové, život ohrožující zánětlivé onemocnění

PIMS-TS (paediatric inflammatory multisystem syndrom temporally associated with SARS-CoV-2, se synonymem MIS-C, multisystem inflammatory syndrome in children), jehož patogenese je spojena s dysregulací imunitní reakce během prvního kontaktu s virem SARS-CoV-2 a je aktuálně předmětem intenzivního výzkumu. Díky globálně sdíleným zkušenostem bylo možno do praxe rychle zavést efektivní diagnostiku a terapeutické režimy, vč. biologické léčby blokátorem IL-1 signalizace (anakinra) u nejzávažnějších případů. Dalším mimořádným počinem byl urychlený vývoj bezpečných a efektivních vakcín proti covidu-19, ať už na bázi mRNA, či proteinových antigenů.

Intenzivně studovanou oblastí antiinfekční imunologie je v posledních letech, a to i v souvislosti s covidem-19, tzv. trénovaná imunita (trained immunity). Tento fenomén, poprvé pojmenovaný v roce 2011, vyvrací původní paradigma, že vrozená imunita nedokáže generovat imunologickou paměť. Z recentních výzkumů vyplývá, že monocyty, makrofágy, dendritické buňky, NK buňky, neutrofilní granulocyty i tzv. innate lymphoid cells (ILC) jsou schopny po stimulaci mikrobiálními antigeny (např. beta-glukanem, LPS a dalšími) zvyšovat odolnost vůči sekundárním infekčním patogenům a tento stav intrinzicky vyšší antiinfekční pohotovosti dlouhodobě udržovat. Zajímavé je, že se tak děje jak v periferních buňkách (periferní trénovaná paměť), tak v progenitorových prekurzorech imunocytů kostní dřeně (centrální trénovaná paměť). Mechanismy trénované imunity jsou postupně odkrývány, obecně se týkají transkripčního, epigenetického a metabolického přeprogramování buněk. Vývoj nástrojů, které dokáží tento typ lidské obranyschopnosti modulovat, má obrovský potenciál pro využití v preventivních a léčebných protiinfekčních strategiích. V současnosti jsou intenzivně zkoumány např. vliv očkovacích látek či přímé i heterologní efekty opakovaných expozic patogenu na indukci trénované imunity. V centru vědeckého zájmu pak trénovaná imunita stojí také pro její možnou roli v autoimunitních onemocněních. Zajímavou oblastí výzkumu je také tzv. virová interference, která odkrývá celou řadu aspektů interakce více virů s lidským imunitním systémem v závislosti na synchronní či sekvenci expozici a interakci virů mezi sebou samými na sliznicích respiračního a gastrointestinálního traktu, kdy probíhající infekce jedním virem může zvýšit nebo naopak snížit replikaci či riziko infekce jiným virem.

## Očkování

Nesporně největším pokrokem v oblasti očkování je vývoj a praktická aplikace vakcín proti viru SARS-CoV-2, jak je již na několika místech tohoto sdělení zmíněno. Kromě vývoje vakcín klasickými metodami pandemie covid-19 také výrazně urychlila vývoj nové očkovací modality ve formě mRNA vakcín. Výzkum v dané oblasti je dlouhodobý, ale klinický potenciál mRNA se poprvé objevil v roce 1990, kdy byla pozorována exprese proteinu in vivo po aplikaci mRNA do kosterního svalů. Další vývoj probíhal zejména v oblasti nádorové léčby, nicméně díky všestrannosti výrobního procesu i v oblasti infekčních onemocnění (HIV, vzteklna, chřipka, Zika virus). Technologie mRNA vakcín má ve srovnání s tradičními způsoby výroby vakcín několik výhod. Vede k přesné expresi pouze žádaného proteinu a přímo stimuluje všechny (vrozenou, buněčnou i protilátkovou) složky imunity. Expresí antigenů

probíhá v buněčném cytosolu, nevyžaduje vstup do buněčného jádra, proto je ve srovnání s DNA vakcínami bezpečnější. Buněčná degradace mRNA je navíc poměrně rychlá, exprese kódovaných antigenů probíhá krátce, po 2–3 dnech již nebyly nalezeny pozorovatelné stopy. Při výrobě se nepoužívají buněčné kultury, výsledný produkt tedy neobsahuje buněčné nebo virové nečistoty, které by bylo potřebné v dalších krocích odstraňovat. Další nespornou výhodou výrobního procesu je možnost rychlé změny cílené sekvence a přizpůsobení podle aktuální mutace viru. První mRNA vakcína proti covidu-19 byla vyvinuta v rekordním čase 45 dní po sekvenci genomu SARS-CoV-2. Otázkou do budoucna zůstává jejich dlouhodobá bezpečnost.

Kromě dominantní pozornosti soustředěné na vakcíny proti covidu-19 probíhaly i změny v tradičním zavedeném očkování. Pozitivní změnou v oblasti prevence v ČR je hrazení nepovinného očkování ze zdravotního pojištění u vybraných vakcín po splnění věkového limitu. Jedná se o meningokokové vakcíny (meningokoky skupiny B a A, C, W, Y) u kojenců, batolat a dětí mezi 14.–15. rokem věku a též očkování proti klíšťové encefalitidě u osob starších 50 let.

Pokrokem v oblasti pneumokokových vakcín je zvyšování počtu obsažených kapsulárních sérotypů. Nejnovější konjugovaná vakcína určená pro dospělé pacienty obsahuje 20 sérotypů. Pro srovnání vůbec první konjugovaná pneumokoková vakcína uvedená na trh v roce 2000 obsahovala 7 sérotypů. Rozšiřuje se též spektrum aplikačních forem, proti chřipce lze kromě tradičního intramuskulárního podání nabídnout imunokompetentním pacientům i nazální vakcínu.

V oblasti vakcinologického výzkumu je snaha do detailů pochopit postvakcinační imunitní děje na úrovni molekul a následně predikovat výsledek imunizace u konkrétního pacienta. Cílem je nabídnout pacientovi vakcínu s pro něj nejvhodnějším složením, koncentrací a typem adjuvans, zvýšit efektivitu očkování a minimalizovat výskyt nežádoucích účinků.

## Onkologie

Protinádorová imunoterapie se stala v posledních letech dominantní léčebnou modalitou pro metastatická nádorová onemocnění. Přestože existuje široká škála imunoterapeutických přístupů, nejběžnější užívaným imunoterapeutikem v klinické praxi se staly tzv. checkpoint inhibitory, které byly poprvé schváleny v roce 2011 Americkou agenturou pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) pro léčbu maligního melanomu. Výsledky, které byly pozorovány především po podání monoklonálních protilátek proti molekulám PD1 a CTLA-4, vedly nejen ke schvalování checkpoint inhibitorů v řadě dalších indikací, jako jsou například karcinom plic, karcinom ledviny nebo karcinom hlavy a krku, ale staly se dokonce první linií léčby v metastatických fázích těchto onemocnění. Poprvé v historii protinádorových léčiv byly také tyto léky schváleny napříč diagnózami na základě molekulárních charakteristik nádorů (nádory s vysokou mutační aktivitou, „MSI high“). V roce 2018 pak získali vědci James P. Allison a Tasuku Honjo Nobelovu cenu za objev molekul nazývaných právě kontrolními body imunity („check-point“), na které tato léčiva cílí. Od roku 2016 docházelo postupně ke schvalování dalších přípravků na bázi checkpoint inhibitorů, jako jsou například anti-PD-L1 preparáty atezolizumab, schválený poprvé i pro léčbu karcinomu plic

s mutacemi v genech EGFR a ALK (po selhání příslušných tyrosinkinázových inhibitorů), nebo později schválené preparáty durvalumab a avelumab. V roce 2022 byla na základě výsledků klinických studií u pacientů s metastatickým melanomem poprvé schválena anti-LAG-3 terapie a monoklonální protilátky proti checkpoint molekule Tim-3 jsou nyní předmětem extenzivního výzkumu. I zde se předpokládá velmi brzké schválení pro užití v klinické praxi.

Do klinické praxe se v posledních letech dostaly i takzvané CAR-T buňky. CAR je zkratka pro chimerický antigenní receptor, který je připraven genetickou modifikací povrchového receptoru T buněk tak, aby se zvýšila schopnost těchto buněk vázat nádorové antigeny. Terapie CAR-T buňkami se ukázala být velmi účinná u hematologických malignit a v České republice byla již aplikována několika dětem s akutní lymfoblastickou leukémií i dospělým s malignitami B řady. Mezi imunoterapie, které se zatím v běžné klinické praxi neaplikují, patří například adoptivní buněčný transfer, terapie dendritickými buňkami či terapie prostřednictvím onkolytických virů. I tyto terapie mají jednoznačně velký léčebný potenciál. Velmi slibnou novinkou je pak terapie prostřednictvím konjugovaných protilátek (ADC, antibody-drug-conjugate). Tato terapie spočívá v podání monoklonální protilátky, která je prostřednictvím spojovacího článku konjugovaná s cytotoxickou nebo radioaktivní molekulou. Protilátka tedy představuje transportní prostředek a umožňuje dosažení vysoké koncentrace cytotoxické molekuly přímo v prostředí nádoru, současně je zajištěna vysoká selektivita vůči buňkám nesoucím cílový nádorový antigen.

## LITERATURA

1. Calhoun WJ. The new era of add-on asthma treatments: where do we stand? *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18(1):42.
2. Atanasio A. Biologics as novel therapeutics for the treatment of allergy: Challenges and opportunities. *Front Allergy.* 2022;3:1019255.
3. Global Initiative for Asthma Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2022. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
4. Tangye SG, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J. Clin. Immunol.* (2022) doi:10.1007/s10875-022-01289-3.
5. Blom M, et al. Second Tier Testing to Reduce the Number of Non-actionable Secondary Findings and False-Positive Referrals in Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *J. Clin. Immunol.* 41, 1762–1773 (2021).
6. McInnes IB, Gravalles EM. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: past, present and future. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(10):680–686.
7. Powers AC. Type 1 diabetes mellitus: much progress, many opportunities. *J Clin Invest.* 2021;131(8):e142242.
8. Misztal MC, Liao F, Couse M, et al. Genome-Wide Sequencing Identified Rare Genetic Variants for Childhood-Onset Monogenic Lupus. *J Rheumatol.* 2022 Nov 15;jrheum.220513.
9. Bastard, et al. „Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19.“ *Science.* Sept 2020. doi: 10.1126/science.abd4585.
10. Zhang T, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* Sept 2020. doi: 10.1126/science.abd4570.

V nedávné době byly schváleny například ADC enfortumab vedotin pro léčbu uroteliálního karcinomu a trastuzumab deruxtekan pro léčbu Her-2 pozitivního karcinomu prsu. Celá řada dalších ADC je nyní v klinickém zkoušení. Na podobném principu jako ADC funguje i nedávno registrované radioaktivní léčivo lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan pro léčbu PSMA-pozitivního metastatického kastročného rezistentního karcinomu prostaty.

## Výhled do budoucna

Všechny popisované trendy v jednotlivých oblastech imunopatologických stavů budou v dynamickém vývoji pokračovat i nadále. V oblasti imunologie se zvláště zdůrazní personalizovaný přístup k diagnostice a léčbě pacientů. Velký posun lze očekávat v uplatnění nových možností celé oblasti „umělé inteligence“, jako je machine learning nebo deep learning, využívající moderní algoritmy k vyhodnocení velkých množství dat a vyvození závěrů. Tyto metody umožní orientaci ve výstupech moderních diagnostických přístupů, například genetických a cytometrických analýz, které produkují obrovské množství často těžko uchopitelných dat, a umožní najít nové souvislosti, které bude posléze možno spojit s klinickou praxí. Další posuny lze očekávat i na základě zkušeností získaných za pandemie covidu-19, zvláště v oblastech terapie s ovlivněním imunitních reakcí v případě zánětu a s využitím mRNA technologie, úspěšně použité u vakcín proti viru SARS-CoV-2. Rozvoj lze očekávat ve všech výše diskutovaných oblastech a již nyní progresivní směry v České republice podporovat.

11. Netea M, et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nature Reviews. Immunology.* 2020(6):375–388. doi:10.1038/s41577-020-0285-6.
12. Piret J, Boivin G. Viral Interference between Respiratory Viruses. *Emerg Infect, Dis.* Feb 2022;28(2):273–281. doi: 10.3201/eid2802.211727.
13. Maruggi G, Zhang C, Li J, Ulmer J B, Yu D. mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases. *Mol Ther.* 2019;27(4):757–772. doi: 10.1016/j.jymthe.2019.01.020.
14. Rosa SS, Prazeres DMF, Azevedo AM, Marques MPC. mRNA vaccines manufacturing: Challenges and bottlenecks. *Vaccine.* 2021;39(16):2190–2200. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.03.038.
15. Steinle H, Behring A, Schlensak C, Wendel H P, Avci-Adali M. Concise review: application of in vitro transcribed messenger RNA for cellular engineering and reprogramming: progress and challenges. *Stem Cells.* 2017;35(1):68–79. doi: 10.1002/stem.2402.
16. Kraehenbuehl L, Weng CH, Eghbali S, Wolchok JD, Merghoub T. Enhancing immunotherapy in cancer by targeting emerging immunomodulatory pathways. *Nat Rev Clin Oncol.* 2022;19(1):37–50. doi:10.1038/s41571-021-00552-7.
17. Khongorzul P, Ling CJ, Khan FU, Ihsan AU, Zhang J. Antibody-Drug Conjugates: A Comprehensive Review. *Mol Cancer Res.* 2020;18(1):3–19. doi:10.1158/1541-7786.MCR-19-0582.
18. Michielin O, Lalani AK, Robert C, Sharma P, Peters S. Defining unique clinical hallmarks for immune checkpoint inhibitor-based therapies [published correction appears in *J Immunother Cancer.* 2022;10(12):j. J Immunother Cancer. 2022;10(1):e003024. doi:10.1136/jitc-2021-003024.