efekt na imunologické funkce či hladiny biomarkerů a tolerance/toxicita těchto látek se jeví jako dobrá [24], konkrétněji uvedeno dále v textu. Stále však chybí velké multicentrické randomizované studie, které by potvrdily benefit těchto léků a pomohly stanovit nový léčebný postup. I když imunoterapie sepse zatím nemá oporu v žádných doporučených postupech, na některých pracovištích v České republice i v zahraničí se ve vybraných případech pravidelně používá (zatím nepublikovaná data autora).

Přehled některých slibných léčiv a mechanismů, na které působí, jsme schematicky znázornili v obrázku (Obr. 1) a konkrétněji popsali v textu.

Check-point inhibitory (CPI)

Imunosuprese vyvolaná sepsí zahrnuje prvky vrozené i získané imunity a je spojena se zvýšenou expresí tzv. checkpoint proteinů (PD-1; programmed death receptor 1, PD-L1; programmed death ligand 1, CTLA-4; cytotoxický T lymfocytární antigen, BTLA; B a T lymfocytární atenuátor a další). Tyto molekuly představují určité kontrolní body fyziologické imunitní reakce, regulují funkci lymfocytů (například aktivací/inhibicí apoptózy) a představují mechanismus přirozené ochrany před vznikem autoimunitních chorob. Během sepse jsou však tyto kontrolní dráhy dlouhodobě aktivovány a deregulovány, což vede k narušení správné funkce lymfocytů (snížení proliferace, zvýšení produkce zánětlivých cytokinů, nadměrná indukce apoptózy) [25]. Check-point inhibitory, tedy léky tlumící regulační vliv check-point molekul, jsou schváleny FDA pro léčbu určitých onkologických onemocnění. Aktuálně jde o 6 molekul (nivolumab a pembrolizumab (anti-PD-1), atezolizumab, durvalumab a avelumab (anti-PD-L1), ipilimumab (anti-CTLA-4)) [26]. V onkologii pomáhají ke znovunastolení schopnosti imunitních buněk napadat buňky nádorové. Existuje řada podobností mezi imunosupresivními mechanismy popsanými u onkologických nemocí a u sepse [27]. I proto jsou do CPI v léčbě sepse vkládány nemalé naděje. Přesto, že zatím není mnoho klinických dat, animální studie navrhují jejich použití u septických pacientů, jako vhodné doplnění k antibiotické terapii. Naznačují konzistentní příznivé účinky a prodloužené přežití u myší [28].

Celá řada prací potvrdila zvýšenou expresi PD-1 a PD-L1 na T lymfocytech, NK (natural killer) buňkách a monocytech u septických pacientů, a s tím spojenou sníženou funkci T lymfocytů a NK buněk. Zvýšená exprese byla navíc spojena s častějšími nozokomiálními infekcemi a mortalitou pacientů [25, 29]. Lék nivolumab je v současnosti testován u pacientů v sepsi. Jedná se o monoklonální protilátku anti PD-1, která svou vazbou na receptor PD-1 na povrchu T lymfocytů brání interakci s ligandem PD-L1 (viz Obr. 1). Tím dochází k blokádě této inhibiční dráhy, což vede k aktivaci T lymfocytů, snížení jejich vyčerpání a omezení apoptózy. Doposud byly provedeny především fáze 1 a 2 klinických studií, které se zaměřily na hodnocení bezpečnosti, farmakokinetiky a farmakodynamiky nivolumabu u pacientů se sepsí nebo septickým šokem. Tyto studie naznačily, že nivolumab je v této populaci pacientů dobře tolerován a může vést k modulaci imunitní odpovědi [30]. Další fáze klinického testování ale zatím neprobíhá. Mezi nežádoucí účinky (NÚ) CPI se uvádí i takzvané imunitně zprostředkované NÚ (immune-related adverse events, irAE) [26]. Ty se liší mezi jednotlivými molekulami a jedná se o účinky podobné autoimunitním onemocněním. U nivolumabu se mezi nejčastější uvádí pneumonitida (2,7 % [31]), kolitida, hepatitida a endokrinní poruchy, v menší míře také neuropatie, Guillain-Barré like syndrom, svalové poškození, myokarditida, pankreatitida i poškození dalších orgánů. Přestože tyto data pocházejí zejména od onkologických pacientů a u septických pacientů se přes daleko nižší dávky nemusejí rozvinout v takové míře, je třeba o nich vědět, a u pacientů cíleně sledovat [32].

Cytokiny a růstové faktory

Jeden z nejzkoumanějších cytokinů v terapii imunosuprese je **IL-7** (interleukin-7) [33]. Mezi hlavní znaky vedoucí ke zlepšení přežití pacientů v sepsi patří mimo jiné zvýšení počtu lymfocytů na podkladě proliferace a antiapoptotického efektu, zlepšení lymfocytárních funkcí (zejména produkce cytokinů) a zvrácení sepsí indukovaných metabolických poruch [34]. Snížené hladiny tohoto cytokinu jsou spojeny se zvýšenou mortalitou septických pacientů a některé studie navrhují stanovovat hladinu IL-7 i jako biomarker pro identifikaci rizikových pacientů [35]. Ve studii z roku 2023 Daix a kolektiv potvrdili schopnost IL-7 zvrátit sepsí nastolenou lymfopenii, která je považována za jeden z definujících znaků sepsí indukované imunosuprese [36]. Tyto výsledky potvrdila i nedávná multicentrická placebem kontrolovaná studie IRIS-7 (fáze IIb klinického testování) [37]. Hladiny lymfocytů se obecně jeví jako nejlepší způsob hodnocení účinnosti léčby tímto cytokinem. Co se týká bezpečnosti, u aplikace IL-7 nedochází k hypercytokinemii [36, 38] a také nebyla nalezena žádná asociace IL-7 a hladin IL-6 [38]. Kromě tohoto, IL-7 má dobře zdokumentované působení u celé řady tumorů a infekčních onemocnění [39], je součástí klinických studií u HCV (hepatitis C virus) a HIV (human immunodeficiency virus) infekcí [40]. Prokázán byl například i benefit u pacientů se závažným onemocněním covid-19, u nichž multicentrická placebem kontrolovaná studie potvrdila vyšší počet leukocytů a významně nižší riziko komplikujících nosokomiálních infekcí [41].

IL-15 (interleukin-15) je svou potencionální strategií působení velmi podobný IL-7, a proto jsou často uváděny společně. Jde zejména o antiapoptotické působení. Oproti IL-7, který je více cílený na T lymfocyty, IL-15 má širší působení a snižuje apoptózu NK buněk, dendritických buněk, zvyšuje produkci a proliferaci B lymfocytů a celou řadu dalších popsaných imunitních funkcí [42]. K dispozici zatím máme ale pouze preklinické studie na zvířecích modelech [43, 44]. V humánní medicíně je IL-15 testován u onkologických a HIV pacientů [45].

Další ze zkoumaných cytokinů je např. **FLT-3L** (FMS-like tyrosine kinase-3 ligand). Jedná se o cytokin a růstový faktor spojovaný s vývojem a potencováním funkce dendritických buněk. Preklinické studie zatím přinesly slibná data ohledně zvýšeného přežití a zlepšení imunitních funkcí u zvířecích modelů se sepsí [46, 47]. Podávání FLT-3L u myší mimo jiné vedlo ke snížení exprese PD-L1 a nepřímo tak ke zlepšení funkce T lymfocytů [48]. Z dosavadních studií vyplývá, že podávání této molekuly u lidí se jeví jako bezpečné, u septických pacientů však zatím klinické testování neprobíhá.

GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) je další prozánětlivý cytokin s velmi širokým imunostimulačním účinkem,