

Abstrakt

In vivo biologická aktivita IL-2 a IL-7 je výrazně zvýšena, pokud je cytokin vázán v komplexu s anti-cytokin monoklonální protilátkou. V závislosti na konkrétním klonu protilátky je pak v případě IL-2 možné selektivně stimulovat různé populace imunokompetentních buněk. Imunokomplex složený z IL-2 a anti-IL-2 mAb S4B6 (IL-2/S4B6) expanduje hlavně CD122^{high} buňky, zatímco imunokomplex složený z IL-2 a anti-IL-2 mAb JES6-1 (IL-2/JES6-1) vysoce selektivně stimuluje pouze CD25^{high} buňky. Imunokomplex složený z IL-7 a anti-IL-7 mAb M25 má v porovnání s volným IL-7 výrazně vyšší stimulační aktivitu pro naivní i paměťové CD8⁺ T lymfocyty. CTLA-4 a PD-1 jsou inhibiční receptory, které regulují T buněčnou odpověď. Blokační protilátky proti takovým molekulám jsou jedním ze slibných imunoterapeutických přístupů v léčbě nádorů.

Studovali jsme možný synergický protinádorový efekt IL-2/S4B6 a blokačních protilátek proti CTLA-4 a PD-1. Prokázali jsme, že expanze aktivovaných CD8⁺ T lymfocytů mediovaná IL-2/S4B6 je dále potencována blokací CTLA-4 a PD-1 molekul. Poněkud překvapivě však tyto imunoterapeutické přístupy nevykazovaly synergické protinádorové působení v žádném z testovaných myších nádorových modelů.

Dále jsme prokázali, že IL-7/M25 navozuje v porovnání s volným IL-7 intenzivní proliferaci CD4⁺ a CD8⁺ T a B lymfocytů *in vivo*. IL-7/M25 navíc nestimuluje Treg buňky. Proto jsme se rozhodli otestovat, zda bude IL-7/M25 potencovat protinádorovou aktivitu blokačních protilátek proti CTLA-4 a PD-1. Kombinovaná léčba IL-7/M25 s α CTLA-4 a α PD-1 protilátkami však překvapivě vykazovala výrazně horší terapeutický efekt než samotná CTLA-4 a PD-1 blokace ve všech testovaných myších nádorových modelech. Tento paradoxní efekt IL-7/M25 není mediován produkcí TGF- β nebo IL-10.

Klíčová slova

IL-2, IL-7, IL-2/S4B6 imunokomplex, IL-2/JES6-1 imunokomplex, IL-7/M25 imunokomplex, α CTLA-4 and α PD-1 blokační protilátky, nádorová imunoterapie