

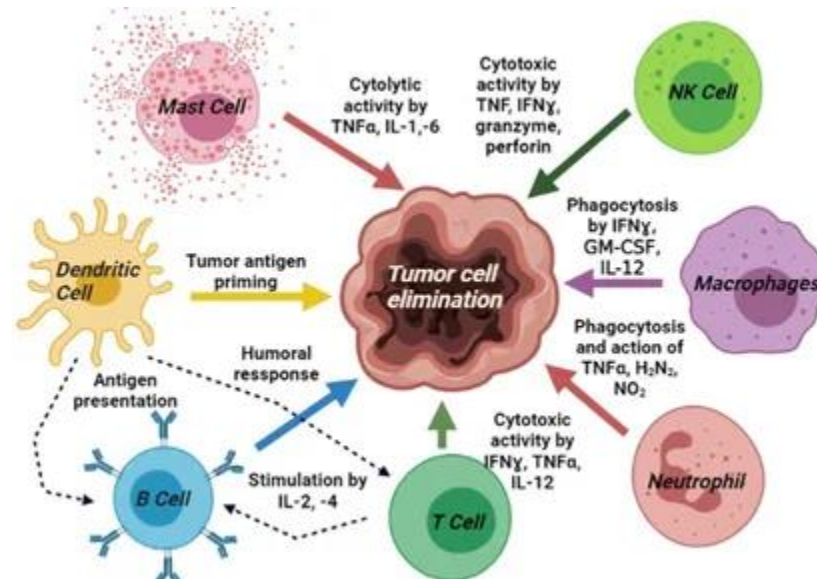
Protinádorová imunita

doc. RNDr. Milan Číž, Ph.D.

ÚEB PŘF MU

Oddělení fyziologie a imunologie živočichů (OFIŽ)

milan.ciz@sci.muni.cz



(Frontiers in Oncology, 2021)

Úvod

Organismus se za normálních okolností brání proti proliferaci nádorových buněk a tvorbě nádorů různými mechanismy specifické i nespecifické imunity.

- spontánní regrese nádorů
- regrese metastáz po odstranění primárního nádoru
- infiltrace nádorů lymfocyty a makrofágy
- proliferace lymfocytů v mízních uzlinách
- zvýšená incidence nádorů při imunosupresi, u imunodeficiencí, při stárnutí

Nádorové buňky jsou rozpoznávány na základě antigenů (antigeny specifické pro nádory a antigeny asociované s nádory), které vyvolávají indukci protinádorové imunitní odpovědi.

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 %

Etiologie nádorů

- transformace zárodečných buněk (dědičné nádory) - < 10 %
- transformace somatických buněk (nedědičné nádory) - > 90 %

Environmentální faktory

- UV záření (nádory kůže)
- chemické látky (nádory plic)
- patogeny (rakovina děložního krčku, nádory žaludku)

Nádorové transformace

- poruchy regulace buněčného dělení
- nekontrolovatelná proliferace
- nesmrtelnost nádorových buněk
- diseminace do jiných tkání
- mutace v protoonkogenech a antionkogenech

Antigeny specifické pro nádory (Tumor-specifické antigeny, TSA)

- exprimovány pouze nádorovými buňkami
- vznikají:
 - nádorově specifickými mutacemi
 - abnormálními post-translačními modifikacemi proteinů
 - změna struktury proteinů mění jejich antigenní vlastnosti
 - abnormální formy glykoproteinů (např. snížená glykosylace mucinů produkovaných nádorovými buňkami u nádorů prsu a pankreatu)
 - jako antigeny kódované virovými onkogeny
 - proteiny kódované genomy virů indukujících nádorovou transformaci
 - klíčové pro deregulaci proliferace infikovaných buněk
 - lokalizovány v jádře a málo exprimované na povrchu buněk MHC receptory
 - klonální amplifikací
 - nekontrolovaná amplifikace určitého klonu T nebo B lymfocytů v případě lymfomů
 - vznik extrémního množství daného idiotypu TCR nebo BCR, případně cirkulujících monoklonálních protilátek

Proti nádorová imunita

Antigeny specifické pro nádory (Tumor-specifické antigeny, TSA)

Bodové mutace vedoucí ke vzniku nádorů

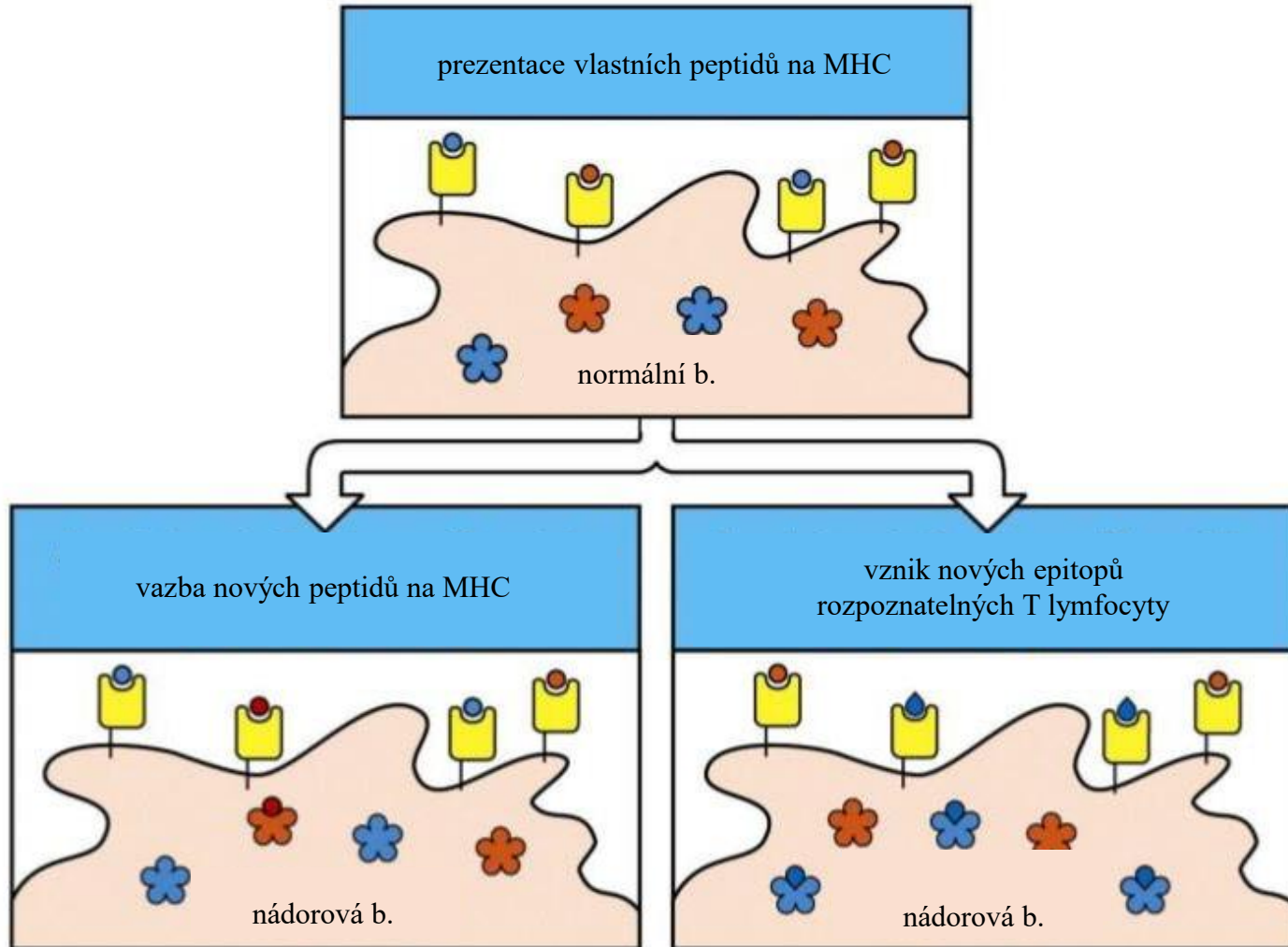


Figure 15-18 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Antigeny asociované s nádory (Tumor-asociované antigeny, TAA)

- běžnější
- prezentovány nádorovými i normálními buňkami
- exprese v různém časovém období, různá síla exprese
 - onkofetální antigeny
 - α -fetoprotein (AFP)
 - karcinoembryonální antigen (CEA)
 - lidský choriogonadotropin (hCG)
 - nadměrná exprese fyziologicky exprimovaných molekul
 - MelanA
 - Her2Neu

Antigeny asociované s nádory (Tumor-asociované antigeny, TAA)
abnormální exprese antigenů nádorovými buňkami

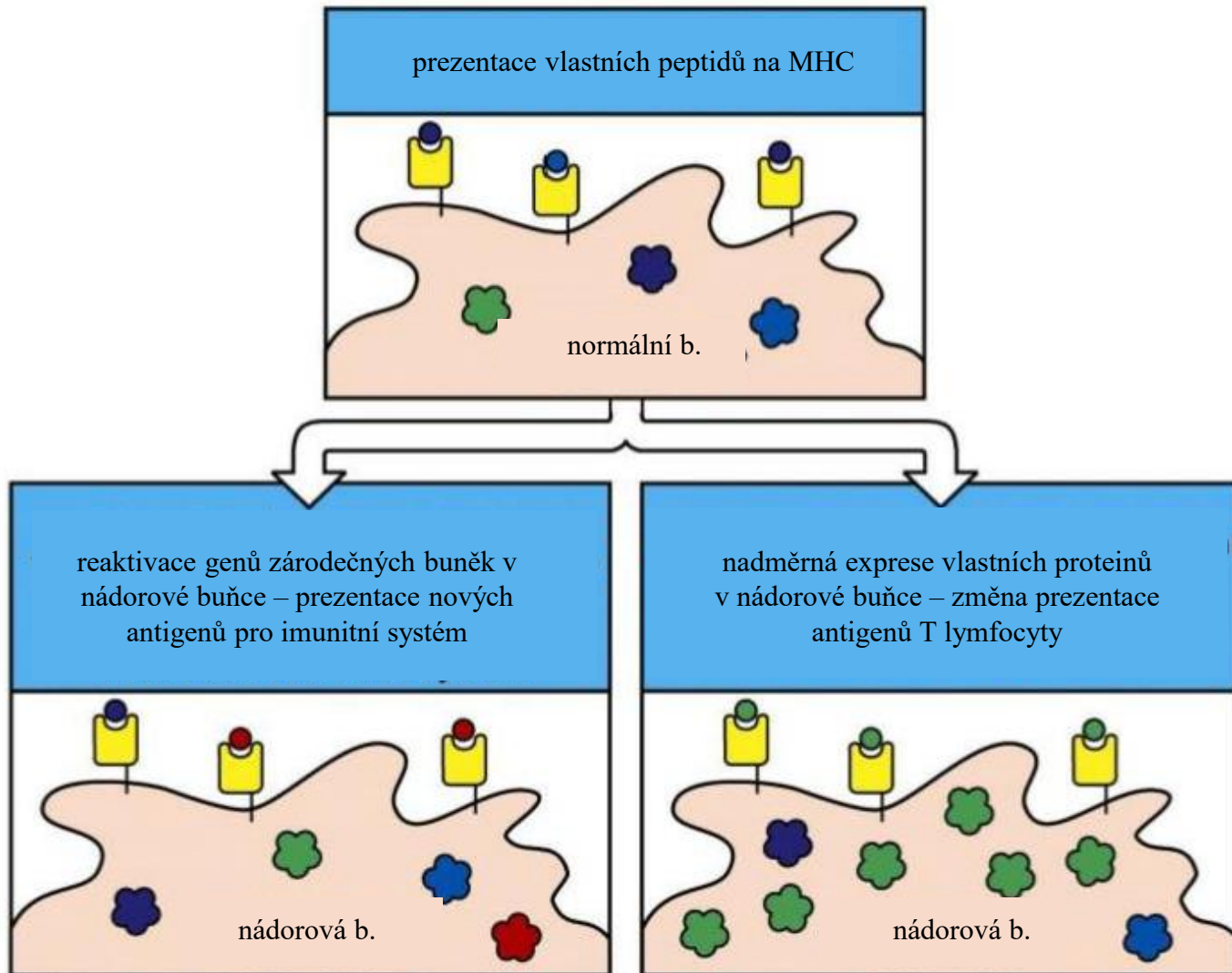


Figure 15-19 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Antigeny asociované s nádory (Tumor-asociované antigeny, TAA)

Onkofetální antigeny

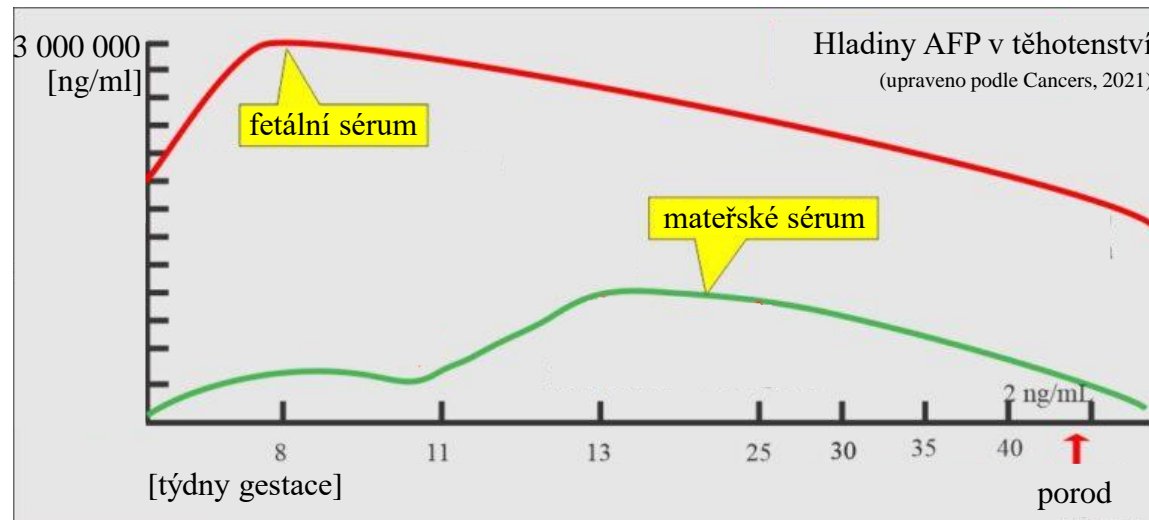
- normálně exprimovány v časných etapách ontogeneze (fetální období)
- produkovány samotným plodem nebo placentou
- v postnatálním období exprimovány zpravidla v souvislosti s nádorovým onemocněním
- charakteristické pro méně diferenciované (malignější) nádory

Antigeny asociované s nádory (Tumor-asociované antigeny, TAA)

Onkofetální antigeny

α -fetoprotein (AFP)

- glykoprotein (α 1-globulin)
- produkován fetálními játry a žloutkovým vágkem
- hlavní protein fetálního séra, difunduje do fetální moči, vylučován do amniotické tekutiny



- typický marker hepatocelulárního karcinomu



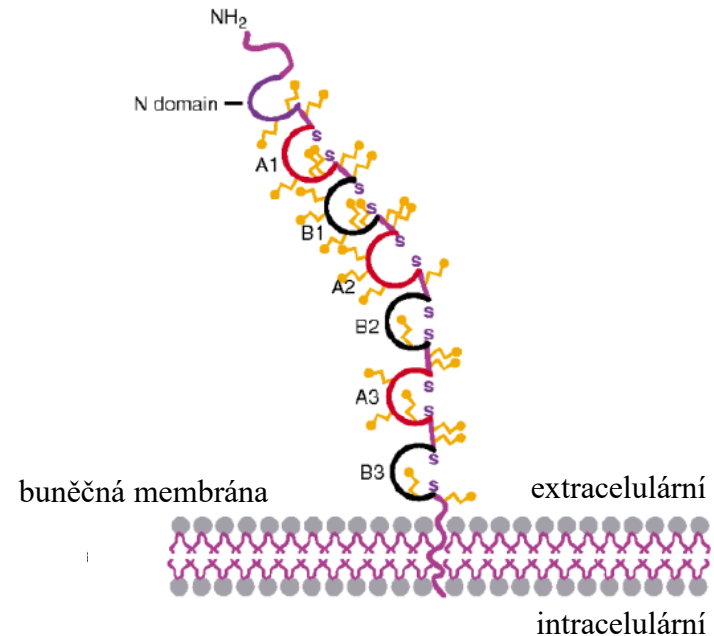
(upraveno podle Cancers, 2021)

Antigeny asociované s nádory (Tumor-asociované antigeny, TAA)

Onkofetální antigeny

Karcinoembryonální antigen (CEA)

- rodina asi 36 glykoproteinů na povrchu membrán buněk orgánů ektodermálního původu
- běžně produkován v epiteliálních buňkách během fetálního vývoje
- ovlivňuje buněčnou adhezi
- nepřímý imunosupresivní vliv na T-lymfocyty
- karcinom tlustého střeva

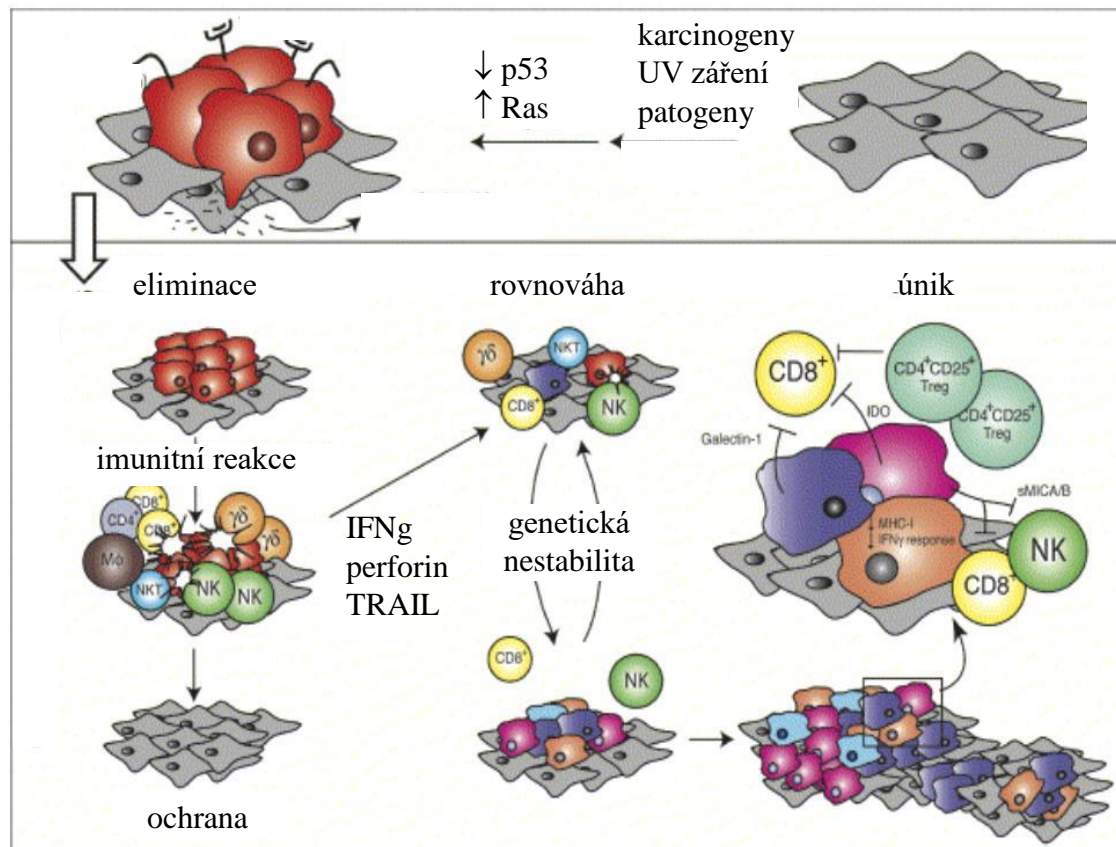


(upraveno podle www.semanticscholar.org)

Imunoeditace nádorů

- imunitní systém interaguje s buňkami nádoru
- složky adaptivní i vrozené imunity
- eliminovány klony nádorových buněk rozpoznávané imunitním dozorem
- selektovány klony, které jsou rezistentnější k imunitnímu systému
- nádorové buňky se poté dají hůře eliminovat a jsou méně imunogenní
- imunoeditace se dělí na tři fáze:
 - eliminace
 - imunitní systém zabíjí nádorové buňky, potlačení nádoru
 - nádorové buňky mutují a získávají schopnost vyhnout se imunitnímu dozoru
 - rovnováha
 - imunitní systém sice neničí veškeré nádorové buňky, ale nádor zatím neroste
 - únik
 - hromadění dalších mutací
 - nádor získává převahu nad imunitním dozorem, začne růst a ustanoví imunosupresivní prostředí

Imunoeditace nádorů



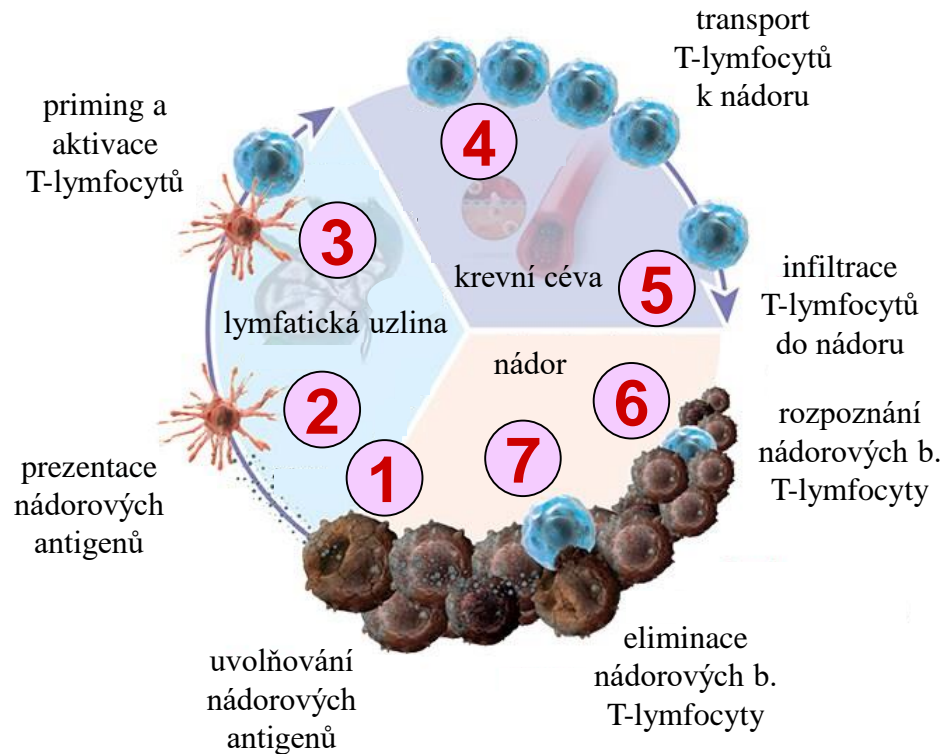
(upraveno podle Immunity, 2004)

Nádorové mikroprostředí

- nádorové b. produkují TGF- β > konverze CD4⁺ T-lymfocytů do Treg (navození imunosupresivního mikroprostředí)
- nádorové b. produkují specifické cytokiny (např. CSF) > tvorba myeloidních supresorových buněk (MDSC)
 - heterogenní populace (prekursory dendritických b., monocytů, neutrofilů)
 - imunosupresivní účinky na T-lymfocyty, dendritické b., makrofágy
 - produkce imunosupresivních TGF- β a IL-10
- produkce TGF- β and IL-10 tumor-asociovanými makrofágy
 - fenotyp alternativně aktivovaných M2 makrofágů
 - aktivace prostřednictvím T_H2 cytokinů (IL-4 a IL-13)
 - imunosuprese, podpora nádorového růstu, angiogeneze
- exprese neklasických MHC-I na povrchu nádorových b.
 - HLA-G indukuje tvorbu Treg, MDSC, polarizaci makrofágů do alternativně aktivovaných M2 makrofágů

Imunitní dozor (immune surveillance)

- imunitní systém identifikuje a eliminuje nádory
- nádorové b. exprimují antigeny, které imunitní systém rozpoznává jako nevlastní > imunitní odpověď a eliminace nádorových b.
- nádorové b. využívají různé strategie, jak uniknout imunitnímu dohledu a aby se vyhnuly reakci imunitního systému

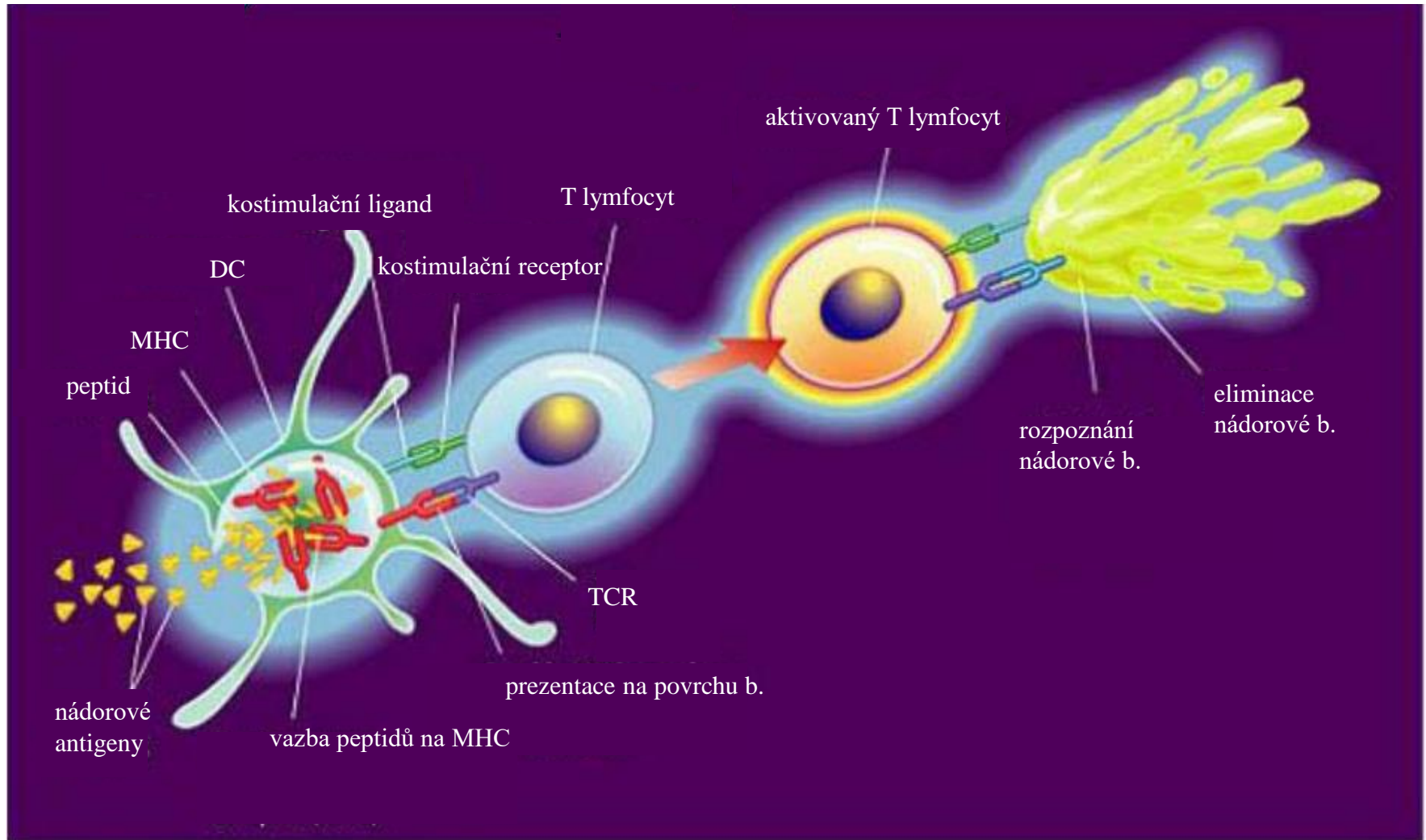


Efektorové mechanismy protinádorové imunity

- lyze nádorových buněk protilátkami ve spolupráci s komplementem
- opsonizace nádorových buněk a následná destrukce fagocyty
- produkce cytokinů (INF- γ a TNF- α) indukující zvýšení MHC I a MHC II a aktivaci imunokompetentních buněk
- protilátkami zprostředkovaná ztráta adheze mezi nádorovými buňkami
- přímá destrukce nádorových buněk cytotoxickými CD8+ lymfocyty
- protilátkami zprostředkovaná buněčná cytotoxicita
- destrukce nádorových buněk NK lymfocyty (zejména u nádorů neexprimujících MHC I antigeny)

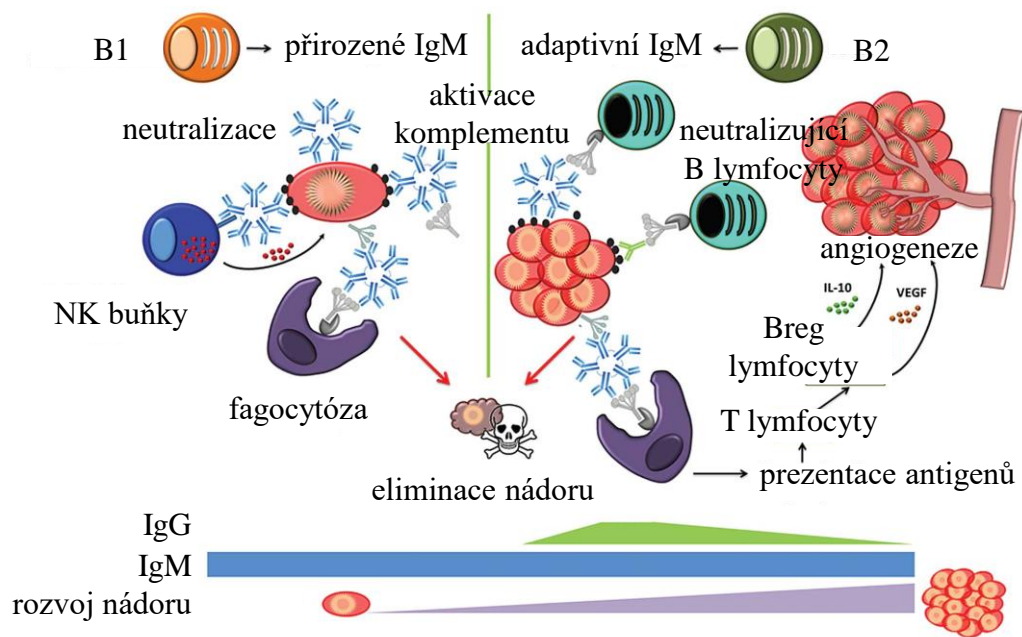
Efektorové mechanismy protinádorové imunity

Přímá destrukce nádorových buněk cytotoxickými CD8+ lymfocyty



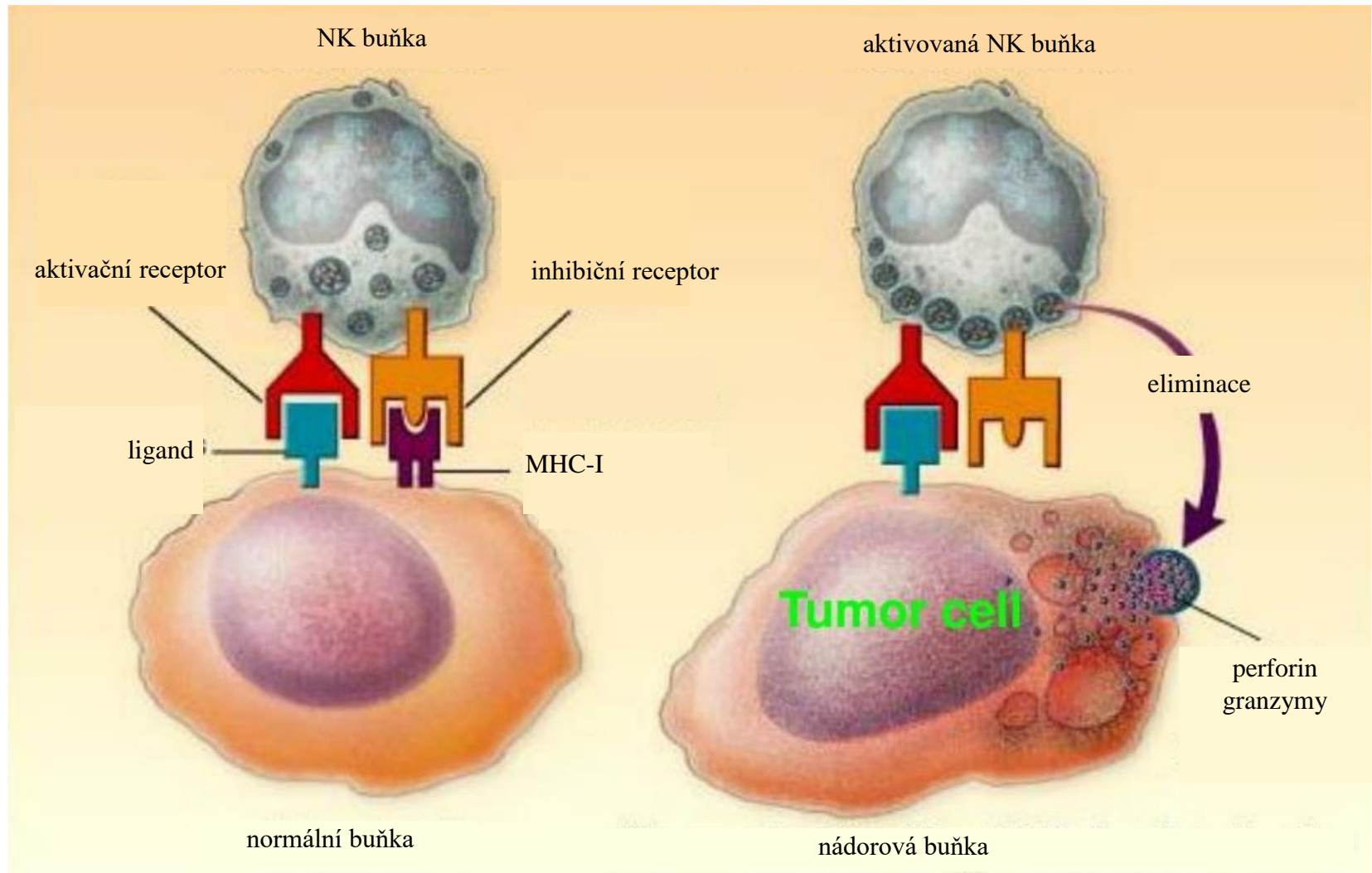
Efektorové mechanismy protinádorové imunity

Lyze nádorových buněk protilátkami ve spolupráci s komplementem



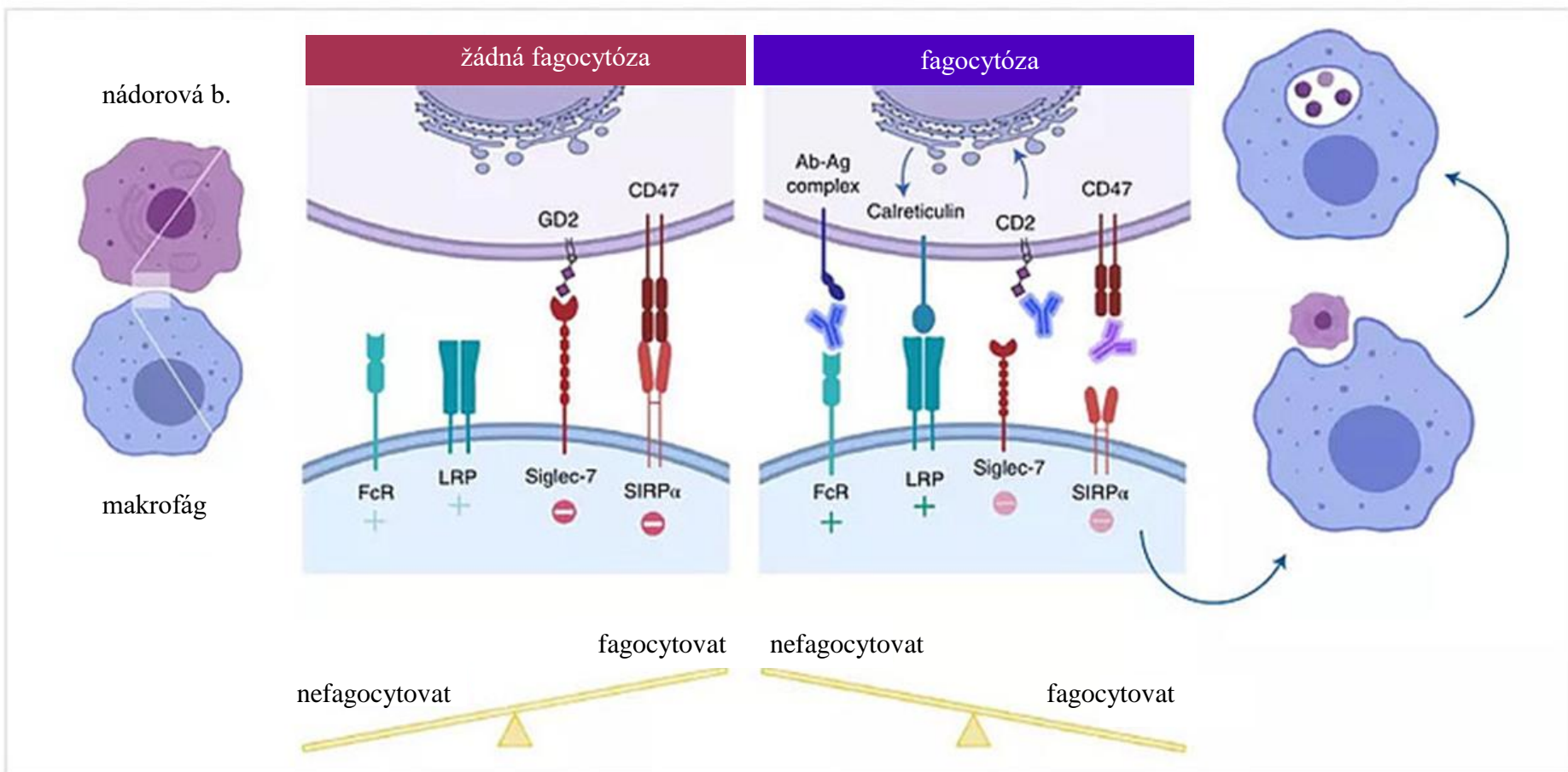
Efektorové mechanismy protinádorové imunity

- Destrukce nádorových buněk NK lymfocyty (zejména u nádorů neexprimujících MHC I antigeny)



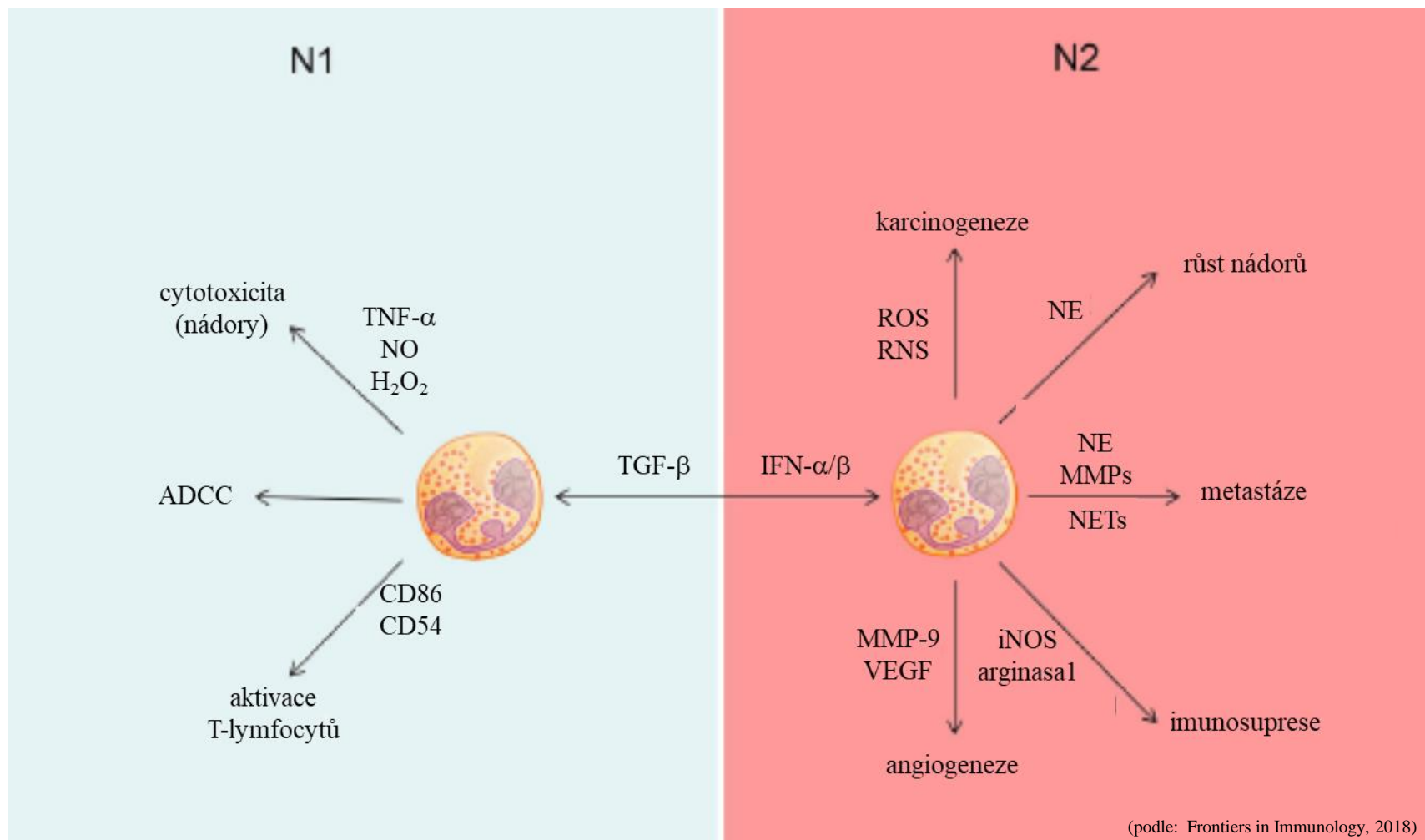
Efektorové mechanismy protinádorové imunity

Oponizace nádorových buněk a následná destrukce fagocyty



Efektorové mechanismy protinádorové imunity

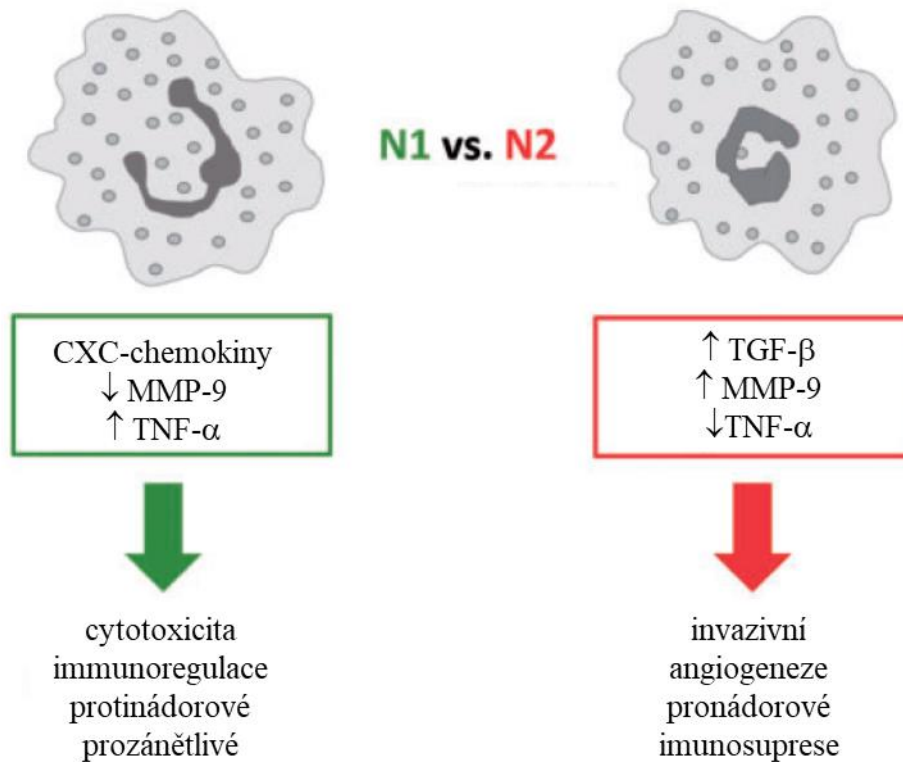
Subpopulace neutrofilů – N1 a N2 neutrofilů



Efektorové mechanismy protinádorové imunity

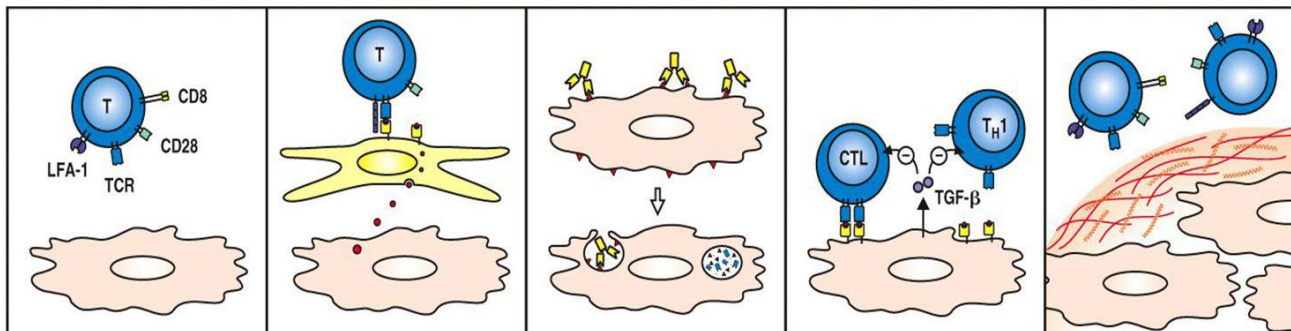
Subpopulace neutrofilů – N1 a N2 neutrofilů

- normální zralé neutrofilů z periferie vcestovávají do nádorové tkáně – N1 fenotyp (protinádorová aktivita)
- nezralé neutrofilů uvolňované z kostní dřeně (G-MDSC) vcestovávají do nádorové tkáně – N2 fenotyp (pronádorová aktivita)



Mechanismy, kterými nádory unikají rozpoznání imunitním systémem

- nízká imunogenicita - snížená exprese klasických MHC-I, adhezivních molekul, pomocných receptorů
- navození tolerance - prezentace nádorových antigenů bez přítomnosti kostimulačních receptorů
- snížená exprese nádorových antigenů - protilátky proti nádorovým antigenům indukují jejich endocytózu a degradaci
- indukce imunosuprese - produkce imunosupresivních cytokinů (TGF- β , IL-10) a jiných imunosupresivních látek nádorovými buňkami
- mechanická bariéra - faktory sekretované nádorovými buňkami vytváří fyzickou bariéru



Děkuji za pozornost