

SOUHRN

Interleukin 2 (IL-2) se využívá jak v nádorové terapii, tak v mnoha dalších odvětvích včetně terapie chronických virových onemocnění či jako adjuvans ve vakcínách. Nicméně léčba pomocí IL-2 je limitována vážnými vedlejšími účinky spojenými s nezbytným vysoko dávkovaným léčivem.

Nedávná studie popsala situaci, kde určité anti-IL-2 monoklonální protilátky (mAb) místo blokování funkce IL-2 jeho biologickou aktivitu potencovaly. Výsledkem vazby IL-2 a anti-IL-2 mAb je pak vznik superagonistických imunokomplexů s mnohem vyšší a selektivnější biologickou aktivitou v porovnání s volným IL-2 *in vivo*. Toto zjištění by mohlo v konečném důsledku vést ke zlepšení IL-2 terapií překonáním problémů spojených s jeho podáváním.

Prokázali jsme, že imunokomplexy složené z IL-2 a anti-IL-2 mAb S4B6 (IL-2/S4B6) převážně stimulují buňky exprimující CD122 a CD132 (dimerní IL-2 receptor), i.e. NK a paměťové CD8⁺ T lymfocyty, stejně jako T_{reg}, $\gamma\delta$ T a NKT buňky. IL-2/S4B6 jsou schopné indukovat expanzi aktivovaných naivních CD8⁺ T buněk a následný vznik funkční paměťovým buňkám podobné CD8⁺ T buněčné populace. Navíc mají jasný terapeutický potenciál jak samy o sobě, tak v kombinaci s novým typem cytostatik na bázi poly(*N*-(2-hydroxypropyl) metacrylamidu) (HPMA), což jsme ukázali na nádorovém modelu BCL1 leukémie a B16F10 melanomu. Profylaktické podání IL-2/S4B6 vedlo k přežití jedné třetiny (BCL1) nebo až dvou třetin (B16F10) pokusných myší inokulovaných nádorovými buňkami v závislosti na dávkování IL-2/S4B6. Aplikace HPMA konjugátů s navázaným doxorubicinem následovaná opakovaným podáním IL-2/S4B6 prodloužila dobu přežívání či úplně vyléčila dokonce i myši s nádory ve velmi pozdních stádiích.

Druhý typ imunokomplexů, jímž jsme se ve svých výzkumech zabývali, se skládá z IL-2 a anti-IL-2 mAb JES6.1 (IL-2/JES6.1). Je specifický pro buňky exprimující CD25 a stimuluje expanzi aktivovaných CD8⁺ T a T_{reg} buněk. Takto indukovaný nárůst počtu T_{reg} buněk urychluje progresi BCL1 leukémie *in vivo*.

Ve svých studiích jsme dále ukázali, že zvýšená biologická aktivita IL-2 imunokomplexů je pravděpodobně způsobena značně prodlouženou dobou setrvání komplexů v oběhu.

Naše výsledky by mohly přispět k lepšímu pochopení mechanismu působení IL-2 imunokomplexů a tím pomoci k přenesení jejich užití do klinické praxe.