

MUDr. Ivana Krajsová, MBA
Doc. MUDr. Jan Bauer, CSc., MBA

MELANOM

Imunoterapie a cílená léčba

2 NÁDOROVÁ IMUNOLOGIE

Historii nádorové imunologie můžeme datovat zpět na počátek 20. století, kdy v roce 1909 P. Ehrlich vyslovil představu o tom, že imunitní systém brzdí růst nádorů. V roce 1970 F. Burnet zveřejnil hypotézu o nádorovém imunologickém dohledu. Počátkem 21. století přibyla hypotéza o imunoeditaci, kterou publikoval G. Dun. Teprve v posledních letech se nashromážděné poznatky promítly do reálného klinického využití v rámci účinné imunoterapie nádorů.

CO BYSTE MĚLI VĚDĚT

- Buňky melanomu na svém povrchu vystavují četné molekuly, které mohou být rozpoznávány jako cizorodý antigen. Melanom je schopen vyvolat specifickou protinádorovou imunitní odpověď. Navzdory tomu většina pacientů není schopna vyvinout dostatečně silnou reakci, která by zabránila smrtící progresi onemocnění.
- Buňky vznikajícího, rostoucího anebo metastazujícího solidního nádoru by měly být imunitním systémem hostitele rozpoznány jako patogenní element a jako takový by měly být imunitním systémem hostitele zlikvidovány. Proč se tak někdy děje a jindy ne, shrnuje koncept nádorové imunoeditace.
- **Nádorová imunoeditace** je dynamický proces interakce vznikajícího či rostoucího nádoru a imunitního systému hostitele. Zahrnuje fáze eliminace, rovnováhy a úniku. Pokud se ve fázi eliminace podaří imunitnímu systému nádor zcela zlikvidovat, je proces imunoeditace ukončen. V opačném případě proces imunoeditace přechází do fáze rovnováhy. Fáze rovnováhy představuje období imunitu navozené nádorové latence, která je charakterizována relativně neměnnou velikostí populace nádorových buněk. Pokud ve fázi rovnováhy dojde k souhře procesů, jejichž výsledkem bude indukce protinádorové imunitní odpovědi, nádor se „vrací“ do fáze eliminace. V opačném případě přechází nádor do fáze úniku, která představuje konečnou fázi vývoje nádoru. Nádor, který překonal všechny imunologické zábrany, se stále rychleji šíří, zvyšuje se genomická nestabilita nádorových buněk a prohlubují se změny v expresi povrchových molekul jak z hlediska jejich charakteru, tak z hlediska délky exprese. V této fázi jednoznačně převažují imunosupresivní procesy, které jsou odpovědné za vznik imunologické tolerance nádoru. Ta je jedním z rozhodujících mechanismů, kterým nádory unikají z imunologického dohledu. K úniku z imunologického dohledu dochází i v přímé souvislosti se změnami v nádorových buňkách samotných. V jejich důsledku se může změnit spektrum nádorových antigenů, může dojít ke ztrátě hlavních histokompatibilních komplexů, které zprostředkují prezentaci nádorových antigenů imunokompetentním buňkám, anebo se zvýší produkce různých imunoinhibičních cytokinů nádorovými buňkami samotnými. Dochází k expanzi a zvýšení aktivity myeloidních imunosupresorických buněk (MDSC) a regulačních T buněk (T_{reg}). Nádorové mikroprostředí se mění na prostředí podporující únik z imunologického dohledu a další růst a šíření nádoru (viz obr. 2.1).
- Strukturální a funkční integrita tkání zdravého organismu vyžaduje, aby všechny rozhodující biologické a biochemické procesy zahrnovaly citlivé mechanismy zpětné kontroly a regulace. Buňka má k dispozici

větší počet takovýchto „dozorujících“ systémů, včetně systémů zpětnovazebné regulace procesů spojených s imunitou. V tomto případě hovoříme o kontrolních bodech imunity (immune checkpoints). Ty představují systémy kontrolující a regulující průběh procesů spojených s imunitní odpovědí. V rámci T buňkami zprostředkované imunitní odpovědi je hlavní aktivační signál vytvářen prostřednictvím receptoru T buněk (TCR). K aktivaci TCR dochází po jeho spojení s antigenním peptidem prezentovaným prostřednictvím imunoglobulinového komplexu MHC/HLA antigen prezentujících buněk (APC).

- Nicméně bez pomocného signálu by při opakovaném antigenním podnětu byla výsledkem T buněčná anergie. Plná aktivace T buněk vyžaduje pomocný signál, který je zprostředkován kostimulačními molekulami. Ty mají charakter koreceptorů a jejich ligandů a funkčně je lze rozdělit na imunitní odpověď podporující nebo inhibující. Kostimulační signály, které tlumí aktivitu efektorových T buněk, jsou u nádorů rozhodujícím faktorem vedoucím k rozvoji nádorové tolerance a úniku nádoru z imunologického dohledu. Hlavními kontrolními body imunity jsou koreceptory z rodiny CD28 proteinů (CD28, CTLA-4 a PD-1) a jejich ligandy CD80 a CD86, patřící do rodiny B7 proteinů.
- Koreceptor CD28 je hlavním kostimulačním receptorem efektivní T buňkami zprostředkované imunitní odpovědi. Tento koreceptor je na T buňkách exprimován konstitutivně. Interakce koreceptoru CD28 s ligandem CD80 spouští cytolytickou odpověď efektorových CD8+ buněk.
- Protihráčem aktivačního koreceptoru CD28 je inhibiční koreceptor CTLA-4, který naopak T buněčnou imunitní odpověď tlumí. Exprese inhibičního koreceptoru CTLA-4, na rozdíl od exprese stimulačního koreceptoru CD28, není konstitutivní. Je však velmi rychle indukována poté, co došlo k aktivaci stimulačního koreceptoru CD28. Ve srovnání s afinitou stimulačního koreceptoru CD28 je afinita inhibičního koreceptoru CTLA-4 vůči aktivačním ligandům mnohonásobně vyšší.
- Koreceptor PD-1 (programmed death receptor 1) a jeho ligandy PD-L1, PD-L2 jsou dalším typem inhibičně působícího kostimulačního systému buněčné imunity. Spektrum buněk exprimujících receptor PD-1 je mnohem širší, než je tomu v případě koreceptoru CTLA-4. Exprese PD-1 je kromě aktivovaných T buněk zjišťována též na aktivovaných B buňkách i na NK buňkách, jejichž lytickou aktivitu snižuje.
- Zatímco CTLA-4 reguluje především aktivaci T buněk, PD-1 receptor reguluje aktivitu efektorových T buněk ve tkáních a nádorech. Inhibiční koreceptory CTLA-4 a PD-1 jsou v současné době považovány za rozhodující z hlediska utlumení účinné buněčné imunitní reakce proti nádorovým buňkám.
- Kromě již zmíněných existují další kontrolní body imunity. Mezi ně patří koreceptor TIM-3, jehož aktivačním ligandem je galektin-9, koreceptor LAG-3, jehož ligandem jsou molekuly MHC/HLA 2. třídy, koreceptor HVEM, jehož ligandem je protein BTLA, a receptor A2aR, jehož ligandem je adenosin.
- Nicméně i aktivita NK buněk je regulována různými receptorovými systémy. Hlavním aktivačním receptorem NK buněk je receptor NKG2D. Z těch dalších jsou to pak především receptory KIR. Většina KIR receptorů má inhibiční funkční charakter, tzn. tlumí aktivitu NK buněk. Ligandy pro NKG2D i KIR receptory jsou molekuly MHC/HLA 1. třídy.
- **Vytvoření a terapeutické použití monoklonálních protilátek proti inhibičním koreceptorům CTLA-4 a PD-1 znamenalo rozhodující bod zvratu v účinnosti protinádorové imunity u melanomu, ale i jiných nádorů. Klinický výzkum v oblasti terapeutického využití kontrolních bodů imunity pokračuje s velkou intenzitou a lze si jen přát, aby co nejdříve přinesl poznatky, které povedou k dalšímu zvýšení počtu dlouhodobě přežívajících pacientů s pokročilými anebo metastazujícími nádory.**

2.1 NÁDOROVÁ IMUNOLOGIE – SOUHRN

Buňky vznikajícího, rostoucího anebo metastazujícího solidního nádoru by měly být imunitním systémem hostitele rozpoznány jako patogenní element a jako takový by měly být tímto imunitním systémem zlikvidovány. Proč se tak někdy děje a jindy ne, shrnuje koncept nádorové imunoeditace.

Nádorová imunoeditace je dynamický proces interakce vznikajícího či rostoucího nádoru a imunitního systému hostitele. Zahrnuje tři fáze: eliminaci, rovnováhu a únik.

Ve fázi eliminace vrozená a získaná imunita spolupracují na detekci a likvidaci nádoru. Zpočátku odumírající nádorové buňky a poškozené buňky okolních tkání uvolňují různé molekuly, včetně interferonů a proteinů tepelného šoku. Tyto molekuly přitahují do místa rostoucího nádoru imunokompetentní buňky jak vrozené, tak získané imunity. Pokud se ve fázi eliminace podaří imunitnímu systému nádor zcela zlikvidovat, je proces imunoeditace ukončen. V opačném případě proces imunoeditace přechází do fáze rovnováhy. Fáze rovnováhy představuje období imunitou navozené nádorové latence poté, co nádor nebyl zcela zničen v eliminační fázi. Nádor, který přežil fázi eliminace, může přejít do klidové fáze. Ta je charakterizována relativně neměnnou velikostí populace nádorových buněk. Pokud ve fázi rovnováhy dojde k souhře procesů, jejichž výsledkem bude indukce protinádorové imunitní odpovědi, „vrací“ se nádor do fáze eliminace. V opačném případě, kdy výsledkem nitrobuňčných procesů a buněčných interakcí je navození imunotolerance vůči nádorovým buňkám, přechází nádor do fáze úniku. Fáze úniku je konečnou fází vývoje nádoru. Nádor, který překonal všechny imunologické zábrany, se stále rychleji šíří, zvyšuje se genomická nestabilita nádorových buněk, která prohlubuje změny v expresi povrchových molekul jak z hlediska charakteru, tak z hlediska délky exprese. V této fázi jednoznačně převažují imunosupresivní procesy. Proces nádorové imunoeditace je dynamický, nicméně to není proces jednosměrný. Nádor se jak z fáze rovnováhy, tak z fáze úniku může „navrátit“ do fáze eliminace. Tento návrat může být spontánní nebo indukovaný protinádorovou imunoterapií. Pravděpodobnost spontánního návratu do fáze eliminace bude větší, pokud se nádor nachází ve fázi rovnováhy, ale bude velmi malá, pokud se nádor dostal do fáze úniku. V takovém případě je jedinou možností, jak další růst a šíření nádoru zastavit, systémová protinádorová léčba, včetně protinádorové imunoterapie.

Imunologický dohled je jedním z rozhodujících mechanismů udržování strukturální a funkční integrity zdravých tkání a orgánů. Na imunologickém dohledu se podílí jak vrozená, tak získaná imunita. Antigenně nespecifická vrozená imunita nemá paměť a odpovídá na každé setkání s patogenním podnětem stejným způsobem. Na aktivaci vrozené imunity se podílejí receptorové molekuly, které rozpoznávají různé charakteristické molekulární struktury, jež jsou uvolňovány poškozenými nebo odumírajícími buňkami. K rozhodujícím buňkám přirozené imunity patří přirozeně zabíječské (NK) buňky. Jejich hlavní funkcí je likvidace poškozených buněk, která není antigen specifická. Cytolytická aktivita NK buněk není závislá na prezentaci cizorodých antigenů antigen prezentujícími buňkami (APC). Pro rozpoznání a odlišení nádorových buněk od buněk vlastních je v rámci vrozené imunity důležitý transmembránový re-

ceptor NKG2D, který je hojně exprimován na povrchu NK buněk, ale i některých dalších imunokompetentních buněk. Aktivace NKG2D receptoru přispívá k velmi rychlé, na antigenu nezávislé imunitní odpovědi. Exprese ligandů pro NKG2D receptor na povrchu nádorových buněk usnadňuje rychlou cytolytickou protinádorovou reakci proti těmto buňkám. Nádor infiltrující NK buňky mohou být navíc nepřímo stimulovány makrofágy, produkujícími IL-12. Naopak efektorovou aktivitu NK buněk mohou tlumit regulační T buňky. Ve vztahu k nádoru může vrozená imunita hrát dvojí, protichůdnou roli. Může inhibovat růst a progresi nádoru prostřednictvím nespecifické imunitní reakce, na druhé straně může při nekontrolované nadprodukci cytokinů podporovat vznik mikroprostředí, které podporuje proliferaci nádorových buněk a jejich únik z imunologického dozoru.

V rámci získané imunity hrají důležitou úlohu antigen prezentující buňky (APC), neboť adoptivní imunitní odpověď je antigen specifická. Z hlediska protinádorové adoptivní imunitní odpovědi jsou rozhodujícími antigen prezentující makrofágy a dendritické buňky (DC), spolu s T a B buňkami. Na rozdíl od přirozené imunity je adaptivní imunita antigenně specifická imunitní odpověď, která je řízena vysoce specifickými antigenními receptory na povrchu T buněk (TCR) nebo B buněk (BCR). Po aktivaci těchto receptorů antigenem dochází ke klonální proliferaci efektorových imunokompetentních buněk. Z části nově vznikajících efektorových buněk se diferencuje subpopulace takzvaných paměťových buněk, které mají zajistit rychlou odpověď v případě opakované expozice danému antigenu.

Vrozená a získaná imunita, imunologický dohled a specifické imunitní reakce jsou zprostředkovány a regulovány aktivitou širokého a značně proměnlivého spektra imunokompetentních buněk. V obecné rovině rozlišujeme dvě základní linie imunokompetentních buněk, myeloidní a lymfoidní. Z myeloidní buněčné linie se jedná především o antigen prezentující buňky (APC) na straně jedné a myeloidní supresorické buňky (MDSC) na straně druhé. Z lymfoidní řady to jsou přirozeně zabíječské NK buňky, různé funkční varianty T buněk (NKT, efektorové, pomahačské, paměťové a regulační T buňky) a B buněk (plasmatické buňky, zabíječské B buňky, regulační B buňky) a lymfoidní dendritické buňky. Z hlediska protinádorové imunity jsou velmi důležité imunokompetentní buňky, které se lokálně soustřeďují v místě nádoru, spolupvytvářejí nádorové mikroprostředí anebo nádor přímo infiltrují. Na vývoji, funkční diferenciaci a aktivitě imunokompetentních buněk se podílí široké spektrum různých faktorů, které regulují jejich proliferaci, přežívání a specifickou funkční aktivitu. Patří sem především cytokiny typu interleukinů a interferonů, dále transkripční faktory regulující proliferaci a aktivitu buněk (například STAT proteiny, nukleární faktor kappa B) nebo látky s imunosupresivním účinkem (například transformující růstový faktor beta nebo IL-10). Systémové i lokální koncentrace těchto faktorů jsou značně proměnlivé v závislosti na aktuální potřebě imunitního systému. Ta je ve velké míře ovlivněna expozicí patogenním podnětům, mezi něž patří i nádorové antigeny, ale také tvorbou a sekrecí proliferačních, transkripčních nebo imunosupresivních cytokinů nádorovými buňkami samotnými.

na nádorových buňkách. Ligand PD-L1 se může spojit s ligandem CD80 a propojit tak signální cestu PD-1/PD-L1 se signální cestou CD28/CTLA-4.

Kromě výše popsaných existují i další systémy kontrolních bodů imunity. Značně podobný systému CD28/CTLA-4 je systém koreceptorů CD226/TIGIT. Oba koreceptory CD226/TIGIT sdílejí společné ligandy CD112 a CD155, což jsou adhezivní molekuly, které jsou často exprimovány na nádorových buňkách. Zatímco aktivita koreceptoru CD226 zvyšuje aktivaci T buněk, aktivita koreceptoru TIGIT T buněčnou odpověď inhibuje.

K dalším kontrolním bodům imunity, které zvyšují aktivitu T buněčné imunity, patří koreceptor CD278 s aktivačním ligandem ICOS-L, receptor CD137 s ligandem TRAF a receptor CD134 s aktivačním ligandem OX40-L.

Vedle nich existují další koreceptorové systémy s inhibičním účinkem na T buněčnou imunitní odpověď. Mezi ně patří koreceptor TIM-3, jehož aktivačním ligandem je galektin-9, koreceptor LAG-3, jehož ligandem jsou molekuly MHC/HLA 2. třídy, koreceptor HVEM, jehož ligandem je protein BTLA, a receptor A2aR, jehož ligandem je adenosin.

Nicméně i aktivita NK buněk je regulována různými receptorovými systémy. Mezi nimi jsou to především inhibiční receptory typu KIR a aktivační receptor NKG2D, exprimované na NK buňkách. Ligandy receptorů NK buněk jsou molekuly MHC/HLA 1. třídy.

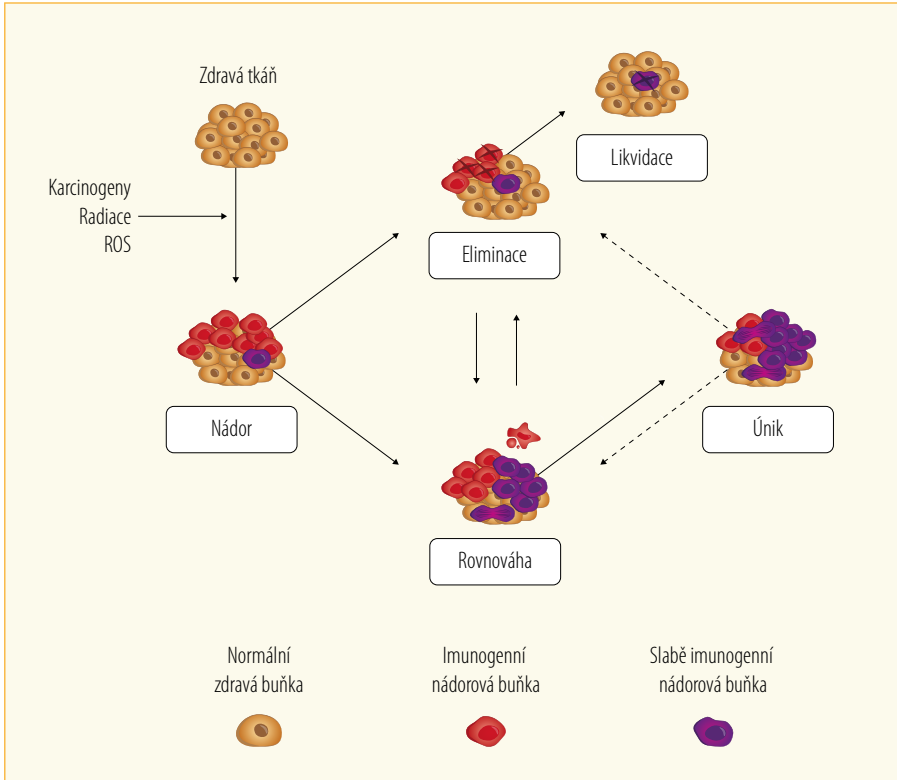
2.2 NÁDOROVÁ IMUNOLOGIE – PŘEHLED

2.2.1 Nádorová imunoeditace

Buňky vznikajícího, rostoucího anebo metastazujícího solidního nádoru by měly být imunitním systémem hostitele rozpoznány jako patogenní element a jako takový by měly být tímto imunitním systémem zlikvidovány. Proč se tak někdy děje, a jindy ne, shrnuje koncept nádorové imunoeditace. Nádorová imunoeditace je dynamický proces interakce vznikajícího či rostoucího nádoru a imunitního systému hostitele. Zahrnuje tři fáze: eliminaci, rovnováhu a únik (obr. 2.1).

Ve fázi eliminace vrozená a získaná imunita spolupracují na detekci a likvidaci nádoru. Zpočátku odumírající nádorové buňky a poškozené buňky okolních tkání uvolňují různé molekuly, včetně $IFN\alpha$, β a γ a s poškozením spojených látek, například proteinů tepelného šoku (HSP). Tyto molekuly přitahují jak buňky vrozené imunity, NK, NKT, $\gamma\delta$ T buňky, makrofágy a dendritické buňky (DC), tak buňky získané imunity (CD4+ a CD8+ T buňky). Signál vysílaný poškozenou DNA je zprostředkován signální cestou PI3K/AKT, která je klíčová v regulaci procesů souvisejících s programovanou smrtí (apoptózou).

K rozhodujícím buňkám přirozené imunity patří přirozeně zabíječské (NK) buňky. Jejich hlavní funkcí je likvidace poškozených buněk, která není antigen specifická. Cytolytická aktivita NK buněk není antigen specifická, není tedy přímo závislá na prezentaci cizorodých antigenů antigen prezentujícími buňkami (APC). Nicméně



Obr. 2.1 Nádorová imunoeditace je dynamický proces interakce vznikajícího či rostoucího nádoru a imunitního systému hostitele. Zahrnuje tři fáze: eliminaci, rovnováhu a únik. Ve fázi eliminace vrozená a získaná imunita spolupracují na detekci a likvidaci nádoru. Zpočátku odumírající nádorové buňky a poškozené buňky okolních tkání uvolňují různé molekuly, včetně interferonů a proteinů tepelného šoku. Tyto molekuly přitahují do místa rostoucího nádoru imunokompetentní buňky jak vrozené, tak získané imunity. Pokud se ve fázi eliminace podaří imunitnímu systému nádor zcela zlikvidovat, je proces imunoeditace ukončen. V opačném případě proces imunoeditace přechází do fáze rovnováhy. Fáze rovnováhy představuje období imunitou navozené nádorové latence poté, co nádor nebyl zcela zničen v eliminační fázi. Nádor, který přežil fázi eliminace, může přejít do klidové fáze. Ta je charakterizována relativně neměnnou velikostí populace nádorových buněk. Pokud ve fázi rovnováhy dojde k souhře procesů, jejichž výsledkem bude indukce protinádorové imunitní odpovědi, nádor se vrátí do fáze eliminace. V opačném případě, kdy výsledkem nitrobuněčných procesů a buněčných interakcí je navození imunitolerance vůči nádorovým buňkám, přechází nádor do fáze úniku. Fáze úniku je konečnou fází vývoje nádoru. Nádor, který překonal všechny imunologické zábrany se stále rychleji šíří. Zvyšuje se genomická nestabilita nádorových buněk, která prohlubuje změny v expresi povrchových molekul jak z hlediska charakteru, tak z hlediska délky exprese. V této fázi jednoznačně převažují imunosupresivní procesy. Proces nádorové imunoeditace je dynamický, nicméně to není proces jednosměrný. Pravděpodobnost spontánního návratu do fáze eliminace bude větší, pokud se nádor nachází ve fázi rovnováhy, ale bude velmi malá, pokud se nádor dostal do fáze úniku. V takovém případě je jedinou možností, jak další růst a šíření nádoru zastavit, systémová protinádorová léčba, zejména protinádorová imunoterapie.

LAG-3 (CD223)/MHC-2

LAG-3 (CD223) působí jako koreceptor, který zvyšuje funkční aktivitu T_{reg} a nezávisle na tom inhibuje efektorovou funkci $CD8+$ T buněk. Jeho jediným dosud známým ligandem je molekula MHC 2. třídy, jejíž exprese je zvýšena na buňkách některých epitelových nádorů, ale také na nádor infiltrujících makrofázích a dendritických buňkách. Exprese LAG-3 receptoru je koordinovaně zvýšena jak na T_{reg} , tak na klidových, nereagujících T buňkách. Protože se zvýšená exprese LAG-3 vyskytuje často společně s expresí PD-1, nabízí se možnost terapeutického využití duální blokády.

HVEM (CD270)/BTLA (CD272)

Koreceptor HVEM (herpes virus entry mediator), který patří do rodiny receptorů pro TNF, je typicky exprimován na T buňkách. Jeho významně zvýšená exprese byla prokázána na TIL buňkách pacientů s melanomem. Ligandem tohoto receptoru je protein BTLA (B and T lymphocyte attenuator). Interakce ligandu BTLA s koreceptorem HVEM vede k inhibici nádorově specifických $CD8+$ T buněk.

A2aR/adenosin

A2aR (ADORA2A) je receptor pro adenosin. Je typem receptoru spojeného s „velkými G proteiny“. Aktivita tohoto receptoru je zprostředkována velkými G proteiny, jež aktivují adenylát cyklázu, která indukuje intracelulární tvorbu cAMP. Aktivita tohoto receptoru se podílí na expresi FOXP3 v $CD4+$ T buňkách a jejich vývojovém nasměrování na regulační T buňky. Ligandem A2aR je adenosin, jehož množství je v nádorové tkáni relativně velmi vysoké v důsledku vysokého počtu odumírajících buněk u rychle rostoucího nádoru.

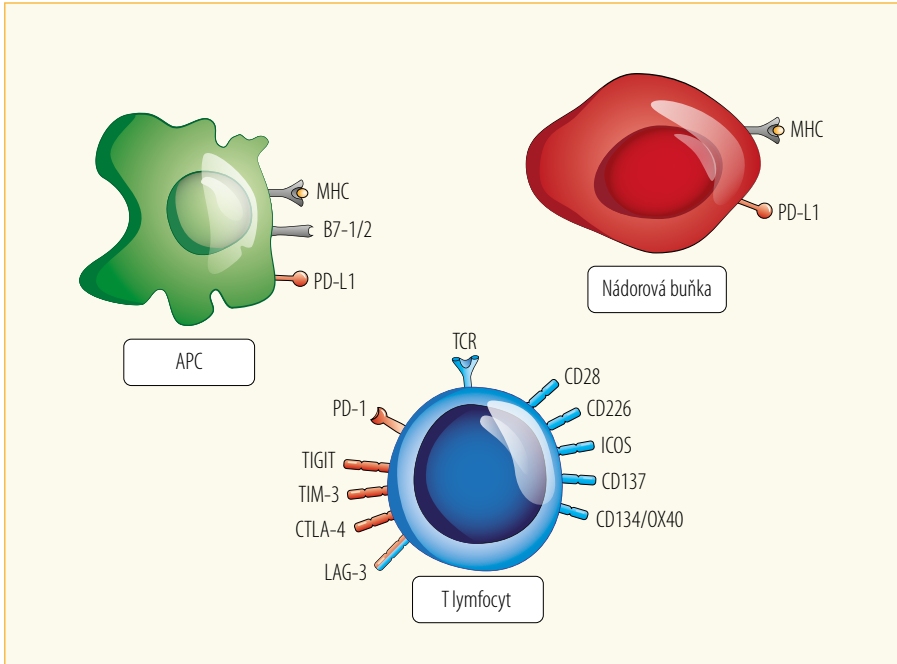
2.3 IMUNOKOMPETENTNÍ BUŇKY

Imunitní odpověď jak v systému vrozené, tak získané imunity je výsledkem více či méně složité interakce různých imunokompetentních buněk a jejich specifických podtypů (obr. 2.2).

V obecné rovině rozlišujeme dvě základní linie imunokompetentních buněk:

- myeloidní
- lymfoidní

Na adoptivní protinádorové imunitní odpovědi se z myeloidní buněčné linie podílejí především antigen prezentující buňky (APC), z lymfoidní buněčné linie T buňky. Úkolem APC je nádorově specifická aktivace T buněk (obr. 2.3). Specificky aktivované T buňky spouštějí imunitní reakci proti nádorovým buňkám, která vyústí v jejich destrukci (obr. 2.4). U nádorů, jejichž buňky prostřednictvím HLA/MHC 1. typu exprimují cizorodé neoantigeny, se v protinádorové reakci mohou uplatnit též NK buňky (obr. 2.5).



Obr. 2.2 Buňky podílející se na adoptivní protinádorové buněčné odpovědi. Adoptivní protinádorová imunitní odpověď je důležitou součástí imunologického dohledu. V procesu adoptivní protinádorové odpovědi hrají rozhodující úlohu dva základní typy imunokompetentních buněk. Jsou to antigen prezentující buňky (APC), které opracovávají nádorové antigeny a následně je prezentují T lymfocytům. Nádorové antigeny jsou APC prezentovány prostřednictvím povrchově exprimovaného komplexu HLA/MHC, který zprostředkuje spojení antigenu s hlavním aktivačním receptorem T buňky (TCR). Výsledkem této interakce by měla být antigenně specifická aktivace T buňky. Nicméně aktivace T lymfocytu bude úplná pouze za přispění druhého podnětu, tzv. kostimulačního signálu. Tento kostimulační signál je zprostředkován na APC povrchově exprimovaným ligandem B7-1/2. Ten se spojí s aktivačním koreceptorem CD28 exprimovaným na T buňce. Vedle aktivačního signálu existuje kontrolní inhibiční signál, který zabrání úplné aktivaci T buňky. Tento inhibiční signál je zprostředkován inhibičními koreceptory na T buňce, CTLA-4, který interaguje s ligandem B7-1/2 APC buňky, anebo inhibičním koreceptorem PD-1, který interaguje s inhibičním ligandem PD-L1 exprimovaným na APC. Proces aktivace a zpětnovazebné deaktivace T lymfocytu je silně regulovaný a mohou se na něm podílet i další koreceptory, jejichž expresi lze na T buňce zjistit. Mezi aktivační koreceptory patří například CD226, ICOS, CD137, CD134/OX40. K inhibičním koreceptorům T buňky řadíme například TIGIT, TIM-3 a LAG-3. Aktivovaný T lymfocyt prostřednictvím svého TCR interaguje s antigen prezentujícím komplexem HLA/MHC, exprimovaným na nádorové buňce, a spouští cytotoxickou/cytolytickou reakci vůči nádorové buňce. Pokud však nádorová buňka exprimuje též inhibiční ligand PD-L1, může se tento spojit s inhibičním koreceptorem exprimovaným na T buňce. Výsledkem je zastavení protinádorové T buněčné reakce.

Byla potvrzena i existence buněk označovaných jako kmenové paměťové buňky (T_{SCM}), které vykazují vysokou proliferační schopnost, jsou multipotentní a vykazují delší přežívání. T_{SCM} jsou charakterizovány expresí dalších povrchových markerů (CD95/FAS a CD122/IL-2R β).

Nově byla definována podskupina rezidenčních paměťových T buněk (T_{RM}), což jsou buňky, které necirkulují, ale jsou usazeny v periferních tkáních. T_{RM} mohou v různých tkáních exprimovat odlišné, tkáňově specifické molekuly. V souvislosti s T_{RM} je zajímavé, že se může jednat jak o CD8, tak o CD4 typ T buněk.

CD8+CD122+ T buňky

CD8+CD122+ T buňky byly popisovány především jako antigen specifické paměťové buňky. Molekula CD122 odpovídá beta podjednotce receptoru pro IL-2R. Tyto buňky však mohou vykazovat dvojí aktivitu, která, jak se zdá, souvisí s expresí imunosupresivního receptoru PD-1:

- Antigen specifické CD8+CD122+, které postrádají expresi PD-1, odpovídají funkčně paměťovým T buňkám (CD8+CD122+PD1- T_{mem}).
- CD8+CD122+ T buňky, které současně exprimují PD-1, nabývají funkčního charakteru regulačních T buněk (CD8+CD122+PD1+ T_{reg}). Tyto buňky udržují homeostázu T buněk a tlumí jejich buněčné odpovědi. Jsou silnějšími supresory než konvenční CD4+CD25+ T_{reg} buňky a podílejí se na regulaci auto- i aloimunity. Imunosupresivní účinek CD8+CD122+ T_{reg} je zprostředkován především tvorbou IL-10, ale mohou se na něm podílet i další cytokiny včetně TGF β a IFN γ . Zatím není jasné, zda CD8+CD122+ T_{reg} buňky mohou modulovat aktivitu antigen prezentujících buněk. IL-15 zesiluje supresivní aktivitu CD8+CD122+ T_{reg} tím, že podněcuje jejich proliferaci a zmnožení.

TIL buňky

Nádor infiltruující lymfocyty (TIL) představují heterogenní populaci T buněk, které se nacházejí v nádorové tkáni. Populace TIL buněk zahrnuje jak buňky s protinádorovým účinkem, tak buňky, které naopak napomáhají růstu nádoru. Zastoupení různých typů TIL buněk je ovlivněno nádorovým mikroprostředím a v něm přítomnými cytokiny.

Využití cytotoxických TIL buněk je jednou z možností adoptivní imunoterapie nádorů.

Jde zatím o striktně individuální a experimentální terapii, která nicméně přinesla mnohé slibné účinky. Definitivnímu ověření a využití TIL adoptivní imunoterapie jako součásti standardní imunoterapie nádorů dosud brání metodická složitost a striktně individuální příprava TIL vakcíny. Analýza možnosti produkce TIL buněk *in vitro* u 226 pacientů s melanomem ukázala, že produkce TIL buněk byla úspěšnější u mladších pacientů (94 % ve věku < 30 let vs. 46 % ve věku > 60 let) a pacientů ženského pohlaví (71 % vs. 57 % u mužů). Úspěšnost produkce ovlivňovala i délka odstupu od poslední systémové léčby (47 % při odstupu < 30 vs. 66 % při odstupu > 90 dní). Předcházející imunoterapie (IL-2, ipilimumab) však neměla na úspěch produkce TIL buněk *in vitro* žádný vliv.

■ **Tabulka 3.5** Kohortová studie fáze 2 (trametinib, fáze 2)

Vstupní charakteristiky pacientů	Kohorta A (n=40) Předcházející léčba BRAF-I	Kohorta B (n=57) Bez předcházející léčby BRAF-I
Věk, medián (rozpětí)	58 (23–76)	54 (26–79)
Ženy, %	37	25
ECOG PS 0 / 1, %	48 / 50	74 / 26
M1a / M1b / M1c, %	13 / 15 / 73	12 / 11 / 75
Mutace BRAF V600E, %	83	81
Mutace BRAF V600K, %	10	14
Jiné BRAF mutace, %	7	5
LD > ULN, %	55	42
Předcházející léčené mozkové metastázy, %	13	21
Předcházející chemoterapie, %	63	86
Předcházející imunoterapie, %	43	54
Předcházející chemo-imunoterapie, %	33	40
Předcházející vemurafenib, % *	58	NA
Předcházející dabrafenib, % *	43	NA
≥3 předcházející systémové léčby, %	50	12
Účinnost léčby	Kohorta A (n=40) Předcházející léčba BRAF-I	Kohorta B (n=57) Bez předcházející léčby BRAF-I
CR, %	2,5	2
ORR (95% CI), %	5	25 (14–38)
DCR, %	28	75
Medián PFS (95% CI), měsíce	1,8 (1,8–2,0)	4,0 (3,6–5,6)
Medián OS (95% CI), měsíce	5,8 (4,1–9,0)	14,2 (11,3–NR)
Nežádoucí příhody (AE)	Jakýkoli stupeň (%)	G3/4 (%)
Celkem	92	27
Akneiformní dermatitida	75	9
Průjem	52	4
Nevolnost	30	0
Periferní otoky	29	3
Svědění	27	1
Únava	26	2

CÍLENÁ LÉČBA MELANOMU INHIBITORY BRAF A MEK KINÁZ

■ **Tabulka 3.5** Kohortová studie fáze 2 (trametinib, fáze 2) – pokračování

Nežádoucí příhody (AE)	Jakýkoli stupeň (%)	G3/4 (%)
Suchá kůže	22	0
Zvracení	18	0
Bolest břicha	15	0
Zácpa	14	0
Nechutenství	11	1
Sucho v ústech	11	0
Hypertenze	6	0

AE – nežádoucí příhoda; BRAF-I – inhibitor BRAF kinázy; CI – interval spolehlivosti; CR – kompletní odpověď; DCR – četnost onemocnění pod kontrolou (zahrnuje CR + PR + SD); ECOG PS – výkonnostní stav podle kritérií Eastern Cooperative Oncology Group; G – stupeň intenzity nežádoucí příhody; LD – laktát dehydrogenáza; NA – nelze aplikovat; NR – nedosažen; ORR – četnost objektivních odpovědí; OS – celková doba přežití; PFS – přežití bez progresce; PR – částečná odpověď; SD – stabilizace onemocnění; ULN – horní limit rozpětí normálních hodnot

■ **Tabulka 3.6** Studie METRIC (trametinib vs. chemoterapie, fáze 3)

Vstupní charakteristiky pacientů	Trametinib (n=214)	Chemoterapie (n=108)
Věk, medián (rozpětí)	55 (23–85)	54 (21–77)
Ženy, %	44	51
ECOG PS 0 / 1, %	64 / 36	64 / 36
M1a / M1b / M1c, %	11 / 16 / 67	14 / 20 / 58
Inoperabilní stadium III, %	5	7
Mozkové metastázy, %	4	2
Postižení 3 a více oblastí, %	57	52
LD > ULN, %	36	39
Předcházející chemoterapie, %	33	35
Předcházející imunoterapie, %	32	28
Účinnost	Trametinib (n=214)	Chemoterapie (n=108)
CR, %	2	0
ORR, % (95% CI)	22 (17–28)	8 (4–15)
DoR, medián (95% CI), měsíce	5,5 (4,1–5,9)	NR
DCR, %	78	39
PFS, medián, měsíce	4,8	1,5
PFS HR (95% CI), p	0,45 (0,33–0,63), p<0,001	
OS 6 měsíců, % *	81	67
OS HR (95% CI), p	0,54 (0,32–0,92), p<0,01	

4 IMUNOTERAPIE MELANOMU

Úvod

Poté, co byly identifikovány antigeny exprimované jak normálními melanocyty, tak buňkami melanomu, MART-1 a gp100, předpokládalo se, že tyto antigeny mohou podněcovat buněčnou imunitní reakci proti buňkám melanomu. Proto byly v léčbě metastazujícího melanomu zkoušeny peptidické vakcíny na bázi těchto antigenů. Vakcíny byly podávány samotné nebo v kombinaci s interleukinem 2 (IL-2). Nicméně žádná z dosud publikovaných studií s vakcínou typu gp100 neprokázala klinicky významný přínos v léčbě metastazujícího melanomu. Přestože po vakcinaci gp100 dochází jak v periferní krvi, tak ve spádových uzlinách k vzestupu imunokompetentních buněk, především CD8 paměťových buněk, nejsou tyto buňky plně a dlouhodobě účinné, což je zřejmě příčinou jejich minimální terapeutické účinnosti u lokálně pokročilého anebo metastazujícího melanomu. Chybění účinné nádorově specifické imunity může být zapříčiněno nedostatečnou prezentací nádorového antigenu APC buňkami nebo tolerancí cytotoxických efektorových T buněk vůči příslušnému nádorovému antigenu.

Při chronické expozici antigenu mohou vznikat antigenem indukované T_{reg} buňky, které secernují IL-10, jehož prostřednictvím inhibují pomahačskými Th1 a Th2 zprostředkovanou buněčnou odpověď. Regulační T buňky (T_{reg}) představují zhruba 1–2 % T buněk. Tyto buňky jsou schopny inhibovat proliferaci aktivovaných efektorových T buněk a jimi zprostředkovanou tvorbu cytokinů. Byly popsány různé populace T_{reg} , včetně přirozeně se vyskytujících a imunosupresivní cytokin IL-10 produkujících nT_{reg} . Aby se přirozeně se vyskytující nT_{reg} staly aktivními supresorovými buňkami, musí být aktivovány prostřednictvím povrchového receptoru T buněk (TCR). K aktivaci imunosupresivní funkce, která je antigenně nespecifická, dochází prostřednictvím inhibičního koreceptoru CTLA-4.

Pro plnou funkční aktivaci cytotoxických T lymfocytů je zapotřebí dvou signálů. Kromě základní stimulace hlavního receptoru T buněk (TCR) cizorodým antigenem je nezbytný též pozitivní kostimulační signál, který je zprostředkován receptorem CD28, exprimovaným na povrchu T buněk. Tento kostimulační signál vede k plné aktivitě efektorových cytotoxických T buněk a účinné imunitní odpovědi. Aby za fyziologických podmínek nebyla imunitní reakce nadbytečná – jak z hlediska intenzity, tak jejího trvání – existuje regulační mechanismus, kterým je aktivita efektorových T buněk tlumena. Jedná se o inhibiční kostimulační signál, zprostředkovaný receptorem CTLA-4, který je protihráčem receptoru CD28. Přestože koreceptor CTLA-4 je podobný koreceptoru CD28 a je exprimován na povrchu stejných T buněk, jeho funkční význam je opačný. Obě receptorové molekuly, CD28 i CTLA-4, sdílejí stej-

né ligandy z rodiny B7 proteinů (CD80 a CD86). CTLA-4 má mnohem větší afinitu k vazbě s B7 kostimulačními ligandy než CD28. Působí tedy jako kompetitivní antagonist kostimulačního receptorového proteinu CD28. Zatímco koreceptor CD28 je na povrchu T buněk exprimován trvale, k expresi CTLA-4 dochází pouze po indukci zpětnovazebným signálem aktivovaných cytotoxických T buněk.

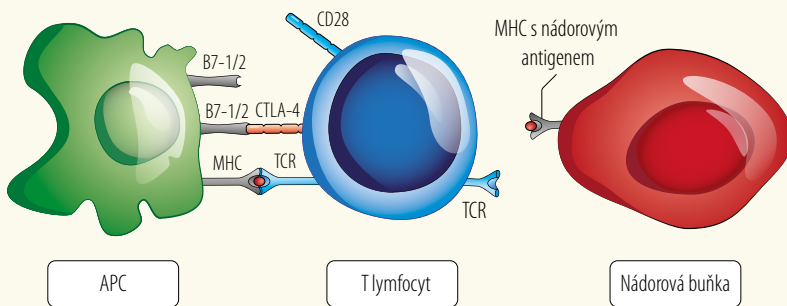
Inhibiční receptor CTLA-4 je považován za jednu z kritických molekul regulujících přirozené imunitní reakce. Patří do početné skupiny imunoglobulinů, které jsou exprimovány na povrchu T buněk podílejících se na cytotoxické reakci. CTLA-4 je považován za jeden z hlavních negativních regulačních mechanismů T buňkami zprostředkované protinádorové imunitní odpovědi. CTLA-4 exprimovaný na T_{reg} nebo na aktivovaných T buňkách je schopen vyvázat a prostřednictvím endocytózy odstranit kostimulační ligandy CD80 a CD86 z povrchu antigen prezentujících buněk a tak znemožnit jejich navázání na kostimulační receptor CD28 T buněk. Tímto způsobem je potlačena aktivní imunitní buněčná odpověď proti nádorovým antigenům prezentovaným APC. V souvislosti s těmito poznatky byla formulována hypotéza, že zablokování interakce CTLA-4 a jeho ligandů ze skupiny B7 může vést ke zvýšení a prodloužení aktivace cytotoxických T lymfocytů a zvýšení klinicky významné protinádorové imunity. Výsledkem bylo vytvoření anti-CTLA-4 protilátek, které navázáním na molekulu CTLA-4 zamezí její interakci s aktivačními ligandy CD 80/86 a umožní, aby se s těmito ligandy spojil trvale exprimovaný koreceptor CD28. Tím dochází k reaktivaci imunitní, cytotoxickými T buňkami zprostředkované odpovědi.

Dalším receptorovým systémem kontrolujícím imunitní odpověď je PD-1. Přestože receptor PD-1 je exprimován především na povrchu buněk, lze jej nicméně zjistit i v cytoplasmě aktivovaných T buněk. Předpokládá se, že zde vytváří snadno a rychle využitelné zásoby. Spektrum buněk exprimujících receptor PD-1 je mnohem širší, než je tomu v případě receptoru CTLA-4. Exprese PD-1 je kromě aktivovaných T buněk zjišťována též na aktivovaných B buňkách a na NK buňkách, jejichž cytolytickou aktivitu snižuje. Nedávno byla zjištěna exprese PD-1 i na monocytech a dendritických buňkách. Zatímco CTLA-4 reguluje především aktivaci T buněk, PD-1 receptor reguluje aktivitu efektorových T buněk ve tkáních a nádorech. Hlavní úlohou signální cesty PD-1 za fyziologických podmínek je omezení nebo úplný útlum aktivity T buněk v periferních tkáních a zamezení rozvoje autoimunitní reakce. K aktivaci PD-1 receptoru dochází po spojení s odpovídajícími ligandy, PD-L1 nebo PD-L2.

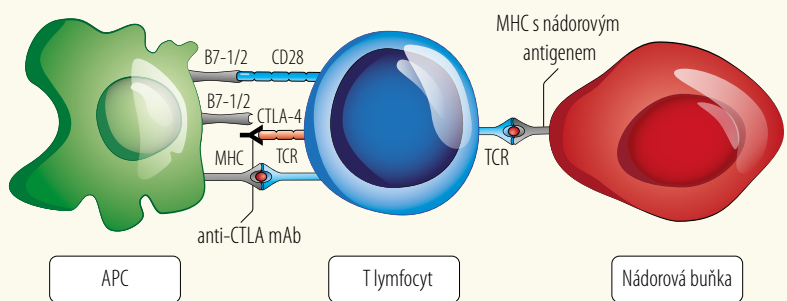
PD-L1 působí u nádorových buněk jako antiapoptotický faktor. Jeho exprese v primárním nádoru ani v jeho metastázách však není homogenní. Byla zjištěna silná vazba mezi expresí PD-L1 na buňkách melanomu a přítomností TIL buněk v nádorových lézích (98 % u PD-L1 pozitivních nádorů, oproti 28 % u PD-L1 negativních nádorů). PD-L1 pozitivní melanocyty se téměř vždy nacházely v těsné blízkosti TIL buněk.

Chronická expozice antigenům (chronický zánět, nádor) může vést k setrvalé expresi PD-1, která indukuje stav vyčerpání nebo anergie antigeně-specifických efektorových T buněk. Z hlediska nádorového onemocnění je aktivita PD-1 hlavním faktorem imunologické rezistence v nádorovém mikroprostředí. Výzkum v oblasti využití inhibice aktivity PD-1 koreceptoru vedl k vytvoření anti-PD-1 monoklonálních protilátek, které v klinických studiích vykazovaly významnou protinádorovou účinnost.

Inhibovaná T buněčná cytotoxická odpověď vůči nádorovým buňkám



Reaktivace T buněčné cytotoxické odpovědi vůči nádorovým buňkám



Obr. 4.1 Princip imunoterapie zacílené na CTLA-4 inhibiční koreceptor

REJSTŘÍK

A

adaptivní imunita 53
adoptivní T buněčná léčba 285
algoritmy systémové léčby 358
– léčba 1. linie 361
– léčba 2. linie 363
anti-CTLA-4 180, 202, 250, 363
– v léčbě uveálního melanomu 314, 317
antigen prezentující buňky 75, 82
anti-PD-1 202, 250
– v léčbě uveálního melanomu 314, 317
apoptotická dráha 20
apoptóza viz programovaná buněčná smrt
artralgie 330
Aurora kinázy 46
autofagie 21
autoimunitní nefritida 346

B

B buňky 92
BCR 53
binimetinib 121, 146
bolesti
– hlavy 335, 345
– kloubů 334, 345
– svalů 335, 345
BRAF-I 115, 127
– v léčbě uveálního melanomu 316
BRAF-I plus MEK-I 122, 150
buněčná signalizace 23
– a melanom 25
– signální cesta JAK/STAT 34
– signální cesta JNK/c-Jun 32
– signální cesta KIT 30
– signální cesta RAS-PI3K-AKT-mTOR 29
– signální cesta RAS-RAF-MEK-ERK 27
– signální cesta VEGF/VEGFR 36
buněčný cyklus 18

C

CD4+ T buňky 88
CD8+CD122+ T buňky 90
CD8+ T buňky 88
CD80 a CD86 55, 65
c-Jun protein 33
cobimetinib 121, 146
Cotellic 121, 146, 316, 335
CTLA-4 55, 65, 304
cyklin dependentní kinázy 18
cytokiny 93
– produkované zralými aktivovanými
imunokompetentními buňkami 83

D

dabrafenib 117, 134
– v léčbě mozkových metastáz 297, 301
dabrafenib plus trametinib 123, 150
dendritické buňky 82

E

ejekční frakce levé komory (LVEF) 125,
323, 328
encorafenib 119, 140
encorafenib plus binimetinib 126, 165
endokrinní nežádoucí účinky 328, 342

F

FOXP3 67, 91

G

$\gamma\delta$ T buňky 88
gastrointestinální nežádoucí účinky 325,
332, 341
geny spojené s melanomem 41
– AURK gen 46
– Bcl-2 gen 42
– CDK4 gen 43

- CDKN2A gen 44
- c-Kit gen 42
- HDM2 gen 43
- onkogeny 41
- onkosupresorické geny 43
- PTEN gen 43
- RAF geny 41
- RAS geny 41
- RB1 gen 45
- TERT gen 46
- TP53 gen 45
- WAF1 gen 46
- glykoproteinový peptid 100 100
- GM-CSF 86, 189, 270, 281, 285
- G proteiny 23, 24

H

- hematologické nežádoucí účinky 344
- histony 17
- horečnaté stavy 330, 336, 344
- hypertenze 336
- hypofyzitida 339, 342

Ch

- chemoterapie 349

I

- IFN α/β viz interferony 1. typu
- IFN γ viz interferony 2. typu
- immune checkpoints viz kontrolní body
imunity
- imunitní systém
 - kontrolní body 64
 - přirozená imunita 60
 - získaná imunita 62
- imunokompetentní buňky 74
- imunologická tolerance 62
 - centrální tolerance 62
 - periferní tolerance 63
- imunologický dohled 60
 - únik nádoru 63
- imunosupresiva 199, 203, 325, 326, 327
- imunoterapie 170
 - anti-CTLA-4 188, 206
 - anti-PD-1 196, 231
 - kombinovaná 202
 - zacílená na kontrolní body imunity 188, 206

- infiximab 210, 325, 326, 327
- interferony 96
 - 1. typu 97
 - 2. typu 97
- interleukiny 93
 - interleukin 1 95
 - interleukin 2 93
 - interleukin 4 94
 - interleukin 7 94
 - interleukin 8 96
 - interleukin 9 95
 - interleukin 10 96
 - interleukin 15 94
 - interleukin 21 95
- intersticiální plicní nemoc 329, 334
- ipilimumab 188, 206
 - nežádoucí účinky 339
 - reaktivace autoimunitních
onemocnění 346
 - sdružená analýza 224
 - studie fáze 1 189
 - studie fáze 2 189
 - studie fáze 3 190, 215
 - v adjuvantní léčbě melanomu 193, 226
 - ve specifických léčebných
programech 225
 - v léčbě 1. linie 215
 - v léčbě mozkových metastáz 298, 304
 - v léčbě pacientů, u nichž selhala alespoň
jedna předcházející systémová léčba 219
- irAE viz nežádoucí účinky
- irRC kritéria 222, 364

J

- jaterní nežádoucí účinky 326, 332, 342

K

- kardiální nežádoucí účinky 328, 333, 346
- kaspázy 19
- keratoakantom 128, 331
- Keytruda 183, 199, 317, 364
- kolitida 190, 205, 233, 325, 339
- kombinovaná terapie
 - anti-CTLA-4/anti-PD-1 315
 - anti-PD-1 a anti-CTLA-4 202
 - nivolumab plus ipilimumab 202
 - pembrolizumab plus ipilimumab 205
- kontrolní body imunity 64

koreceptorové systémy
 – inhibiční 73
 – stimulační 72
 koreceptory a jejich ligandy
 – A2aR/adenosin 74
 – CD28 65
 – CD137/TRAF 73
 – CD226/TIGIT 71
 – CD278/ICOS 72
 – CTLA-4 66
 – HVEM (CD270)/BTLA (CD272) 74
 – LAG-3 (CD223)/MHC-2 74
 – OX40 (CD134)/OX40-L 73
 – PD-1 67
 – TIGIT 71
 – TIM-3/galektin 73
 kožní nežádoucí účinky 324, 331, 341

L

lékové interakce 330
 ligandy
 – CD80 a CD86 66
 – PD-L1 a PD-L2 69
 lymfatické uzliny 102
 lymfoidní buněčná linie 86

M

MAGE 101
 makrofágy spojené s nádorem 84
 MEK-I 119, 141
 – v léčbě uveálního melanomu 316
 Mekinist 119, 141, 316, 335
 MELAN-A/MART-1 100
 melanin 38
 melanocyty 38
 melanomy
 – důsledek nádorové transformace melanocytů 38
 – vznikající z melanocytů epidermálního typu 39
 – vznikající z neepidermálních melanocytů 40
 MHC/HLA 54, 82, 87, 96, 98, 267
 mitogenem aktivované proteinové kinázy 27
 monocyty 84
 mozkové metastázy 292
 – kompletní chirurgická resekce 295
 – ozáření celého mozku 295

– radioterapie 295
 myeloidní buněčná linie 82
 myeloidní supresorické buňky 85

N

nádorová biologie 15
 nádorová buňka 17
 nádorová imunoeditace 56
 – fáze eliminace 56
 – fáze rovnováhy 58
 – fáze úniku 59
 nádorová imunologie, historie 50
 nádorová neoangiogeneze 17
 nádorová transformace melanocytů 40
 nádorové antigeny melanomu 100
 nefritida, autoimunitní 346
 nežádoucí příhody viz nežádoucí účinky
 nežádoucí účinky 324
 – endokrinní 342
 – gastrointestinální 325, 332, 341
 – hematologické 344
 – jaterní 326, 332, 342
 – kardiální 328, 333, 346
 – kožní 324, 331, 341
 – neurologické 329, 344
 – oční 329, 334
 – prevence 324
 NF- κ B 30, 99
 nivolumab 196, 231
 – a nežádoucí účinky 340
 – léčba 1. linie 235
 – sekvence indukční léčby 233
 – studie fáze 1 196, 231
 – studie fáze 2 196, 233
 – studie fáze 3 197, 235
 – v adjuvantní pooperační léčbě kožního melanomu 239
 – v léčbě mozkových metastáz 299, 310
 – vs. chemoterapie 238
 nivolumab plus ipilimumab 202, 250, 256
 – studie fáze 1 202, 250
 – studie fáze 2 202, 251
 – studie fáze 3 204, 256
 NK buňky 86
 – aktivační receptory 87
 – inhibiční receptory 87
 – paměťové 86
 NKT buňky 87

NOD-like receptory (NLR) 61
 NY-ESO-1 101

O

oční nežádoucí účinky 329, 334
 onkogeny 41
 onkolytické viry 270
 onkosupresorické geny 43
 Opdivo 182, 196, 317, 364
 ozáření celého mozku 295

P

PD-1 69
 pembrolizumab 199, 239, 250
 – a nežádoucí účinky 340
 – imunogenicita 250
 – studie fáze 1 199, 239
 – studie fáze 2 200, 241
 – studie fáze 3 201, 244
 – v léčbě mozkových metastáz 299, 309
 pembrolizumab plus ipilimumab 205, 260
 periferní otoky 336
 plicní nežádoucí účinky 329, 334, 343
 pneumonitida 329, 334
 prediktivní ukazatele v léčbě melanomu 354
 prognostické ukazatele v léčbě melanomu 355
 programovaná buněčná smrt 19
 proteinové kinázy 18, 25
 předčasné ukončení léčby 320
 přirozená imunita 60

Q

QTc interval, prodloužení 328

R

rabdomyolýza 335
 RANK/RANKL 99
 Ran proteiny 25
 Ras proteiny 24
 reakce přecitlivělosti na infuzi 345
 receptorová tyrosin kináza (RTK) 25, 27
 RECIST kritéria 124, 364
 regulační T buňky (T_{reg}) 58, 91
 Rho/Rac proteiny 25
 RLR signalizace 62

S

selumetinib 122, 147
 sentinelová uzlina 102
 skvamózní kožní karcinom 331
 snížení ejekční frakce levé komory 328
 specifická toxicita 319
 standardy cílené systémové léčby 363
 STAT proteiny 98
 stereotaktická radiochirurgie 294

T

Tafinlar 108, 117, 134, 316, 335, 364
 talimogen laherparepvec 270
 T buňky/T lymfocyty 88
 – CD4 88
 – CD8 88
 – CTL 91, 95
 – $\gamma\delta$ T 88
 – Th 60, 88
 – T_{mem} 89, 94
 – T_{reg} 91
 TCR 53
 telomeráza 16
 telomery 16
 TGF beta 1 98
 TGF beta 2 64
 ticilimumab viz tremelimumab
 TIL buňky 90
 TLR signalizace 60
 tolerogenní dendritické buňky 64
 toll-like receptory (TLR) 60
 trametinib 119, 141
 transformující růstový faktor beta (TGF beta) 36, 59, 90, 98, 315
 transport proteinů mezi cytoplasmou a jádrem 38
 tremelimumab 194, 229, 230

U

únava 330, 335, 344
 uveální melanom 312
 uveitida 346

V

vakcína/vakcinace
 – Allovectin-7 284

- CAVATAK 279
- CVA21 279
- intralezionální 269, 282
- na bázi aktivovaných DC 268
- na bázi nádor infiltrujících T buněk 284
- na bázi onkolytických virů 270
- OrienX010 281
- PV-10 282
- T-VEC 270, 276
- T-VEC plus pembrolizumab 276
- T-VEC plus systémová imunoterapie
zacílená na kontrolní body imunity 276
- vakcinoterapie, historie 267
- vaskulární endoteliální růstový faktor
(VEGF) 36, 37

- velimogene aliplasmid 284
- vemurafenib 115, 127
- v léčbě mozkových metastáz 297, 302
- vemurafenib plus cobimetinib 125, 161
- vítaligo 249
- vyšetření 323

Y

- Yervoy 180, 188, 317, 364

Z

- Zelboraf 115, 127, 316, 364
- získaná imunita 62