

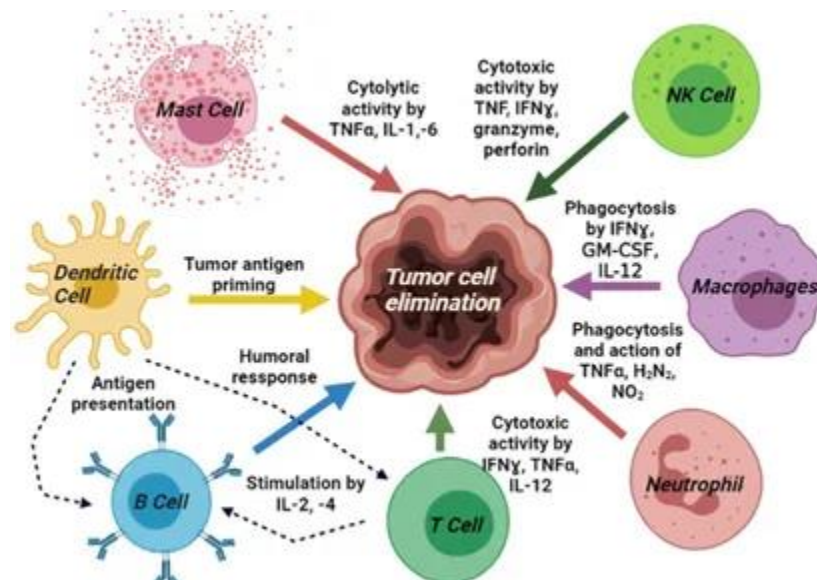
Protinádorová imunita - 2

doc. RNDr. Milan Číž, Ph.D.

ÚEB PŘF MU

Oddělení fyziologie a imunologie živočichů (OFIŽ)

milan.ciz@sci.muni.cz



(Frontiers in Oncology, 2021)

Typy nádorů

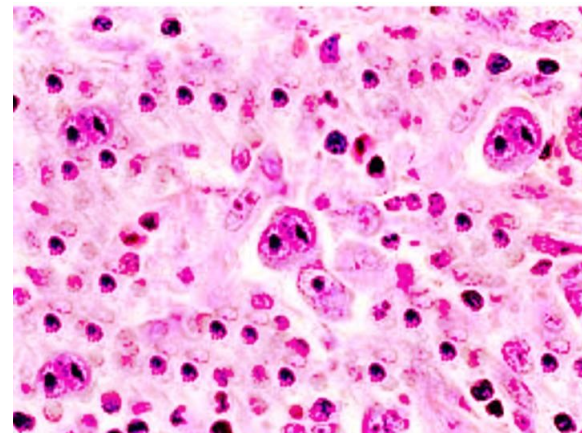
- karcinom – epiteliální tkáň (žlázy s vnitřní sekrecí, prsa, kůže, urogenitální trakt, trávicí soustava, dýchací systém) - ~ 90 %
- **lymfom, myelom – onemocnění lymfatických uzlin a sleziny, nadměrná produkce lymfocytů - ~ 5 %**
- **leukémie – onemocnění kostní dřeně, nadměrná produkce leukocytů - ~ 3 %**
- sarkom – nádory pevných tkání (svaly, kosti, chrupavka), embryonální mezodermální původ - ~ 2 %

Lymfomy

- nádorová onemocnění lymfatického systému (mízních uzlin a lymfatické tkáně v okolí sleziny, jater, střev a velkých krevních cév)
- příznaky:
 - dlouhotrvající zvětšení mízních uzlin na krku, v podpaždí, tříslech
 - horečka nad 38 °C
 - nechutenství a následný úbytek hmotnosti
 - silné noční pocení
 - únava a malátnost
 - svědění kůže
 - suchý kašel a dýchavičnost
- Hlavní typy:
 - Hodgkinův lymfom (90 %)
 - non-hodgkinské lymfomy (10 %)

Hodgkinův lymfom

- maligní lymfogranulom
- neznámá etiologie (genetická predispozice, porucha imunity, EBV, HIV)
- diagnostikován mezi 20. a 30. rokem života, incidence znovu stoupá po 50. roce života
- vzniká v lymfatických uzlinách, šíří se do sousedních uzlin a do systémové cirkulace
- dobrá prognóza, asi 70–80 % pacientů se vyléčí
- systémová léčba ve formě kombinované chemoterapie : ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dekarbazin), BEACOPP (bleomycin, etoposid, adriamycin, cyclofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednison)
- buňky Reedové-Sternberga (vzniklé mutací z B-lymfocytů)
 - velké dvojjaderné b. s eozinofilní cytoplazmou
 - CD30+, CD15+

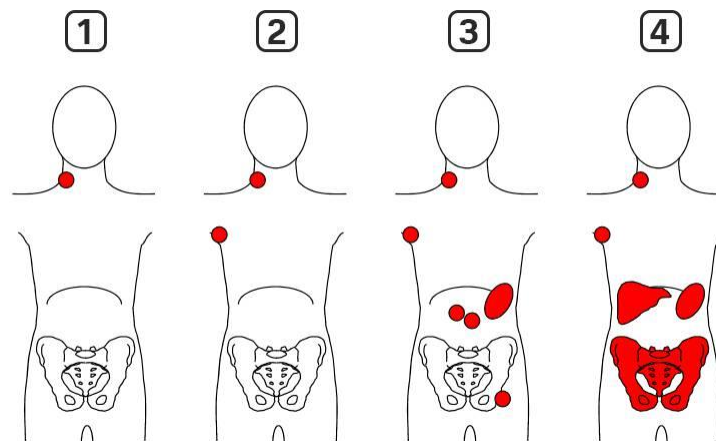


Hodgkinův lymfom

- typ I (lymfocytární)
 - převaha lymfocytů, málo R-S buněk
 - nejlepší prognóza
 - 5 %
- typ II (nodulárně-sklerotický)
 - nodulární ložiska, buňky (retikulární, lymfocyty, histiocyty) v kolagenních vláknech
 - 70 %
- typ III (smíšený)
 - 20–25 %
- typ IV (klasický)
 - chudý na lymfocyty, zmnožené R-S buňky
 - nejhorší prognóza
 - 1 %

Hodgkinův lymfom

- stádium I
 - postižení jedné lymfatické oblasti, nebo jednoho extralymfatického orgánu
- stádium II
 - postižení dvou nebo více oblastí na jedné straně bránice
- stádium III
 - postižení lymfatických uzlin na obou stranách bránice, i s extralymfatickým orgánem, nebo slezinou
- stádium IV
 - diseminované postižení extralymfatických orgánů nezávisle na postižení uzlin



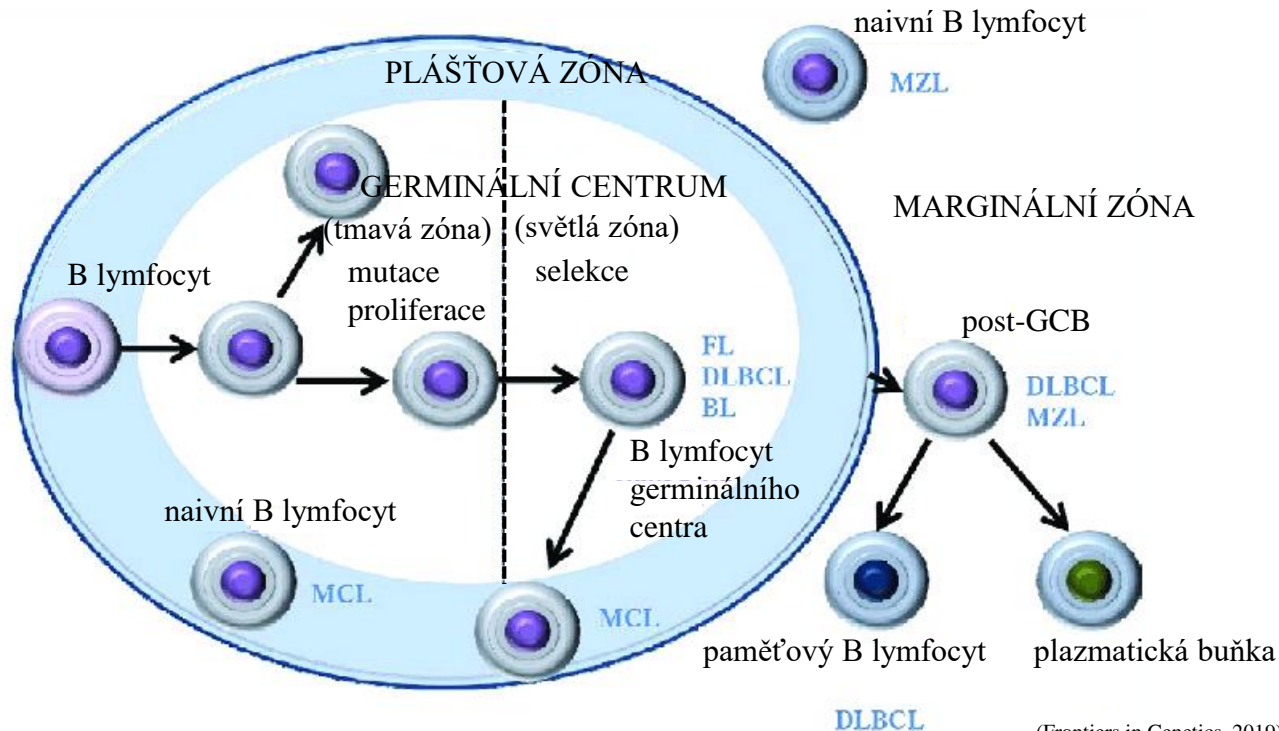
Non-hodgkinské lymfomy

- 4 % nádorových onemocnění v ČR
- 30 % primárně extranodální
- incidence roste s věkem
- časté postižení CNS
- etiologie ve většině případů neznámá
 - germinální mutace
 - Infekce (EBV, HIV, *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*)
 - chemické látky (organická rozpouštědla, barvy na vlasy, chemoterapeutika)
 - Imunosuprese (transplantace orgánů)
 - autoimunitní onemocnění (SLE, Sjögrenův syndrom)

Non-hodgkinské lymfomy

Difúzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL)

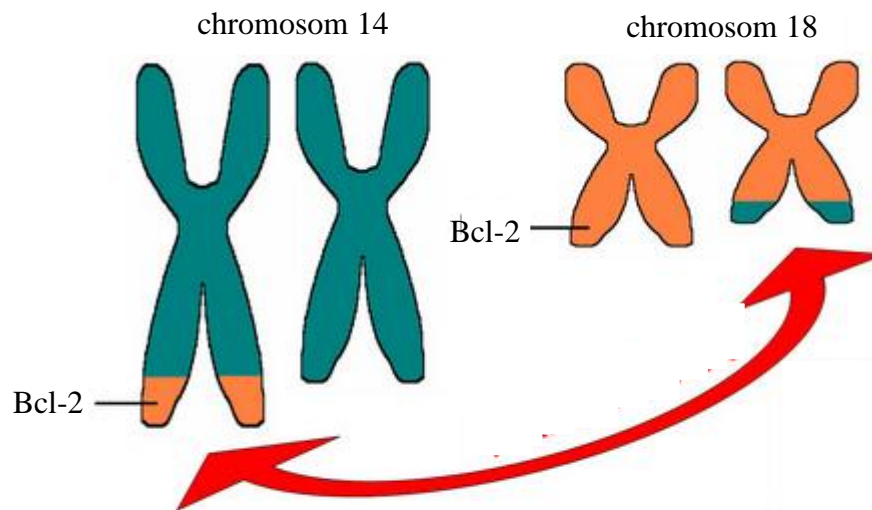
- nejčastější NHL (30 – 50 %)
- 20 – 30 % primárně extranodální (trávicí soustava, kůže, CNS)
- histologické varianty: imunoblastový, plasmablastový, anablastický)



Non-hodgkinské lymfomy

Folikulární lymfom (FL)

- druhý nejčastější NHL (25 – 30 %)
- CD20⁺⁺, CD10⁺, CD5⁻, CD23⁻
- chromosomální translokace t(14;18)
- zvýšená exprese bcl-2



(<https://intergenetics.eu/>)

Non-hodgkinské lymfomy

Lymfom z buněk plášťové zóny (MCL, Mantle Cell Lymphoma)

- 5 – 7 % NHL
- nízká malignita
- chromosomální translokace t(11;14)
- zvýšená exprese bcl-1 a cyklinu D1
- CD20+, CD5+, CD23-
- časté extranodální postižení (trávicí soustava, kostní dřeň, plíce)

Non-hodgkinské lymfomy

Periferní T lymfom (PTCL)

- asi 10 % NHL
- nízká malignita

Non-hodgkinské lymfomy

Lymfomy MALT

- asi 8 % NHL
- 75 % v žaludku (úloha *Helicobacter pylori*)
- Waldeyerův mízní okruh, plíce střevo

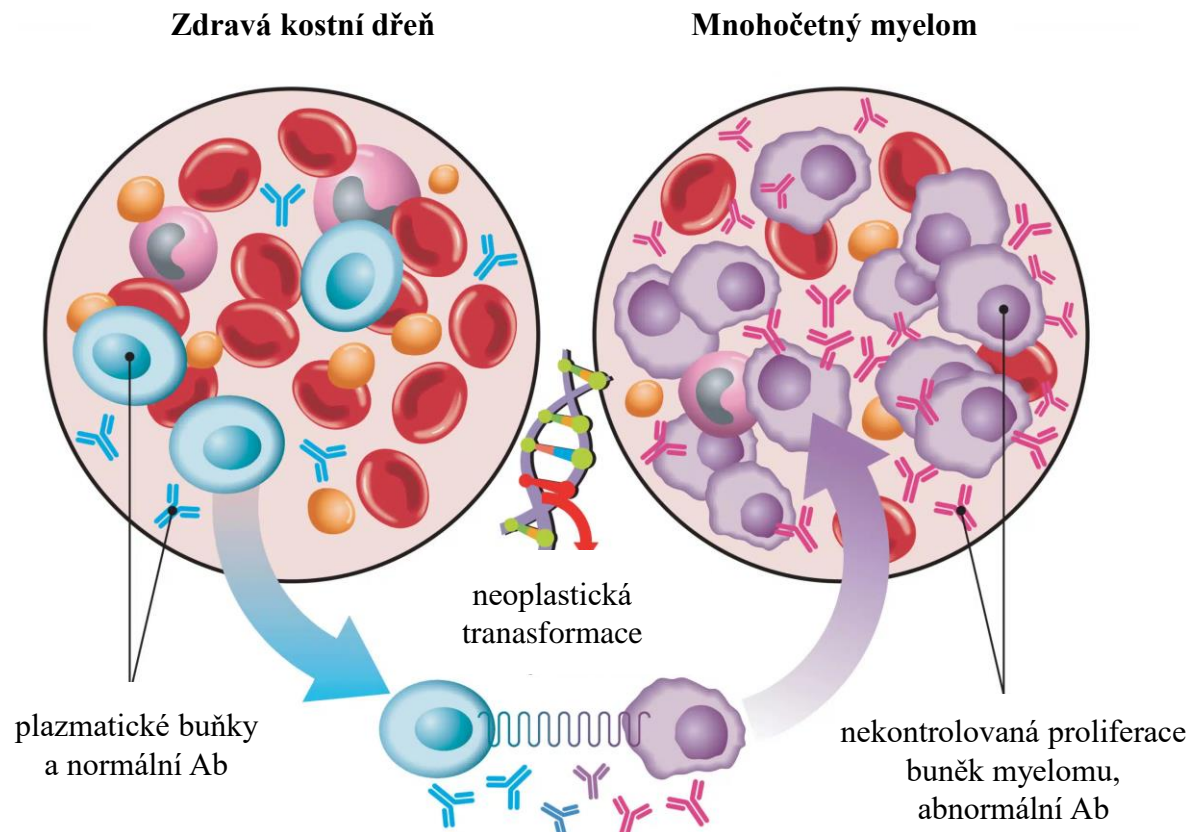
Non-hodgkinské lymfomy

Velmi agresivní lymfomy

- Burkittův lymfom
- Lymfoblastový lymfom

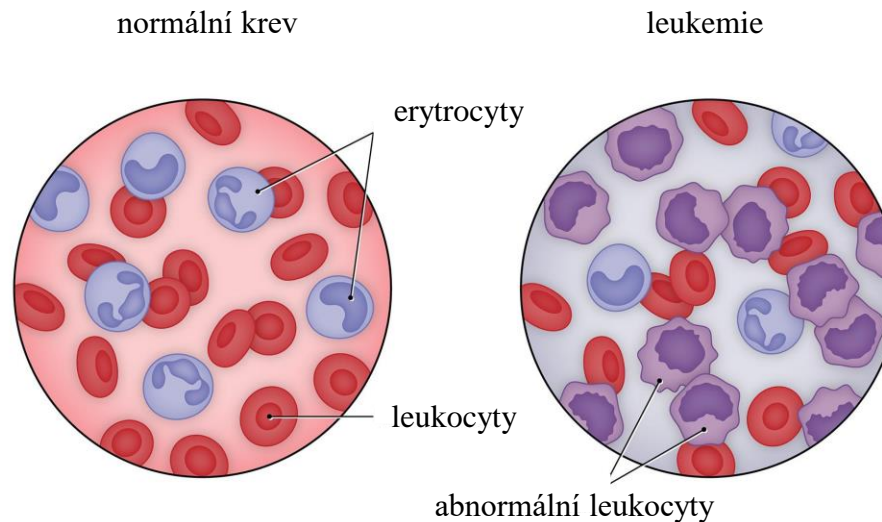
Mnohočetný myelom

- ~ maligní non-hodgkinský lymfom
- způsoben proliferací plazmatických buněk a jejich akumulací v kostní dřeni v důsledku genetických mutací
- 3-4 jedinci / 100 000 obyvatel / rok



Leukémie

- zhoubná nádorová onemocnění krvetvorby (kmenové buňky začnou produkovat velké množství jednoho typu krvinek)
- zmnožení nezralých bílých krvinek, které neplní svou normální funkci
- vyskytují se v kostní dřeni, v krvi a někdy také v dalších orgánech
- u většiny typů leukemií není známa příčina vzniku
- rizikové faktory: kouření, radioaktivní záření, kontakt s některými chemickými látkami



Leukémie

Klasifikace podle progrese:

- Akutní leukemie
 - buňky kostní dřeně nedozrávají správně (nezralé imunoblasty)
 - nezralé imunoblasty dále proliferují a rychle se množí
 - nezralé leukemické buňky nejsou schopny vykonávat jejich normální funkce
 - rychlé zhoršování nemoci
 - vyžaduje včasnou agresivní léčbu
- Chronic leukemia
 - různé typy
 - zvýšené / snížené počty leukocytů
 - částečná (neúplná) maturace leukemických buněk
 - leukemické buňky nejsou schopny vykonávat jejich normální protiinfekční funkce
 - leukemické buňky proliferují a akumulují se pomaleji, po určité době mohou normálně fungovat

Leukémie

Klasifikace podle typu postižených leukocytů:

- Lymfocytární leukemie
- Myeloidní leukemie (myelocytární, non-lymfocytární)

Leukémie

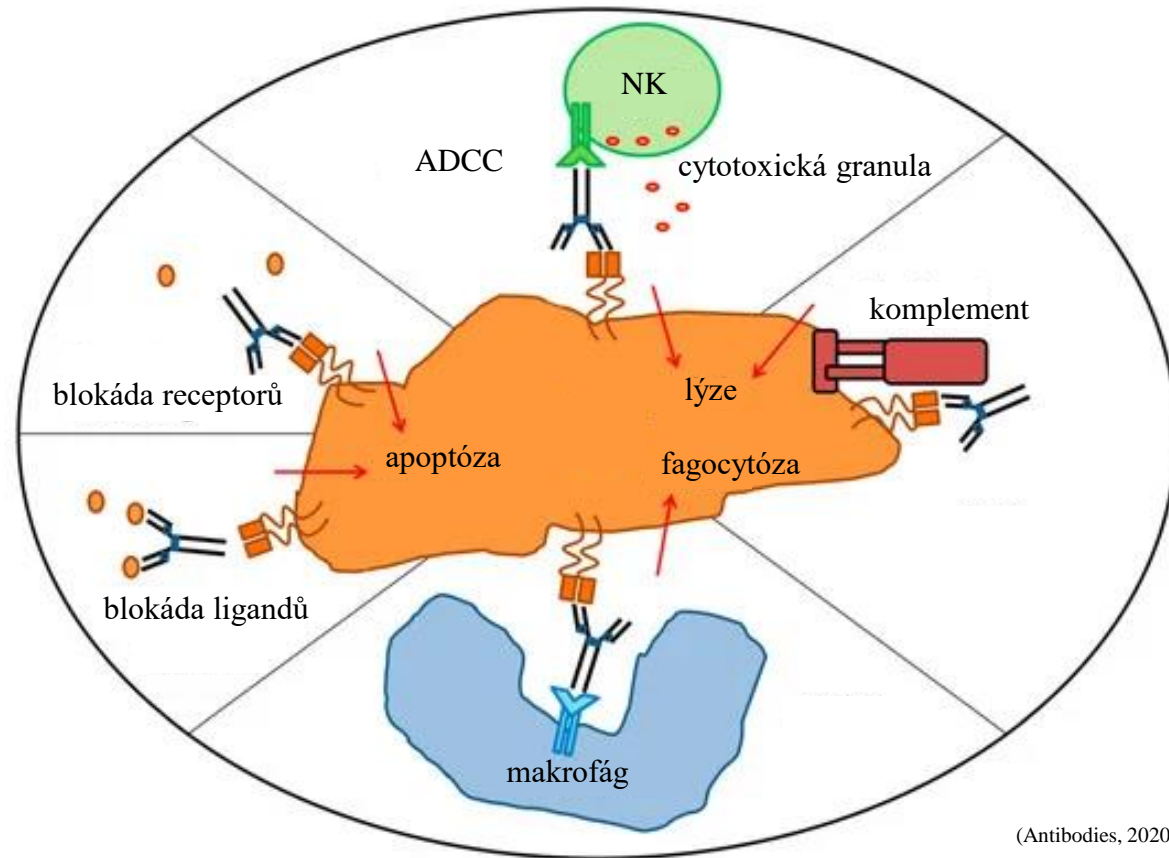
- Hlavní typy leukemií:
 - Akutní lymfoblastická leukemie (ALL)
 - nejběžnější typ leukemie u malých dětí
 - Akutní myelogenní leukemie (AML).
 - vyskytuje se u dospělých i u dětí
 - nejběžnější typ akutní leukemie u dospělých
 - Chronická lymfocytární leukemie (CLL)
 - nejběžnější typ chronické leukemie u dospělých
 - Chronická myelogenní leukemie (CML)
 - vyskytuje se hlavně u dospělých
 - může být dlouhé bezsymptomatické období
 - Ostatní, vzácnější typy leukemií
 - vlasatobuněčná leukemie
 - myelodysplastický syndrom
 - ostatní myeloproliferativní onemocnění

Cytokiny

- IFN- α se využívá v terapii neuroendokrinních nádorů
- růstové faktory se využívají pro podporu tvorby bílých a červených krvinek
- prevence a léčba nežádoucích účinků onkologické léčby

Monoklonální protilátky

- početná skupina léků schopná vázat se na signální a regulační bílkoviny na povrchu nádorových buněk, čímž blokují signály pro růst a dělení, obnovují signály pro zánik nádorové buňky a aktivují imunitní reakci

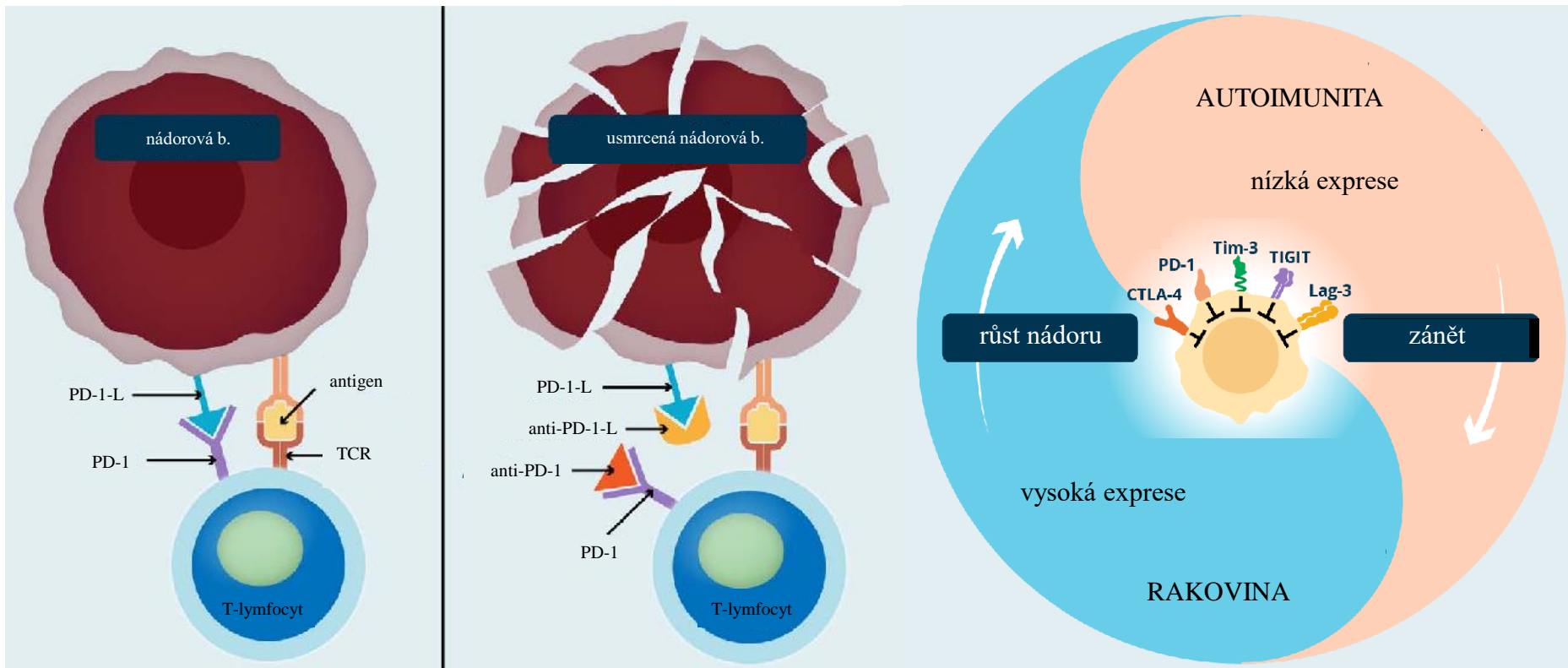


Monoklonální protilátky

- Neznačené monoklonální protilátky
 - protilátky se váží na nádorové buňky a indukují protilátkami zprostředkovanou cytotoxicitu
 - malá účinnost
- Monoklonální protilátky s navázaným toxinem nebo enzymem
 - protilátky s toxinem jsou internalizovány a toxin usmrcuje nádorovou buňku
 - enzym lokálně metabolizuje pro-cytotoxickou látku na cytotoxickou
- Monoklonální protilátky s navázaným radioizotopem
 - radioaktivita usmrcuje nádorové buňky
 - využívá se i pro zobrazování nádoru

Inhibitory kontrolních bodů

- monoklonální protilátky, které různými mechanismy obnovují protinádorovou imunitu
- reaktivace schopnosti imunitního systému rozpoznat a zlikvidovat nádorové buňky
- terapie maligního melanomu, nemalobuněčného karcinomu plic, některých typů karcinomu ledviny či močového měchýře

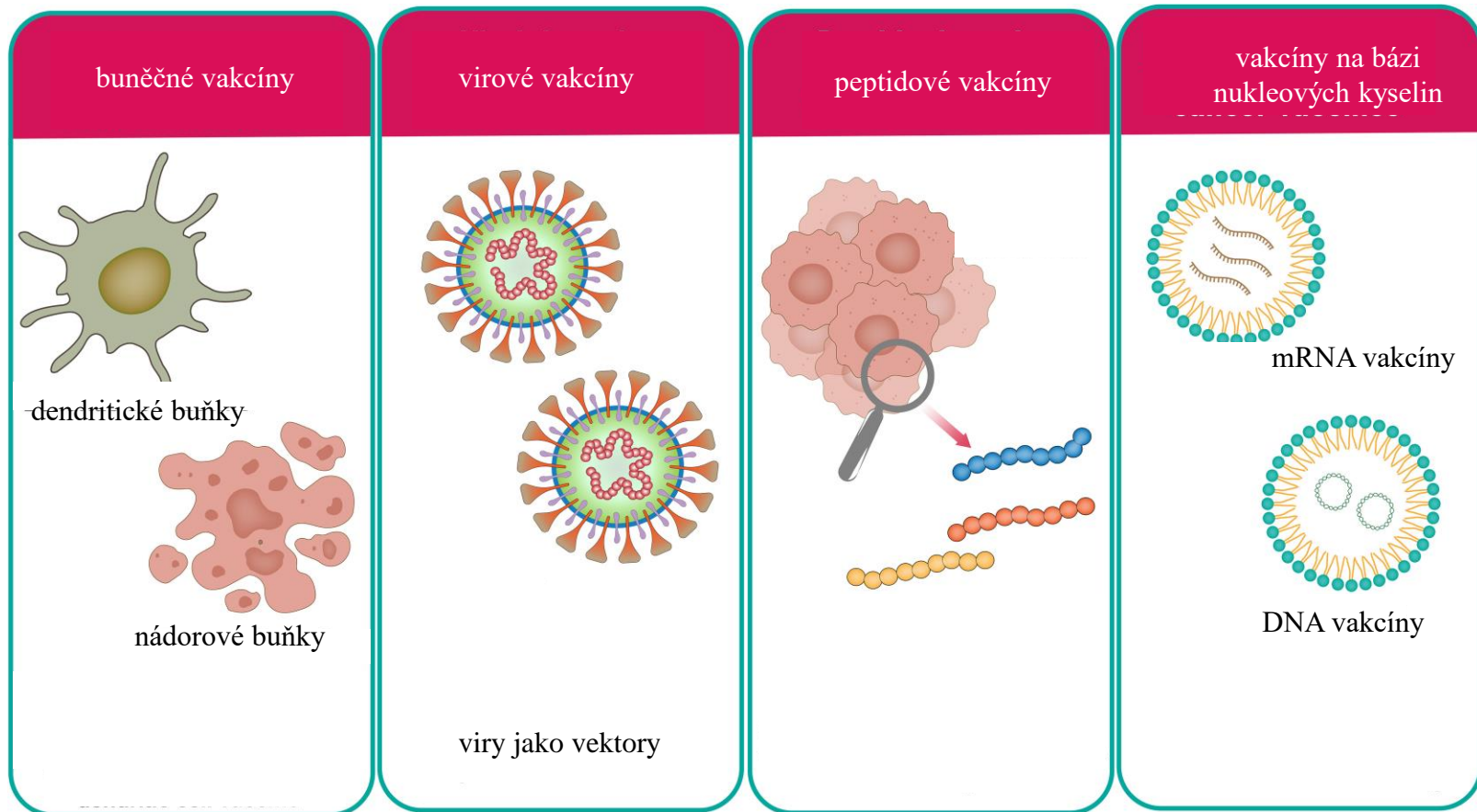


Profylaktické (preventivní) vakcíny

- některé typy rakoviny, jako je rakovina děložního čípku a rakovina jater, jsou způsobeny viry (onkoviry)
- vakcíny proti papilomavirům (virus HPV způsobuje vznik velkého procenta nádoru děložního čípku)
- očkování proti hepatitidě významně snižuje riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu

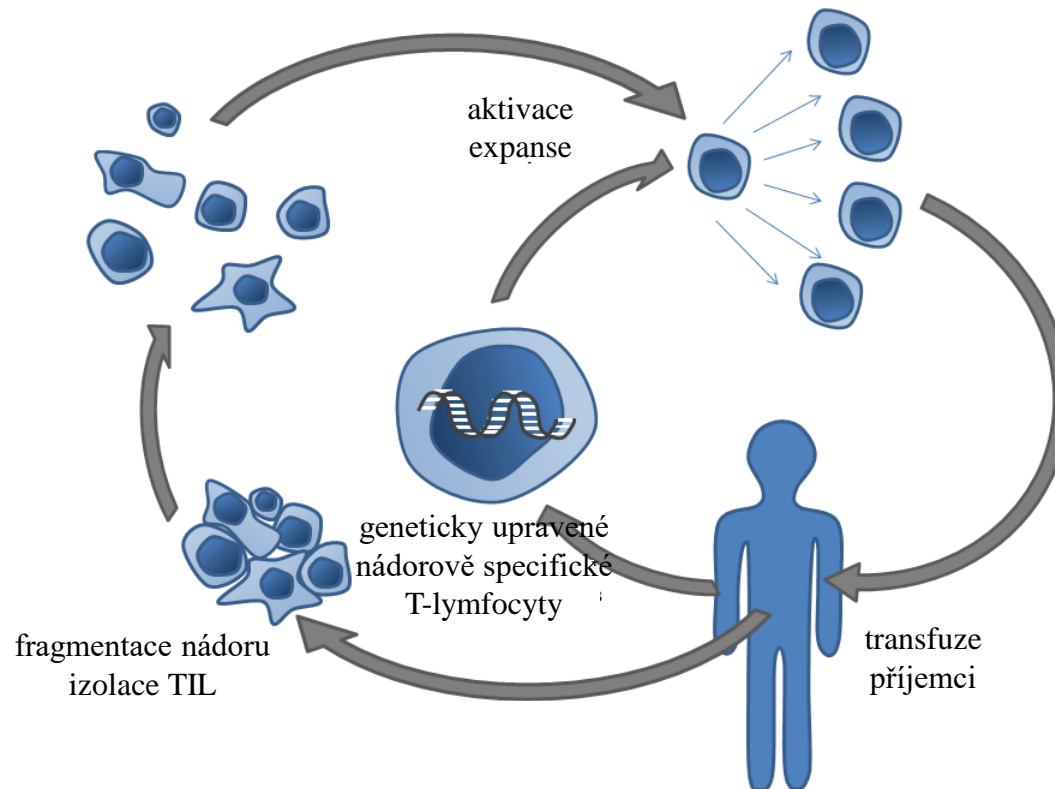
Nádorové (terapeutické) vakcíny

- terapeutické vakcíny se zaměřují na zabíjení existujících nádorů
- BCG vakcína, která se při nádorovém postižení aplikuje přímo do močového měchýře
- vakcína T-VEC se aplikuje přímo do nádorového ložiska u maligního melanomu



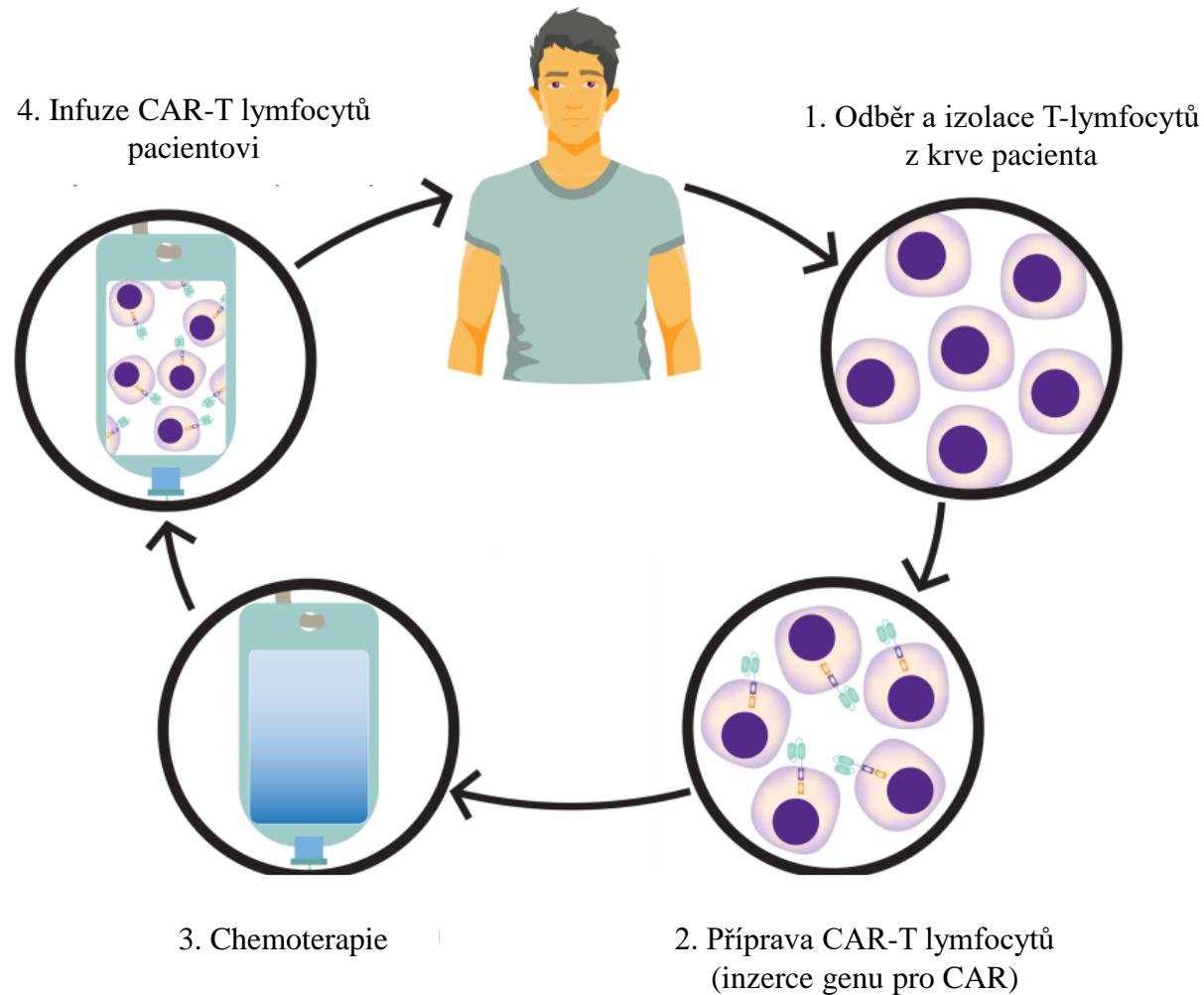
Využití TIL (tumor infiltrating lymphocytes)

- lymfocyty izolované z nádoru pacienta
- in vitro stimulace
- cílem je aktivace utlumených cytotoxických buněk proti nádorovým antigenům



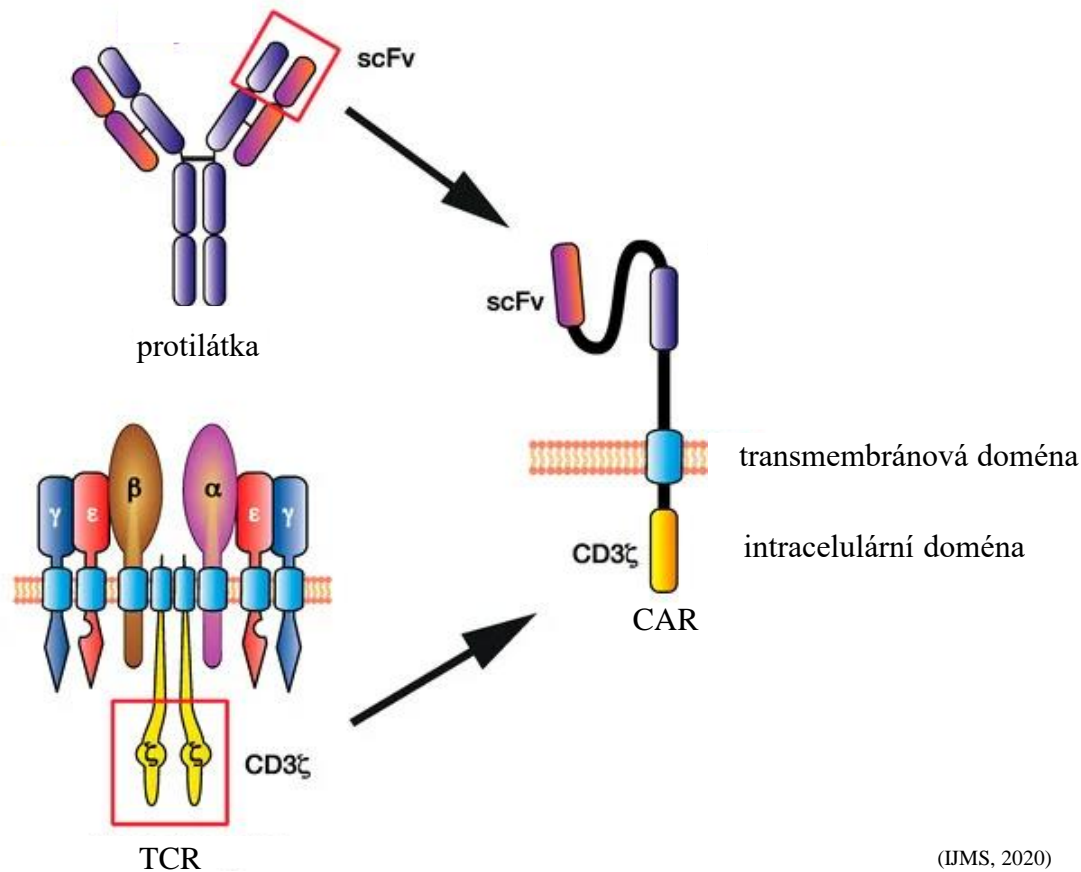
CAR-T lymfocyty

- T buňky jsou modifikovány tak, aby rozpoznaly rakovinné buňky a zničily je



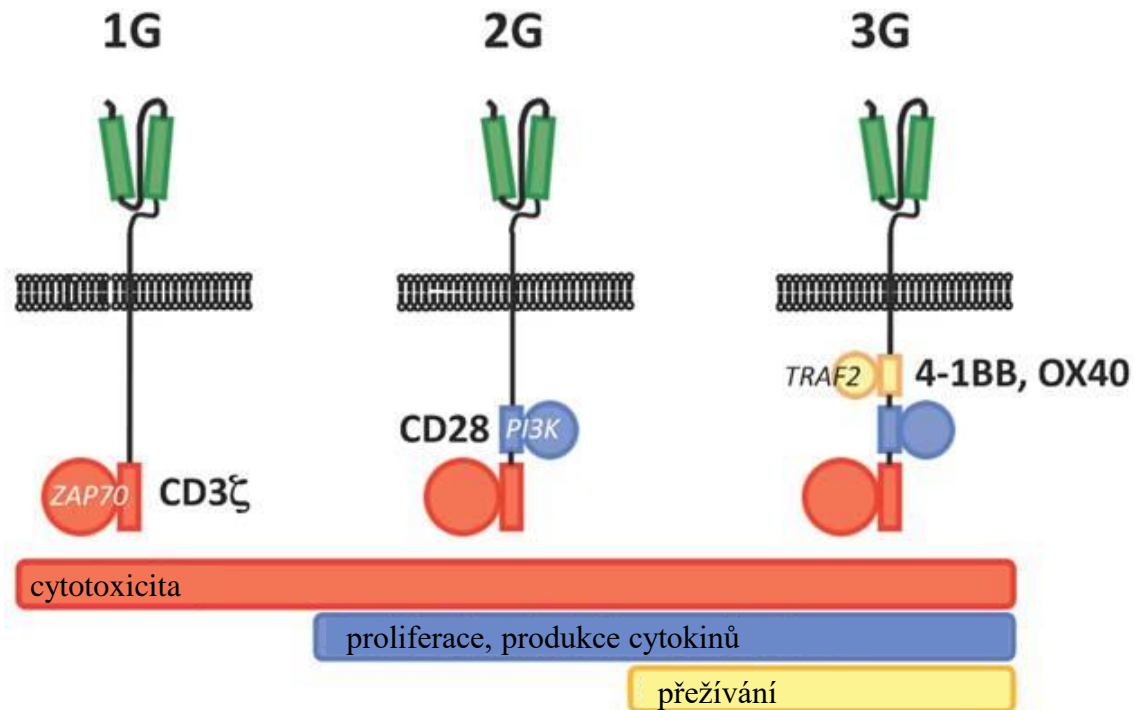
Chimerní antigenní receptory (CAR)

- receptorové proteiny, které byly navrženy tak, aby T buňkám poskytly novou schopnost zaměřit se na specifický antigen
- kombinují funkce vázající antigen a funkce aktivující T buňky



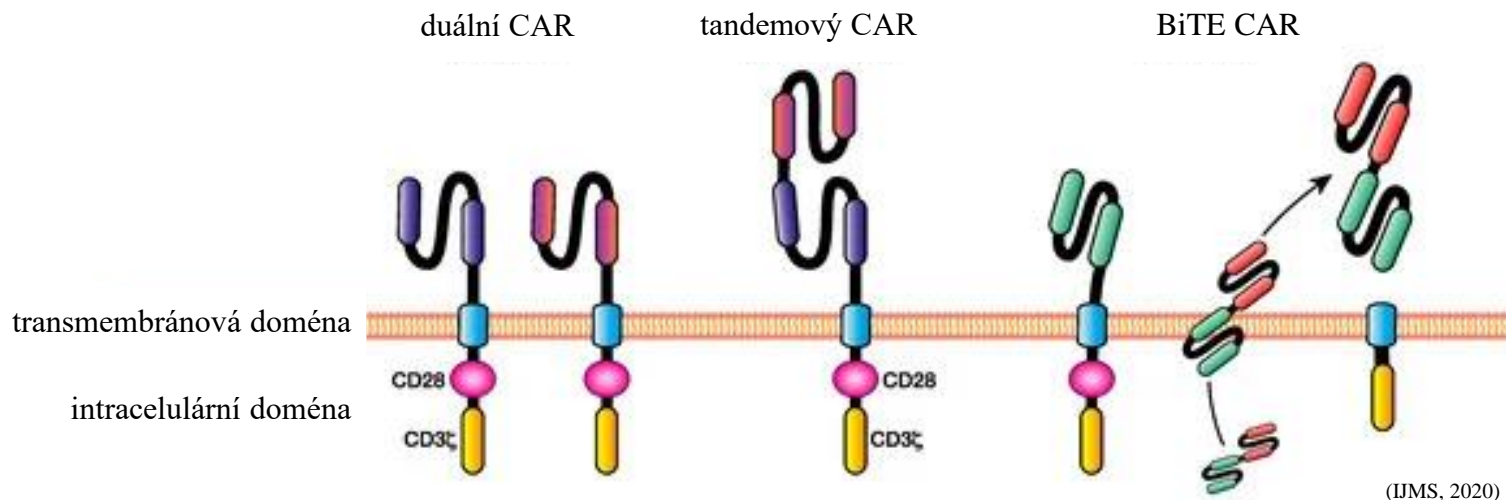
Chimerní antigenní receptory (CAR)

- 1. generace: intracelulární doména z CD3 ξ řetězce (primární vysílač signálů z TCR)
- 2. generace: součástí intracelulární signální domény komponenty z různých kostimulačních receptorů (např. CD28, 41BB, ICOS)
- 3. generace: kombinace různých signalizačních domén (např. CD3- ξ – CD28 – 41BB nebo CD3- ξ – CD28 – OX40)



Chimerní antigenní receptory (CAR)

- T lymfocyty s více cílovými CAR usnadňují eliminaci heterogenních nádorů prostřednictvím rozpoznávání více antigenů
- překonávají některé problémy imunoterapie CAR T lymfocytů s jediným cílením, jako je únik antigenu
- duální CAR: T buňky exprimují více CAR specifických pro různé antigeny
- tandemový CAR: dva jednořetězcové scFv fragmenty specifické pro různé antigeny jsou zahrnuty v ektodoméně, oddělené linkerem Gly-Ser
- BiTE CAR: CAR T buňky schopné vylučovat BiTE zacílený na odlišný antigen k CAR v místě nádoru



Děkuji za pozornost