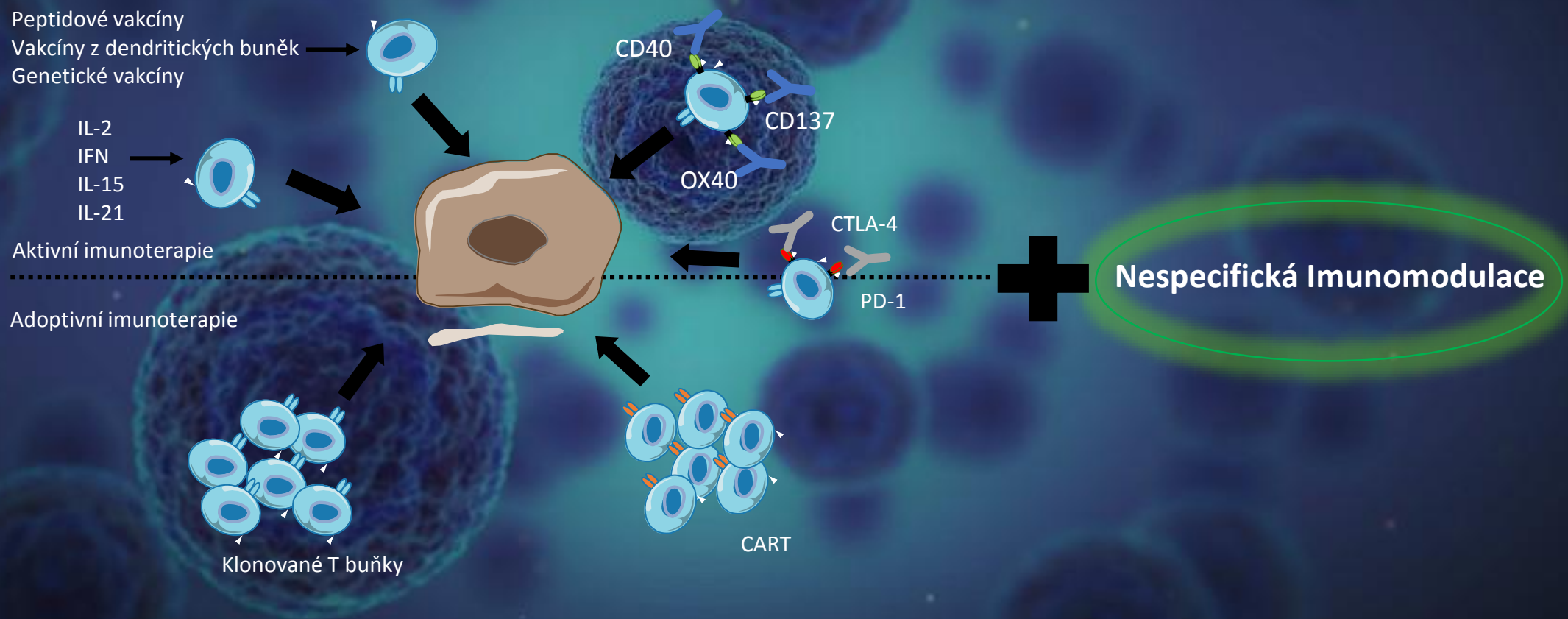


Možnosti imunomodulace u onkologických pacientů

J ŠPAČEK

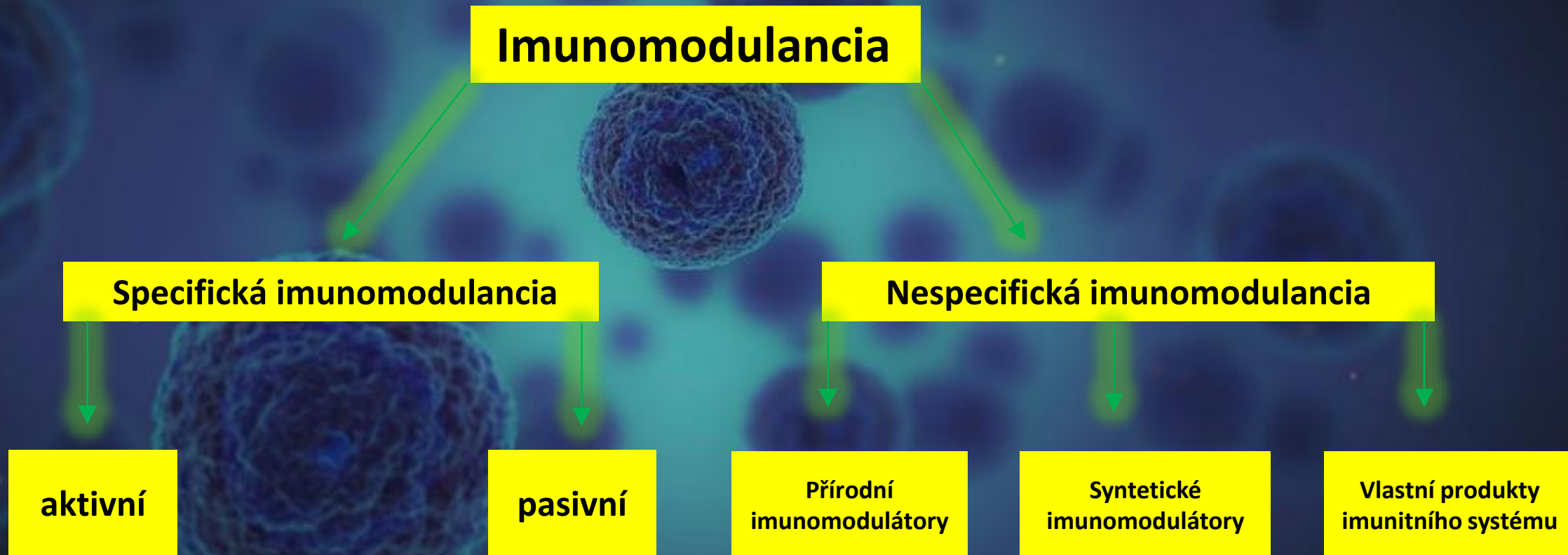
ONKOLOGICKÁ KLINIKA 1. LF A VFN

Možnosti imunomodulace u onkologických pacientů



- Imunomodulační léčbou je i antibakteriální a antivirová léčba, ale také veškerá léčba antialergická (antihistaminová i desenzibilizační) a přirozeně i protinádorová imunoterapie

Možnosti imunomodulace



Terapeutické možnosti (Mechanismy)

Jakmile jsou PD1 nebo CTLA4 receptory zablokovány, mnoho dalších léčebných postupů může zvýšit jejich účinnost, včetně :

- **Blokádou dalších imunoinhibičních drah (TIM3, LAG3)**
- **Cytokinové terapie** (stimulace aktivačními cestami, jako jsou např: členové superrodiny receptoru TNF alpha)
- Některými typy **chemoterapie (uvolnění antigenů)**
- **Radioterapií (zvýšení imunogenicity nádoru)**
- **Cílenou terapií (blokáda angiogeneze)**
- **Augmentací aktivity přirozených zabíječských buněk (Isoprinosin) či T lymfocytů (Transfer faktory)**
- **T buněčnou terapií (využitím chimérických antigenních receptorů)**
- navozením specifické imunity proti konkrétnímu antigenu (**vakcíny**).

Přehled přípravků s deklarovanou imunomodulační účinností

- **Látky mikrobiálního původu:** bakteriální lyzáty, individuálně připravované autovakcíny, prebiotika a probiotika
- **Látky izolované z hub:** glukany
- **Dialyzované extrakty leukocytů:** vepřových, lidských
- **Biologické polypeptidy:** imunoglobuliny, nukleotidy, růstové faktory, cytokiny, interferony, monoklonální protilátky
- **Syntetické látky:** methisoprinol (Isoprinosine)
- **Enzymy:** bromelain, papain, chypsin, chymotrypsin, pankreatin
- **Antibiotika:** makrolidy
- **Imunosupresiva**

Proč u onkologických pacientů ??

- Anti-PD1 a anti-PD-L1 terapie je cílena na antigen specifické T lymfocyty. Předpokladem úspěšné terapie checkpoint inhibitory jsou tedy **funkční antigen prezentující buňky a dostatek zralých a funkčních T lymfocyty**.
- U onkologických pacientů vzhledem k chronické stimulaci imunitního systému nádorem většina funkcí imunitního systému selhává. **Za negativní prediktivní a prognostické biomarkery považujeme sníženou zejména buněčnou protinádorová imunitu.**
- Dle nejnovějších poznatků a klinických studií vede podávání ATB terapie k snížení efektivity moderní imunoterapie checkpoint inhibitory (ZITVOGEL, L. et al., 2018).
- Proto je dobrý stav imunitního systému onkologického pacienta před zahájením a během imunoterapie dobrým předpokladem dobré obranyschopnosti a **nižší incidence infekčních onemocnění, a tedy i nutnosti podávání ATB terapie**

Bakteriální imunomodulátory

- Patrně nejčastěji užívanými imunomodulátory (u poruch slizniční imunity)
- Purifikované extrakty patogenních grampozitivních i gramnegativních bakterií, nejčastěji se podílejících na infekcích horních a dolních dýchacích cest nebo močových cest (*Escherichia coli*)- (GS Immunostim, Luivac, Biostim, Broncho/Uro- Vaxom)
- **Možné riziko představuje stimulace autoimunitních dějů s nebezpečím aktivace autoagrese, ať již systémové nebo orgánově specifické** (nejčastěji autoimunitní tyreoiditida)

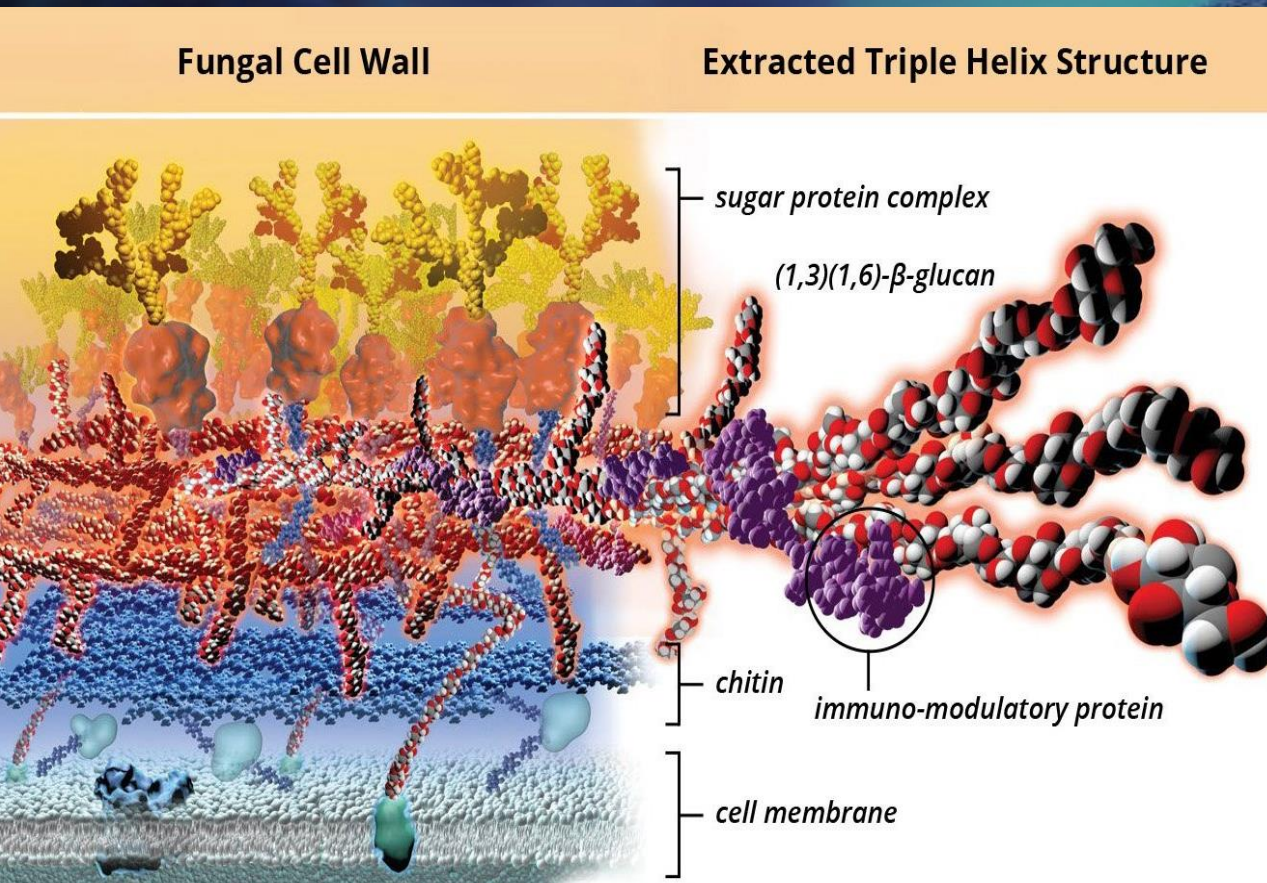
Syntetické imunomodulátory

- Methisoprinol čili inosin pranobex (**Isoprinosine**) vedle imunomodulačního efektu vykazuje i nepřímé působení protivirové.
- Stimuluje proliferaci a **zvyšuje aktivitu T lymfocytů** a NK buněk
- Zvyšuje i produkci proinflamatorních cytokinů. *In vitro* bylo již zjištěno, že kostimuluje produkci interleukinu 2 (IL-2), která může právě vysvětlovat zvýšenou proliferaci lymfocytů.

Transfer faktory

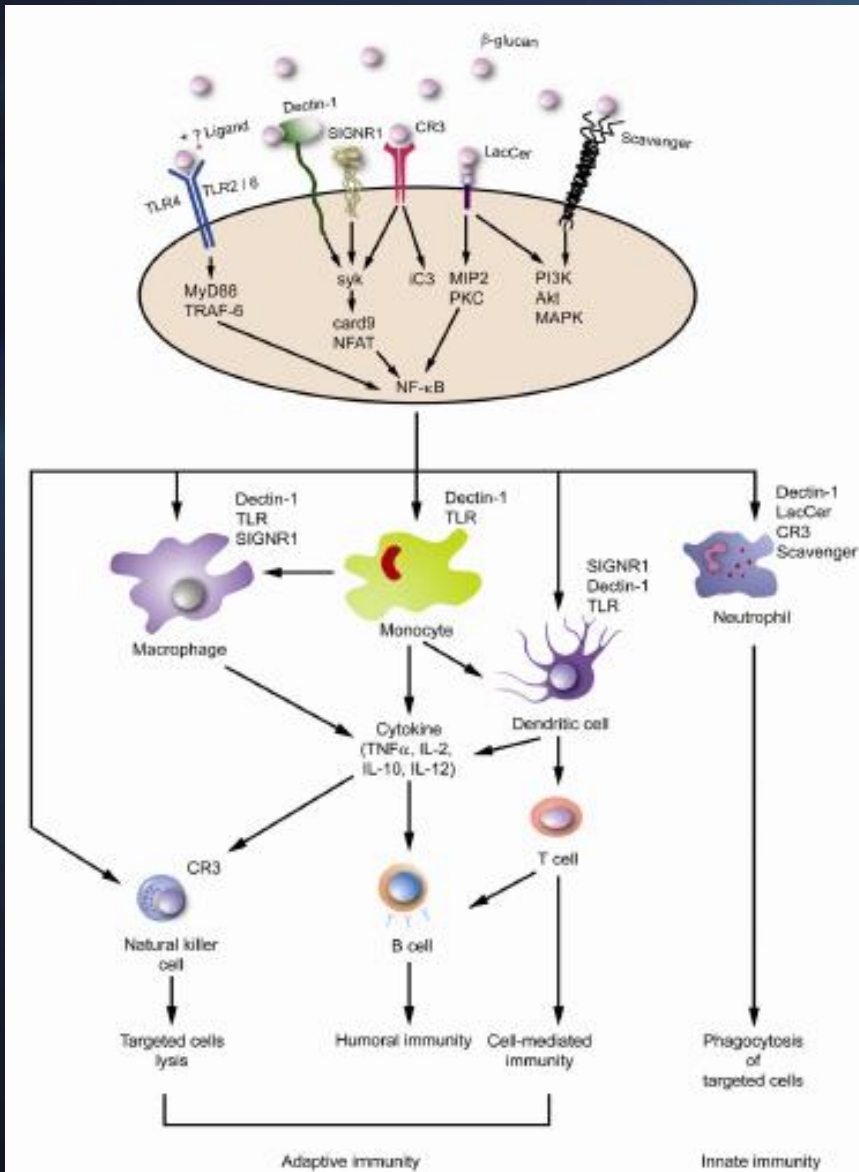
- Transfer faktory jsou dialyzované extrakty z destruovaných lidských (**Immodin**) nebo vepřových (**Imunor**) leukocytů - další léčebná možnost u nemocných s těžšími imunodeficity.
- V klinické praxi se nejvíce uplatňují u nemocných s chronickými a recidivujícími infekcemi, s **těžce probíhajícími herpetickými infekcemi** nebo **urputnými, rekurujícími mykózami**. – v onkologii potom vhodné při léčbě cytostatiky a při RT.
- Opatrnosti je třeba při indikaci TF u **lymfo- a myeloproliferativních onemocnění**.
- Opatrnosti je třeba u **paraneoplastických autoimunitních onemocnění**, např. některých dermatomyositid.
- Avšak je nutno si uvědomit, že stimulací protinádorové imunity indukujeme autoimunitní reakci proti nádorově transformovaným vlastním buňkám pacienta.

β -glukany



- Biologicky aktivní polysacharidy (BAP: β -glukan, chitin, manan) - jedny z nejvíce studovaných přírodních imunomodulátorů.
- Mechanismus účinku BAP je zprostředkován prostřednictvím receptorů (Dektin-1, TLR-2, 4, 6 a CR3) na povrchu imunitních buněk, které jsou schopny rozpoznat molekulární vzorce spojené s patogenem (PAMP).
- Nejdůležitější receptor - Dectin-1, exprimován zejména na buňkách nespecifické imunity (makrofágy, neutrofily a dendritické buňky).

β-glukany



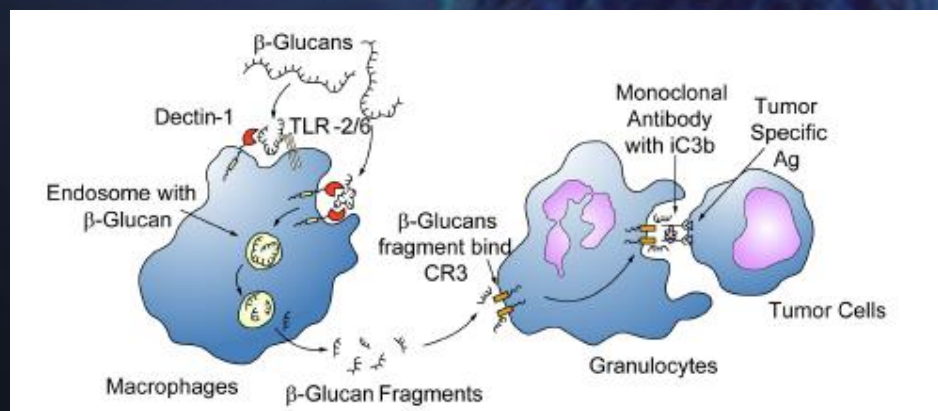
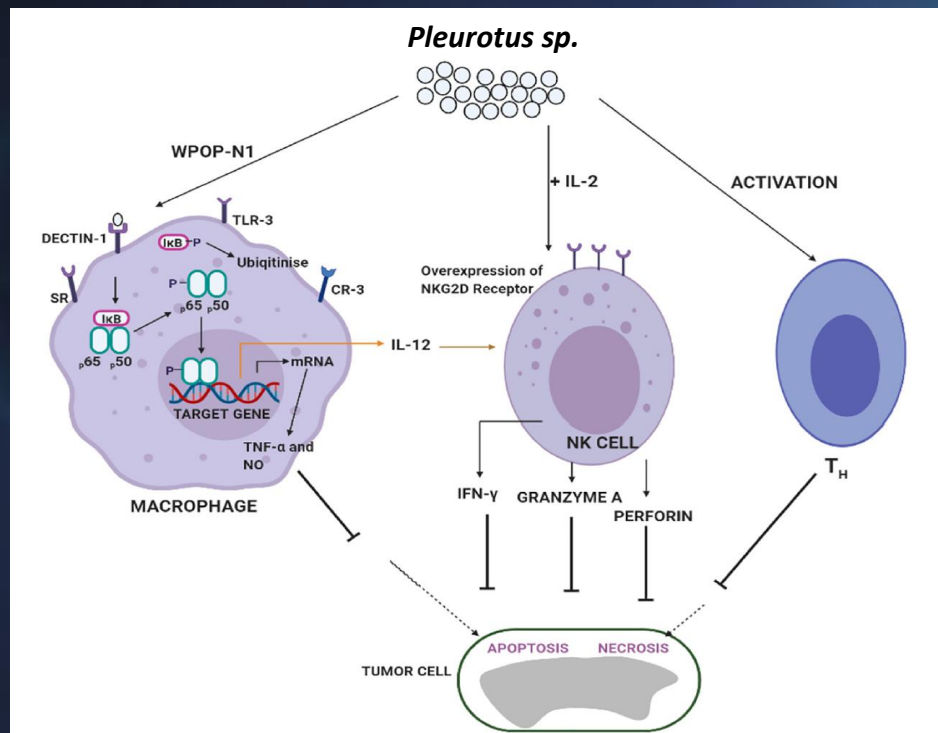
β-glukan po vazbě na receptory:

→ aktivace vrozených složek imunitního systému (NK buňky, neutrofilů, monocytů, makrofágy a dendritické buňky)

→ fagocytóza patogenů, produkce volných radikálů (oxidační burst), produkce cytokinů, prezentace antigenu lymfocytům

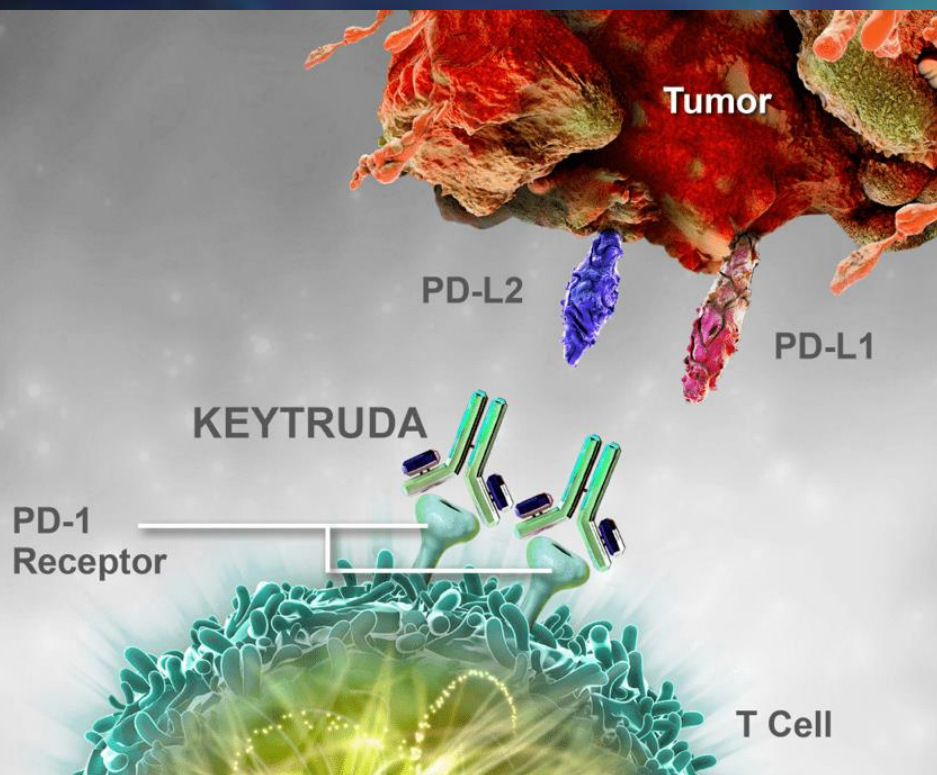
→ proinflamatorní cytokiny (TNF-α, IL-2, IL-12) aktivují adaptivní imunitu prostřednictvím proliferace B lymfocytů → produkce specifických protilátek a stimulace diferenciaci T lymfocytů na Th1 a Th2 (vliv na buněčnou i humorální imunitu)

β -glukany



- Aktivace makrofágů → následná aktivace NK a LAK buněk
- TNF- α přímo způsobuje nekrózu nádoru
- Beta-1,3-glukan jako silné adjuvans pro terapii mAb → aktivace mechanismů u granulocytů a tkáňových makrofágů (přes Dectin-1 a CR3), které samotná terapie mAb neaktivuje
- Perorální podání beta-1,3-glukanu → zvýšení eliminace nádorových buněk granulocyty
- v experimentech potvrzena: inhibici proliferace nádorových buněk a následná indukce apoptózy

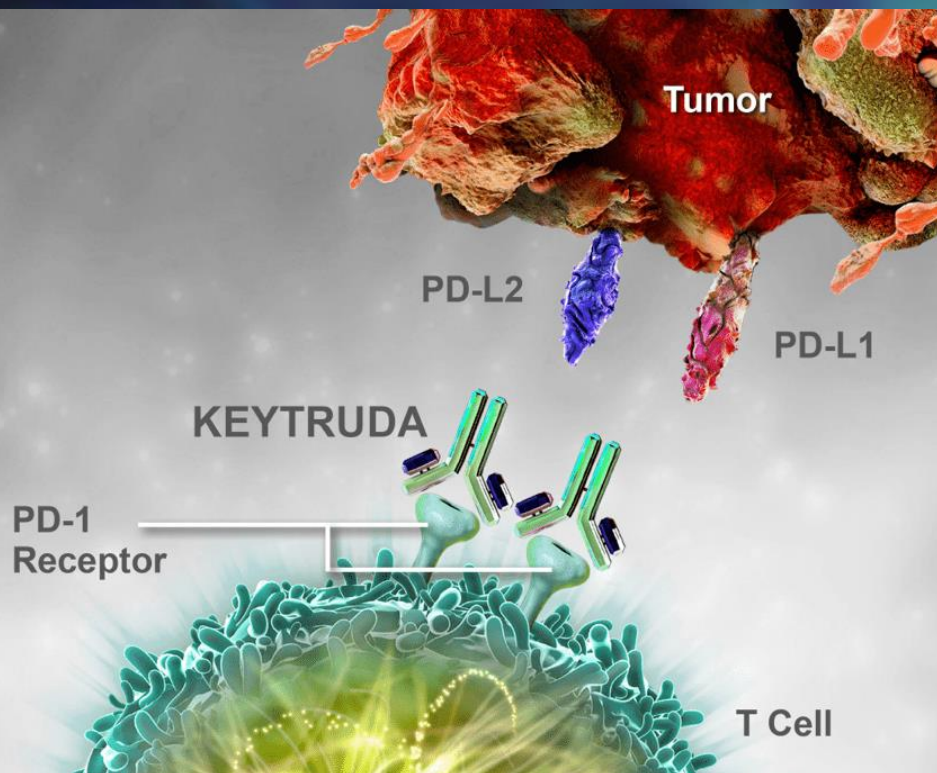
Potenciacie imunoterapie checkpoint inhibitory



- Příklad PGG β -glukanu byl hodnocen ve spojení s pembrolizumabem v různých studiích fáze II u pacientů s nádorovým onemocněním.
- Odůvodnění kombinace s ICI je založeno na hypotéze, že glukany mohou stimulovat aktivační dráhy imunitního systému komplementární k cestám spouštěným monoterapií mAb a stimulací buněčné imunity.
- V roce 2017 byla studie fáze II zaměřena na prozkoumání přínosu této kombinace u karcinomů hlavy a krku, které selhaly nebo prodělaly stabilní onemocnění během monoterapie pembrolizumabem. Bohužel byla studie ukončena pro neúspěšný nábor pacientů.

Potenciacie imunoterapie checkpoint inhibitory

- Povzbudivé výsledky demonstujú výsledky studie IMPRIME 1
- Jde o otevřenou multicentrickou studii fáze II zahrnující pacientky s mTNBC.
- V sledované kohortě bylo zařazeno 44 pacientek předléčených pro mTNBC, které dostávaly Imprime (4 mg/kg i.v. den 1, 8, 15 každého 3týdenního cyklu) plus pembrolizumab 200 mg v den 1 každého cyklu



Uhlik M, Bose N, Cox J, Mattson P, Gargano M, O'Day S, et al. Response and clinical benefit assessment of the combination of the dectin-1 agonist imprime PGG and anti-PD-1 pembrolizumab in chemotherapy-resistant metastatic triple negative breast cancer (TNBC) (abstract). *Cancer Res.* 2020;80 Suppl 4:PD1-02.

Chan A, Bose N, Ottoson N, Qiu X, Harrison B, Walsh R. Clinical benefit potentially evident with immunopharmacodynamic responses in prior-checkpoint failed metastatic melanoma patients treated with imprime PGG and pembrolizumab (abstract). *JITC.* 2020;8:P862. [\[DOI\]](#)

Winer E, Dang T, Karantza V, Su SC. KEYNOTE-119: a randomized phase III study of single-agent pembrolizumab (MK-3475) vs. single-agent chemotherapy per physician's choice for metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *J Clin Oncol.* 2016;34:TPS1102. [\[DOI\]](#)

Imprime 1: Klinická studie fáze II kombinující i.v. betaglukan s pembrolizumabem u pacientek s mTNBC

Design studie

Jednoramenná studie ověřující efektivitu PGG v kombinaci s pembrolizumabem u mTNBC

Vstupní kritéria:

- TNBC (méně než 1% ER/PR)
- Bez předchozí imunoterapie
- Předléčení min. jednou linií chemoterapie

Léčebný plán:

Imprime PGG (i.v. 4mg/kg, weekly plus pembrolizumab (i.v. 200 mg q3W)

Klinické endpointy

- Primární: ORR
- Sekundární: bezpečnost, OS, DCR, PFS
- Další: aktivace vrozené a adaptivní imunitní odpovědi v nádorovém mikroprostředí a periferní krvi

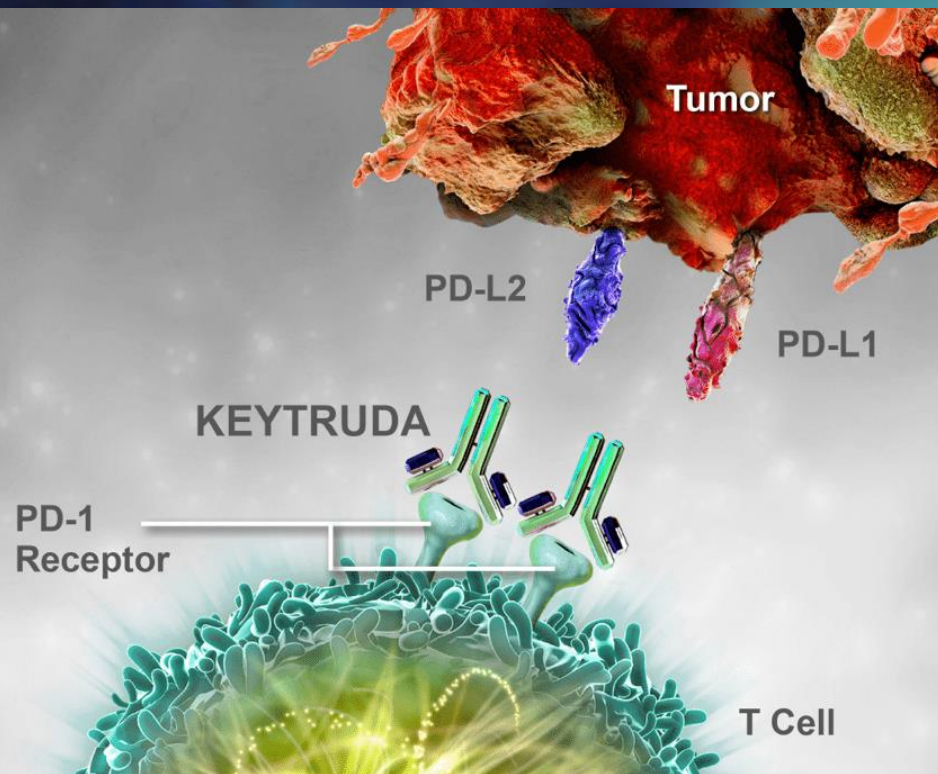
Imprime 1: Klinická studie fáze II kombinující i.v. betaglukan s pembrolizumabem u pacientek s mTNBC – klinický benefit

	IMPRIME 1 % (N=44#)	Keytruda Monotherapy^a % (N=170)
ORR	15.9 (CI 7.9–29.4)	5.3 (CI 2.7-9.9)
SD	38.6 (CI 25.7-53.4)	20.0 (CI 14.0-26.0)
PD	40.9 (CI 27.7-55.6)	60.6 (CI 53.3-68.0)
DCR - CR+PR+SD ≥ 24 weeks	25.0 (CI 14.6-39.4)	7.6 (CI 4.4-12.7)
mPFS (mos)	2.7 (CI 1.35-4.04)	2.0 (CI 1.9-2.0)
Overall Survival (mos)	16.4* (CI 11.1-19.2)	9.0 (CI 7.6-11.2)

^aKeynote-086 Adams et al., Ann Oncol 2019

Potenciace imunoterapie checkpoint inhibitory

- Proběhla (studie fáze Ib-II, LUN15-017) zahrnující pacienty s mNSCLC, kteří dostávali kombinaci pembrolizumabu a Imprime PGG ve druhé linii léčby. Studie fáze II neprokázala, že by přidání glukanu k ICI zlepšilo OS bez či PFS.
- Další randomizována klinická studie (fáze Ib-II) Morpheus zařadila do jednoho z ramen v porovnání s kontrolním ramenem standardní péče preparát atezolizumab v kombinaci s Imprime PGG. Jedná se o pacienty s mCRC. Všichni pacienti zahrnutí do studie jsou BRAF divokého typu nebo bez mikrosatelitní nestability, v progresi onemocnění během nebo po 2 (ale ne více) liniích léčby mCRC, dříve neléčení ICI.



A phase Ib/II study of anti-PD-1 antibody pembrolizumab and imprime PGG for patients with metastatic non-small cell lung cancer after progression on first-line therapy: big ten cancer research consortium BTCRC-LUN15-017. [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); c2016 [updated 2021 Jan 27; cited 2020 Apr 20]. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03003468. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03003468>

A phase Ib/II, open-label, multicenter, randomized umbrella study evaluating the efficacy and safety of multiple immunotherapy-based treatment combinations in patients with metastatic colorectal cancer (morpheus-CRC). [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); c2018 [updated 2021 Jan 27; cited 2020 Apr 20]. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03555149. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03555149>

Imunomodulace β -glukanem z *Pleurotus ostreatus* u pacientek s hormonálně dependentním karcinomem prsu

Cíl: Zhodnotit imunomodulační efekt 15-měsíční adjuvanční terapie pleuranem (β -glukan z *Pleurotus ostreatus*, NEOMUN®) na imunitní profil pacientek s hormonálně dependentním karcinomem prsu.

Pacienti: 195 pacientek (klinické stadium I–II) v klinické a zobrazovací remisi

Aktivní skupina: 49 pacientek (průměrný věk 52 let) → pleuran (NEOMUN®) - 3měsíční sekvenční schéma + standardní onkologická léčba

Kontrolní skupina: 146 pacientek (průměrný věk 53 let) → standardní onkologická léčba

Sledované parametry:

- protinádorová buňková imunita: CD19+, CD3+, CD4+, CD8+ T lymfocyty, NK buňky
- biochemické a hematologické parametry
- nemocnost (respirační, urologické, gynekologické infekce, opary)
- bezpečnost

Imunomodulace β -glukanem z *Pleurotus ostreatus* u pacientek s hormonálně dependentním karcinomem prsu

Výsledky: V skupině užívající pleuran byl pozorován signifikantní nárůst v absolutním počtu CD3+, CD19+, CD4+ a CD8+ T lymfocytů v porovnání s kontrolní skupinou.

Podpora protinádorové imunity

- imunologická rehabilitace buněčné protinádorové imunity
- lepší kvalita pacientek s karcinomem prsu v remisi

↓ výskyt infekcí → pokles rizika infekčních komplikací

Potvrzení bezpečnosti přípravku NEOMUN[®]

→ ∅ nežádoucích účinků

Závěr

- Pouze bezpečná a efektivní nespecifická imunomodulace u onkologických pacientů se dá považovat za vhodnou
- laboratorní imunologické vyšetření dále precizuje případnou imunomodulaci u onkologických pacientů
- Je zapotřebí více klinických studií fáze III k potvrzení příznivého efektu konkomitantního podávání imunostimulancií při imunoterapii checkpoint inhibitory
- Tyto studie provádět pak ideálně multidisciplinárním složením ve spolupráci s klinickými imunology a akademií věd (mikrobiologický ústav AV ČR)

Děkuji za pozornost!

The background of the slide features a microscopic or cellular theme. It consists of numerous spherical structures, some of which are rendered in sharp focus, showing a textured, almost crystalline surface. These spheres are set against a gradient background that transitions from a deep, dark blue on the left to a lighter, teal-green on the right. The overall effect is that of a scientific or biological presentation.