

Imunoonkologie

E. Hlaváčková

Praktika ÚKIA LF MU

Praktikum č. XII

III. Ročník

Imunookologie

Vývoj hypotéz

Ehrlich 1900: imunitní systém potlačuje růst nádoru

Burnet 1959: neonatigeny tumoru vyvolávají imunitní reakci vůči nádoru

Thomas 1959: musí existovat protektivní procesy chránící jedince před karcinogenesí obdobné procesu odhojování alograftu

Burnet 1970 hypotéza „Cancer immunosurveillance“

Dunn 2002 hypotéza „Cancer immunoediting“
editace nádoru imunitním systémem

Role imunitního systému v okogenezi - hypotézy

Cancer immunosurveillance (1970)

Původní teorie

Adaptivní imunitní systém zodpovídá za kontrolu karcinogeneze u imunitně kompetentních jedinců.

Existuje dozor imunitního systému nad tumorogenezí.

Cancer imunoediting (2001)

Imunitní systém chrání svého nositele proti tumorogenezi.

(fyziologické “odstraňování“ mutovaných maligních buněk)

Imunitní systém, ale zároveň ovlivňuje imunogenicitu nádoru.

(mohou se selektovat imunorezistentní klony v tumoru, měnit složení mikroprostředí tumoru, stav vede k rezistenci vůči k fyziologickým imunitním mechanismům)

Jedná se o dynamický, oboustranný proces.

Teorie 3E charakterizuje editaci tumoru imunitním systémem

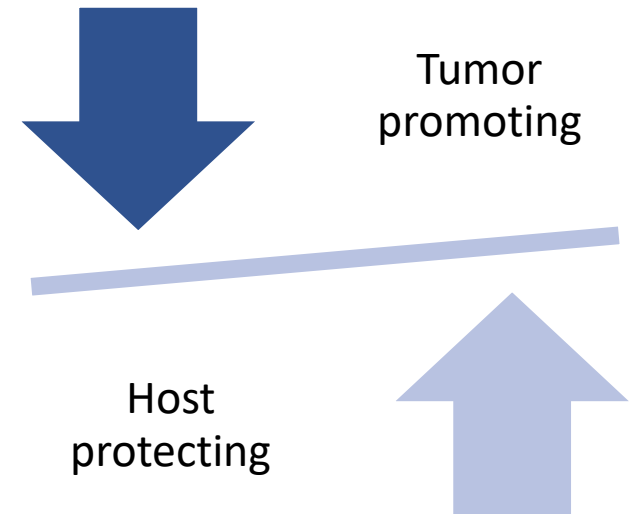
ELIMINACE- EKVILIBRIUM -ESCAPE

Cancer immunoediting teorie 3E

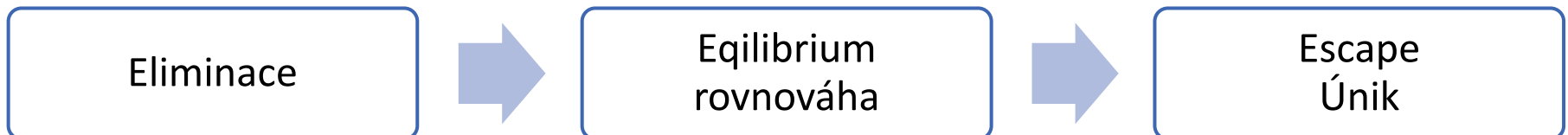
Duální funkce imunitního systému

Imunitní systém chrání svého nositele proti malignímu zvratu.

Imunitní systém paradoxně zároveň nepřímo napomáhá selektovat imunorezistentní klony buněk tumoru a tím ztrácí potenciálně kontrolu nad nádorovým bujením.



Proces má 3 stádia (Teorie 3E)



Cancer immunoediting teorie 3E

ELIMINACE

Dochází ke kompletní eliminaci buněk nádoru imunitním systémem - jedinec je zdrav
nebo

Pokračuje proces tumorogeneze

Stav nelze diagnostikovat

Stav přechází do fáze



EQUILIBRIUM

Představuje dlouhodobý stav rovnováhy mezi tumorem a imunitním systémem jedince.

Vyjma MGUS nelze diagnostikovat.

Onkologické onemocnění buďto nepropukne nebo naopak dochází k progresi nádorového bujení.

Stav a přechází do fáze



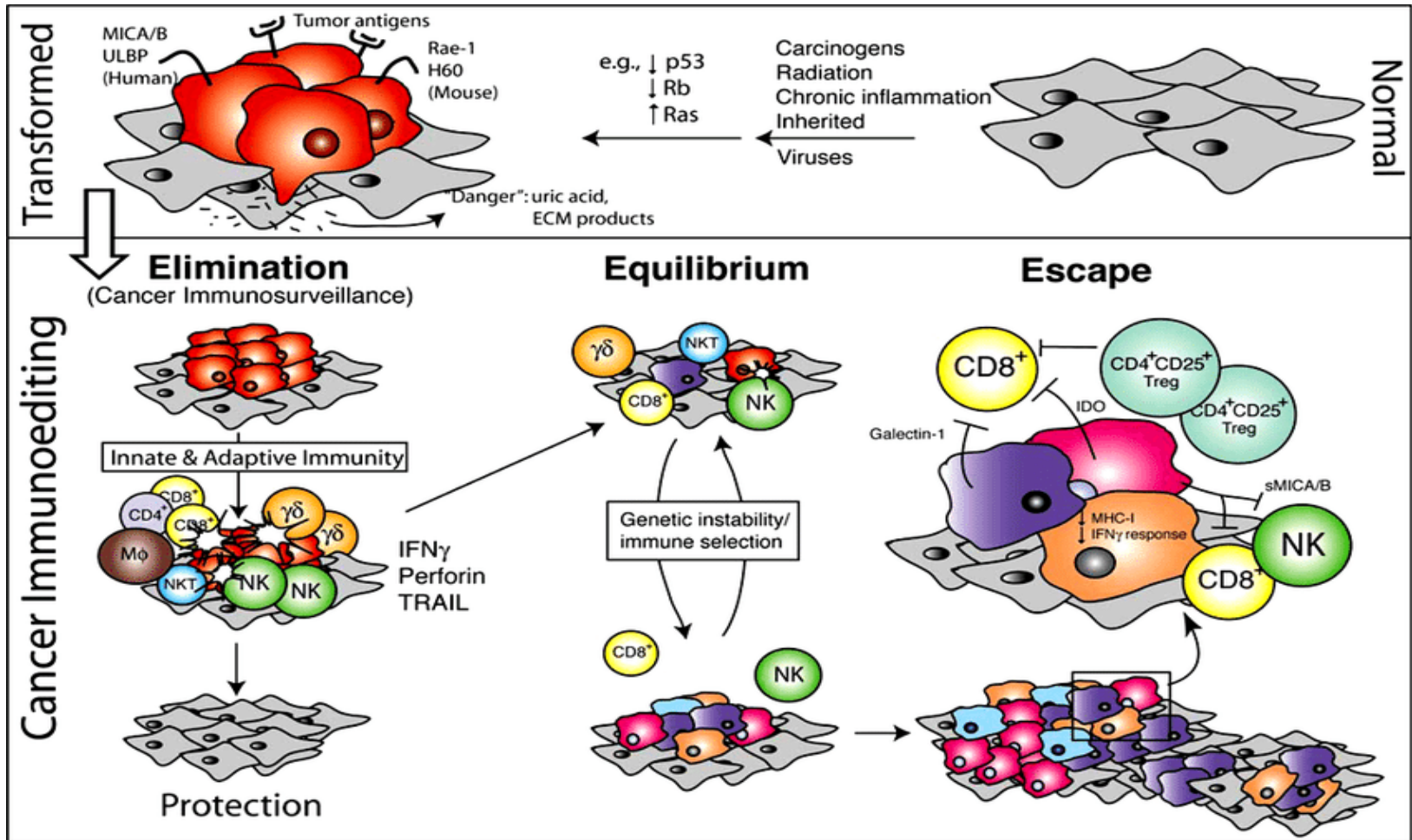
ESCAPE - ÚNIK

Dochází k úniku maligních buněk z dozoru imunitního systému.

Rozvíjí se nádorového onemocnění.

Diagnostikovatelné stádium.

Cancer immunoediting teorie 3E



The Immunobiology of Cancer Immunoreveillance and Immunoediting

Gavin P. Dunn Open Archive Published: August 17, 2004 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2004.07.017>

PlumX Metrics Immunity, VOLUME 21, ISSUE 2, P137-148, AUGUST 01, 2004 PDF [263 KB]

[https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(04\)00209-2](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(04)00209-2) The Immunobiology of Cancer Immunoreveillance and Immunoediting

Role imunitního systému v rozvoji nádorového bujení

Role jednotlivých typů buněk nespecifické a specifické imunity v rozvoji nádorového bujení je často duální.

Stejný typ buněk se může za určitých okolností podílet na podpoře růstu nádoru nebo na jeho eliminaci.

Procesu rozvoje nádorového onemocnění se účastní specifický a nespecifický imunitní systém jedince, nádorové buňky a jimi vytvářené mikroprostředí nádoru (TMI).

Role imunitního systému v rozvoji nádorového onemocnění

duální role některých buněk imunitního systému

Makrofágy, NK buňky, NKT buňky, neutrofily, T (CD8+) lymfocyty a zralé dendritické buňky se podílí na primární eliminaci buněk nádoru. Vykazují protitumorózní efekt.

oproti tomu

Tumor asociované makrofágy (TAM), tumor asociované neutrofily (TAN), nezralé dendritické buňky a T regulační lymfocyty působí imunosupresivně, podporují únik tumoru z dozoru imunitnímu systému.

Podporují progresi tumoru a metastatický proces.

Imunitní mechanismy podílející se na editaci nádoru imunitním systémem

CD8+T cytotoxické lymfocyty

NK buňky

NKT buňky

Dendritické buňky

Makrofágy

Neutrofily

Imunitní mechanismy podílející se na editaci nádoru imunitním systémem

Makrofágy

Makrofágy M1

Eliminují buňky tumoru v časně fázi progresu maligního bujení.

Makrofágy M2

Tumor asociované makrofágy (TAM)

**Podporují angiogenezi, lymfogenezi, proliferaci buněk nádoru,
proliferaci buněk extracelulární matrix tumoru.**

Podporují metastatický proces a růst tumoru.

**Působí imunosupresivně na efektorové antitumorózně
zaměřené buňky imunitního systému.**

(produkce IL-10 TGF- β)

Imunitní mechanismy podílející se na editaci nádoru imunitním systémem TCD8+ cytotoxické lymfocyty

Představují nejefektivnější protinádorovou obranu.

**.Přímý antitumorózní efekt má jejich následná produkce
granzinů, perforinů a cathepsinů.**

**Indukují apoptósu nádorové buňky
vazbou svého FASL na FAS receptor nádorové buňky.**

Na CD8+ T buňkách je založen efekt CART a check point inhibitorové terapie.

*CD8+ T ly rozpoznají antigenu tumoru prezentovaný na HLA I na antigen prezentující buňce (APC)
a mění se (aktivují se) v cytotoxický CD8 +T lymfocyt.*

*Cytotoxický T lymfocyt vytvoří následně komplex svého TCR receptoru s HLA I komplexem buňky nádoru
prezentující nádorový Ag za korecepce CD8.*

Pro plnou aktivaci CD8+ T ly je nezbytný kostimulační aktivační signál CD28 T lym s CD80/86

Imunitní mechanismy podílející se na editaci nádoru imunitním systémem

NK buňky

Podílí se na eliminaci nádorových buněk prostřednictvím svých aktivačních a inhibičních receptorů.

Cytotoxickým mechanismem je uvolnění cytotoxických granzinů a perforinů NK buněk, dále spuštění apoptózy nádorových buněk působením nepřímo produkcí INF α nebo přímým kontaktem NK buňky s nádorovou buňkou přes FAS receptor (FASL).

NKT buňky

Podílí se na eliminaci nádorových buněk .

Vykazují převážně protitumorózní nepřímý efekt.

*Díky produkci INF γ aktivují CD8+T lymfocyty ,
NK buňky a dendritické buňky.*

Imunitní mechanismy podílející se na editaci nádoru imunitním systémem

T CD3+CD4+ Th1 lymfocyty

Vykazují protitumorózní efekt,

Podílí se na aktivaci antigen prezentujících buněk, aktivaci CD8+T lymfocytů.

Potencují antitumorózní efekt makrofágů a NK buněk.

Produkují IL-2, TNF- α , and IFN- γ .

T regulační lymfocyty Treg

V mikroprostředí tumoru působí imunosupresivně vůči mechanismům vlastního imunitnímu systému a podporují růst tumoru.

Produkují imunosupresivní cytokiny IL10, TGF β .

Inhibují APC svojí expresí inhibiční molekuly CTLA4 (vazbou na CD80/86 APC).

„Vychytávají“ IL2 svým IL2R a tím snižují dostupnost IL2 jako klíčového proliferačního a diferenciačního faktoru pro lymfocyty.

Produkují granziny a perforiny jimiž eliminují T lymfocyty.

Imunitní mechanismy podílející se na editaci nádoru imunitním systémem

Dendritické buňky DC

**Důležitý hráč v protinádorových imunitních mechanismech
v mikroprostředí nádoru.**

Posilují CD8+ T lymfocytární protinádorovou odpověď

*Vykazují schopnost aktivace CD8+ T lymfocytů prostřednictvím
cross prezentace Ag tumoru na HLA I DC buňky*

Neutrofilly

**Vykazují řadu přímých a nepřímých jak protinádorových efektů,
tak za určitých okolností mechanismů podporujících růst nádoru.**

*Protinádorový efekt: přímé oxidativní poškození DNA buněk nádoru,
Protumorózní efekt. Exprese PDL1 ligandy,*

Imunitní mechanismy podílející se na editaci nádoru imunitním systémem

Buňky infiltrující mikroprostředí tumoru

Myeloid derived supresor cells (MDSC)

Tumor asociované neutrofily (TAN)

Tumor asociované makrofágy (TAM)

Nezralé dendritické buňky TADC)

T regulační lymfocyty (Treg)

**Působí imunosupresivně vůči imunitním mechanismům jedince,
které se snaží o zastavení maligního bujení.**

**Vytváří cytokinové prostředí
umožňující růst tumoru a jeho další šíření.**

Obranné mechanismy nádorů proti imunitnímu systému

Vytváření imunosupresivního mikroprostředí tumoru (TMI)

**Působení „vyčerpání“ buněk imunitního systému
určených k fyziologické obraně vůči nádoru
CD8+, NK, NKT.**

**Snaha buněk tumoru “ maskovat se“
před imunitním systémem jedince.**

Obranné mechanismy nádorů proti imunitnímu systému

Vytváření imunosupresivního mikroprostředí tumoru (TMI) nádorovými buňkami

Důsledek působení buněk nádoru na své okolí.

Buňky tumoru vytváří podmínky pro vznik imunosupresivního mikroprostředí nádoru (TMI) podporují infiltraci a diferenciaci TMI Tregy, MSDC, TAM, TAN, TADC. Působení buněk nádoru a TMI přímo a nepřímo inhibují funkci, proliferaci a diferenciaci TCD8+, NK, NKT, DC a CD4+ Tly.

Expese inhibičních molekul a proapoptotických molekul buňkami tumoru a buňkami TMI.

Buňky tumoru vytváří kyselé pH, které vede k supresi funkce CD8+ T ly a NK buněk a zvýšené infiltraci MDSC, TAM a TAN do TMI.

Produkce arginázy, iNOS a IDO vede k snížení koncentrace Ltryptofanu a Largininu v TMI a narušení schopnosti proliferace a aktivace T buněk.

Další metabolity inhibují NK buňky.

Expese HLA E a HLA G buňkami tumoru inhibuje funkci makrofágů.

Obranné mechanismy nádorů proti imunitnímu systému

Působení „vyčerpání“ buněk imunitního systému bojujících vůči nádoru CD8+, NK, NKT

Známkou vyčerpání NK buněk je snížené exprese aktivačních a inhibičních receptorů, snížení produkce INF- γ , snížení produkce granzinů a perforinů

K vyčerpání CD8+: vede chronická expozice antigenů a chronická TCR stimulací

Snaha buněk tumoru “ maskovat se “ pro imunitní systém jedince

Dochází k selekci nízké antigenních variant buněk tumoru.

Tumor sníží expresi HLA a tím prezentaci svých Ag vůči okolí.

Rychlé mutace nádorových buněk rychle mění Ag skladbu tumoru..

Nádorové antigeny

Nádorový antigen je antigen nádorových buněk umožňující rozpoznání maligní buňky imunitnímu systému.

rozeznáváme

TSA Tumor specifické antigeny

TAA Tumor asociované antigeny

TSA tumor specifické antigeny

Antigeny nelze prokázat na nemaligních buňkách.

Vyskytují se pouze na buňkách nádorových.

Mají charakter neo-antigenů.

Komplex MHC gp I s abnormálními fragmenty buněčných proteinů buněk tumoru

MHC gp I s fragmenty onkovitrů

Produkty abnormální glykosylace proteinů (*glykosylaxe, sialyzace*)

Idiotypu myelomů a lymfomů (*klonotypické BCR a TCR – NHL, HL, MM*)

Produkty mutovaných genů tumoru – chromosomální translokace

Fúzní geny translokace 9 a 22 AML a ALL

Fúzní proteiny chimerický bcr-abl

Produkty mutace tumor supresor genů

TAA tumor asociované antigeny

Nejsou výlučně specifické pro nádorové buňky.

Jejich exprese je fyziologická v určitém ontogenetickém období například fetálním (AFP).

Za určitých okolností je lze nalézt i na zdravých buňkách.

U malignit dochází k jejich ektopické nebo zvýšené expresi.

Představují pomocné diagnostické markery.

TAA tumor asociované entigeny

Onkofetální antigeny

AFP alfa fetoprotein

CEA carcioembryonlní proteiny

Ag specifické pro tkáň z nichž nádor vychází

Jsou ve zvýšené míře exprimována u malignity oproti zdravé tkáni

MAGE1 melanomový antigen

PSA prostatický antigen

Proteiny řídce přítomné ve vlastní tkáni a hojně přítomné neoplastické tkáni

Receptor HER2/neu u ca mammy

Diferenciální antigeny buněk lymfatického systému

Typické pro určité stádium diferenciacie lymfocytů

Exprimovány maligním klonem

CD10 – pre B buňky

Onkomarkery

Vybrané TAA a TSA

Neslouží k diagnostice nemoci.

Umožňují sledování průběhu nemoci a její odpovědi na léčbu.

Mohou být zvýšeny i při jiném než onkologickém onemocnění.

Stanovení je serologickými metodami.

Onkomarkery

AFP (alfa fetoprotein):

Hepatocelulární karcinom

Exprimován některými nádory vaječníků a varlat.

Nenádorová onemocnění jater (cirhóza jater, hepatitida)

PSA / fPSA / tPSA

Prostatický specifický antigen

Karcinom prostaty

Fyziologická exprese prostatickými buňkami

CEA karcino-embryonální antigen

Expese u karcinomy GIT, prsu, vaječníků

Nenádorová onemocnění - jaterní cirhóza, M. Crohn...

Biomarkery

Jejich stanovení má prediktivní nebo prognostický charakter vůči onkologickému onemocnění,

Umožňují diagnostiku onemocnění, stanovení prognózy onemocnění a predikci odpovědi onemocnění na konkrétní léčbu.

Jsou klíčem k personalizované medicíně.

Stanovují se histologicky a geneticky,

Prediktivní vliv

Predikce účinku určité léčby

Prognostický vliv

Prognóza onemocnění

Vliv na strategii léčby

Charakteristiky agresivity maligního onemocnění

Biomarkery

HER 2

Humánní epidermální receptor 2

Karcinomy prsu a karcinomy žaludku.

Predikce anti HER2 terapie.

BRAF

Mutace **BRAF** je považována za jednu z „driver mutací“ maligního melanomu,

Predikce účinku anti BRAF terapie.

PDL-1

Programm death cell ligand

Predikce odpovědi na anti PDL léčbu.

Vyšetřovací metody v onkologii

Stanovení biomarkerů

Imunoeseje

AFP, CEA, hCG

Imunohistochemie

Analýza z histologie

HER2 neu

PD PD1 exprese

FISH

fluorescenční in situ hybridizace

HER 2 overexprese

PCR

Fusní geny bcr-abl fuse (CML)

Microarraye

genetické profilování

př. karcinom ovarií, leukemie

WES whole exome sequencing

WGS whole genome sequencing

RNA Seq RNA sequencing

Imunoonkologická terapie

Indukce protinádorové imunity
Posílení přirozených imunitních mechanismů

nebo

Využití imunitních mechanismů
k cílenému nasměrování léčiva k místu nádoru

Imunoonkologická terapie

1. Check point inhibitory

2. Molekulární terapie = biologická léčba = cílené terapie

- a) Monoklonální protilátky / bispecifické protilátky
- b) Malé molekuly - tyrosin kinásové inhibitory

3. Protinádorové vakcíny

4. Adoptivní celulární terapie

5. Imunomodulační léčba

Check point inhibitory ICI

ICI jsou fyziologicky exprimované molekuly na buňkách imunitního systému sloužící k regulaci imunitní odpovědi.

Overexprese check point inhibitorů usnadňuje únik tumoru z dohledu imunitního systému.

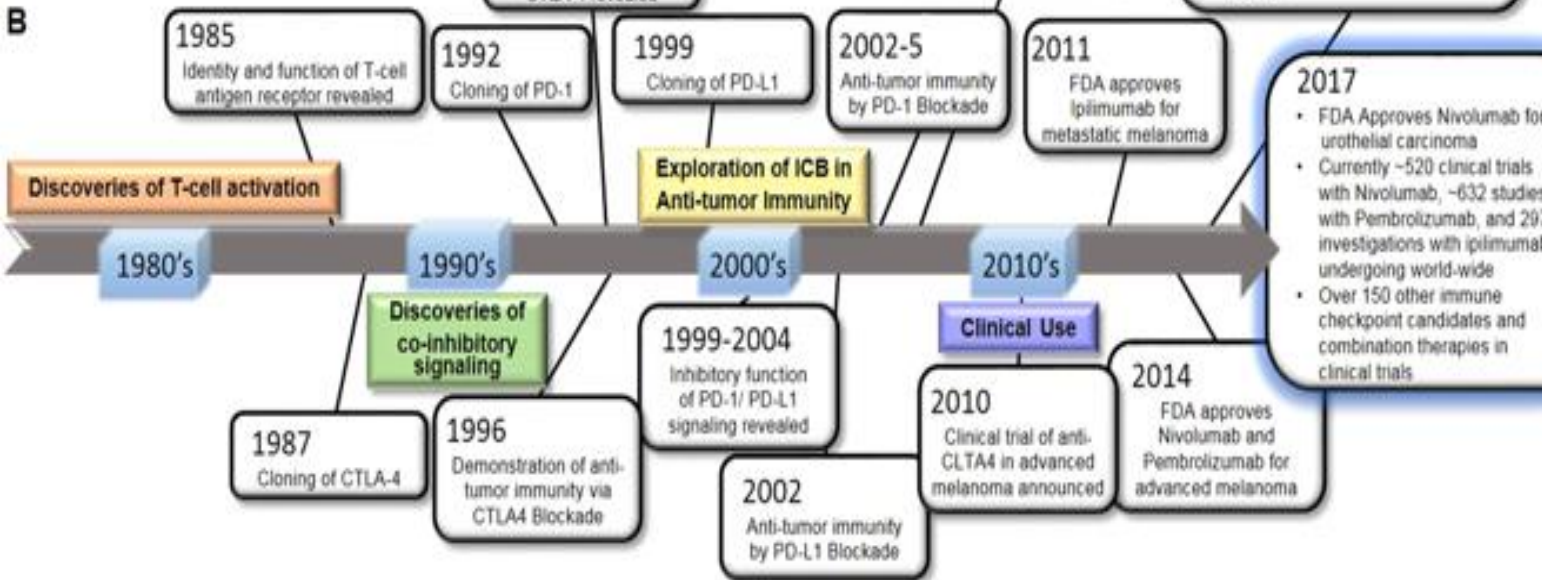
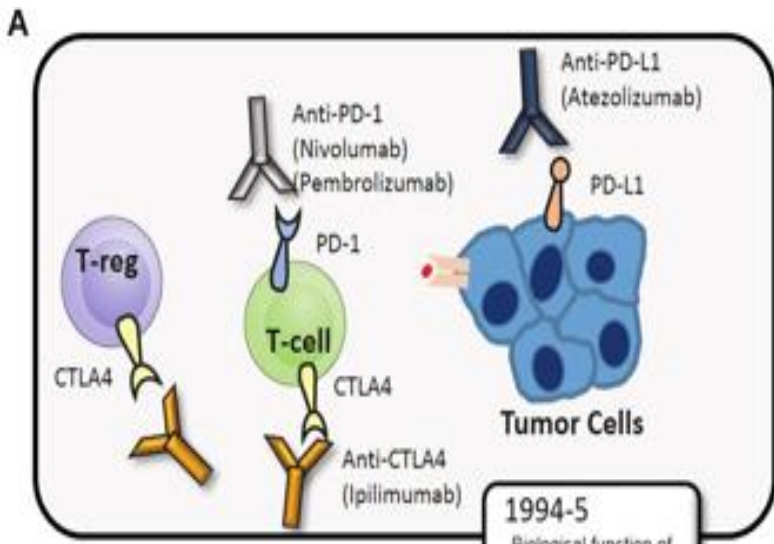
ICI vedou k obnovení schopnosti imunitního systému rozpoznávat antigeny tumoru.

ICI se používají v monoterapii nebo kombinované terapii.

Nežádoucí účinky ICI představují rozvoj autoimunitních projevů téměř v jakékoliv orgánové struktuře různého stupně závažnosti.

Hovoříme o irAE (Immune related adverse events).

Check point inhibitory



James P Allison
Tasuku Honjo
were awarded
the 2018
Nobel Prize
in
Physiology
or Medicine
for the
immune
checkpoint
blockade

Future prospects of immune checkpoint blockade in cancer: from response prediction to overcoming resistance.

Park YJ^{1,2}, Kuen DS^{3,4}, Chung Y^{5,6}. *Exp Mol Med*. 2018 Aug 22;50(8):109. doi: 10.1038/s12276-018-0130-1

CTLA 4

CTLA 4 cytotoxic T lymphocyte associated Ag Inhibiční molekula T lymfocytů

Exprese na T CD3+CD4+ly a TCD3+ CD8+ly a T reg

Interakce s CD80/86 na APC

Kompetice s CD28 T buněk

Funkce: inhibice T lymfocytární proliferace a aktivace

anti CTLA 4 (ipilimumab)

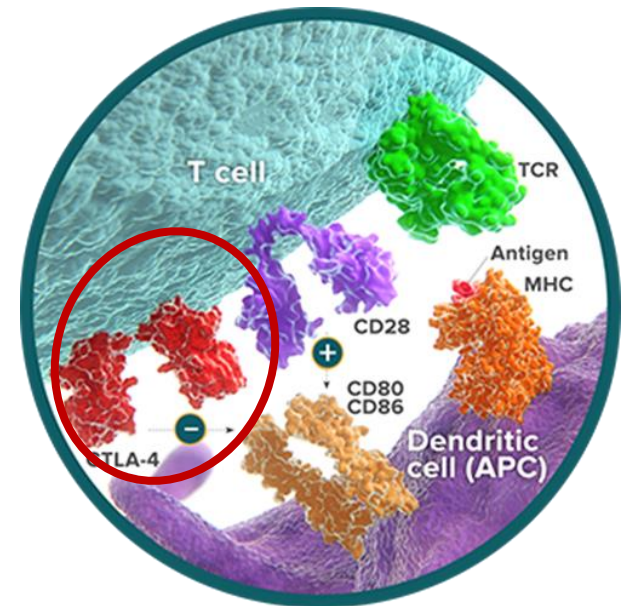
Rekombinantní humánní monoklonální protilátka

Blokuje CTLA4 (inhibiční molekulu T buněk)

Umožní stimulaci T lymfocytární odpovědi

První FDA schválený ICI 2011

Nepřímý antitumorosní efekt posílením T
mediované odpovědi.



<https://www.immunooncologyhcp.bmsinformation.com/antitumor-immunity/pathways/PD1-pathway>

PD 1

PD1 program cell death receptor

Transmembránový protein T, B, NK, DC monocytů.
Expresse na lymfocytech v mikroprotopředí nádoru.

Inhibice T buněčné proliferace

Inhibice T buněčné produkce cytokinů

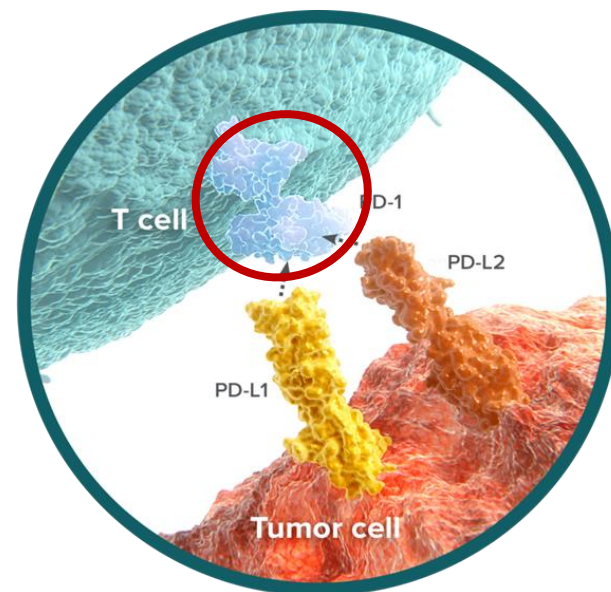
Podpora přeměny T efektorových na Treg

Interakce s PD-L1 a PD-L2

ICI anti PD 1 (pembrolizumab / nivolumab)

Posílení T lymfocytární odpovědi.

NSCLC , RCC, melanom , NHL.....



<https://www.immunooncologyhcp.bmsinformation.com/antitumor-immunity/pathways/PD1-pathway>

PD-L1/PD-L2

PD-L1 program cell death receptor ligand

exprese na hematopoetických buňkách
(T, B, NK, DC, monocyty), epitelích a buňkách tumoru

Interakce **PD-1** a **CD80-CD86**

Inhibice T lymfocytární odpovědi

Indukce Treg

PD-L2

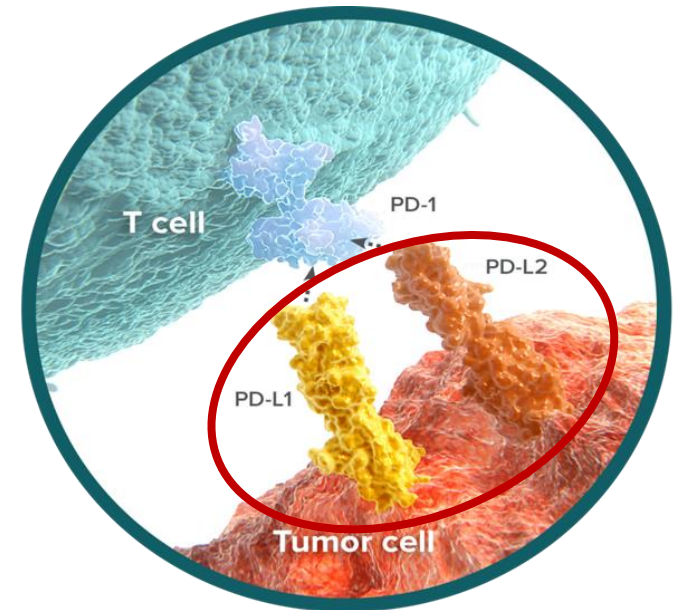
fyziologicky nízká exprese

APC buňky

indukována v mikroprostředí tumoru

anti PDL1 (atezolizumab / arveluma / durvalumab))

anti PDL 1 mAb



<https://www.immunooncologyhcp.bmsinformation.com/antitumor-immunity/pathways/PD1-pathway>

Molekulární terapie
Monoklonální protilátky v onkologii
cílí na

I. Růstové faktory a jejich receptory (anti HER2 , anti EGFR)

II. Povrchové znaky buněk (anti CD20)

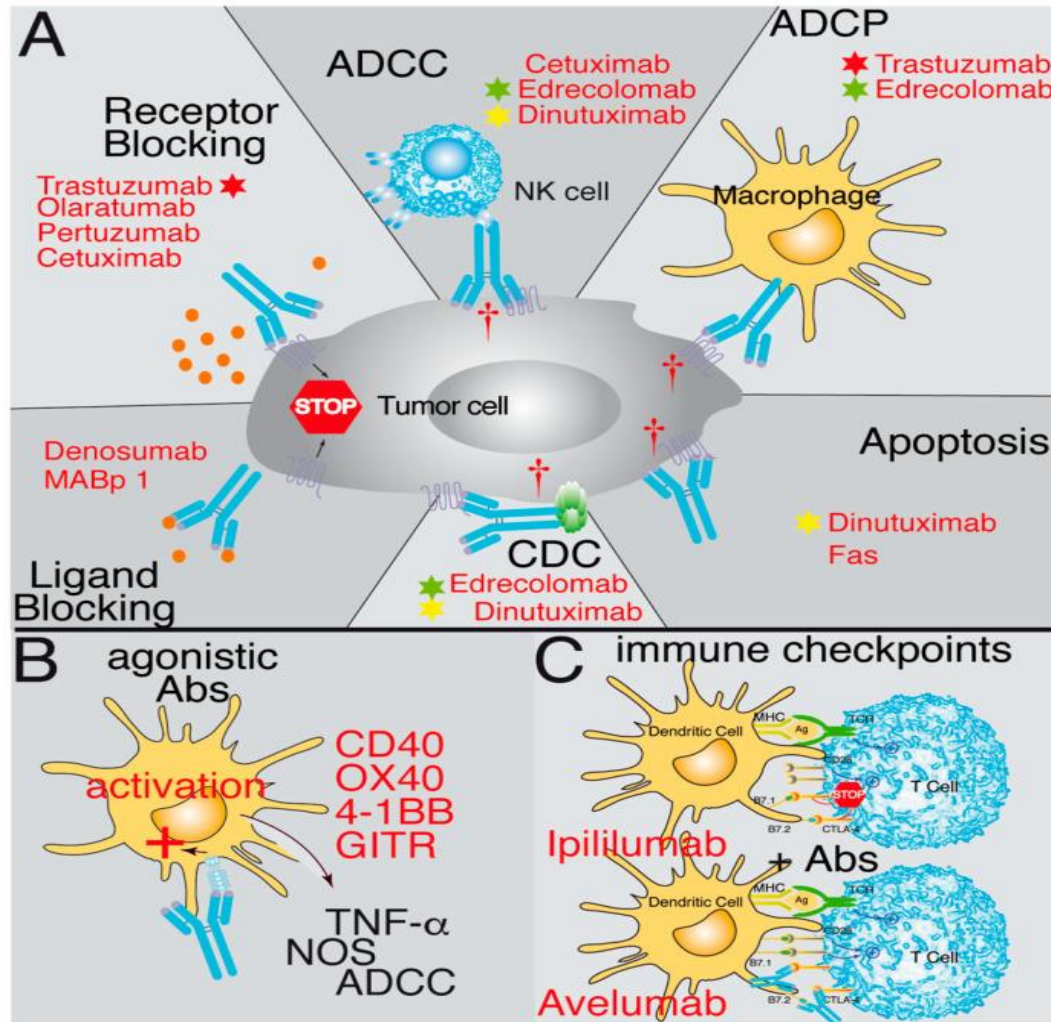
III. Antigeny extracelulární matrix a stromatu

IV. Antigeny zodpovídající za angiogenezi stromatu (anti VEGFR)

Efekt monoklonálních protilátek v onkologii

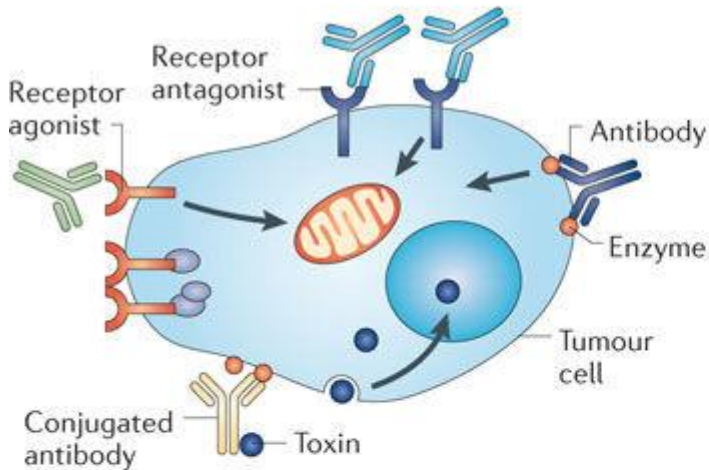
- I. Blokace určitého receptoru – blokace signalační dráhy buňky**
- II. Blokace určitého ligandu – blokace signalační dráhy buňky**
- III. Aktivace ADCC – na protilátkách závislé buněčné cytotoxicity**
- IV. Aktivace fagocytózy**
- V. Aktivace na protilátkách závislé komplementové cytotoxicitě**
- VI. Přímá indukce apoptózy**

Monoklonální protilátky v onkologii

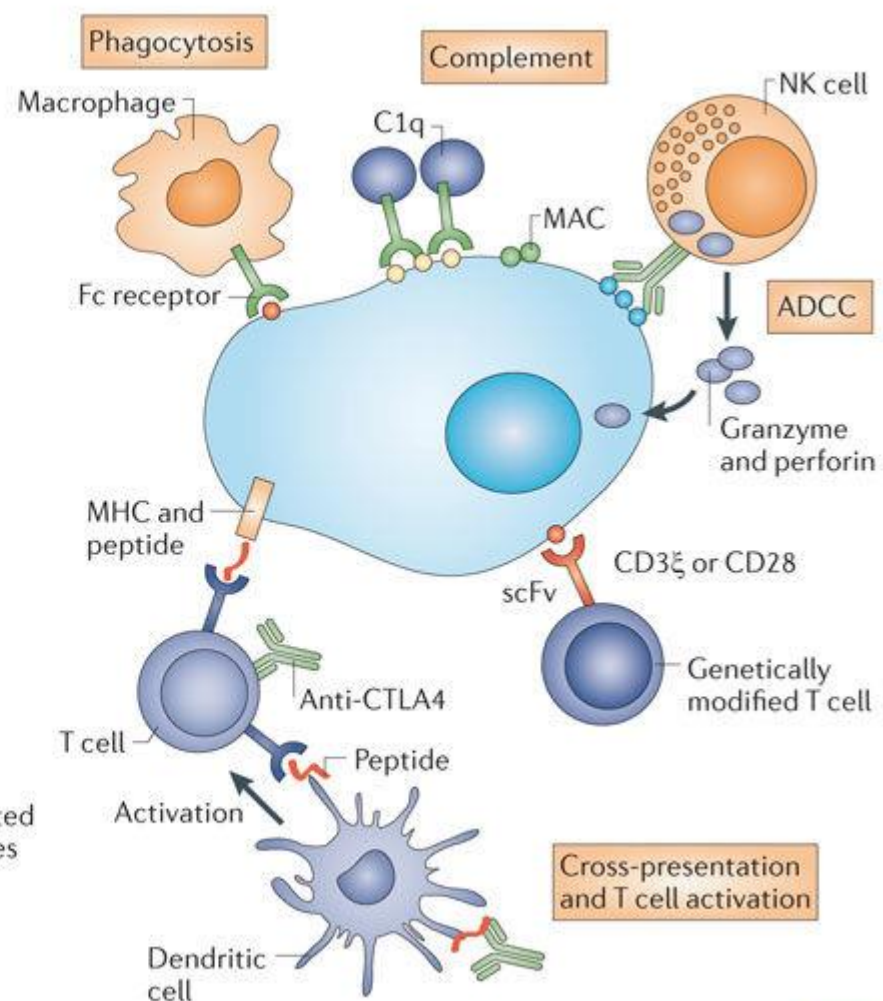


Monoklonální protilátky v onkologii

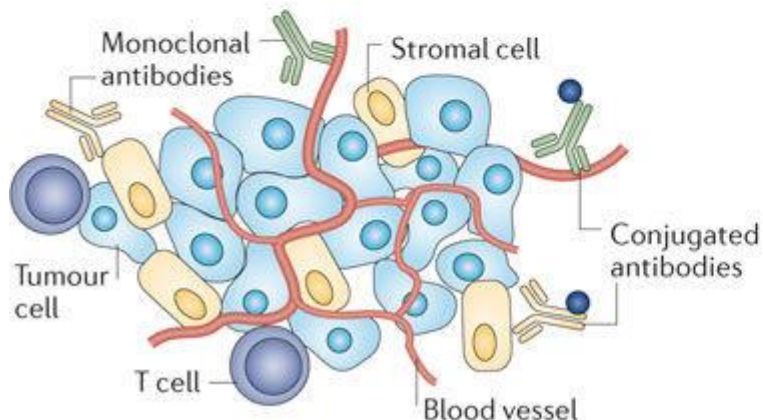
a Direct tumour cell killing



b Immune-mediated tumour cell killing



c Vascular and stromal cell ablation



Monoklonální protilátky v onkologii

Rituximab anti CD20

Chimerická IgG1

B cílené terapie

Eliminace B lymfocytů exprimujících CD20

Léčba NHL

Aletuzumab anti CD52

Humanizovaná IgG1

Eliminace T a B lymfocytů exprimujících CD52

Příprava k transplantaci

Léčba hematologických malignit

Trastuzumab anti HER2/neu

Rekombinální humanizované IgG1

Proti receptoru 2 lidského epidermálního růstového faktoru.

Léčba CA mammy

Bevacizumab anti VEGFR

Proti vaskulárnímu endoteliárnímu růstovému faktoru.

Colorektální carcinom

Inhibitor angiogeneze

Molekulární terapie

Kinásové inhibitory v onkologii

Malé molekuly

Působí intracelulárně

Inhibují přímo intracelulární enzymy nebo kompetují se substrátem těchto enzymů.

Cílené kinázy jsou exprimovány v buňkách nádoru, ale i ve zdravých buňkách organismu z čehož vyplývá vedle léčebného efektu i jejich toxicita.

(cytopenie, GIT toxicita – nauzea, zvracení, hepatotoxicity..)

Molekulární terapie

Kinásové inhibitory v onkologii

Idealisib Anti PI3K

Fosfatidil inositol3 kinásový inhibitor
Léčba chronické myeloidní leukemie

Ibrutinib anti BTK

Anti BTK Inhibitor brutonovy kinasy
B malignity

Mekinist anti MEK

MEK inhibitor
Léčba melanomu

Nádorové vakcíny

Preventivní

Vakcinace zdravých pacientů.

Umožní vznik specifických protilátek a paměťových buněk.

proti HPV

Terapeutické

Vakcinace onkologicky nemocných pacientů.

Indukce cílené protinádorové imunitní odpovědi.

schválený FDA Sipuleucel C (CA prostaty)

Nádorové vakcíny

Terapeutické

Ex vivo generované autologní vakcíny z dendritických buněk

x

Proteinové/peptidové vakcíny (cíl TAA – gp100, PSA...)

x

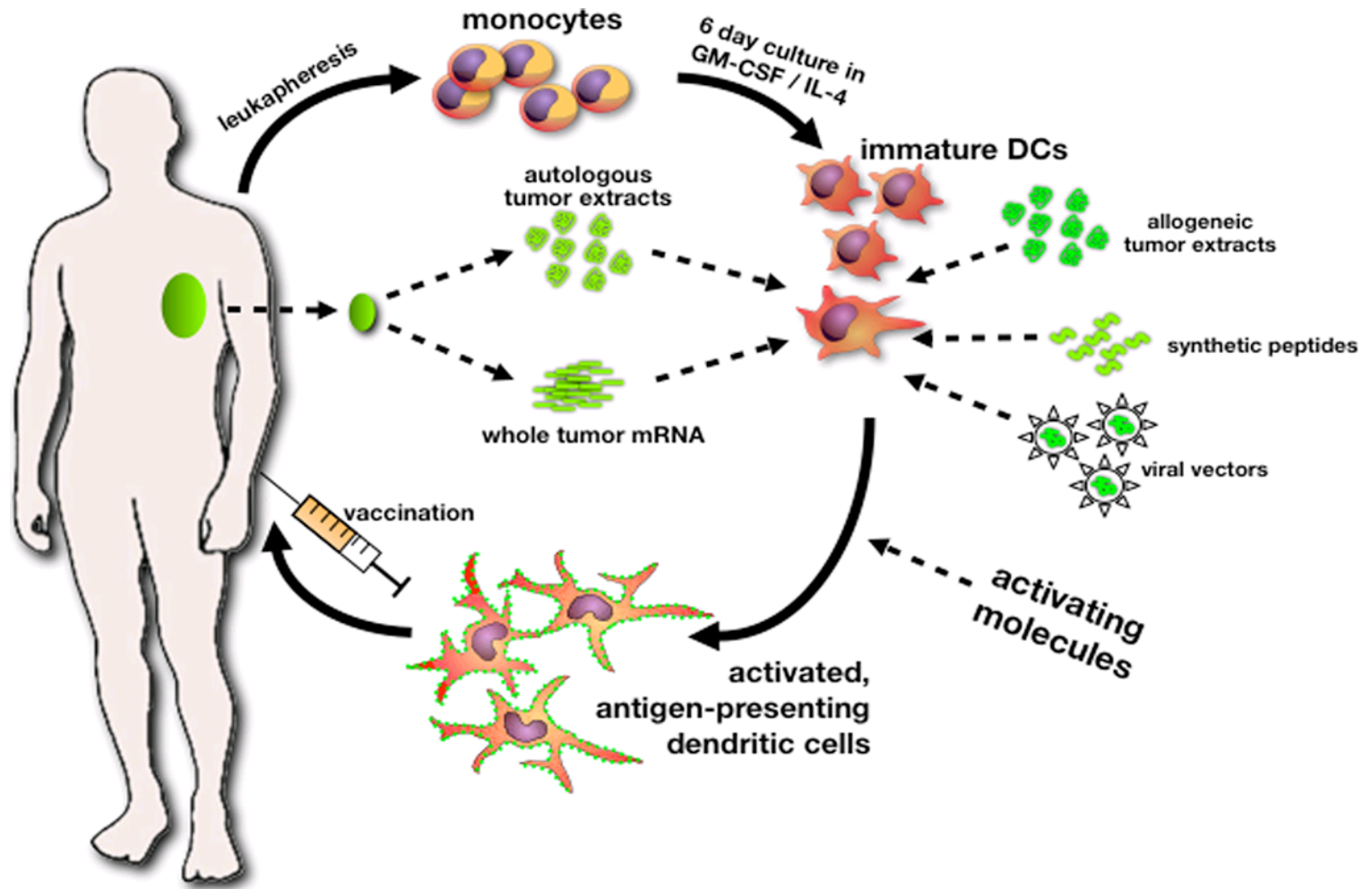
Genetické vakcíny

DNA vakcíny (bakteriální plasmidy – tumor antigen)

RNA vakcíny (mRNA autologní tumorosní tkáně)

Na virech založené vakcíny (využívají virové vektory)

Protinádorové vakcíny



Adaptivní celulární terapie

CAR T

Chimerické antigenní receptory T buněk

TIL

Tumor infiltrující lymfocyty

Adaptivní celulární terapie CAR T

Chimerické antigenní receptory T buněk

Využívá metody genetického inženýrství

Geneticky modifikované rekombinantní receptory T buněk cílí na TAA antigen maligních buněk.

Skládají se extracelulární domény, která se váže na cílovou doménu maligních buněk, transmembránovou doménu a intracelulární doménu, která aktivuje intracelulární T signalizaci vedoucí k eliminaci nádorové buňky.

**Terapie se uplatňuje především u hematologických a solidních nádorů, v praxi dominantně B malignit.
(6 FDA schválených preparátů 2023)**

CAR T 19

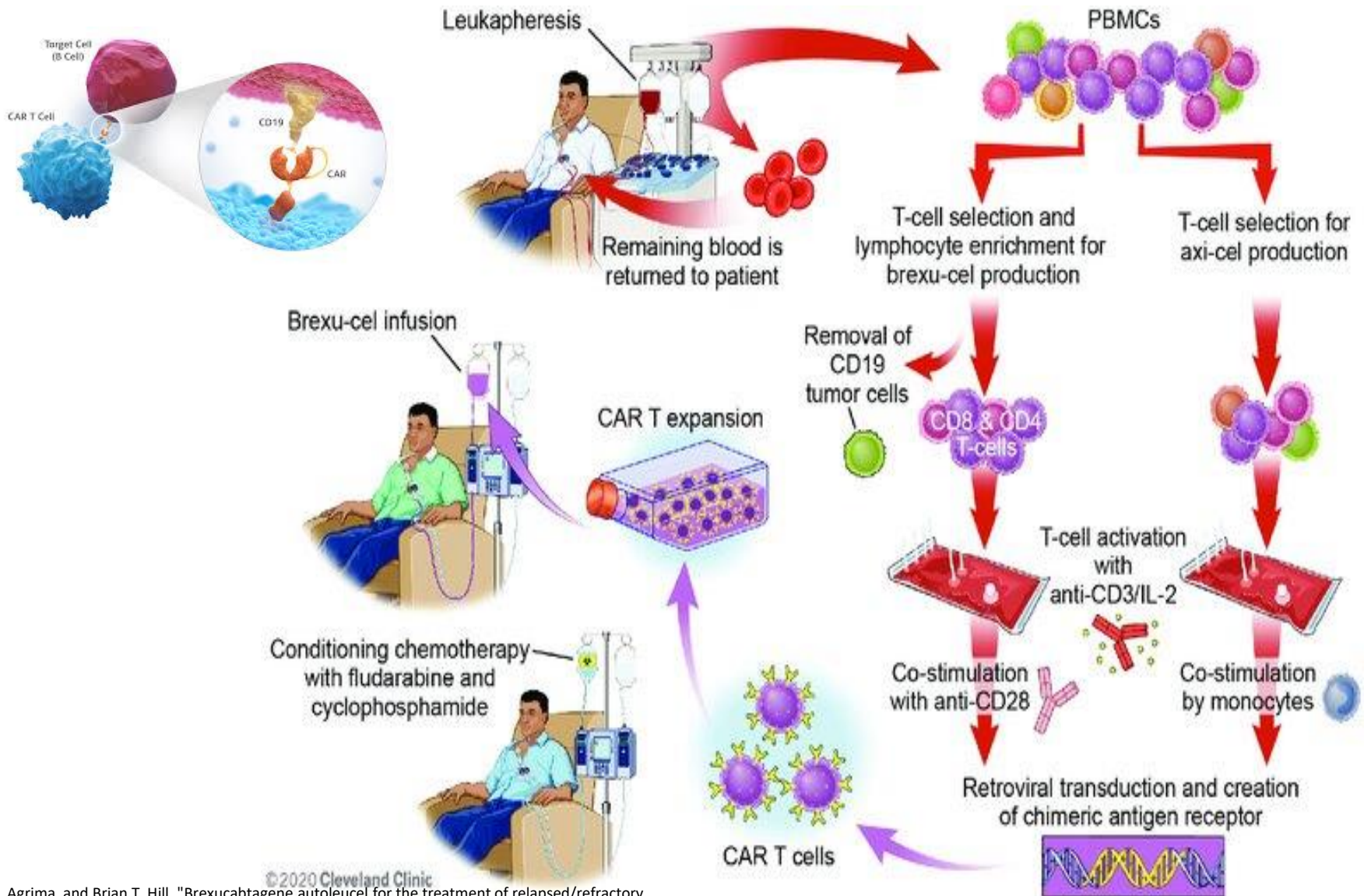
Cílí na CD19 B malignity (leukemie/lymfomy)
Recentně nejčastěji využívaná CAR T terapie v praxi
Schváleny FDA jsou dva preparáty
(tisagenlecleucel a axicabtagene ciloleucel)

Autologní leukaferetický produkt pacienta → *ex vivo T celulární aktivace*
genová modifikace TCR prostřednictvím virového vektoru → *expanze ex vivo*
CAR T → *conditioning příprava pacienta na převod CAR T* → *převod CAR T*

Terapie má závažné možné vedlejší nežádoucí účinky.
(cytokine release syndrom, CAR related encephalopathy)

Postihují dlouhodobě nejen maligní, ale i zdravé B CD 19+ znak nesoucí buňky,
představují riziko rozvoje sekundární hypogamaglobulinemie.

Výroba a mechanismus účinku CAR T



Imunomodulační léčba

v praxi na ústupu

Interleukin 2 IL2

Růstový faktor T lymfocytů

Na dávce závislý imunomodulační a antitumorosní efekt.

Rekombinantní preparát.

Nežádoucím účinkem je multiorgánová toxicita, jsou nahrazen ICI.

Léčba maligního melanomu, renálního karcinomu (vysokodávkový IL2).

INF alfa

Dříve terapie melanomu, renálního karcinomu, některých hematologických malignit.

Bacillus Camet-Gueéry

Atenuované mycobacterium bovis

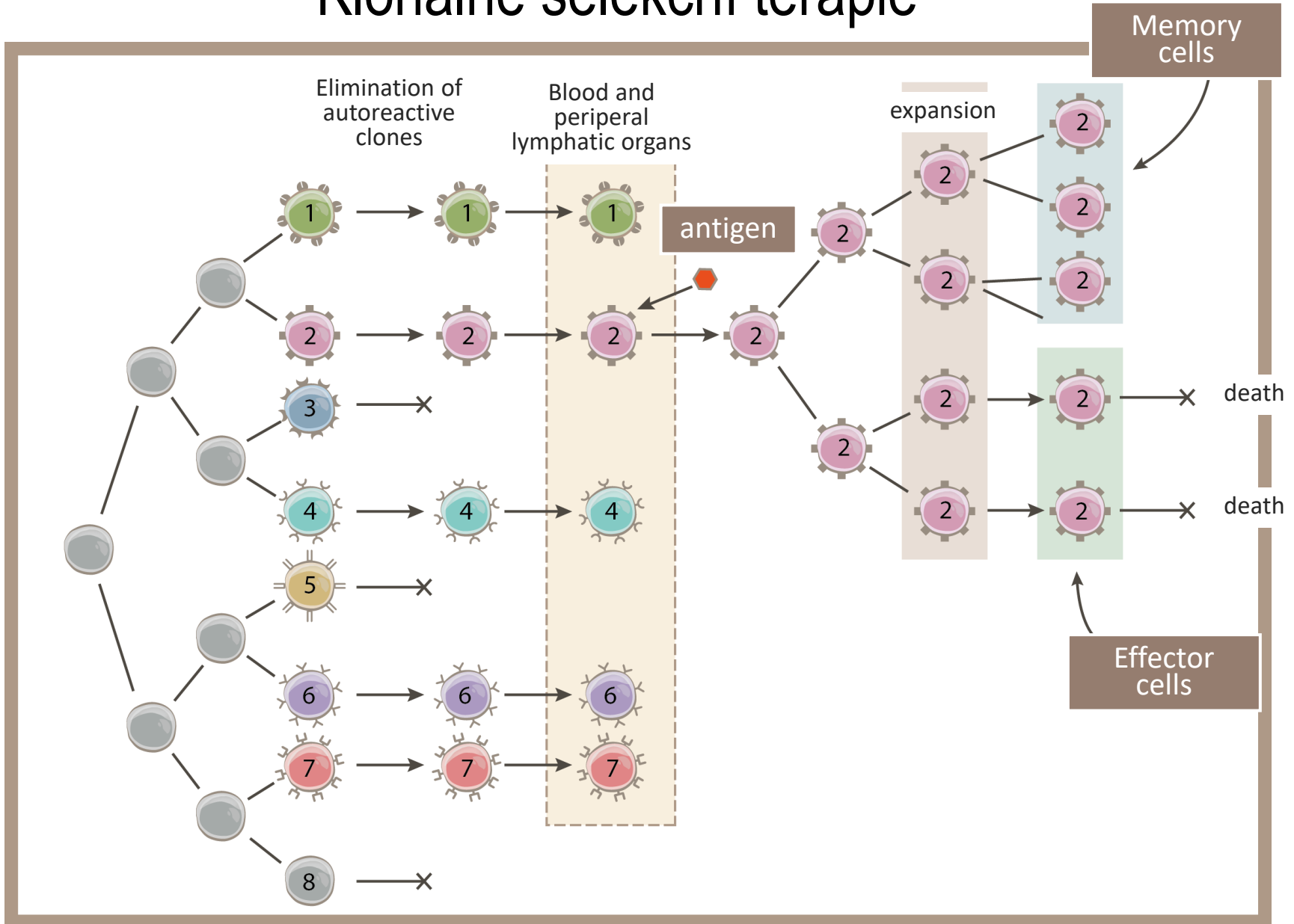
Léčba karcinomu močového měchýře intravesikální aplikací.

Elevace INF γ , indukce exprese MHC II na buňkách tumoru.

Infiltrace močového měchýře makrofágy a CD4⁺T buňkami.

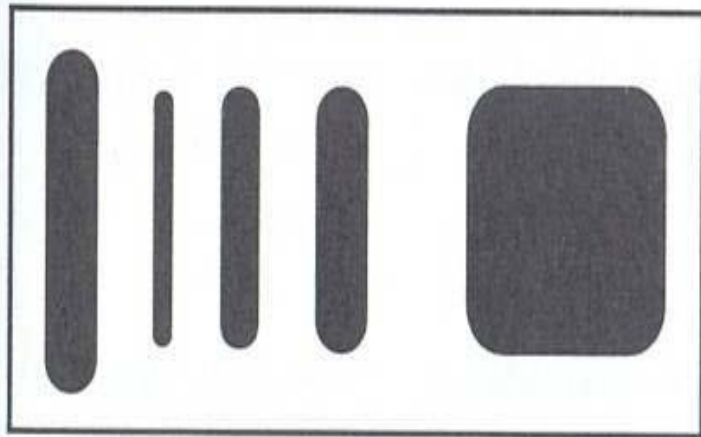
Monoklonální gamapatie

Klonálně selekční terapie

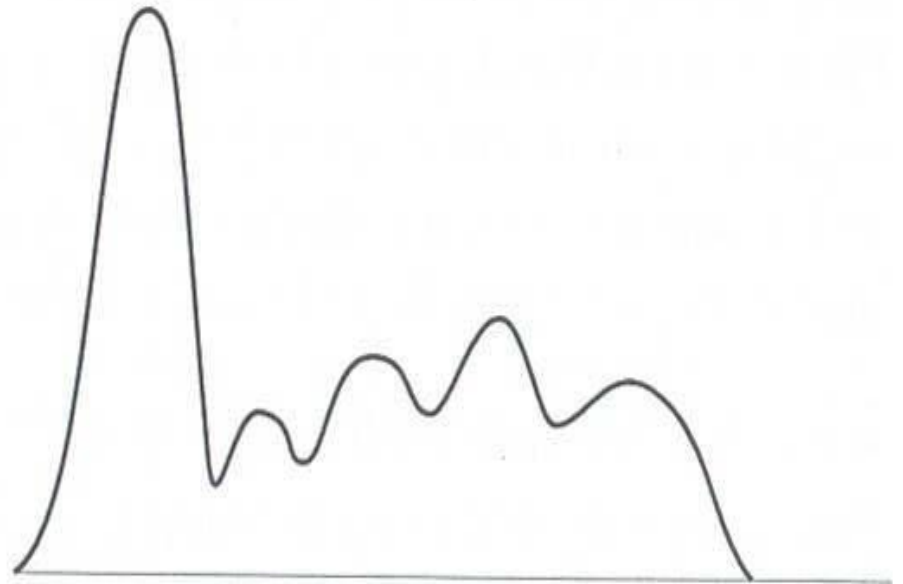


Elektroforéza séra

sérum zdravého jedince



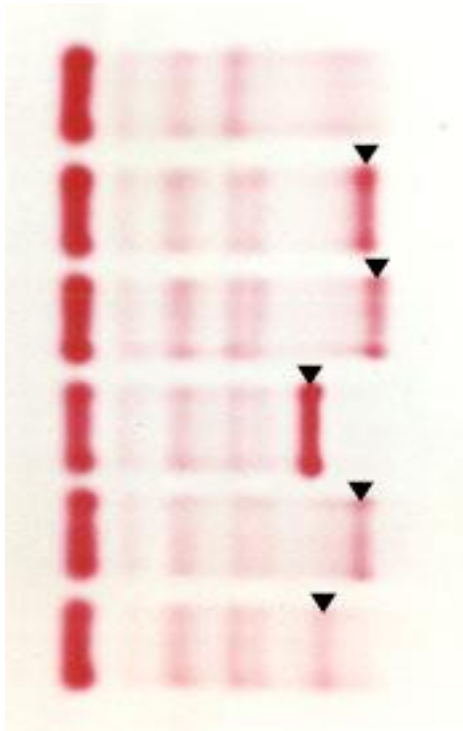
Alb. α_1 α_2 β γ



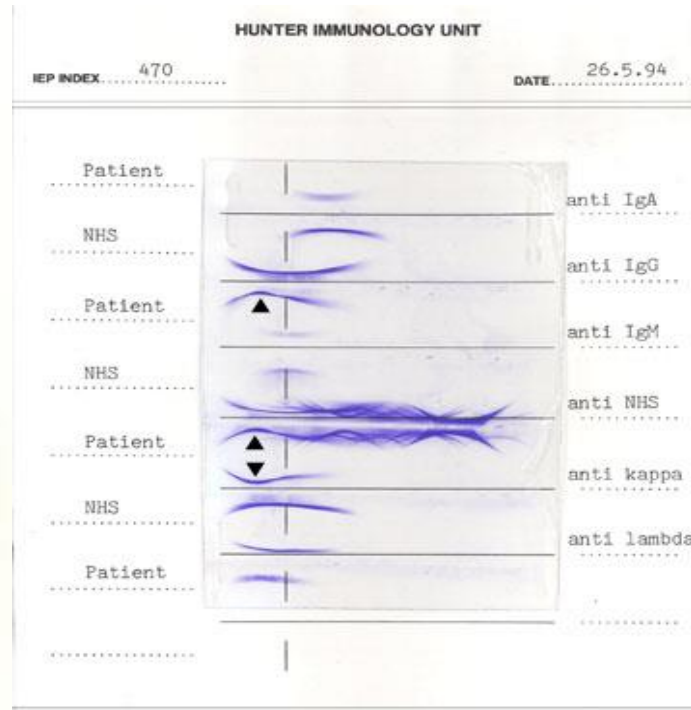
Albumin α_1 α_2 β γ

Možnosti vyšetření u monoklonální gamapatie

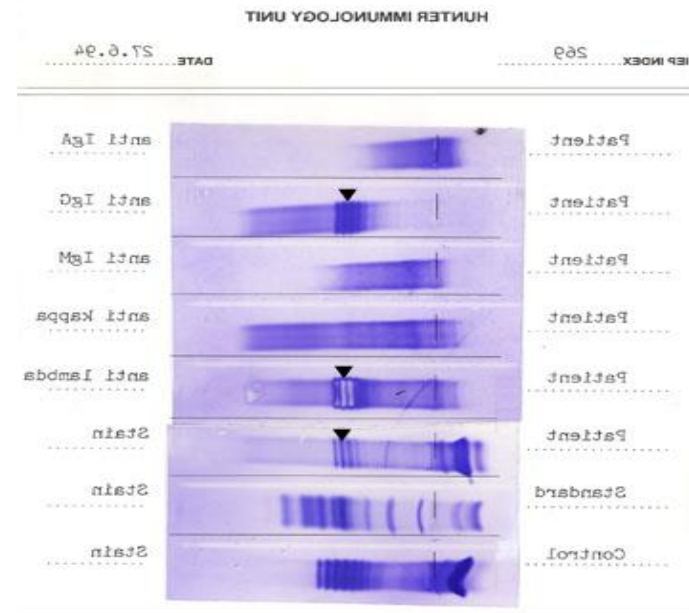
**Elektroforéza
Identifikace
monoklonálního Ig**



Imunoelektroforéza



**Imunofixace
(antisérum IgG lambda)**



Definice pojmů

M - protein = Paraprotein = M komponenta

Monoklonální protein

Produkt klonu plasmocytárních buněk u monoklonálních gamapatií.

**Imunoglobulin nebo jeho lehký nebo těžký řetězec.
(imunologicky a elektroforeticky homogenní)**

**Lehký mnoklonální řetězec v moči
se nazývá Ben Jonesovou bílkovinou.**

Definice monoklonální gamapatie

Biochemická definice:

přítomnost monoklonálního imunoglobulinu
(M-Ig protein M) v séru a v moči.

Klinická definice:

Onemocnění či stav patofyziologicky související
s klonální proliferací lymfoidní řady
s plazmocytoïdní diferenciací
a častou přítomností M-Ig.

Monoklonální gamapatie

MGUS

Mnohočetný myelom

Waldenstromova makroglobulinemie

AL amyloidosa

MGUS

monoklonální gamapatie nejistého významu

Přítomnost monoklonálního imunoglobulinu v séru nebo v moči pacientů bez známek MM, WM nebo AL.

Nejsou přítomny známky:

maligní proliferace

ani

známky poškození organismu monoklonálním gamaglobulinem.

MGUS

Monoklonální gamapatie nejistého významu

Benigní onemocnění s rizikem malignizace.

Prekanceróza

19% pacientů s MCUG zprogreduje do MM v průběhu 2-19 let.

Medián věku diagnózy je 70let.

5% pacientů je starších 70 let.

10-15% pacientů starších 80let má detekovatelný M protein.

MGUS

Monoklonální gamapatie nejistého významu

Vzniká na podkladě monoklonální expanze Ig secernujícího klonu plasmatických buněk, je pokládán za prekancerózu.

Vzniká v důsledku somatické mutace plasmatických buněk.

Převažuje MGUS IgG a IgA origa.

MGUS IgM představuje pouze 15-20%.

Mnohočetný myelom MM

MM vzniká na podkladě klonální proliferace plasmatických buněk, které vedou k patologické produkci maligního paraproteinu a způsobují mnohočetné orgánové poškození.

Prekancerosou MM je MGUS.

**Druhá nejčastější hematologická malignita.
Je onemocněním starší generace.**

Maligní myelom

Představuje 10 % hematologických malignit.

Medián diagnosy v Evropě je 72 let.

5 leté přežití je cca 35 % a klesá s věkem.

Medián přežití jsou 3 roky.

Maligní myelom – vyšetření

KO DIF

LD, beta2 mikroglobulin

Urea, krea, alb, ionogram včetně Ca

Koncentrace imunoglobulinů

Elektroforéza bílkovin

Imunelektroforéza a imunelektrofixace séra

Elektroforéza a imunofixace proteinů moči

Stanovení lehkých řetězců ze séra (FLC)

PET CT

Aspirace kostní dřeně

Maligní myelom diagnostiká CRAB kritéria

Hyperkalcemie

Renální insuficience

Anemie

Jedno nebo více osteolytických ložisek na RTG, CT, or PET-CT

Klinické a laboratorní nálezy MM

Teploty, hubnutí, noční poty

Únava

Infekce

Kostní bolesti, osteolytické léze skeletu

Anemie

Hyperkoagulační stavy,

Hemoragická diathésy

Hyperkalcémie, elevace kreatininu, hyperviskozita

Sekundární imunodeficience:

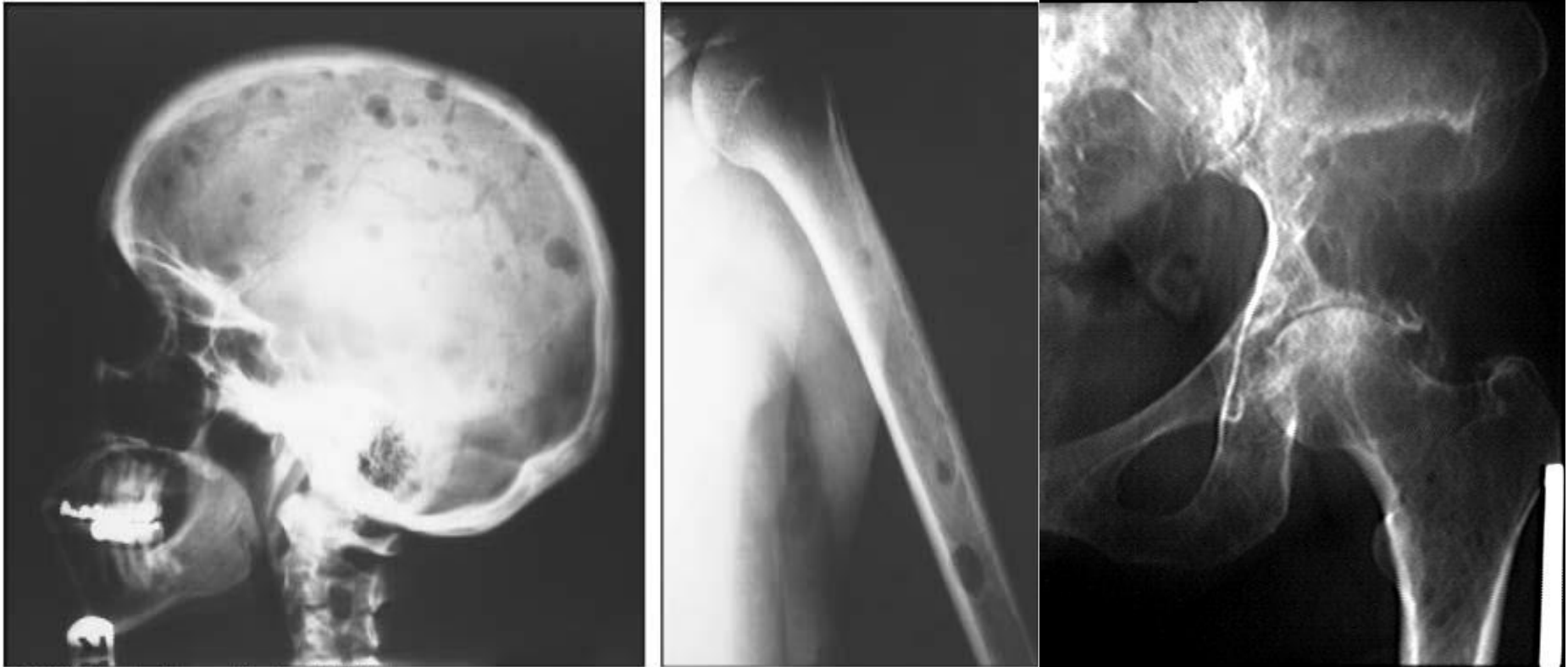
B a T buněčná dysfunkce

Omezená produkce funkčních imunoglobulinů

Závažnější průběh bakteriálních infekcí

Zdrojem infekce jsou opouzdřené mikroorganismy

Kostní změny při myelomu



Waldenströмова makroglobulinemie

Lymfoplazmocytoïdní lymfom

Per exclusione Dg při vyloučení jiné B malignity.

Monoklonální gamapatie s produkcí monoklonálního imunoglobulinu typu Ig-M.

Dochází k infiltraci kostní dřeně monoklonálními plasmablasty a produkci monoklonálního IgM .

2% hematologických malignit.

MGUS IgM je pokládán za prekursor WM.

Amyloidosa

Heterogenní skupina onemocnění vyznačující se akumulací toxický nerozpustných agregátů amyloidu a jeho infiltrací do tkání a vnitřních orgánů

Akumulace amyloidu vede k poškození funkce orgánů.

Hereditární a získané

AL amyloidosa (primární amyloidosa) vznikající na podkladě produkce lehkých řetězců imunoglobulinů abnormálním plasmocytárním klonem.

AA získaná amyloidosa u chornických zánětlivých změn

Transthiretinová amyloidosa

Dialyzační amyloidosa