

Interakce CD28/(CD80/CD86) a CTLA-4/(CD80/CD86) jsou výzvou (pre)klinického výzkumu a krátce již i klinické praxe (CD80/CD86 dále v textu označovány sumárně B7). Pomocí nich probíhá komunikace mezi T-lymfocyty [CD28 a CTLA-4] a antigen prezentujícími buňkami (APC) [B7], mezi které patří makrofágy, dendritické buňky a B-lymfocyty.

Komunikace může vést k inhibování anebo k aktivování imunitního systému.

Inhibovaný imunitní systém je žádoucí u symptomů autoimunitních onemocnění, v transplantologii k přijetí štěpu, resp. k potlačení rejekční reakce. S poklesem obranyschopnosti těla se ale ke slovu mohou dostat doutnající infekce, oportunní patogeny,...

Aktivovaný imunitní systém může být plusem u maligních onemocnění, nutno však počítat s exacerbací/zhoršením autoimunitních projevů.

Ad1, imunosuprese

Přežívání štěpu u transplantace solidních tumorů je možné prodloužit podáváním udržovací imunosupresivní léčby, mezi jinými i podáváním belataceptu. [V praxi se hledají cesty, jak obejít nefrotoxicitu kalcineurinových inhibitorů (CNI). Biologická léčba se dostává i zde do centra zájmu (pro zajímavost i off-label rituximab – chronická glomerulonefritida u CNI dependetních pacientů)].

Belatacept není ještě registrován, je však v klinickém hodnocení. Nicméně je hodně podobný - strukturou, mechanismem účinku,...- registrovanému léčivu k terapii revmatoidní artritidy - abataceptu. Belatacept je také označován jako abatacept druhé generace. Léčiva se liší ve svém peptidovém řetězci jenom ve dvou aminokyselinách. Obě se vážou na B7 molekuly, belatacept má vyšší afinitu k CD86 než k CD80. CD86 exprese přispívá k aktivaci B-lymfocytů, CD80 vice versa. Aktivace T-lymfocytů je zprostředkovávaná spíše spojením CD28/CD86 než spojením CD28/CD80. Léčiva jsou „kopii“ CTLA-4 receptoru. Inhibují ko-aktivační signál CD28/B7 a ve finále způsobují imunosupresi. Vazbou na B7 molekuly abatacept/belatacept tyto

zneaktivní i pro interakci s přirozeným CTLA-4 receptorem, čímž by nedocházelo k down-regulaci imunitní odpovědi. Nicméně, není-li imunitní odpověď aktivována (blok ko-aktivačního spojení CD28/B7), nemůže být ta samá chybějící imunitní odpověď zesílena (blok down-regulace CTLA-4/B7). Neaktivované T-lymfocyty neexprimují CTLA-4 receptor, kterého afinita k B7 molekulám je 10-100-násobně vyšší než je afinita CD28 k těm samým molekulám (mimo jiné i vysvětlení proč jsou abatacept/belatacept „CTLA-4 – like“ a ne „CD28-like“). Tělo funguje na principu akce a reakce – aktivace vyvolá snahu o inhibici, bez akce není reakce.

Ad2, imunoaktivace

Pohled z jiné strany ukáže stezku vedoucí k aktivování imunitního systému blokováním zmíněné down-regulační dráhy CTLA-4/B7 mezi aktivovanými T-lymfocyty a APC. Ipilimumab a tremelimumab - plně humánní monoklonální protilátky, blokující CTLA-4 – se objevily v zorném poli. Blok CTLA-4 receptoru navodí aktivaci imunitního systému. Paliativní léčba melanomu se stala prvním cílem těchto protilátek. Z antimelanomového pelotonu však v roce 2008 odpadl tremelimumab a ani osud ipilimumabu nebyl dosud uspokojivě vyložen.

Přiložený obrázek pomůže lépe pochopit nastolené kalorické téma, zejména místa, způsoby a chronologii popisované imunomodulace.

