

Protinádorové vakcíny

I. Preventivní vakcíny

Vladimír Vonka

V posledních letech sílí snahy uplatnit v prevenci a léčbě zhoubných nádorů imunologické prostředky. Souvisejí s pokroky imunologie, s prohlubováním znalostí o biologii nádorů a s poznáním, že většina nádorových buněk obsahuje antigeny, které je odlišují od normálních buněk. Vyvíjené vakcíny jsou dvojitou druhu: profylaktické a terapeutické. První se úspěšně uplatňují v prevenci zhoubných nádorů vyvolaných virem. Převážná většina nádorů však není virového původu. V jejich případě se nádorová imunologie zaměřuje na vývoj terapeutických vakcín. Až na výjimky jde o preparáty připravené pomocí nových medicínských biotechnologií. Takové vakcíny se osvědčily v mnoha experimentálních systémech a postupně se prověřují v klinických studiích. I když dosavadní výsledky zatím nenaplnily velká očekávání, skýtají naději, že se v nepříliš vzdálené budoucnosti začnou vakcíny uplatňovat v terapii nádorů významným způsobem.

Všechny lékařské obory se rychle rozvíjejí, a to platí i o onkologii. Roste naděje, že se klasická triáda onkologické léčby, tj. chirurgie, radioterapie a chemoterapie, brzy významně rozšíří o další složku — imunoterapii. I když ta již vlastně do klinické onkologie také vstoupila, a to v podobě monoklonálních protilátek, různých imunostimulačních faktorů a transplantací buněk schopných navodit imunitní protinádorové reakce. V tomto článku se omezíme na protinádorové vakcíny, o nichž se domníváme, že v budoucnosti překonají svou účinnost dosud užívané prostředky imunoterapie zhoubného bujení.

Naděje, že se tak stane, vzbuzuje nejen rychlý rozvoj imunologie, ale též rozšiřování vědomostí o biologii nádorové buňky. Jde o poznatky týkající se zejména přeměny normální buňky v nádorovou, antigenní struktury nádorové buňky a buněčných a molekulárních mechanismů, které regulují interakce mezi nádorem a organismem a které se uplatňují při růstu nádorů *in vivo*. Nádorová imunologie tak dostává nové impulsy, které dovolují postavit imunoterapii, ale i imunoprevenci nádorů na racionální úroveň, o které se nám před 15 či 20 lety nemohlo ani snít. Dnes se imunoterapie přesouvá od nespecifických ke specifickým prostředkům. Podmínky pro vývoj protinádorových vakcín nové generace jsou dány novými medicínskými biotechnologiemi založenými na molekulární biologii a genetice.

Vakcíny se dělí na preventivní (profylaktické) a léčebné (terapeutické). Klasické vakcíny, tj. ty, které jsou zaměřené proti záskrtu, chřipce, neštovicím apod., patří do kategorie vakcín profylaktických. Vytvářejí obranu proti agens, které vyvolává příslušnou nemoc. V oblasti onkologie se tento typ vakcín uplatňuje prozatím jen v případě nádorů vyvolaných virem. Jejich úkolem je zabránit infekci, která by mohla vést ke vzniku nádoru. Takových nádorů je však v celosvětovém měřítku pouze asi 15 %.

V případě zbývajících velké většiny zhoubných nádorů se uplatňují pouze vakcíny terapeutické, které bychom mohli označit jako vlastní protinádorové vakcíny, jež jsou ovšem použitelné i u nádorů vyvolaných

viry. Vývoj terapeutických vakcín vychází z poznání, že převážná část zhoubných nádorů (možná všechny) obsahují antigeny, které v normálních nenádorových buňkách chybějí. Společným názvem pro tyto složky nádorové buňky jsou nádorové antigeny. Ty mohou, ale nemusí být nádorově specifické a jejich schopnost navodit imunitní reakci, tj. imunogenost, může být vysoká či nízká. Bohužel převládá druhý typ.

Preventivní protinádorové vakcíny

Vakcína proti nádoru jater

První vakcína, která se začala používat k prevenci nádorů, je vakcína proti žloutence typu B (hepatitidě B — HB). Mimochodem, byla to první očkovací látka připravená pomocí genového inženýrství. Jako producent virového antigenu slouží geneticky modifikované kvasinky. Primárním cílem vakcíny bylo zabránit onemocnění HB a jako taková je široce používána na celém světě.

V průběhu 80. let 20. stol. epidemiologické a virologické studie prokázaly zcela jasně, že velká část primárních zhoubných nádorů jater — hepatomů — je příčinně (etiologicky) spjata s infekcí virem HB (HBV). Je určitým paradoxem, že mechanismy, jakými přeměňuje virus HB normální buňku v nádorovou, nejsou doposud známy. Uvažuje se o roli různých virových proteinů, o významu začlenění virových genů do buněčného genomu, ale žádné z nabízených vysvětlení není obecně přijímáno. Vzhledem k tomu, že i virus hepatitidy C (HC), který patří do jiné čeledi, než virus HB a je od něj v mnoha směrech velice odlišný, je etiologicky spojen s hepatomy, má hodně stoupců hypotéza, že mechanismus působení obou virů je jiný než u ostatních známých nádorových virů. Podle ní hraje při vzniku nádoru větší roli hepatitida a způsob, jakým se s ní organismus vyrovnává, než samotný virus.

Hepatom je v našich končinách poměrně vzácný, ale v některých oblastech světa (Čína, Afrika) patří k nejčastějším formám zhoubného bujení. O účasti genetických faktorů při jeho vzniku málokdo pochybuje, ale určité se uplatňuje i způsob stravo-

vání a přítomnost karcinogenů v potravě. Objev etiologického vztahu mezi virem a nádorem dal vakcíně proti HB nové určení: stala se preventivní vakcínou proti hepatomu, který souvisí s infekcí virem HB. Přesto, že interval mezi nákazou a vznikem zhoubného nádoru je většinou až několik desetiletí, již nyní se ukazuje, že vakcína proti HB plní i svou úlohu protinádorové vakcíny. V proočkované populaci se pronikavě snížil nejen výskyt HB, ale klesl i výskyt hepatomu spojeného s virem HB.

Vakcína proti nádoru děložního čípku

Hitem r. 2005 se stala vakcína proti zhoubnému nádoru (karcinomu) děložního čípku (dále KDC), v celosvětovém měřítku druhému nejčastějšímu zhoubnému nádoru u žen. Intenzivní výzkum této nemoci, jejíž infekční povaha se předpokládala po desítky let, odhalil jako původce malé DNA viry, označované jako papillomaviry — PV (viz také Živa 2004, 4: 146–149). Až do konce 70. let 20. stol. byly známy jen jako původci nezhoubných (benigních) bradavic. Etiologický vztah papillomavirů ke KDC prokázaly postupně molekulárně-biologické, epidemiologické a imunologické studie. Papillomaviry infikují většinu žen, naštěstí se však nemoc vyvine jen u malé části z nich (u méně než 1 % infikovaných). To svědčí o tom, že nákaza je pro vznik KDC podmínkou sice nutnou, ale nikoli dostačující a že je třeba dalších zásahů do buněčného genomu, aby způsobila zhoubné bujení. Jsou přesvědčivé důkazy, že karcinogeny obsažené v cigaretovém kouři jsou jedním z nejdůležitějších faktorů.

Vývoj této vakcíny byl spojen s velkými potížemi. Papillomaviry nerostou na běžných typech tkáňových kultur, takže se v jejich případě nedaly použít klasické postupy přípravy očkovacích látek. Teprve prohlubující se poznatky o biologii PV a metody genového inženýrství pomohly vyřešit složité technické problémy spojené s přípravou velkého množství virových antigenů a jejich vyčištěním (purifikací). Při jejich vývoji a pozdější výrobě vakcín se využilo poznatku, že produkce samotného hlavního povrchového proteinu PV, označeného jako L1, umožňuje v genové upravených buňkách anebo v buňkách infikovaných geneticky upravenými virem vznik částic připomínajících virové partikule. Vžil se pro ně název VLP (z angl. virus-like particles). Na svém povrchu nesou neutralizační antigeny viru. (Označujeme tak povrchové struktury viru, které reagují s protilátkami, jež způsobují ztrátu jeho infekčnosti.) Částicová forma zaručuje vysokou imunogenost, a tak nepřekvapuje, že injekční podání vakcín vyvolává protilátkovou odpověď mnohonásobně převyšující tu, která provází přirozenou infekci.

Vakcína již byla aplikována několika desítkám tisíc žen v mnoha zemích, včetně České republiky. Dosavadní výsledky lze označit za pozoruhodně dobré. Preparáty obou firem, které vakcínu vyvinuly, nemají téměř žádné vedlejší účinky, vyvolávají vysoké hladiny protilátek a hlavně mají téměř 100% účinnost. Zabraňují plnému rozvinutí infekce a chrání před vznikem patologických změn, které představují první vývojové stadium KDC. Přímý důkaz, že zabraňují vzniku karcinomu, zatím pochopitelně chybí, protože doba mezi infekcí a vznikem nádoru je nejčastěji několik

desítek let. Z logiky věci však vyplývá, že ke vzniku zhoubného nádoru u očkovaných nedojde.

Obě vakcíny obsahují VLP dvou nejbezpečnějších typů PV (tj. 16 a 18), které odpovídají za více než 70 % případů KDC. Proti ostatním typům lidských papillomavirů, které mají na svědomí zbyvajících část nemocných KDC, vakcína chránit nebude, i když se nedávno objevily zprávy, že její podání vyvolává částečnou zkříženou imunitu i proti několika dalším typům PV, které vakcína neobsahuje. Tyto výsledky mají předběžný charakter a je nutné je potvrdit v dalších studiích.

Očekávaný pokles počtu případů u žen očkovaných existujícími vakcínami o téměř tři čtvrtiny je však impozantní. Uvážíme-li, že ČR patří mezi evropské země s vysokým výskytem karcinomu děložního čípku (cca 22 případů na 100 000 žen za rok), pak by u nás očkování mohlo zabránit přibližně 700–800 případům nemoci ročně. K tomu ovšem dojde pouze za předpokladu, že bude zvolena očkovací politika respektující současné znalosti o patogeneze, imunogeneze a epidemiologie nemoci a dosavadní zkušenosti s účinností očkovací látky. Za plně oprávněné lze prozatím považovat očkování dívek ve věku 12–13 let, tj. těch, které dosud nezačaly sexuální život, s pří-

padným přeočkováním ve věku 18–19 let. Vážnými kandidáty na očkování jsou též ženy, které již byly infikovány, ale nejeví zatím známky nemoci. Protože se ví, že infekce je tím nebezpečnější, čím déle trvá, zkrácení doby trvání infekce imunizací by snížilo riziko pozdějšího vzniku nemoci. U těchto žen však asi nelze očekávat 100% účinnost vakcinace. Je totiž možné, že i po relativně krátkém trvání infekce se virový genetický materiál začlenil do některých buněk. Takto pozměněné buňky se stávají potenciálními nádorovými buňkami. Pro ně jsou charakteristické jiné virové antigeny než ty, které obsahuje vakcína a očkováním vytvořená imunita je nemůže postihnout.

Zkoumá se rovněž, zda by vakcína mohla příznivě ovlivnit odhojení mírných změn, které předcházejí vzniku onemocnění. Jsou relativně časným projevem probíhající infekce a velmi často vymizí spontánně. Lze totiž očekávat, že vysoká imunita vyvolaná protivirovou vakcínou omezí rozsah infekce a napomůže přirozeným imunitním reakcím organismu, které asi hrají při odhojení těchto lehkých změn nejdůležitější roli. Kdyby se vakcína osvědčila i v této situaci, mohli bychom ji považovat za vakcínu s terapeutickými účinky.

Ať již bude vývoj vakcinační politiky v příštích letech jakýkoli, je nepochybné, že

vakcíny proti karcinomu děložního čípku znamenají významný průlom v boji se zhoubným bujením. Jejich přípravu je možné považovat za jeden z největších úspěchů virologického a onkologického výzkumu všech dob. Pokud by se očkování provádělo ve velkém rozsahu a pokud by složení vakcíny pokrylo celé spektrum onkogenních papillomavirů, pak by časem, spíše však ve vzdálené budoucnosti, mohla být tato zákeřná zhoubná choroba vymýcena.

Naskytá se otázka, zda bude možné zavést někdy v budoucnosti preventivní vakcíny i proti nádorům neviróvého původu. Zatím takové nejsou na obzoru, přesto je však možné o nich uvažovat. Mohly by se jimi stát vakcíny založené na antigenech charakteristických pro některé nejčastěji aktivované (mutované) onkogeny. Prozatím však chybí dostatečné podklady z experimentálních studií, které by tento přístup jednoznačně podpořily. Nicméně jeho logika je nesporná a dříve či později dojde k pokusům jej využít.

V druhé části přehledu v dalším čísle Živy se pokusím stručně popsat a rozebrat problematiku protinádorových terapeutických vakcín. Přes nesporné styčné body jde o imunopreparáty jiného typu s odlišnými mechanismy účinku než u vakcín preventivních.

Co je to geometrická morfometrika aneb morfologie znovu na scéně

Jiří Neustupa

Jednou z nejužasnějších vlastností živé přírody je bezesporu její tvarová rozmanitost. Od mořských medúz po nosorožce, od jednobuněčných krásivek po orchideje — bohatství tvarů živých organismů se zdá být nevyčerpatelné. Není proto překvapivé, že taková rozmanitost tvarů vždy přitahovala pozornost přírodovědců.

Morfologii — vědu o tvaru — uvedl do biologie na konci 18. stol. Johann Wolfgang Goethe a definoval ji jako obor zabývající se zákonitostmi vzniku a přeměny živých tvarů v přírodě. Goethe osobně se věnoval hlavně morfologii kvetoucích rostlin a vykládal jednotlivé struktury rostlinného těla jejich vzájemnými transformacemi. Morfologie byla vědou založenou na zkušenosti vědce, na jeho porozumění zkoumaným

organismům a na výkladu pozorovaných jevů. V 19. stol. se stala základním biologickým oborem. Slavný český botanik prof. Josef Velenovský označil morfologii za královnu biologických věd. Mezi její hlavní poznatky patřily v té době teorie o původu květních struktur rostlin z vegetativních listů či teorie o evolučních transformacích žaberních oblouků u obratlovců. Morfologie stála v samotných základech biologie,

podle morfologických znaků se utvářel systém organismů, podle posloupnosti tvarových přeměn se vykládala jejich evoluce. Bez detailních morfologických znalostí se nemohl obejít biolog žádné specializace, takže morfologie patřila k základům univerzitního přírodovědného vzdělání.

V tomto kontextu můžeme vnímat 20. stol., a zejména jeho druhou polovinu, jako éru velkého úpadku morfologie. Biologie se totiž propracovala k fascinujícím chemickým základům života, zejména informačním nukleovým kyselinám. Rozeznání jejich struktury vedlo k rychlému rozvoji biochemie a molekulární biologie a paralelně tak k relativnímu úpadku morfologické biologie, která se nakonec stala pouze jakousi pomocnou disciplínou pro dynamičtější, biochemicky a fyziologicky zaměřené vědy o životě.

V současné době ovšem v biologii pozorujeme nespornou renesanci tvarových přístupů — důkazem mohou být např. rychle rostoucí počty odborných publikací v předních mezinárodních časopisech v posled-

Obr. 1 Příklady D'Arcy Thompsonových transformačních mřížek. Podle D'Arcyho Thompsona: On Growth and Form (1917), blíže v textu

