Inhibítory imunitných kontrolných bodov, ich indikácie a vedľajšie účinky

Zverejnené: 18. júna 2024 | Autor: PharmDr. Ondrej Štefánik



Objav inhibítorov imunitných kontrolných bodov (immune checkpoint inhibitors – ICI) je v súčasnosti považovaný za významný prelom v imunoterapii rôznych typov nádorov. Tieto inovatívne monoklonálne protilátky zabraňujú „vypnutiu“ imunitného systému rakovinou, čím uchovávajú schopnosť T-lymfocytov bojovať proti rakovinovým bunkám. Vysokú účinnosť týchto liečiv však u niektorých pacientov sprevádzajú závažné nežiaduce účinky.

Ako fungujú inhibítory imunitných kontrolných bodov?

Kontrolné body imunitného systému sú súčasťou zdravého imunitného systému. Ich úlohou je zabrániť tomu,

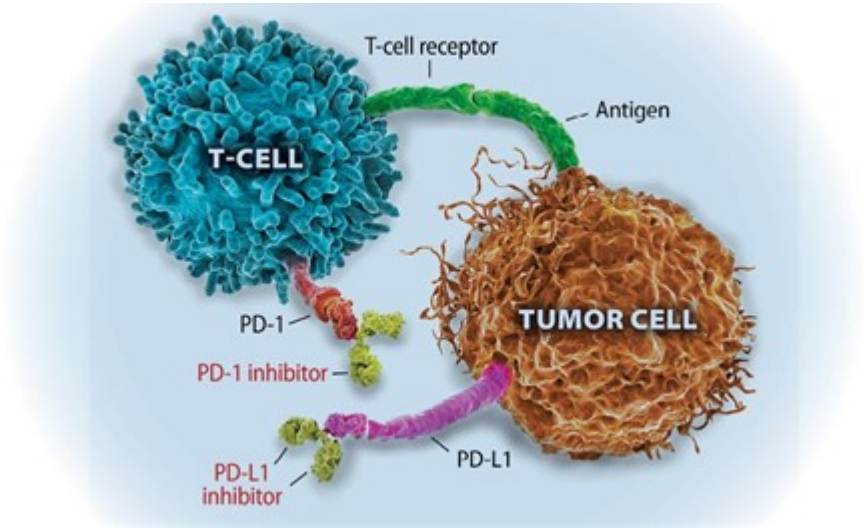
aby bola imunitná odpoveď taká silná, že by ohrozila zdravé bunky v našom tele.

Kontrolné body imunitného systému sa aktivujú vtedy, keď proteíny na povrchu imunitných buniek nazývaných T-lymfocyty rozpoznajú a naviažu proteíny, ktoré sa nachádzajú na iných bunkách, napríklad na niektorých nádorových bunkách. Tieto proteíny sa nazývajú **proteíny imunitných kontrolných bodov**. Po naviazaní na T-bunky tieto proteíny vysielajú „off“ vypínací signál, ktorý môže zabrániť imunitnému systému bojovať proti rakovine.

Inhibítory imunitných kontrolných bodov zabraňujú vzniku väzby medzi proteínmi imunitných kontrolných bodov s proteínmi na T-bunkách. Tým sa zabráni vyslaniu „off“ signálu, čo umožní T-bunkám zabíjať rakovinové bunky.

Klinicky používané inhibítory kontrolných bodov pôsobia proti proteínom CTLA-4 (antigén asociovaný s cytotoxickými T-lymfocytmi 4), PD-1 (proteín programovanej bunkovej smrti 1) a PD-L1 (ligand programovanej bunkovej smrti 1). CTLA-4 a PD-1 sa nachádzajú na T-bunkách a PD-L1 sa nachádza na rakovinových bunkách.

Niektoré nádory tlmia odpoveď T-buniek napríklad tým, že produkujú veľké množstvo PD-L1.



Mechanizmus účinku inhibítorov PD-1 a PD-L1

Zdroj: https://www.upstate.edu/whatsup/2023/100523-up-close-how-immune.php

Registrované inhibítory imunitných kontrolných bodov

Inhibítory PD-1:

- Pembrolizumab (Keytruda)
- Nivolumab (Opdivo)
- Cemiplimab (Libtayo)

Inhibítory PD-L1:

- Atezolizumab (Tecentriq)
- Avelumab (Bavencio)

- Durvalumab (Imfinzi)

Inhibítory PD-1 aj PD-L1 sú účinné pri liečbe rôznych typov rakoviny v kombinácii s klasickou chemoterapiou.

Inhibítory CTLA-4:

- Ipilimumab (Yervoy)
- Tremelimumab (Imjuno)

Tieto lieky sa zvyčajne používajú spolu s inhibítorom PD-1 alebo PD-L1 a klasickou chemoterapiou. Tieto kombinácie sa môžu použiť na liečbu viacerých typov rakoviny.

Ktoré druhy rakoviny sa liečia inhibítormi imunitných kontrolných bodov?

Inhibítory imunitných kontrolných bodov sú schválené na liečbu rôznych typov rakoviny vrátane: rakoviny prsníka, rakoviny močového mechúra, rakoviny krčka maternice, rakoviny hrubého čreva, rakoviny hlavy a krku, Hodgkinovho lymfómu, rakoviny pečene, rakoviny pľúc, rakoviny obličiek, rakoviny kože vrátane melanómu, rakoviny žalúdka či rakoviny konečníka.

Aké nežiaduce účinky sú spojené s inhibítormi imunitných kontrolných bodov?

Spomínané lieky posilňujú všetky imunitné bunky, nielen tie, ktoré sú zamerané na rakovinu. Nadmerne aktívne T-lymfocyty tak môžu vyvolávať nežiaduce účinky, ktoré sa u ľudí prejavujú rôznymi spôsobmi. Výskyt, či závažnosť nežiaducich účinkov závisí od toho, aký zdravý bol pacient pred liečbou, od typu rakoviny, od jej štádia, od typu inhibítora imunitných kontrolných bodov a od jeho dávky.

Medzi časté vedľajšie účinky inhibítorov imunitných kontrolných bodov patria:

- vyrážky,
- nevoľnosť,
- hnačky,
- strata chuti do jedla,
- únava.

Zriedkavejšie vedľajšie účinky môžu zahŕňať rozsiahly zápal. V závislosti od orgánu vášho tela, ktorý je postihnutý, môže zápal viesť k:

- zmene farby kože a pocitom svrbenia (spôsobené zápalom kože),
- myokarditíde (zápal srdcového svalu),
- bolesti brucha (zápal hrubého čreva),
- cukrovke (zápal pankreasu),
- kašľu a bolesti na hrudníku (zápal pľúc),
- hepatitíde (zápal pečene),
- nefritíde (zápal obličiek),
- svalovej slabosti, necitlivosti a problémom s dýchaním,

- hyperaktívnej alebo nedostatočne aktívnej štítnej žľaze.