

V následujícím textu se zaměříme zejména na problém perzistentní imunosuprese. Přesný patofyziologický popis chybí, avšak známé klíčové mechanismy jsou apoptóza imunitních buněk s následnou deplecí CD4+, CD8+ lymfocytů, expanze MDSC (myeloid derived suppressor cells), snížená exprese HLA-DR (human leukocyte antigen) na monocitech, zvýšená produkce pro- a protizánětlivých cytokinů (IL-10) [13]. Rozvoj PICS u pacientů po prodělané sepsi výrazně prodlužuje dobu hospitalizace a rekonvalescence a zvyšuje riziko rozvoje komplikací [14]. Nové možnosti imunomodulační terapie představují slibnou změnu v léčebné strategii septických pacientů a snad brzy povedou k dalšímu snížení mortality a zkrácení doby hospitalizace septických pacientů [15].

Imunoterapie je obecný pojem pro jakýkoli léčebný přístup, který cílí na imunitní systém ve smyslu jeho podpory, zesílení funkce (imunostimulační léčba) nebo tlumení (imunosupresivní léčba). Termín imunomodulační léčba pak může být synonymem pojmu imunoterapie anebo je v užším smyslu chápán jako léčba kombinující oba přístupy (imunostimulaci i imunosupresi) ve snaze obnovit imunitní homeostázu [15].

První klinické pokusy o využití imunoterapie v sepsi cílily především na primární hyperinflamační fázi (např. protilátky proti TNF- α ; tumor nekrotizující faktor alfa) [16, 17], nebo Anakinra (IL-1ra; antagonist receptoru pro IL-1 [18]). Později, ruku v ruce s novými poznatky v patofyziologii sepse, které změnily pohled na komplexnost celého syndromu, přichází snahy cílit imunoterapii komplexněji na znovunastolení imunitní homeostázy septických pacientů. Řada pacientů sice přežívá počáteční fázi sepse, ale dále se klinicky výrazně nezlepšuje, má

oslabenou imunitní odpověď (často se užívá pojem „imunoparalýza“), vyšší pravděpodobnost sekundárních infekcí a trvání orgánového selhávání [19]. Přestože existuje řada prací snažících se shrnout patofyziologii této sepsi indukované imunitní dysfunkce, zatím nebyla přijata žádná obecně platná definice či kritéria pro její hodnocení. Jedná se o velmi komplexní změny na mnoha úrovních imunitní reakce, zejména pak „vyčerpání“ lymfocytů a přeprogramování buněk vrozené imunity [20].

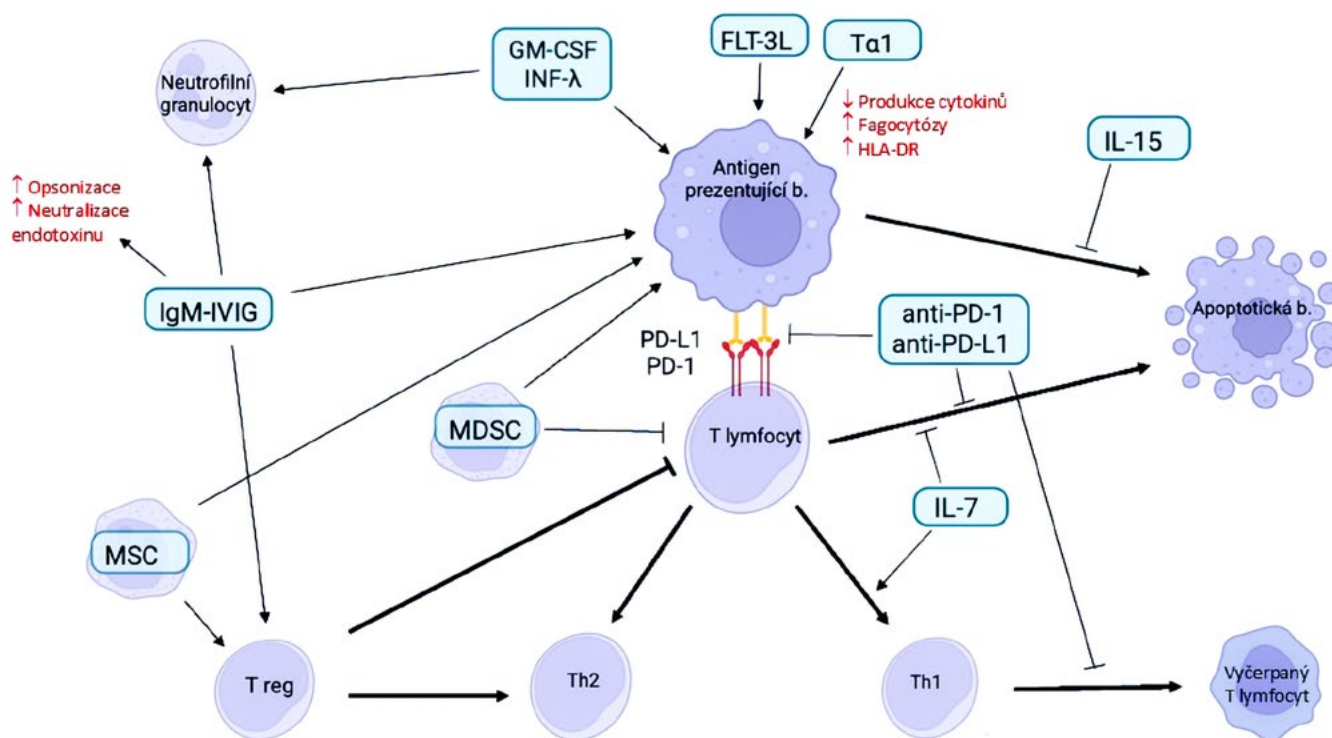
V tomto přehledovém článku chceme přinést stručný přehled aktuálních možností imunomodulační léčby sepsi indukované imunosuprese, a zároveň shrnout největší výzvy, které nás v zavedení této terapie do běžné praxe čekají. Zdrojové práce pro přípravu manu skriptu byly vyhledávány pomocí vyhledávače PubMed použitím následujících klíčových slov: „Sepsis“, „Immunotherapy“, „Immunosuppression“, „Immunostimulation“ a následně z referencí takto primárně nalezených prací.

Možnosti imunomodulační léčby

Farmak, která cílí na dílčí mechanismy imunitního systému, je spousta. Jen relativně málo z nich bylo testováno v kontextu sepse. Stejně jako u jiných nových léků, které se snaží o uvedení do praxe, také zde platí, že preklinické studie níže zmiňovaných molekul vychází velmi slibně [21–23], kdežto potvrzení kvalitními klinickými studiemi je zatím nedostatečné.

Nejvíce klinických dat je k dispozici pro tzv. check-point inhibitory (CPI), které jsou již od roku 2011 používány v léčbě nádorových onemocnění. Klinické studie [21–23] těchto molekul zatím nastínily pozitivní

Obr. 1. Přehled zmíněných možností imunomodulace a jejich působení. Adaptováno z těchto zdrojů [40, 75–77]



LEGENDA: MSC: mezenchymální kmenové buňky, MDSC: myeloidní supresorové buňky, IgM-IVIG: IgM obohacený intravenózní imunoglobulin, PD-1: programmed death receptor 1, PD-L1: programmed death ligand 1, BTLA B a T: lymfocytární atenuátor, CTLA4: cytotoxický T lymfocytární antigen, INF- γ : interferon gamma, IL-7: interleukin 7, IL-15: interleukin 15, IL-10: interleukin 10, FLT-3L: FMS ligand tyrozinokinázy 3