

# Imunoterapeutický Fénix povstává z popela

VÁCLAV HOŘEJŠÍ

Prof. RNDr. Václav Hořejší,  
CSc., viz Vesmír 94, 93,  
2015/2.

Příběh monoklonální protilátky CD28, pocházející z laboratoře Thomase Hüniga z Würzburgu, je plný zvratů. Mohla by zachraňovat životy, ale při jejím testování dobrovolníci o život málem přišli. Katastrofální průběh klinické zkoušky odhalil dosud netušené vlastnosti lidského imunitního systému. A nyní se opět blýská na časy. Na stránkách Vesmíru se proto k CD28 vracím už počtvrté.

Připomeňme, že CD28 je povrchový „kostimulační“ receptor T-lymfocytů, který je zásadně důležitý pro úspěšné nastartování většiny imunitních reakcí. „Kostimulační“ se mu říká proto, že T-lymfocytům poskytuje nezbytný doplňkový, pomocný signál poté, co jsou primárně stimulovány rozpoznáním antigenu pomocí specifického antigenního receptoru (TCR). Některé monoklonální protilátky rozeznávající receptor CD28 jeho funkci blokují, jiné naopak stimulují. Hünig a jeho kolegové před více než deseti lety vyvinuli monoklonální protilátky, které byly schopny za receptor CD28 „zatahat“ takovým způsobem, že se různé typy T-lymfocytů začnou dělit a diferencovat ve výkonné buňky (pomocné, cytotoxické), podobně jako kdyby dostaly oba dva základní přirozené signály (přes TCR i CD28). Tyto tzv. superagonistické protilátky totiž na povrchu T-lymfocytů vyvolávají vznik velkých agregátů receptorů CD28, které neobvykle účinně spouštějí aktivační signalizační děje uvnitř buňky. Při pokusech *in vivo* na potkanech a myších se dosti překvapivě ukázalo, že tímto způsobem se přednostně stimulují a následně pomnožují regulační T-lymfocyty ( $T_{reg}$ ), které jsou klíčovými tlumivými regulátory nežádoucích nebo příliš intenzivních imunitních odpovědí (Vesmír 84, 645, 2005/11).

Nakonec se ukázalo, že při použití jediné nízké dávky se dokonce v experimentálních zvířatech pomnožily výhradně regulační T-lymfocyty, a žádné jiné, a že u takto ošetřených zvířat bylo možno velmi účinně potlačit rozvoj modelových autoimunitních onemocnění. To vypadalo velmi nadějně; univerzitní výzkumníci proto založili biotechnologickou firmu TeGenero, která vyvinula výrobní postup, provedla pečlivě preklinické testy na zvířatech včetně opic (makaků) a získala všechna nezbytná povolení umožňující zahájení klinického testování tohoto preparátu nazvaného TGN1412.

Klinický test v Londýně v roce 2006 však dopadl naprosto katastrofálně – všech šest

dobrovolníků se po první dávce dostalo do šokového, život ohrožujícího stavu. A to přesto, že z opatrnosti byla použita jednorázová dávka 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tělesné hmotnosti, tedy 500krát nižší než ta, která u makaků nevyvolala žádnou nepříznivou reakci (Vesmír 85, 583, 2006/10)! Naštěstí se všechny nebohé účastníky testu podařilo zachránit, ale další osud protilátky se zdál zpečetěn – firma samozřejmě zkrachovala a zbyly po ní jen dluhy.

Většinu badatelů i podnikatelů by asi takový katastrofální výsledek odradil a na preparát, který tak zklamal, by se už asi nechtěli ani podívat. Hünig a spol. ale neztratili hlavu a pokračovali ve výzkumu vlastností jejich unikátní superagonistické monoklonální protilátky.

Nejprve objasnili, co bylo příčinou onoho kolosálního nezdaru; ukázalo se, že to bylo vinou doposud neznámých rozdílů mezi lidskými a opičími (a také potkaními a myšími) tzv. efektorovými paměťovými T-lymfocyty rozptýlenými ve tkáních. Ty lidské jsou totiž mnohem citlivější na stimulaci těmito superagonistickými protilátkami, která vede k šokovému stavu zvanému „cytokinová bouře“; z technických důvodů se to nepodařilo odhalit v preklinických testech *in vitro* a projevilo se to neblaze až *in vivo* (Vesmír 92, 668, 2013/12). To byl už sám o sobě důležitý výsledek základního imunologického výzkumu. Badatelé ale nadále věřili, že jejich preparát (nyní pod názvem TAB08) může být přece jen i prakticky klinicky užitečný – jen je třeba najít nejhodnější podmínky.

Položili si tedy následující otázky:

- Podporuje TAB08 *in vitro* pomnožení a aktivaci lidských buněk  $T_{reg}$ ?
- Je možno najít tak nízkou koncentraci protilátky, u které jsou minimalizovány ony nebezpečné účinky vyvolané masivním uvolňováním cytokinů, ale stále ještě jsou stimulovány žádoucí buňky  $T_{reg}$ ?
- Je možné potlačit uvolňování nebezpečných cytokinů pomocí imunosupresivních kortikosteroidů a přitom zachovat stimulační efekt na  $T_{reg}$ ?
- Lze tlumivé buňky  $T_{reg}$  stimulovat *in vitro* nejen v buněčných kulturách získaných ze zdravých jedinců, ale také z pacientů trpících autoimunitními chorobami (např. revmatoidní artritidou)?
- Je možno aplikovat nízké dávky protilátky TAB08 *in vivo* tak, aby v klinickém testu




způsobily v organismu pacientů pomnožení a aktivaci  $T_{reg}$ , a přitom nevyvolaly negativní vedlejší účinky (cytokinovou bouři)?

Ukázalo se, že odpověď na všechny tyto otázky je kladná, a to včetně odpovědi na klíčovou poslední otázku. Testovaní dobrovolníci (v ruské Jaroslavli) dostávali dávky od 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  až do maxima 7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (což je 14krát méně než v tom nešťastném londýnském testu v roce 2006), a to pomalou infuzí během 4–12 hodin. Přitom byly sledovány hladiny potenciálně nebezpečných cytokinů [interleukin (IL)-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-17, TNF a interferon (IFN)- $\gamma$ ], ale také tlumivého cytokinu IL-10, žádoucího produktu buněk  $T_{reg}$ . Jediný cytokin, jehož koncentrace jasně vzrůstala, byl IL-10, a to u těch nejvyšších použitých dávek, které však nevyvolávaly u testovaných dobrovolníků žádné nepříznivé účinky (Eur. J. Immunol. 44, 1225, 2014).

Dalšího vývoje a testování se ujala opět biotechnologická firma, tentokrát ruská (ale působící také v Německu) TheraMAB. Ta provedla další malý klinický test, tentokrát s pacienty trpícími revmatoidní artritidou, kteří dostávali opakovaně jednou týdně infuze protilátky TAB08 (nyní též zvané thelizumab). Podle výsledků zveřejněných

formou placeného sdělení v loňském zářijovém čísle Nature Biotechnology opět nebyly pozorovány žádné závažnější nežádoucí účinky, a to ani při ještě poněkud vyšší dávce (10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Přestože tato předběžná fáze klinického testování nebyla zaměřena na optimalizaci terapeutických účinků, ale měla jen ověřit neškodnost, byly údajně u většiny účastníků testu pozorovány příznivé účinky (zmírnění revmatických příznaků). Firma se nyní chystá provést řádný dvojité zaslepený klinický test s celkem asi 150 pacienty s revmatoidní artritidou, a také s pacienty trpícími jinou závažnou a obtížně léčitelnou autoimunitní chorobou, systémovým lupusem erythematodes.

Svůj poslední článek o vysvětlení příčin téměř fatálního nezdaru londýnského testu preparátu TGN1412 jsem zakončil slovy: „Je možné, že se monoklonální protilátka TGN1412 časem přece jen vrátí do klinického testování a nakonec z ní bude užitečný lék? Myslím, že ano. Pokud se optimalizuje testování na nějakém druhu primátů, určí se bezpečná dávka, popřípadě se molekula protilátky modifikuje tak, aby se omezily ony nepříznivé účinky, existuje stále dobrá šance, že se nakonec splní naděje původně vkládané do tohoto preparátu.“

Zdá se, že jsem prorokoval dobře... 

## ODPOVĚĎ NA KAŽDOU OTÁZKU

# Historie zbožnosti

**Otázka:** *Známe historii zbožnosti, dobu a kulturu, kde se prvně vyskytly známky uctívání něčeho, co lidi přesahuje, něčeho mocného, vševědoucího a milujícího, co řídí svět a nás, co vládne zemi, vodě, povětrí, všemu živému? Provází toto všechny známé kultury od počátku věků, nebo známe nějaký konkrétní počátek zbožnosti, dobu a místo, kde toto vzniklo a rozšířilo se napříč kulturami?*

*Pokud je péče rodičů (pěstounů) o novorozence nevyhnutelnou podmínkou pro jeho přežití (dožítí se dospělosti), pak jsme my všichni žijící dospělí na počátku našeho života měli podobné podmínky, máme identickou (podobnou) primární (kmenovou) zkušenost, tedy že existuje něco mocného, milujícího, vševědoucího... Tato primární každodenní zkušenost byla od počátku spojena (asociována) s osobou, která nám toto poskytovala. S touto osobou ale máme z pozdějšího období i jiné asociace. Zkušenost existence něčeho mocného, milujícího, vševědoucího v naší mysli ale může asi fungovat i sama o sobě a má asi také i jiné, mladší asociace (některé asi i vykonstruované). Vysvětluje neurologie takovýto společný kmenový prožitek (zkušenost) jako možnou a primární příčinu nepřehlédnutelného pocitu (intuici), o kterém vypovídají všichni věřící, že existuje*

*něco nad námi, něco, co přesahuje naše vnímání a chápání, něco mocného, milujícího, ale i trestajícího, vševědoucího? Není nutková zbožnost (asi pozorovatelná ve všech kulturách) jen jakýmsi postranním následkem identické primární zkušenosti, myšlenkového kmenu košaté prorostlého změní mladších zkušeností (asociací) tak, že je jeho původní stavba již po letech neidentifikovatelná (snaží-li se jedinec sám si uvědomit příčinu těchto pocitů)?*

**Radek Maleč, marway@seznam.cz**

O „historii zbožnosti“ jsem napsal knížku *Člověk a náboženství* (Portál 2004) a zde mohu jen připomenout pár důležitých bodů. Nejstarší známkou vztahu k něčemu, co lidský život přesahuje, jsou zřejmě pohřby: zemřelým se dávaly do hrobu květiny a dary, jako kdyby nějak žil dál. Druhým prastarým jevem jsou slavnosti a svátky, kdy si lidé společně připomínají minulé a myslí i na budoucí. Neznáme kulturu, kde by obojí úplně chybělo.

To, co nás přesahuje, si lidé patrně nejdřív ztotožňovali s přírodou, z níž člověk žije. Později se objevuje jakési zosobnění zvláštních jevů (Slunce, Měsíc, blesk, duha, pramen atd.),

**JAN SOKOL**

Prof. Jan Sokol, Ph.D., CSc., (\*1936) studoval matematiku a obecnou antropologii na UK, na FHS UK se zabývá hlavně filosofií a antropologií institucí. Autor knih *Čas a rytmus* (Oikoymenh 1996), *Malá filosofie člověka a Slovník filosofických pojmů* (Vyšehrad 1998), *Filosofická antropologie – člověk jako osoba* (Portál 2002), *Antropologie a etika* (spolu se Z. Pincem, Triton 2003), *Nebát se a nekrást* (Portál 2003), *Moc, peníze a právo* (Aleš Čeněk 2007), *Etika a život* (Vyšehrad 2010).