

# IMUNITA A ZHOUBNÉ NÁDORY

## O B S A H

Stručně o funkci imunitního systému .....	1
Jak je to s imunitou	
u nádorových onemocnění .....	2
Imunitní dohled .....	4
Léčba nástroji imunity	
aneb imunoterapie .....	5
Překážky účinné	
protinádorové imunoterapie .....	6
Současná imunoterapie .....	8
Útlum imunity protinádorovou léčbou .....	9
Co to v souhrnu znamená	
pro onkologicky nemocné .....	10
Slovníček pojmů .....	12

## • Stručně o funkci imunitního systému

Imunitní systém nás chrání především před potenciálně nebezpečnými cizorodými mikroorganismy, jako jsou viry, bakterie a jednobuněční parazité. Reaguje ovšem také na cizorodé antigenní látky z prostředí, případně na cizí tkáň a materiály implantované do těla.

Imunitní obrana organismu je zajišťována složitou souhrou imunitních buněk, k nimž patří především různé typy bílých krvinek (*makrofágy, lymfocyty B, lymfocyty T, granulocyty, eosinofily, basofily*), avšak i řada pomocných buněk rozmístěných přímo v tkáních různých orgánů (*dendritické buňky, Kupferovy buňky, Langerhansovy buňky*). Při své spolupráci produkují do prostředí mnoho různých druhů signálních molekul (*cytokiny, interferony, růstové faktory*), jimiž se dorozumívají a jimiž nastavují celkový charakter a intenzitu imunitní odpovědi. Přitom různé typy imunitních buněk odpovídají pouze na signály, pro které mají na svém povrchu „přijímací zařízení“, čili receptory. Dorozumívání pak probíhá buď v přímém kontaktu imunitních buněk nebo i na základě signálních molekul vyslaných a plovoucích v tekutém prostředí kolem, ať již jde o krevní plazmu, lymfu, tkáňovou mezibuněčnou tekutinu nebo výpotky v tělesných dutinách. Vlastní likvidace cizorodých mikroorganismů a antigenních látek pak probíhá v součinnosti některých typů bílých krvinek (*buněčných efektorů*) a protilátek (*humorálních efektorů*), které produkují zase jiné bílé krvinky. V ochraně před viry se účastní více buněčná imunita, v ochraně před bakteriemi imunita

protilátková, i když pro úspěšnou ochranu je zapotřebí obou.

Reakce na cizorodé mikroorganismy a látky ze zevního prostředí má organismus chránit. Přestřelená, zbytečně intenzivní imunitní reakce, která je výrazem poruchy v imunitních regulacích, však organismus poškozují. Příkladem jsou různé typy alergií. Vzácněji se imunitní reakce může obrátit i proti vlastním normálním tkáním, což vede k vývoji závažných autoimunitních onemocnění a paradoxně k poškozování organismu imunitou, která jej měla chránit. Správně fungující imunita je udržována především rovnováhou všech jejích složek, na níž se účastní mechanismy povzbuzující i tlumivé. Imunitní systém je velmi složitý a jeho ovlivňování nemusí za různých okolností znamenat vždy stejný výsledek. Proto neexistuje univerzální preparát pro podporu imunity a v léčbě různých imunitních poruch se uplatňují jak látky stimulující, tak ovšem i tlumivé. Rozhodující je odhalit povahu imunitní poruchy a léčbou pomáhat nastolení rovnováhy imunitních funkcí.

### • **Jak je to s imunitou u nádorových onemocnění**

Protinádorová imunita nesporně existuje, její význam v léčbě rozvinutého nádorového onemocnění je však podstatně menší, než se obecně soudí. Laická veřejnost roli imunity v léčbě nádorů zpravidla přeceňuje. Co je příčinou, že tak mocný ochranný systém organismu, který se vyrovná s virovou či bakteriální infekcí, udržuje bariéru mezi infekčním obsahem trávící trubice a sterilitou tkání a odhájí transplantované orgány, není-li tlumen,

není dostatečně účinný vůči nádorům.

Stojí za to zopakovat, že základním úkolem imunity je ochrana před cizorodými mikroorganizmy a látkami z prostředí. Nádorové buňky však vznikají genetickou přeměnou normálních buněk organismu, jsou vnímány jako vlastní nebo antigenně velmi podobné. Je dokonce známo, že v prvních fázích vzniku nádoru nebo při jeho metastazování některé bílé krvinky svými růstovými faktory nádorovým buňkám dokonce pomáhají. Ani rozpadové produkty většího nádoru nemusejí být důvodem k imunitní reakci proti nádoru. Často imunitu spíše tlumí nebo vyčerpávají nároky na odklizení částí rozpadlých buněk.

Důvod imunitní odpovědi proti nádoru vzniká v organismu jen tehdy, pokud nádor produkuje nějaké nové nebo nezvyklé molekuly, které imunitní buňky rozpoznávají jako cizí. Hovoříme pak o *imunogenních nádorech*, avšak těch je jen mizivá menšina. Imunitní reakci dobře vyvolávají některé nádory vyvolané experimentálně na zvířatech chemickými látkami, nikoli však nádory spontánně vznikající ať již v lidském či zvířecím organismu. Z běžných lidských zhoubných nádorů patří k poněkud imunogenním spíše jen maligní melanom, vznikající na kůži nebo sliznicích ze zhoubně přeměněných melanocytů, tedy buněk produkujících pigment, které se vyvíjejí u embrya vycestováním z nervové tkáně a jsou tedy v kůži nebo ve sliznici také s jistým smyslu „cizorodé“.

### • Imunitní dohled

Nemáme dostatek informací, zda některé nádory v různých tkáních nejsou na samotném počátku svého vzniku imunitními buňkami rozpozná-

ny jako nenormální a cizí a jako takové již v této časné fázi likvidovány, aniž organismus nádorem vůbec onemocní a aniž se člověk stane pacientem. Tento „imunitní dohled“ je sice do značné míry předpokládán, je však obtížné až nemožné určit jeho skutečný dopad a účast v ochraně před nádory. Je třeba si uvědomit, že nádor o velikosti jednoho centimetru obsahuje již kolem jedné miliardy buněk, milimetrový nádor pak kolem milionu buněk. Vskutku časnými stadii onemocnění, která jsou možná imunitou odhalena a likvidována, tak míváme právě tyto situace mikroskopického rozsahu nádorového onemocnění, kdy ještě člověku ani nemůže činit žádné obtíže, takže se pokládá za zcela zdravého.

Nepochybně však nádor, který již potíže působí, je viditelný nebo zjistitelný běžnými vyšetřovacími metodami (*endoskopicky, ultrazvukem, rentgenovou diagnostikou, počítačovou tomografií, magnetickou resonancí*) případnému imunitnímu dohledu unikl. Říkáme, že je imunitou tolerován, čili není pokládán za cizí.

### • **Léčba nástroji imunity aneb imunoterapie**

Léčebné postupy podporující nebo využívající přirozené obranné mechanismy imunity k působení proti nádoru nazýváme *imunoterapií*. Imunoterapie je buď pasivní, když do organismu podáváme již hotové protilátky nebo aktivované bílé krvinky (*efektory imunity*), nebo aktivní, podáváme-li různě upravené antigenní produkty nádoru (*nádorové vakcíny*), abychom vzbudili protinádorovou reakci imunitního systému. Vakcíny připravené z neupravených nádorových

antigenů či usmrcených nádorových buněk však nejsou příliš účinné, neboť jak již bylo řečeno, nejsou pro imunitní systém dostatečně cizí. Byla proto hledána řada způsobů jak je organizmu od-cizit (*xenogenizovat*). Nádorové buňky byly infikovány viry, aby nesly na svém povrchu cizí antigeny, nebo metodami genového inženýrství byly geny nádorových buněk vnášeny do viru, aby se nádorový antigen objevil ve virovém obalu. V poslední době jsou uměle připravovány jen ty části nádorových antigenů, které bílé krvinky, konkrétně lymfocyty T, rozpoznávají jako cizí a jimiž jsou stimulovány k obranné reakci. Každý organizmus však reaguje poněkud odlišně a také každý nádor má poněkud jinou antigenní výbavu, proto je tak obtížné vyrobit univerzální protinádorovou vakcínu.

### • **Překážky účinné protinádorové imunoterapie**

Imunoterapie nádorů je stále ještě pokusnou metodou a zápasí hlavně se třemi okruhy problémů:

- *tolerance nádoru* je první příčinou relativní neúčinnosti aktivní imunoterapie, čili používání protinádorových vakcín,
- druhou překážkou je *heterogenita cílových antigenů*. To znamená, že buňky v nádoru jsou vybaveny různými antigeny, část jich sdílí, v jiných se zase zcela liší. Imunitní reakce proti jednomu antigenu tak postihne pouze část buněk, ostatní nepostížené se dále množí a mění celkovou antigenní strukturu nádoru ve prospěch buněk, jejichž antigeny nejsou rozpoznávány jako cizí. Pod vli-

vem imunoterapie tak může dojít dokonce ke *klonální selekci*, tedy výběrovému procesu, v němž přežívají nádorové buňky jiné povahy než zasáhla imunoterapie,

- třetím problémem je relativní *nedostatek* efektorů v nádoru. Pro zničení nádorové buňky bílou krvinkou, která ji rozpoznává jako cizí, je zapotřebí přímého kontaktu. Bílá krvinka se zásahem vyčerpává a i když zásah přežije a likviduje další nádorové buňky, nemůže tak činit stále. Také ona sama hyne. Znamená to, že na miliardy nádorových buněk je zapotřebí obrovské množství bílých krvinek, a to takových, které jsou vybaveny možností nádorovou buňku zabít (*cytotoxické lymfocyty*), navíc pak přítomné přímo v nádorové tkáni, kam vycestují z krevního oběhu. Zajistit takovou cílenou koncentraci imunitních buněk v nádoru, mnohdy špatně prokrveném a šířícím se i na různě obtížně dostupná místa v organismu, je nesmírně složité, ať již pro přirozenou imunitní obranyschopnost organismu vůči nádoru, tak pro přípravu účinné léčebné metody využívající imunity.

Uvedené tři důvody je nutno mít na paměti, kdykoli jsou nabízeny „zaručeně účinné“ preparáty pro podporu imunity, vytvářející dojem, že imunitu lze regulovat k protinádorové účinnosti nějakou tabletkou nebo výtažkem z čehosi. Vždy jde pouze o částečné účinky, které obvykle nepřekonávají žádnou ze tří uvedených překážek.

Lze očekávat, že nakonec se aktivní imunoterapii podaří přece jen nasměrovat tak, aby v boji se zhoubnými nádory pomáhala. Nejvíce se očekává

od protinádorových vakcín, které však spíše nabudí imunitní buňky pro reakci proti časným fázím nádorů a ochrání organismus před jejich vznikem. Stěží pomohou léčit nádory pokročilé, imunitou tolerované, s vysoce heterogenní skladbou svých antigenů a obtížným průnikem tak vysokého počtu bílých krvinek do nádoru.

### • **Současná imunoterapie**

Pasivní imunoterapie však v praxi již zčásti úspěšně funguje. Jde o podávání některých uměle připravených monoklonálních protilátek cílených proti určitým antigenům, na které se naváží a přilákají k nádorové buňce bílé krvinky (*makrofágy*) nebo prostě vazbou znemožní funkci receptoru, který je pro život nádorové buňky nutný. Sem patří používání monoklonální protilátky *trastuzumab* u rakoviny prsu, *rituximab* u nádorů z lymfatické tkáně (*lymfomů*), *edrekolomab* u rakoviny tlustého střeva a dalších. Vždy však jde o léčbu, která musí být podpořena ještě další standardní terapií cytostatiky nebo zářením.

Ve stadiu výzkumu je používání protilátek jako nosičů, které dopraví radioaktivní izotop nebo toxickou látku přímo k nádorovým buňkám, aby na ně působily, přičemž normální buňky zůstávají ušetřeny. Jakkoli se zdá takový postup logický a lákavý, je zatím spojen s celou řadou potíží a nepřináší zatím požadované praktické výsledky.

Do oblasti imunoterapie patří také podávání biopreparátů, které tlumí růst nádorových buněk a pravděpodobně také podporují některé přirozené imunitní mechanismy. U maligního melanomu se ukázal účinným interferon alfa podávaný samostatně. U melanomu nebo nádorů ledvin je



interferon alfa podáván také společně s cytostatiky a interleukinem 2, což je jeden z cytokinů podporujících množení imunitních buněk.

### • Útlum imunity protinádorovou léčbou

Současná chemoterapie cytostatiky nebo léčba zářením postihuje především dělicí se buňky, ať již nádorové či nenádorové. K neustálému dělení buněk dochází především v kostní dřeni, která neustále obnovuje zásobu zanikajících bílých i červených krvinek. Znamená to, že chemoterapie i záření mohou dočasně imunitu oslabit. Je to cena za protinádorový účinek. Oslabují však imunitu proti bakteriím či virům. Oslabení protinádorového účinku imunity je u pokročilých nádorů nepodstatné, neboť již bylo vysvětleno, že na přirozenou protinádorovou imunitu u rozvinutého nádorového onemocnění již spoléhat nelze. Toto oslabení protiinfekční imunity chemoterapií nebo zářením je přechodné, protože kostní dřeň záhy po ukončení léčebného cyklu regeneruje a bílé krvinky se znovu v potřebné míře vytvoří.

Svízelnější je situace tam, kde je pro zvládnutí nádorového onemocnění zapotřebí velmi vysokých dávek cytostatik nebo celotělového ozáření a kde kostní dřeň nestačí v dostatečně krátké době nové bílé krvinky vytvořit. Jde o postup známý jako transplantace kostní dřeneš neboli transplantace kmenových buněk, které jsou dodány v infuzi, v kostní dřeni se usadí a přeberou regenerační funkci léčbou vyhubených kmenových buněk. Tento postup se používá především u zhoubných onemocnění z krvetvorných buněk (*leukemií a lymfomů*), patří k nejmodernějším a pomohl zachránit už tisíce nemocných od chorob dříve ne-

vyléčitelných. Po dobu této léčby až do plné funkce transplantované kostní dřeně jsou nemocní velmi ohroženi infekcí, jsou proto léčeni za přísných sterilních podmínek a jsou jim podávána účinná antibiotika, aby toto rizikové období přestáli.

Po vyšších dávkách chemoterapie je každý nemocný ohrožen útlumem činnosti bílých krvinek s horečkami (*febrilní neutropenie*) a infekcí. Rychlejší novotvorbu bílých krvinek však již umíme podpořit růstovými faktory, což jsou účinné, i když dosti nákladné biopreparáty, které se již staly běžnou podpůrnou součástí protinádorové cytostatické léčby. Stojí za to zopakovat, že odmítání standardní léčby chemoterapií nebo záření s poukazem na to, že tlumí imunitu, je nemoudré a může být pro nemocného osudným. Útlum imunity je totiž přechodný, týká se protiinfekční imunity, útlum umí současná medicína zkrátit růstovými faktory, infekci bránit antibiotiky a dopad na imunitu proti nádoru je v praxi zcela zanedbatelný, protože u pokročilého nádorového onemocnění se na imunitu prostě spoléhat nemůžeme.

### • **Co to v souhrnu znamená pro onkologicky nemocné**

Imunitě lze věřit, pokud jde o infekce, avšak i při nich může selhávat, a proto je léčba vážnějších infekcí antibiotiky obvykle nutná. Na druhé straně nám imunita může připravit také řadu obtíží v případě alergických reakcí nebo autoimunitních chorob. Současná medicína však umí tyto reakce tlumit.

Imunita vůči nádoru spolehlivá není, protože nádor není vnímán jako tkáň tělu cizí. Některých

imunitních mechanismů lze ovšem v protinádorové léčbě využít, ať již jde o biopreparáty nebo protilátky v současnosti nebo nádorové vakcíny v blízké budoucnosti. Nejde však o léky univerzální a již jsou či budou používány v rámci kombinované léčby spolu s operačními výkony, léčbou zářením či chemoterapií.

„Zázračné preparáty“ podporující imunitu proti nádorů neexistují a jsou-li za ně některé vydávány, pak jejich největší účinnost spočívá především ve vytahování peněz z kapes nemocných. V lepším případě jsou jen produktem nízké kritičnosti a neinformovanosti o složité problematice imunologie.

Imunita je tu s námi stále, chrání nás před mnohým, funguje-li v rovnováze všech svých složek. Ve velmi časných (*předklinických*) stadiích nás možná před některými nádory i chrání, pokročilých nádorů nás však nezbatí. Není všemocná a nádor obvykle nevnímá jako tkáň cizí.

Rovnováhu všech složek imunity nesporně nejlépe podpoří vše, co je obecně pokládáno za zdravý životní styl, počínaje vhodnou a vyváženou stravou s dostatkem vitaminů, přes dostatek pohybu, pozitivně laděnou mysl, správné hygienické návyky až po odmítání kouření, přemíry alkoholu a jiných škodlivých intoxikací. Dodržování všeho uvedeného, a dvojnásob pak v době protinádorové léčby, je tím nejlepším, co můžeme sami pro vyvážené fungování imunitních mechanismů v našem organismu podniknout.

# Slovníček základních pojmů

Antigenní látka: látka schopná vyvolávat v organismu imunitní - obrannou - odpověď.

CT (computerová tomografie): výpočetní tomografie - zobrazovací metoda využívající rentgenové záření, snímané několika detektory a zpracované počítačem.

Endoskopie: vyšetřování tělních dutin pomocí optického přístroje - endoskopu.

Heterogenita: různorodost, nestejnorodost.

Chemoterapie: léčba pomocí protinádorových léků.

Imunita: odolnost organismu vůči cizorodým látkám.

Imunogenní nádor: nádor produkující nové nebo nezvyklé molekuly, díky kterým jej imunitní buňky rozpoznávají jako cizí a likvidují jej.

Imunoterapie: léčebné postupy, podporující nebo využívající přirozené obranné mechanismy organismu k působení proti nádoru.

Lymfa: téměř bezbarvá tekutina, která koluje v systému lymfatických cév, podílí se na procesech obranyschopnosti organismu a odvádí zplodiny látkové výměny a škodlivé látky do krve k vyloučení z or-

ganizmu.

Lymfatické uzliny: malé uzlíky naplněné bílými krvinkami ve tvaru fazole, které jsou rozmístěny v průběhu lymfatických cév a slouží k přechovávání buněk imunitního systému. Zachycují bakterie nebo nádorové buňky. Nazýváme je také lymfatické žlázy.

Lymfatický systém: tkáňe a orgány zahrnující kostní dřev, slezinu, brzlík a lymfatické uzliny, které vytváří a přechovávají buňky, které se podílejí na procesech obranyschopnosti organismu.

Maligní melanom: zhoubný nádor vznikající na kůži nebo sliznici z pigmentovaných buněk.

Melanocyty: buňky produkující tmavý pigment, melanin.

Metastáza: ložisko zhoubného nádoru, které vzniká šířením nádorových buněk, krevním oběhem nebo lymfatickou cestou.

MR: magnetická rezonance - metoda umožňující velmi dobré rozlišení chorobných procesů v různých orgánech, které lze zobrazit v podobě anatomického řezu jejich určitou částí, využívá energie snímané na základě změn orientace atomů tkání v magnetickém poli.