

Imunoonkologie

Nádorové antigeny TSA x TAA

TSA tumor specifické antigeny

- nevyskytují na nemaligních buňkách

TAA tumor asociované antigeny

- nejsou výlučně specifické pro nádorové buňky

TSA tumor specifické antigeny

Nelze prokázat na nemaligních buňkách Neo-antigeny

- **MHC s fragmenty oncovirů** - HPV, EBV
- **Produkty abnormální glykosylace proteinů** - glykosylace, syalizace
- **diotypy myelomu a lymfomů** - klonotypické BCR a TCR - NHL, HL, MM)
- **Produkty mutovaných genů** - chromosomální translokace
(filadelfský chromosom translokace 9 a 22 AML a ALL), fusní geny, fusní proteiny
(chimerický bcr-abl)
- **Mutace genů tumor supresor genes** - geny kontroly buněčného cyklu

P53

TAA tumor-associated antigens

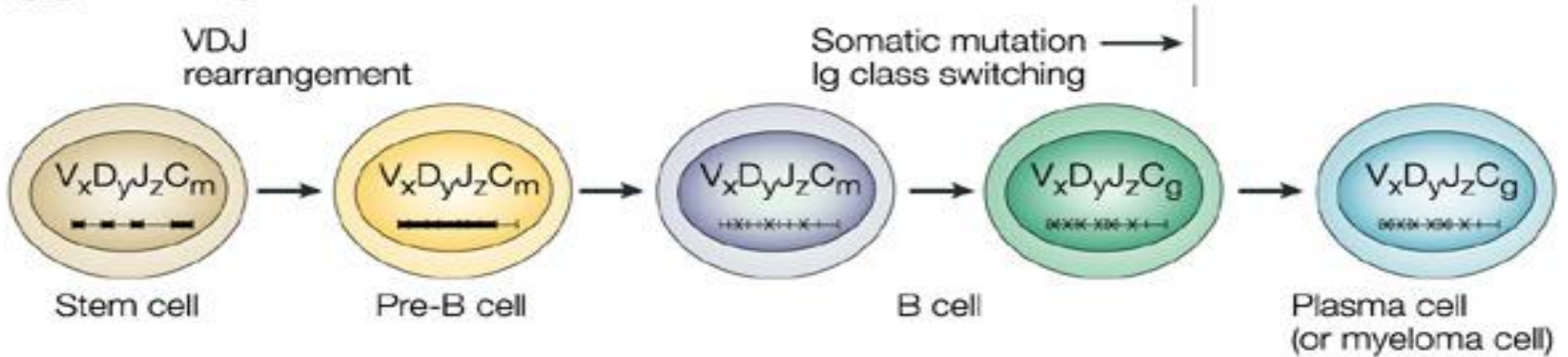
- **nejsou** výlučně **specifické pro nádorové buňky**
 - exprese je fyziologická v určitém **ontogenetickém období**
 - za určitých okolností je lze nalézt i **na normálních buňkách**
 - **u malignit - ektopická exprese x zvýšená exprese**
 - pomocné diagnostické markery
-
- **onkofetální antigeny** antigeny specifické pro tkáň nebo orgán z nichž vycházejí
alfa feto protein (AFP)- hepatomy
karcinoembryonální antigen zažívacího traktu (CEA) -
 - **antigeny specifické pro tkáň nebo orgán z nichž vycházejí**
MAGE-1melanomový antigen
Prostatický specifický antigen (PSA)
 - **proteiny řídce přítomné ve vlastní tkáni a hojně přítomné neoplastické tkáni**
receptor HER2/neu

Imunologická diagnostika nádorů

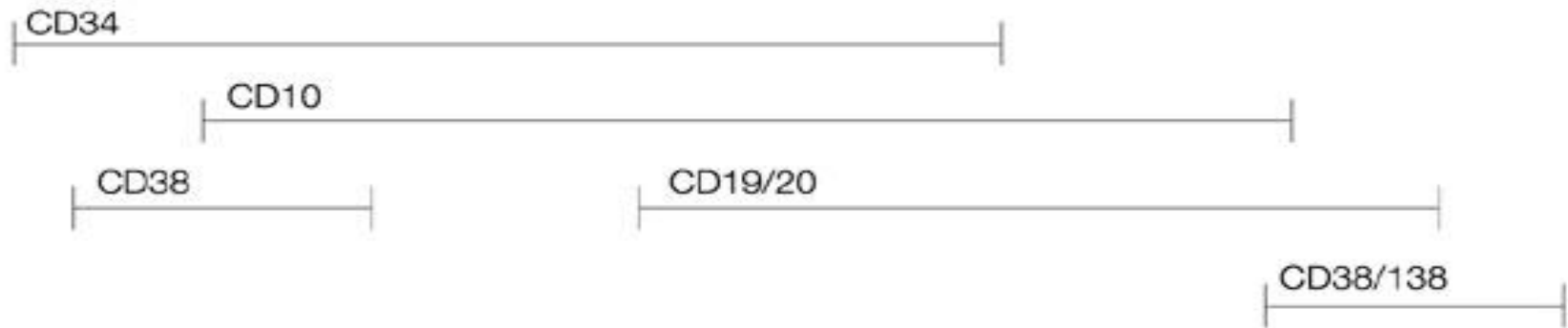
- Onkomarkery“
 - Alfa-feto protein (Ca jater)
 - CEA (Ca colon)
 - PSA (Ca prostaty)
 - Mnohé další s různou senzitivitou a specificitou
- Paraproteiny
- Diferenciační antigeny na buňkách malignit lymfatického systému (CD znaky)
- Průkaz klonality

Vývoj B-lymfocytů

Ig gene changes



Cell-surface markers



Buňky imunitního systému v obraně proti nádorům

Obranná funkce specifické a nespecifické imunity

- NK buňky
- Tc lymfocyty

- Aktivované makrofágy
- Dendritické buňky (DC)

Cytotoxické T-lymfocyty

- Jsou CD8+
- Rozeznávají cizorodý antigen prezentovaný na HLA-I antigenech.
- Cytotoxicky působí perforin, dále různé mechanismy indukující apoptózu cílové buňky (granzymy, FasL, lymfotoxin).
- Jsou i důležitými producenty cytokinů (Tc1 a Tc2 buňky)

Přirození zabíječi (NK buňky)

- NK buňky jsou namířeny zejména proti nádorovým a viry infikovaným buňkám.
- Vrchol odpovědi NK-buněk je již během několika hodin po primární infekci jako součást indukované vrozené imunitní reakce
- Mechanismy cytotoxicity jsou stejné jako u Tc lymfocytů.
- Důležitým stimulačním cytokinem je IL-12 (jako produkt aktivovaných makrofágů) IFN- α , β , IL-2, IL-18
- Jsou důležitým zdrojem prozánětlivých cytokinů – IFN γ , IL-3, TNF- α

Obranné mechanismy nádorů proti imunitnímu systému

Ztráta exprese nádorových antigenů – snížení antigenní variability nádorů, mutantní formy ztrácejí nádorový antigen

Selekce nízké antigenních variant buněk tumoru

ignorace imunitním systémem

ovlivnění exprese MHC I proteinů, zpracování a vazba antigenu na MHC I

Inhibice funkce dendritických buněk

NO – apoptosa DC, IL1, TGF beta - inhibice zrání DC, VEGF - inhibice prekursorů DC ve dřeni

Tlumení funkce T-lymfocytů (TGF-b, IL-10)

T reg – inhibice funkce tumorspecifických T lymfocytů (TGFbeta, Il-10, PD, PDL1, CTLA-4)

Indukce apoptózy - exprese FasL, aktivace STAT3 dráhy, exprese BCL-2

Absence kostimulačních molekul - utlumení Tc a Th

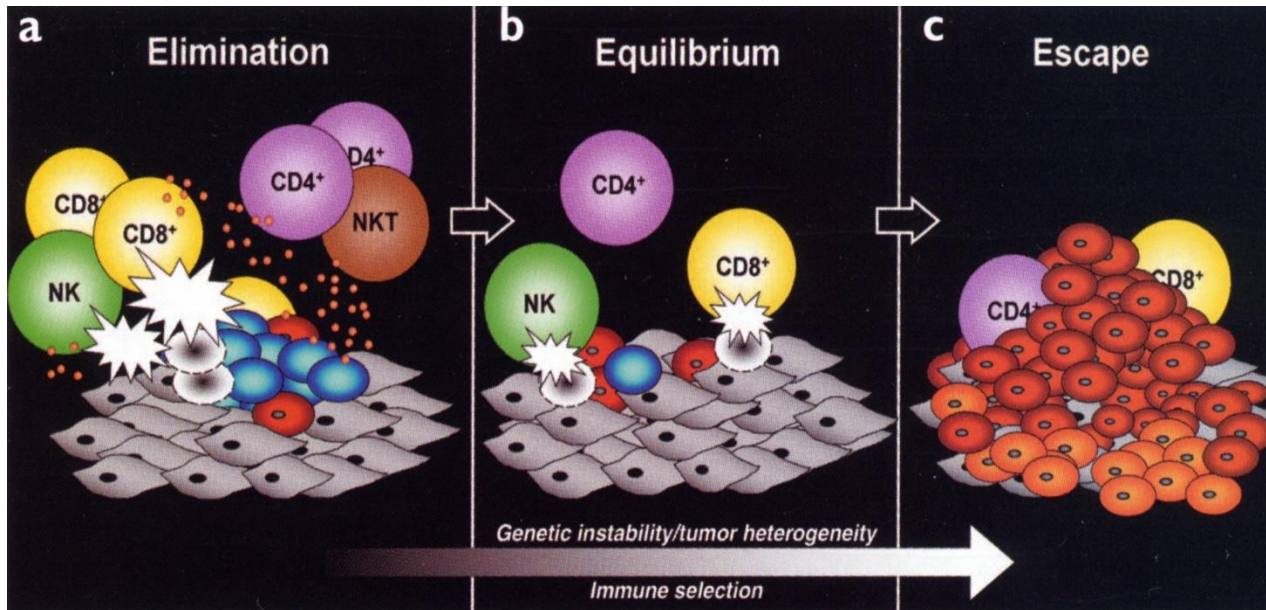
Imunitní systém a maligní nádor

Imunologická úprava nádoru (cancer immunoeediting):

Imunologická ostraha (immunological surveillance) – **eliminace** maligně transformovaných buněk.

Vytvoření **rovnováhy** mezi imunitním systémem a nádorem, selekce rezistentních mutantů.

Únik maligních buněk před imunitními reakcemi.



Cancer immunoediting

Dunn GV, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD:
 Nature Immunology 2002; 3:991-998

Editace nádoru imunitním systémem

Eliminace

Kooperace nespecifických a specifických složek imunitního systému vede k rozpoznání tumorogeneze a její eliminaci před vlastní klinickou manifestací

- Nedetekovatelné stadium (in vivo)
- Dominují mechanismy nespecifické a specifické složky imunity

proces je **ukončen**
kompletní **eliminací nádorových buněk**
nebo
přechází do **stavu rovnováhy**

Editace nádoru imunitním systémem

Equilibrium

Dominují mechanismy **specifické imunity** vedoucí k **prevenci progresu tumorogeneze**, ale zároveň se vyvíjí **imunogenicita nádoru**

- **dynamická rovnováha**
- obtížně diagnostikovatelné stadium (vyjímka MGUS)

Výsledkem může být:

kompletní **eliminace** buněk nádoru

nebo

dlouhodobý stav **rovnováhy**

nebo

únik kontrole imunitního systému a **rozvoj nádorového onemocnění**

Editace nádoru imunitním systémem

Escape

Rozvoj imunosupresivního mikroprostředí tumoru a selekce nízké imunogenních rychle proliferujících buněk tumoru, které se stávají „neviditelnými“ pro imunitní systém

- Stadium progresivně rostoucího viditelného tumoru
- Diagnosticky průkazné stadiu

únik buněk tumoru mechanismům editace imunitního systému

Imunoonkologická terapie

Indukce protinádorové imunity

nebo

Využití imunitních mechanismů k cílenému
nasměrování léčiva k místu nádoru

Imunoonkologická léčba

- **Monoklonální protilátky** (anti-CD20, anti-HER2).
- **Check point inhibitor blockers** (jedná se též obvykle o monoklonální protilátky)(anti PD, anti PDL1, anti CTLA4)
- **Adoptivní buněčné terapie** (TIL, DC vac,CAR)
- **Imunomodulační preparáty**
 - **Auto a alo HSCT** (mechanismus GVLR)
 - **Imunostimulační a imunomodulační cytokiny** (IFN-a, IL-2)
 - **Indukce zánětu se stimulací Th1 buněk** (BCG vakcína)

Imunomodulační a imunostimulační cytokiny

IL 2

- Růstový faktor T lymfocytů
- Na dávce závislý imunomodulační a antitumorosní efekt
- Rekombinantní preparát, multiorgánová toxicita, nahrazen check point inhibitory.
- V současné době je podívání prakticky opuštěno

BCG bacillus Calmette-Guerin

- Astenuované mycobacterium bovis
- Léčba karcinomu močového měchýře intravesikální aplikací
- Elevace INFg, indukce exprese MHC II na buňkách tumoru
- Infiltrace močového měchýře makrofágy a CD4+T buňkami

Immunomodulační a imunodtimulační cytokiny

INF α

Lymfatické malignity

Adjuvantní léčba high risk melanomu před zavedením ipilimumabu

Monohočetné AE (hepatotoxicita, myelotoxicita, thyreotoxicita...)

Check point blockers

CTLA 4

cytotoxic T lymphocyte associated antigen

- inhibiční molekula T lymfocytů (CD4+, CD8+)
- interakce s CD80/86 na APC
- kompetice s CD28 T buněk (CD28 stimulace vs CTLA4 inhibicie)
- inhibice T lymfocytární proliferace a aktivace

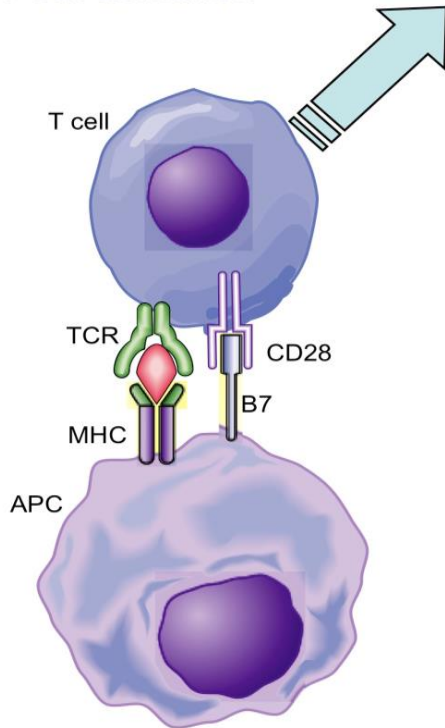
PD1 program cell death receptor

- transmembránový protein T, B, NK, DC monocytů
- exprese je zvýšena na lymfocytech v mikroprostředí nádoru
- inhibice apoptosy maligních buněk přeměna T efektorových na Treg, vyčerpání T efektorových buněk
- interakce s PD-L1 a PD-L2

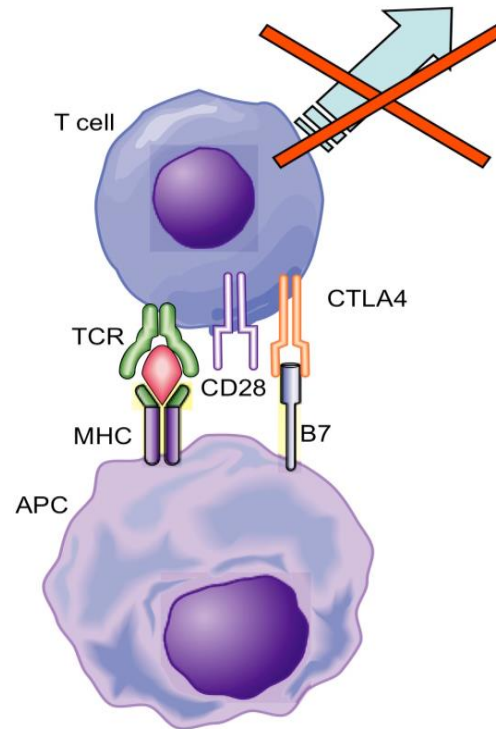
Monoklonální protilátky proti těmto check points se úspěšně využívají při imunostimulační terapii v onkologii

Ipilimumab Blocks Negative Signaling From CTLA-4

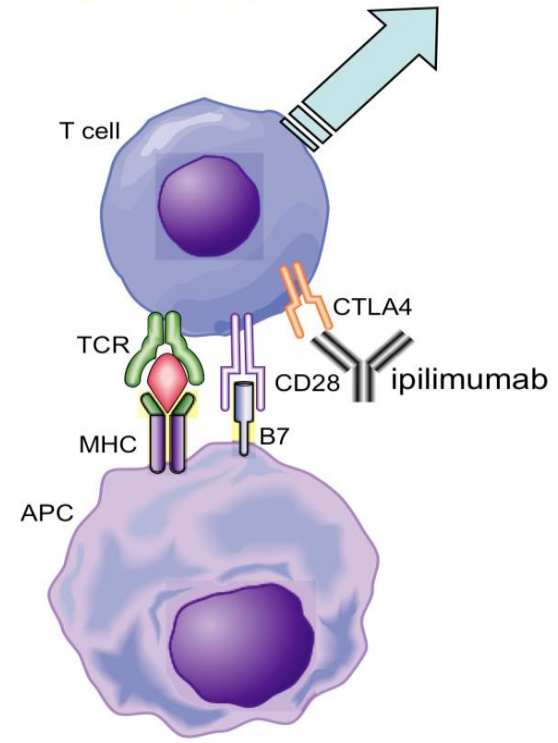
Co-stimulation via CD28:
T-cell activation



CTLA-4 blocks co-stimulation:
No T-cell activation



Ipilimumab blocks CTLA-4:
T-cell activation



Adapted from Lebbé et al. ESMO 2008

APC, antigen-presenting cell; CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte antigen-4; MHC, major histocompatibility complex; TCR, T-cell receptor.

Monoklonální protilátky v onkologii mAbs

- **Přímý protitumorosní efekt prostřednictvím **inhibice nebo aktivace receptoru mAb****
- **Imunologicky mediované usmrcení buněk** tumoru ACCD, fagocytosa, aktivace komplementu, crossprezentace DC, CTLA4 blokace
- **Ablace buněk stromatu a buněk cévního zásobení mikroprostředí tumoru**

Monoklonální protilátky v onkologii

Trastuzumab (Herceptin) :

anti ERBB2, (epidermal growth factor receptor, HER 2 receptor)
metastasující mamární karcinom.

Rituximab (Mabhtera)

- **antiCD20** IgG1 chimerická mAb,
CD20 pos NHL a CLL, folikulární NHL

CD 20 povrchový marker vývojových řad B lymfocytů absentuje na
plasmatických buňkách

Bevacizumab (Avastin):

anti VEGF

inhibitor angiogenese
kolorektální ca

Adoptivní celulární terapie

- Nádorová vakcinace
Dendritické buňky ...
- CAR
Chimerické antigenní receptory T buněk
- TIL
Tumor infiltrující lymfocyty

Nádorové vakcíny

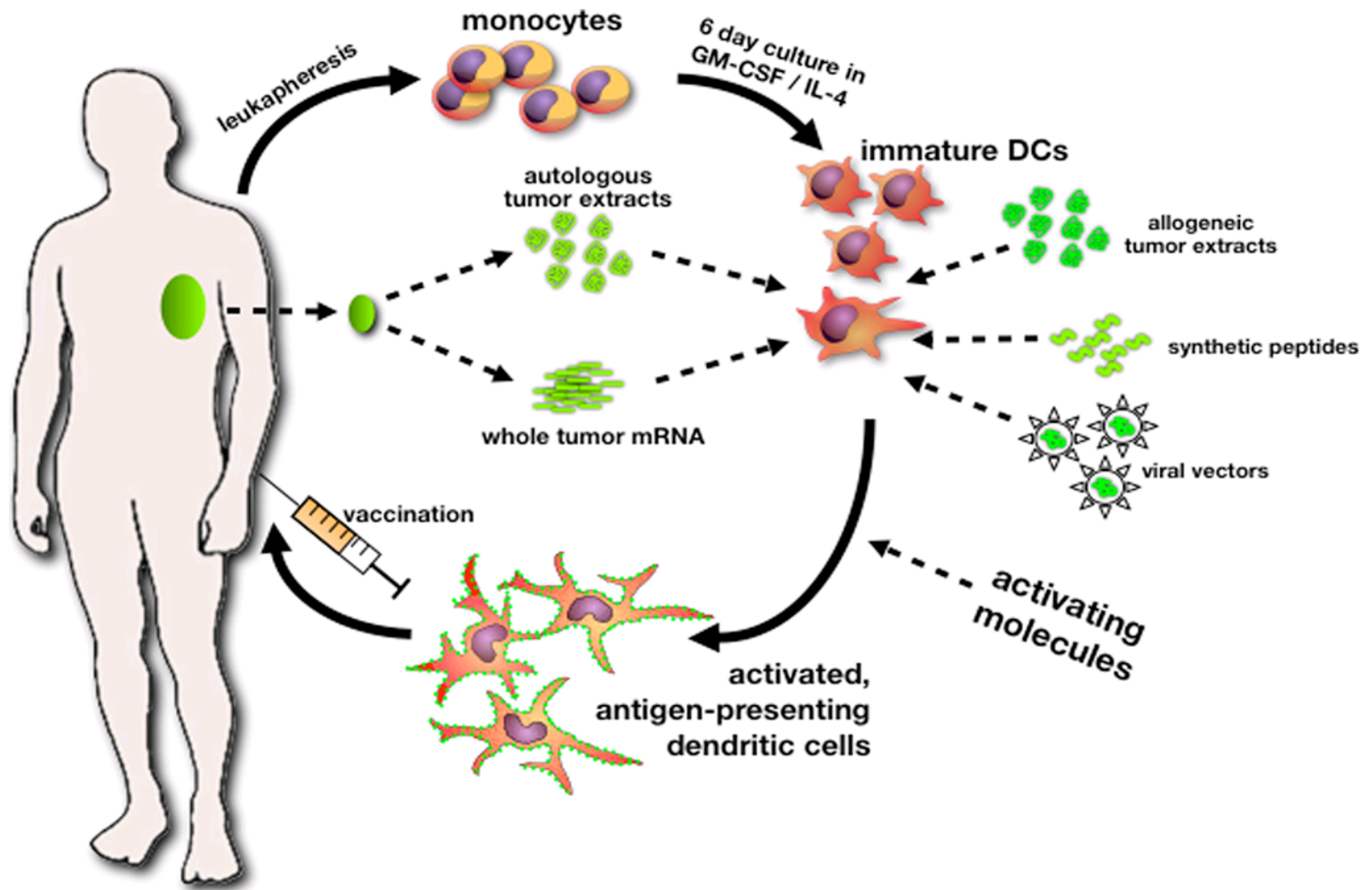
Preventivní

- vakcinace zdravých pacientů
- vznik specifických protilátek a paměťových buněk
- **proti papilomavirům, hepatitidě B**

Terapeutické

- vakcinace onkologicky nemocných pacientů
- indukce cílené protinádorové imunitní odpovědi
antigen spec CTL a antigen spec. CD4+ Th

Protinádorové vakcíny

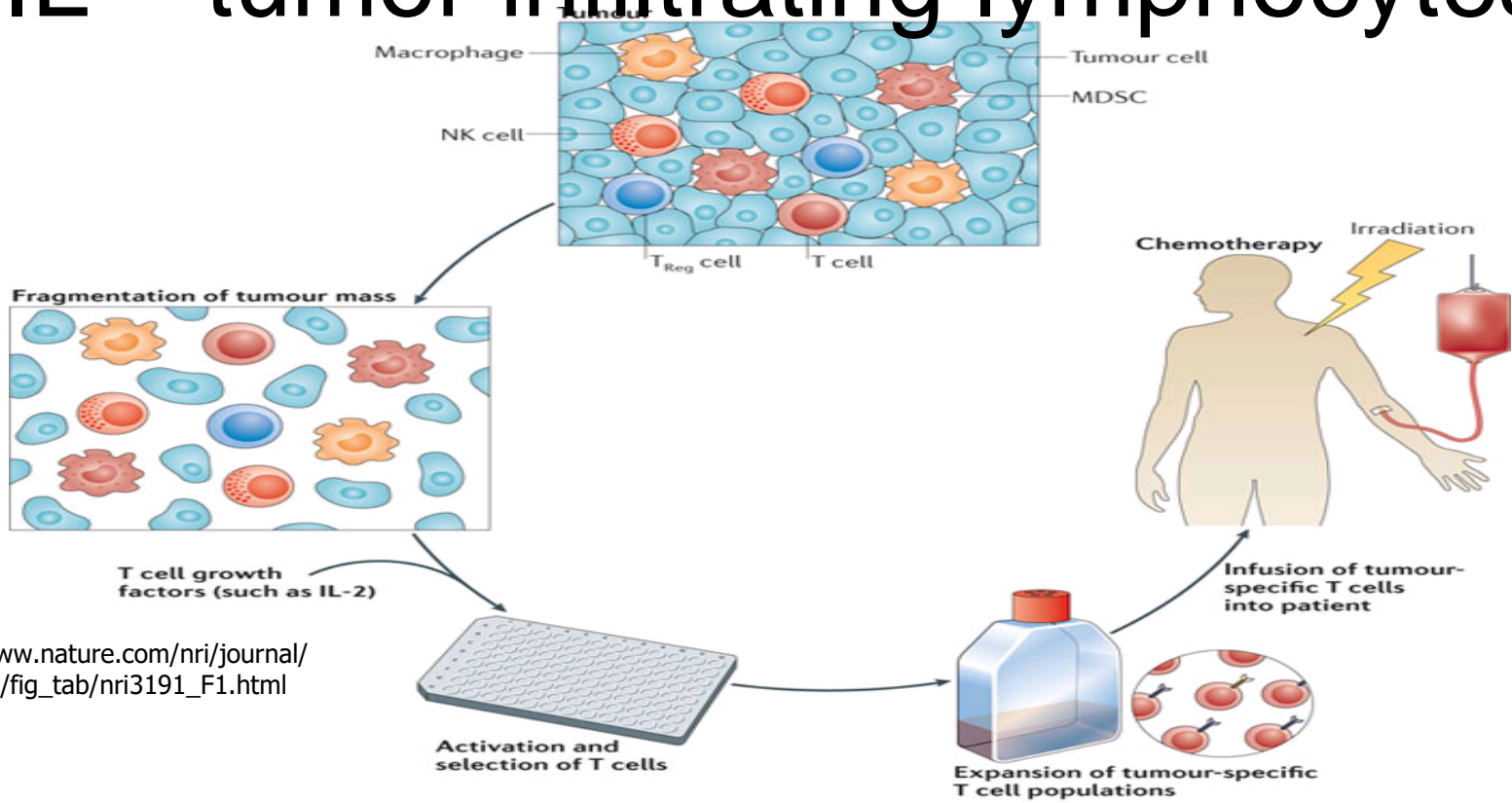


CAR

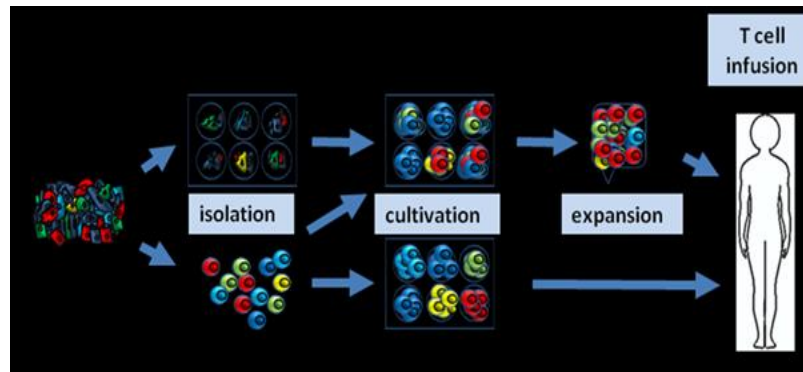
chimerické antigenní receptory T buněk

- 1-3 generace
- metody genetického inženýrství
- obchází HLA prezentaci
- antigen vážící doména scVF (single chain variable fragment), hinge oblast, transmembránová doména ,intracelulární signalizační domény aktivovné po navázání antigenu)
- **kombinace antigenní specifity s cytotoxicitou T lymfocytů**
- **geneticky modifikované T buňky mířící na TAA antigen**
- CD 19 CAR T

TIL – tumor infiltrating lymphocytes

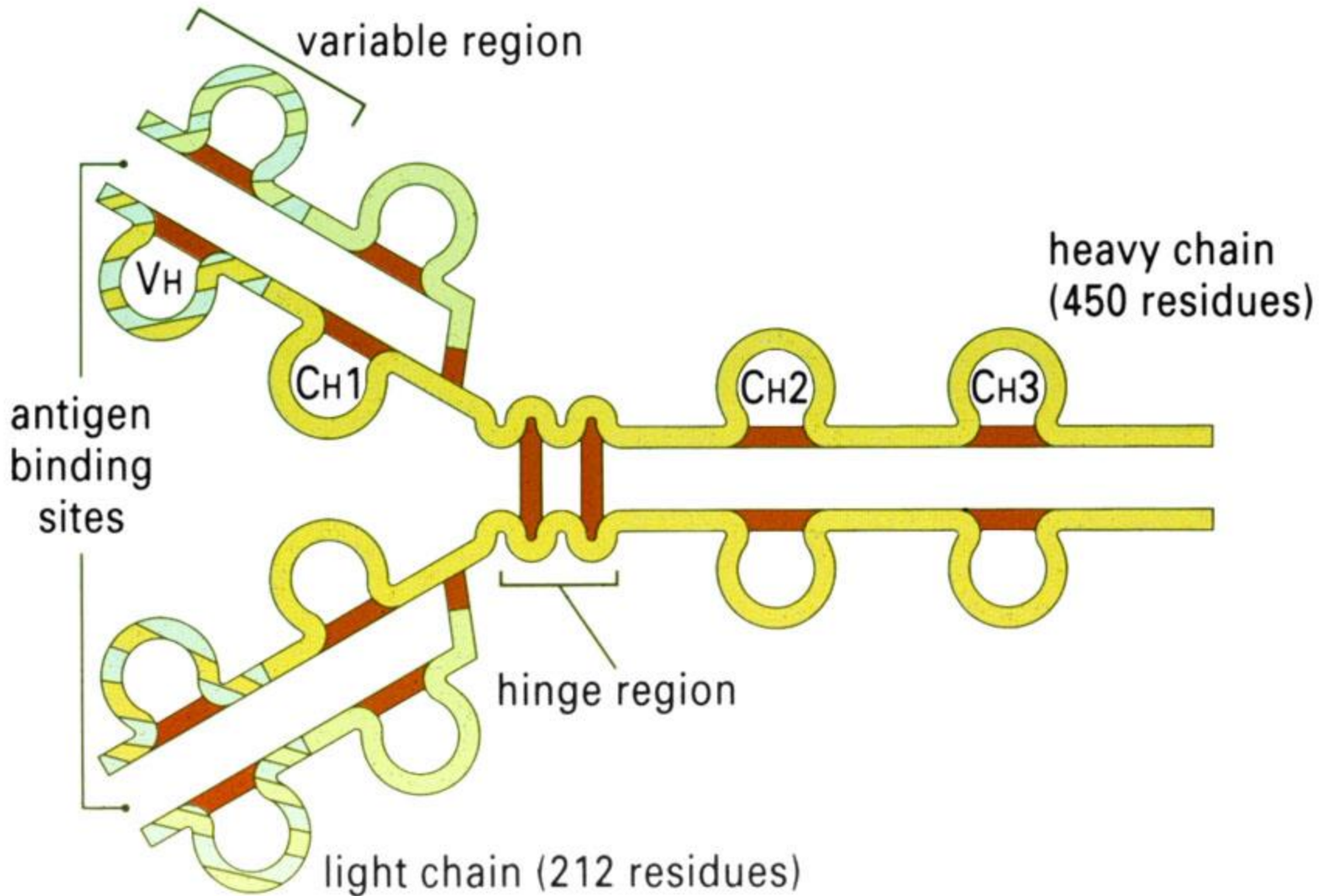


http://www.nature.com/nri/journal/v12/n4/fig_tab/nri3191_F1.html

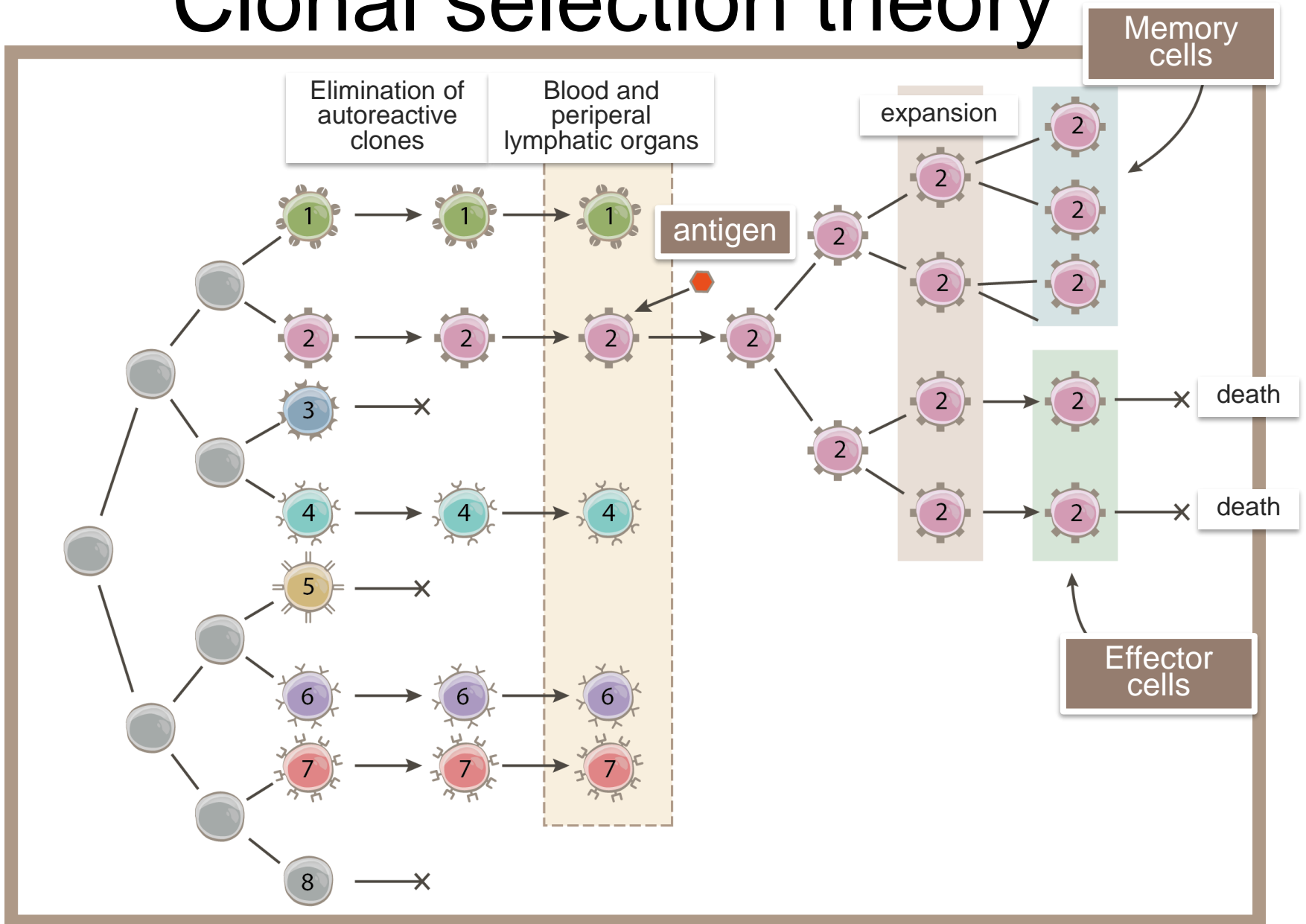


Monoklonální gamapatie

The basic structure of IgG1

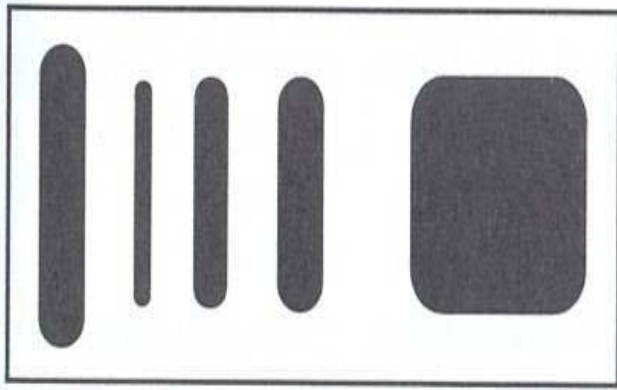


Clonal selection theory

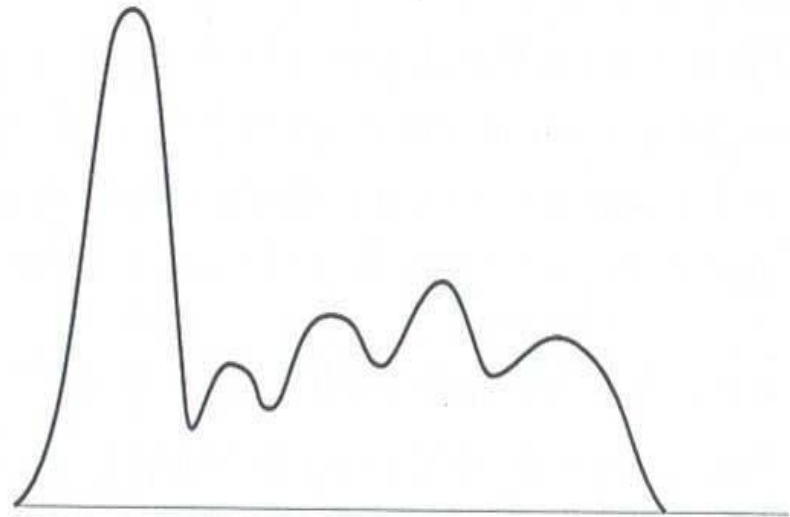


ELEKTROFORÉZA SÉRA

sérum zdravého jedince



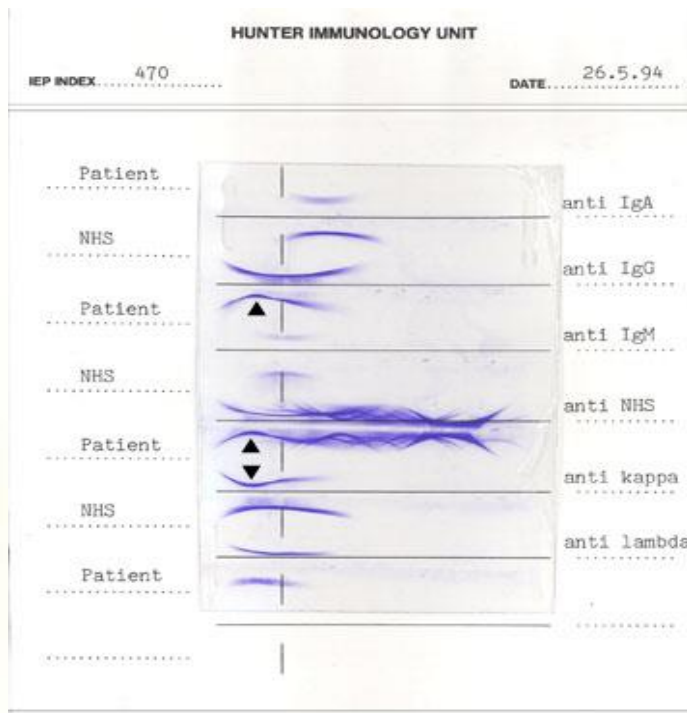
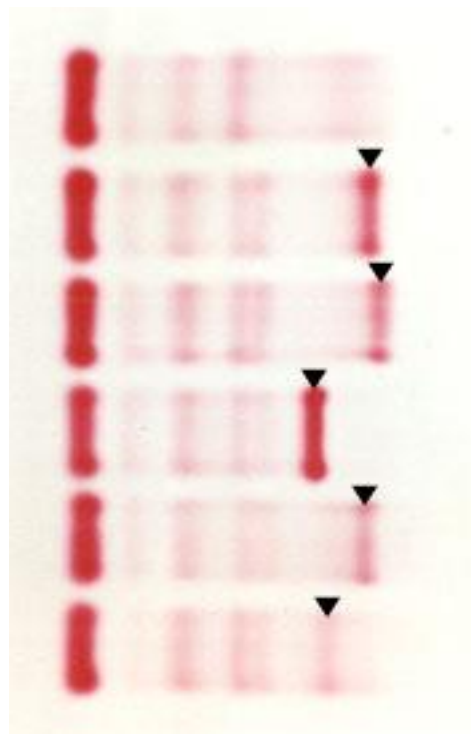
Alb. α_1 α_2 β γ



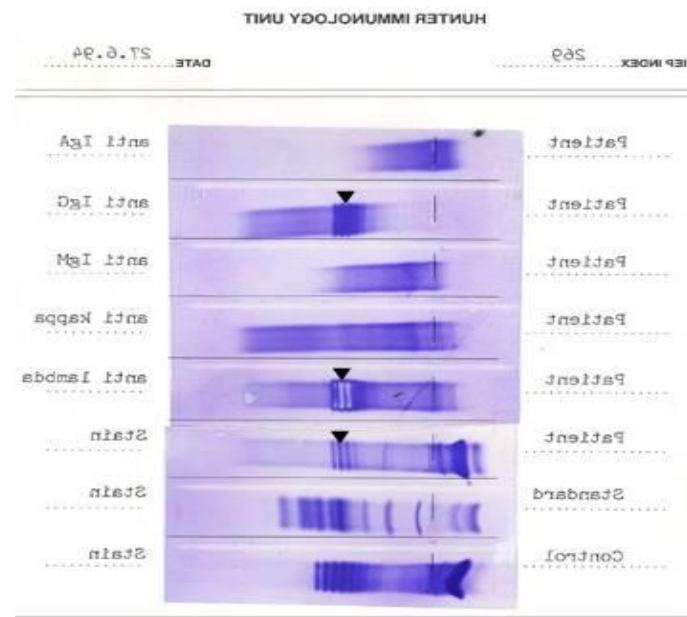
Albumin α_1 α_2 β γ

Možnosti vyšetření

**Elektroforéza
Identifikace
monoklonálního Ig**



**Imunofixace
(antisérum IgG
lambda)**



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
- poškození organismu monoklonálním gamaglobulinem

Mnohočetný myelom

druhá nejčastější hematologická malignita

- 10% hematologických malignit
- onemocnění starší generace
- 5 leté přežití je cca 35 % a klesá s věkem
- medián přežití je 3 roky

Mnohočetný myelom

- Bolesti v zádech, v žebrech
- Patologické fraktury
- Hyperkalcemie
- Renální selhání
- Sekundární imunodeficit
- Anémie

Mnohočetný myelom – RTG nálezy

