

# Protinádorová imunita

---

Jiří Jelínek





# Imunitní systém vs. nádor

- imunitní systém je poslední přirozený nástroj organismu jak eliminovat vlastní buňky které se vymkly kontrole
- do boje proti nádorovým buňkám je zapojena většina jeho likvidačních mechanismů

# Rozpoznání nádorové buňky



- genetická podstata vzniku nádorové buňky způsobuje odlišnosti v sekretovaných, membránových a nitrobuněčných molekulách
- Nádorové antigeny
- Nepřítomnost některých molekul



# Nádorové antigeny

## Nádorově specifické antigeny

- nevyskytují se na normálních buňkách
- produkty mutovaných genů, antigeny onkogenních virů
- odlišná glykosylace proteinů
- Idiotypy myelomů a lymfomů

## S nádorem asociované antigeny

- odlišná kvantita exprese či změna v časové nebo místní expresi
- AFP, CEA, MAGE 1, HER2/neu, CALLA, hTERT, MUC 1, RHAMM, WT, PR 3

# Mechanismy eliminace nádorových buněk



## vrozené

- NK (nature killer) a NKT buňky
- interferony
- aktivované makrofágy, neutrofilní granulocyty
- komplement

## získané

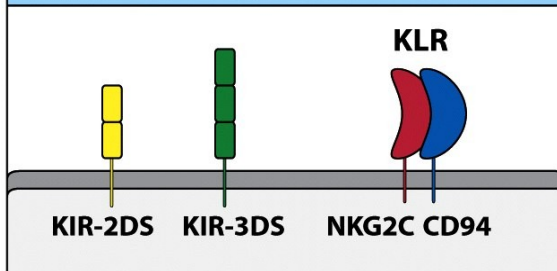
- specifické protilátky
- Tc (cytotoxické) lymfocyty

# NK buňky

## Rozpoznání

Activating and inhibitory receptors of NK cells can belong to the same structural family

### Activating receptors



### Inhibitory receptors

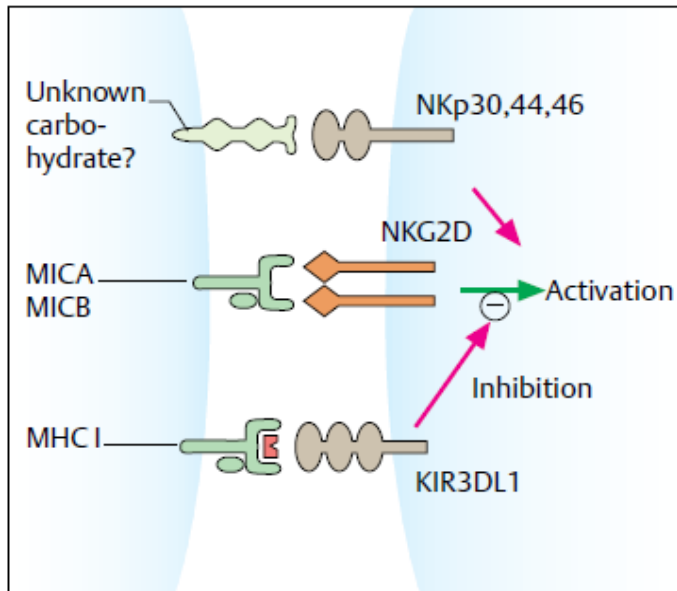
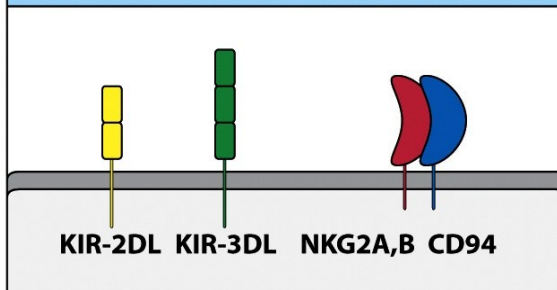


Figure 2-58 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

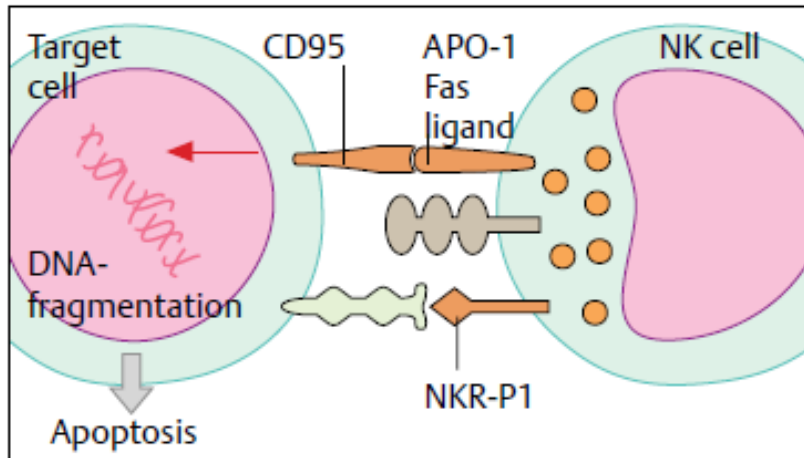


# NK buňky

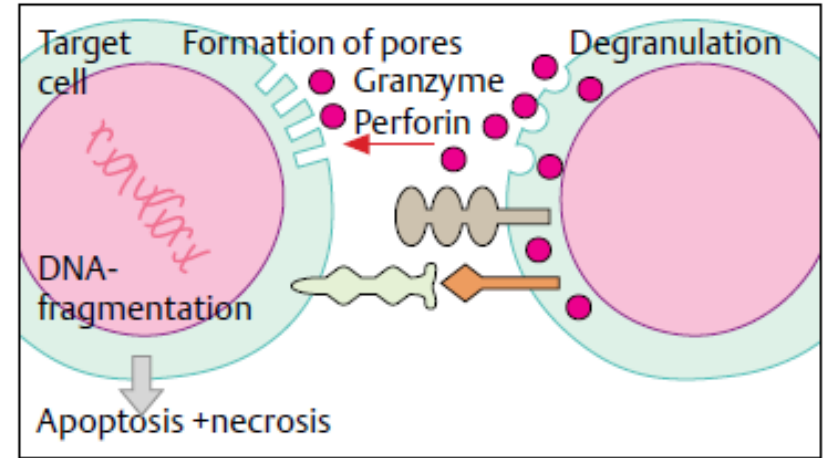


## Eliminace

1)



2)



3)

Pomocí  $\text{TNF-}\alpha$

# NKT buňky



- T lymfocyty CD161 pozitivní
- mají  $T\alpha\beta - \beta$  je přednostně určen genem  $V\beta_{11}$
- reagují CD1d receptorem na cílových buňkách
- CD1d – strukturně i funkčně podoben HLA I molekule
- vazebné místo a antigenní fragment je větší a nenese elektrický náboj = jsou schopny vystavit lipidový i glykoproteinový antigenní fragment
- NKT buňky dokáží zabíjet buňky mnohých nádorových linií
- Produkce cytokynů- jak IFN- $\gamma$  tak IL-4



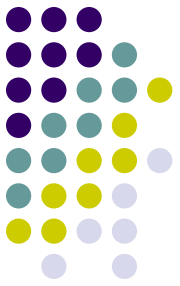
# Interferony

## První třída

- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\omega$
- jsou produkovány většinou jaderných buněk
- mají anti-proliferační účinek
- aktivují rozklad RNA

## Druhá třída

- $\gamma$
- tvoří je Th1 buňky, NK buňky, Tc buňky
- zvyšují expresi HLA I
- usnadňují eliminaci pomocí Tc



# Aktivované makrofágy



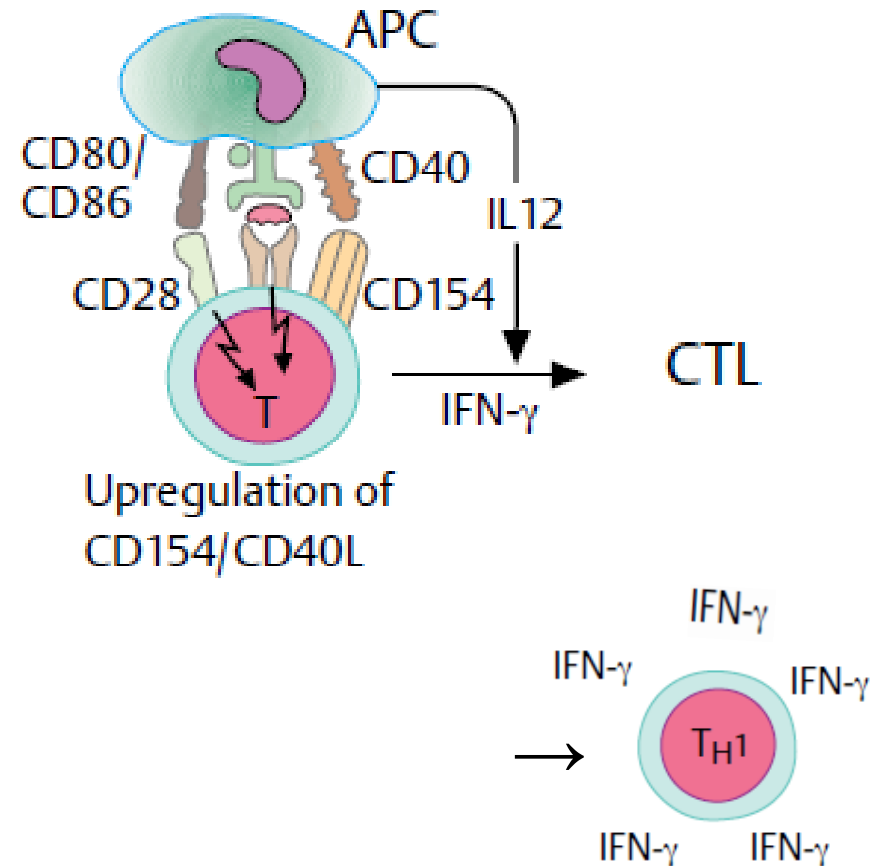
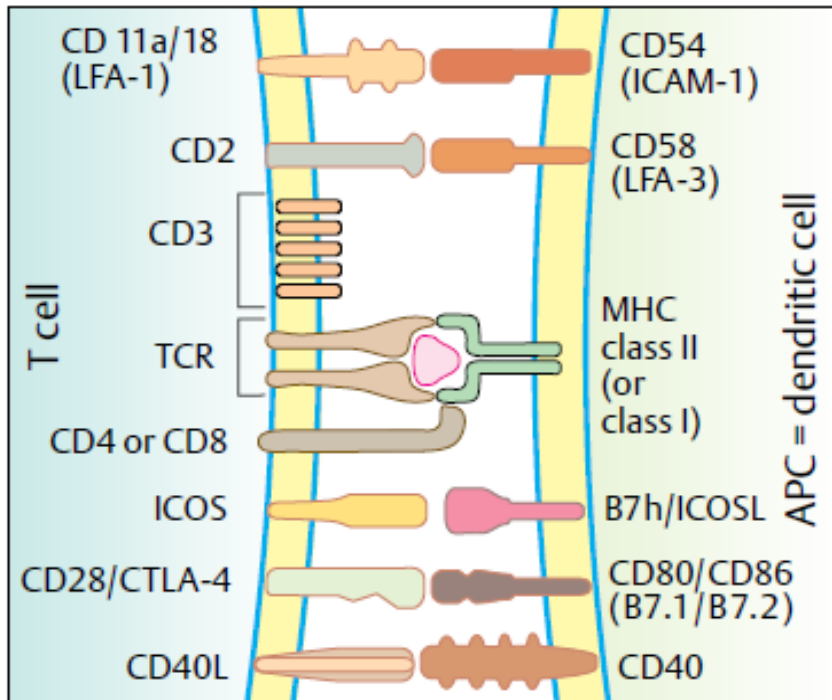
- TAM- s tumorem asociované makrofágy
- migrují do místa nádoru a jsou-li dostatečně správně aktivovány dokáží zabíjet nádorové buňky
- IFN- $\gamma$  (Th1, NK, T $\gamma\delta$ )

## Komplement

- byla prokázána rozdílná exprese komplement regulujících povrchových proteinů u některých nádorových buněk

# Tc lymphocyty

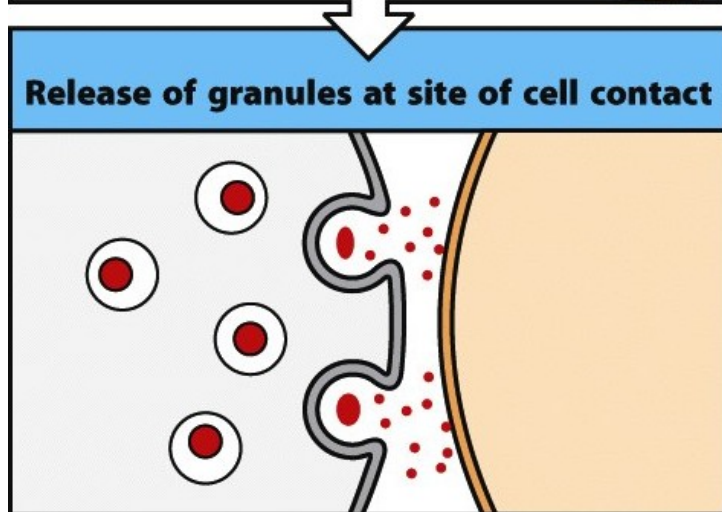
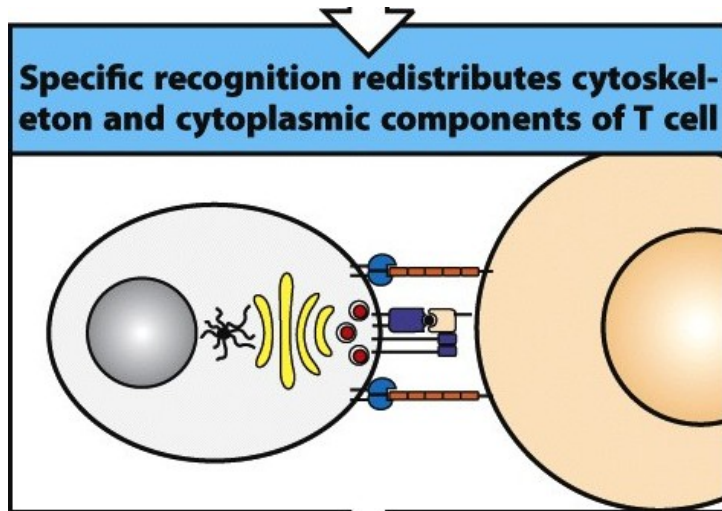
## aktivace



# Tc lymfocyty

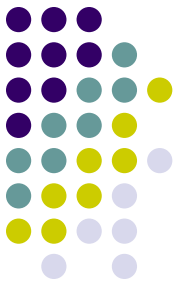
## eliminace

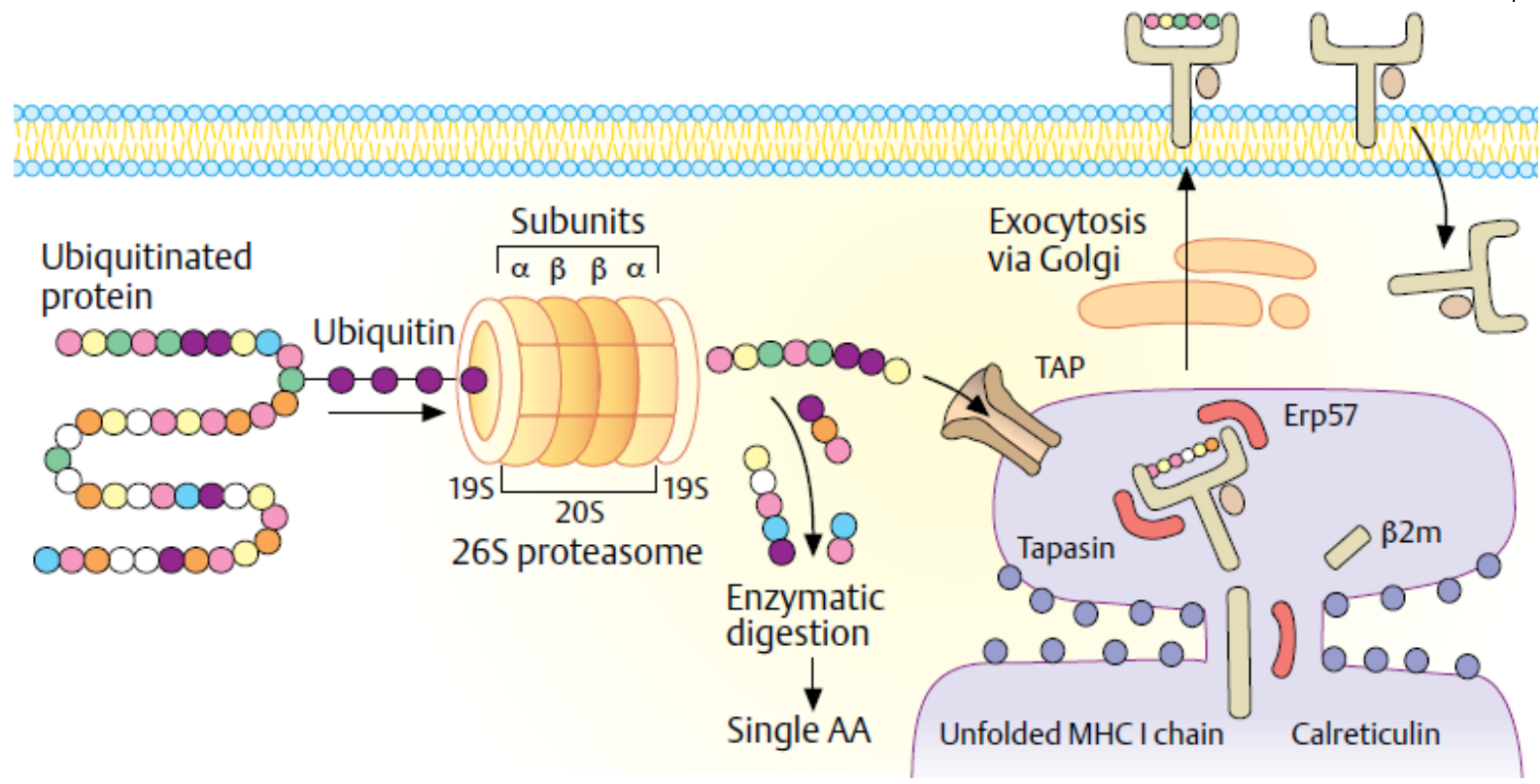
- 1) Pomocí perforinu a granzymů



- 2) Pomocí APO/FasL

- 3) Pomocí TNF- $\alpha$

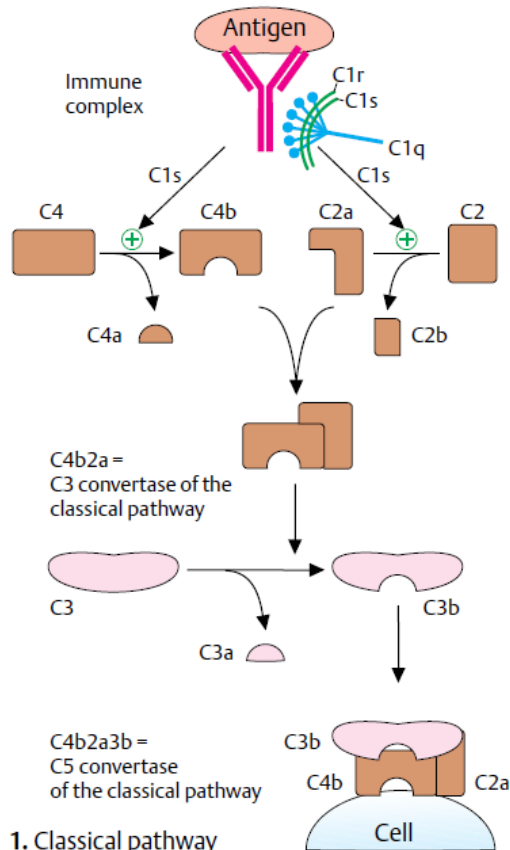




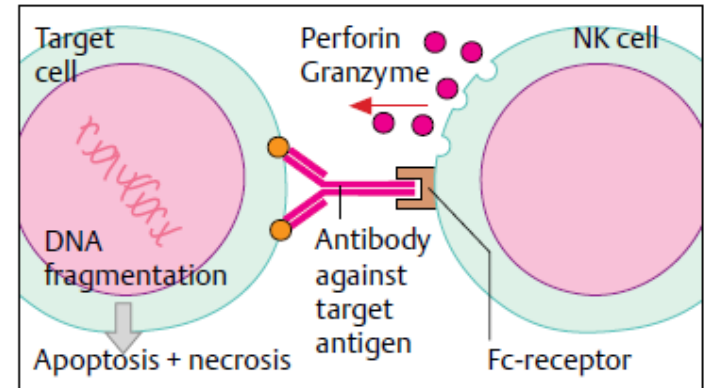
# Specifické protilátky



## Aktivace komplementové kaskády



## ADCC



# Imunitní systém a rozvoj nádoru



- skupina Th1 cytokinů (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-18) blokuje **angiogenezi** a zvyšují počet adhezivních molekul (ICAM-1) brání tvoření metastáz
- TAM-pomocí proteolytických enzymů naopak vznik metastáz usnadňují

# Mechanismy úniku imunitnímu dozoru



Mechanisms by which tumors avoid immune recognition				
Low immunogenicity	Tumor treated as self antigen	Antigenic modulation	Tumor-induced immune suppression	Tumor-induced privileged site
<p>No peptide:MHC ligand No adhesion molecules No co-stimulatory molecules</p>	<p>Tumor antigens taken up and presented by APCs in absence of co-stimulation tolerize T cells</p>	<p>Antibody against tumor cell- surface antigens can induce endocytosis and degradation of the antigen. Immune selection of antigen-loss variants</p>	<p>Factors (e.g., TGF-<math>\beta</math>) secreted by tumor cells inhibit T cells directly. Induction of regulatory T cells by tumors</p>	<p>Factors secreted by tumor cells create a physical barrier to the immune system</p>

Figure 15-14 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

- značná nestabilita exprese
- APO/FasL





# Imunoterapie nádorů

- GVL
- Zpomalení progresse nádoru při bakteriální infekci

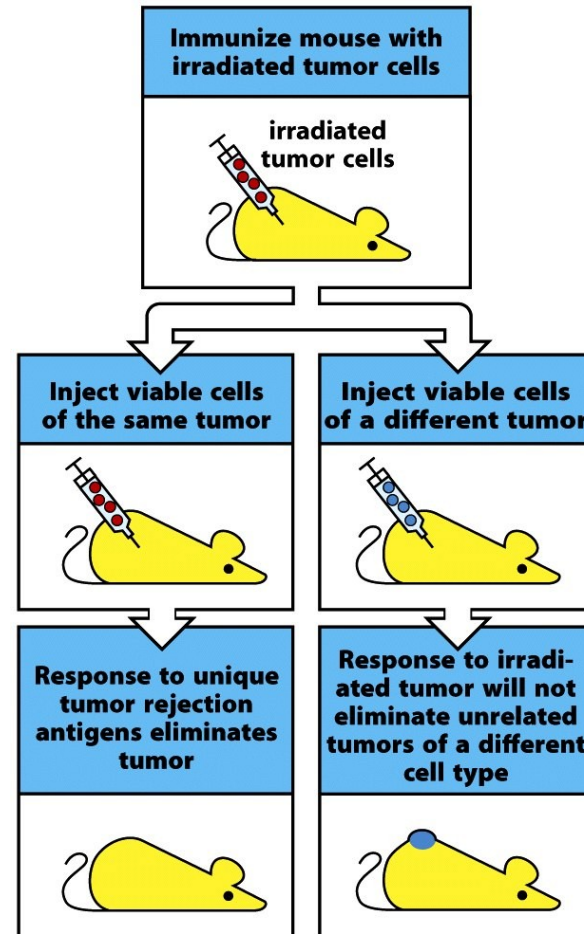
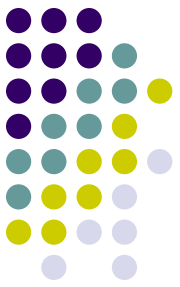


Figure 15-12 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



# Imunoterapie nádorů

- pasivní x aktivní
  - specifické x nespecifické
  - Pomocí protilátek x založená na buněčně zprostředkovaných mechanismech
- 
- Léčba minimální reziduální choroby nikoli hlavní terapeutická metoda

# Imunoterapie pomocí protilátek

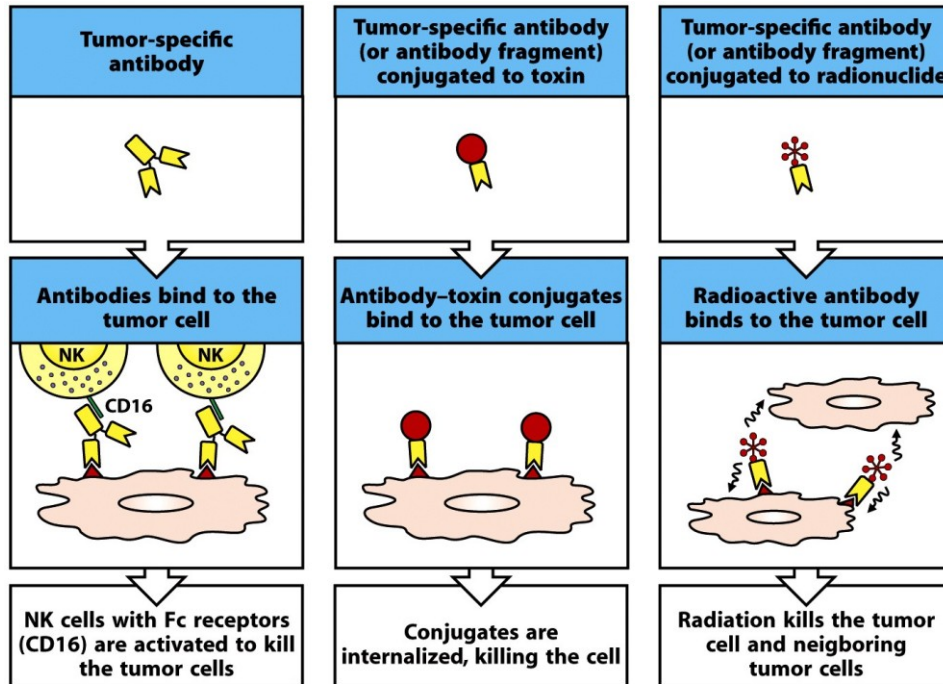
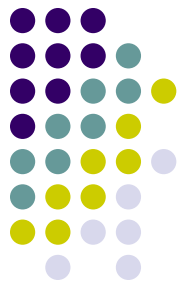


Figure 15-21 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

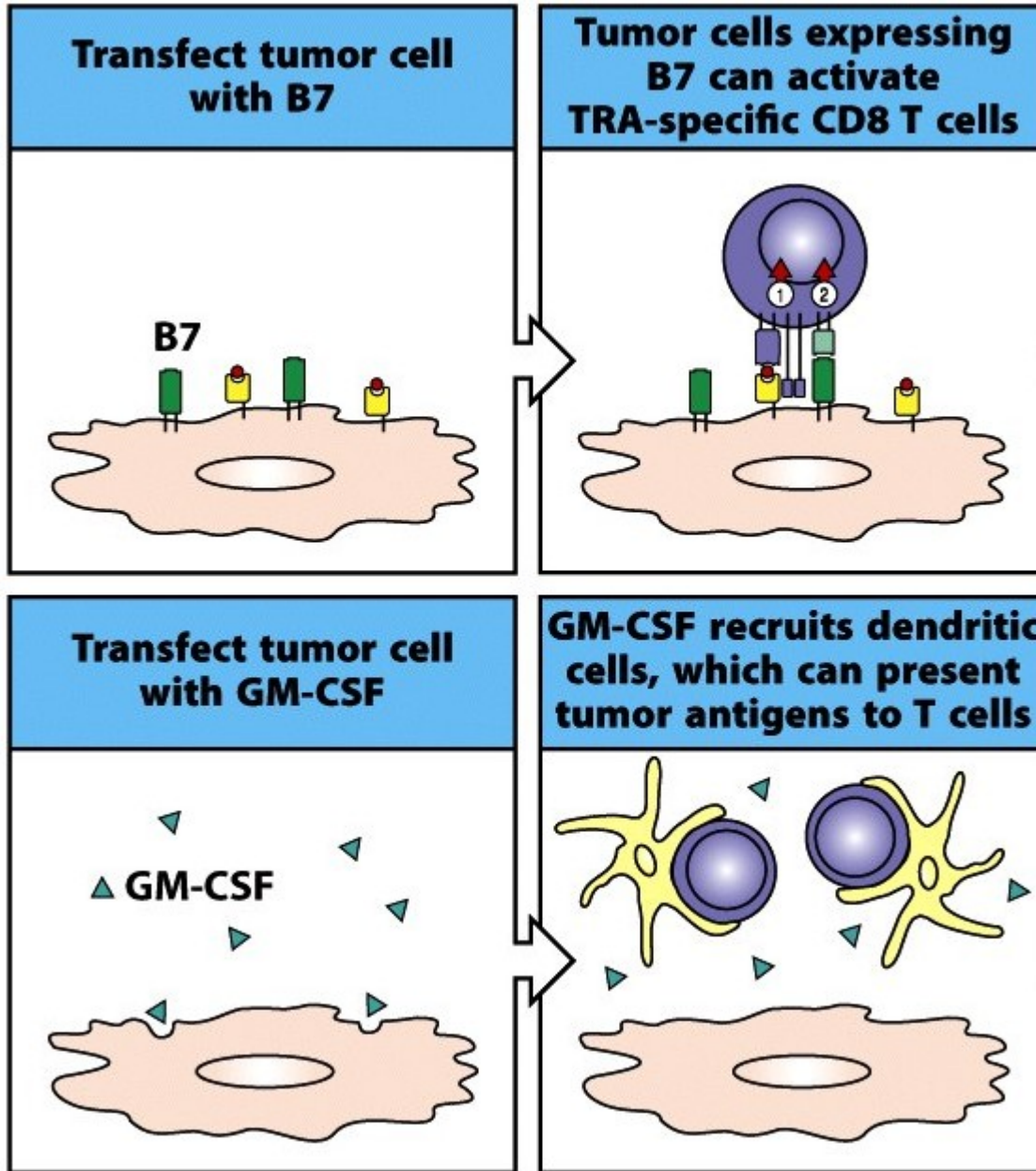
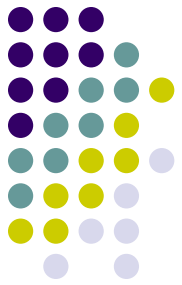
- HER2/neu, CD20

- bispecifické protilátky: EpCAM-CD3, CD16-CD30
- anti-CTLA4

# Imunoterapie založená na buněčně zprostředkovaných mechanismech

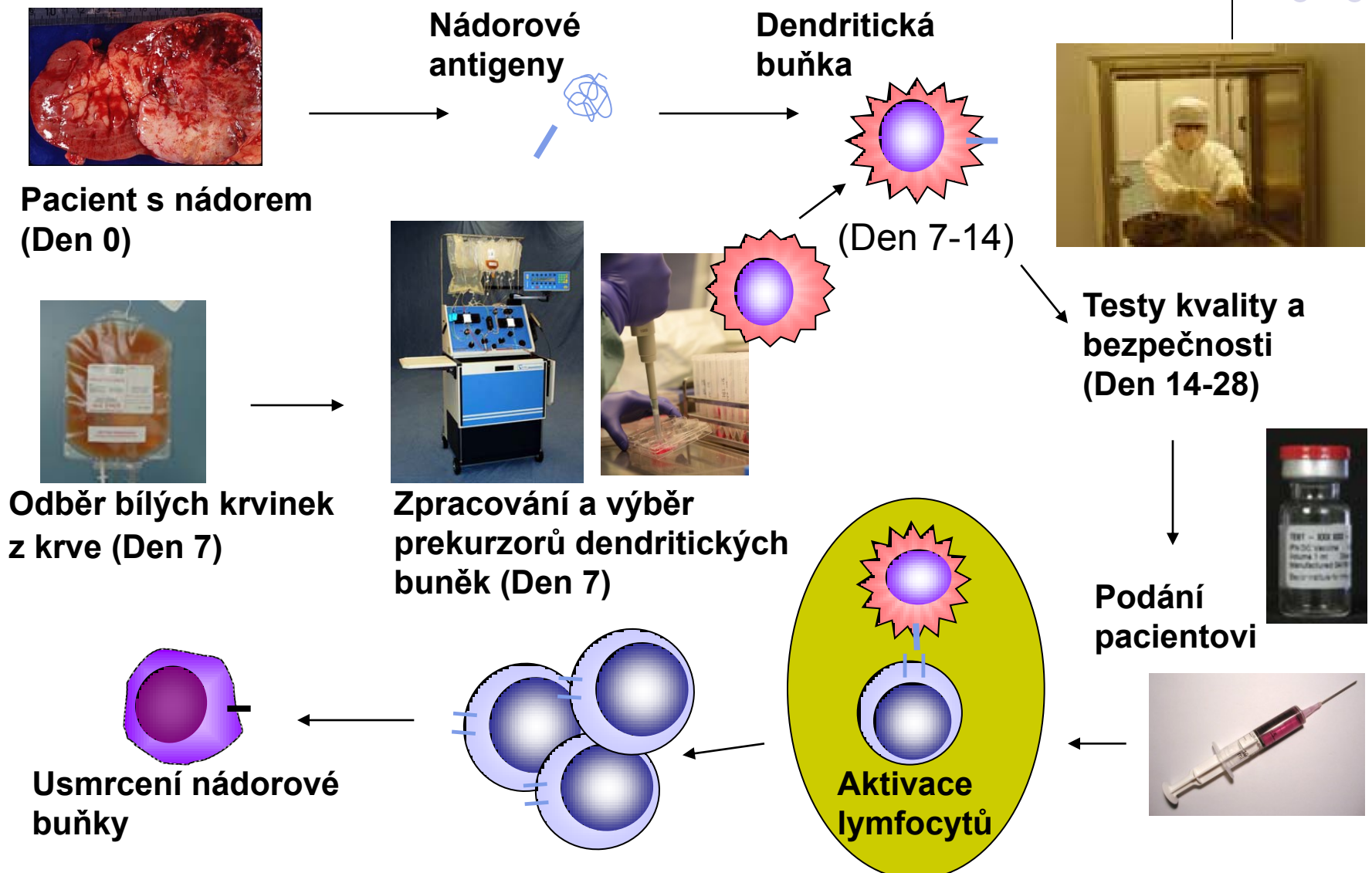


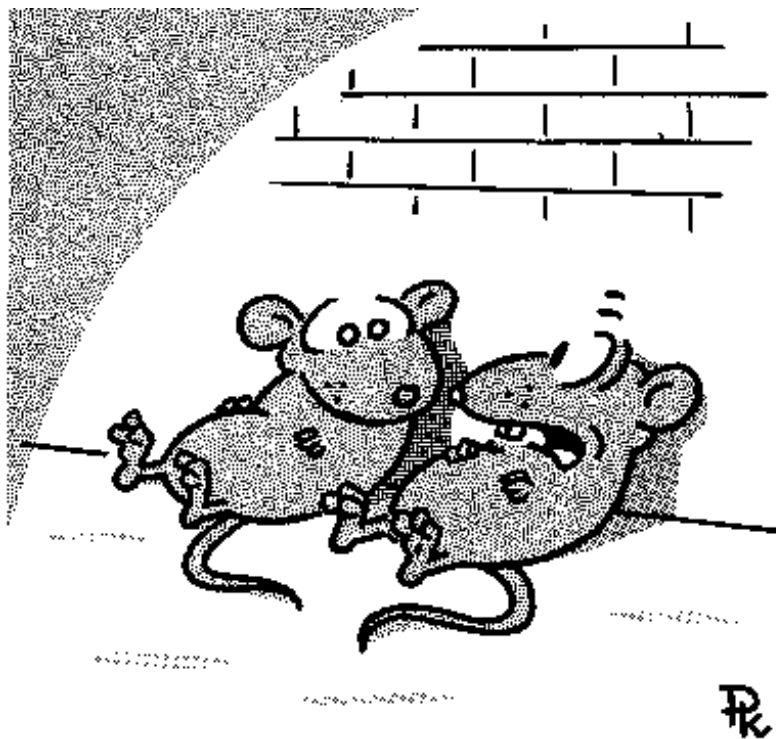
- nespecifická stimulace zánětu
- LAK (lymphokine activated killers)
- TIL (tumor infiltrating lymphocytes)
- zlepšení antigen-prezentující funkce nádorových buněk
- nádorové peptidové vakcíny
- využití stresových proteinů z nádorových buněk
- imunoterapie pomocí dendritických buněk
- dárcovské lymfocytární infuze
- podávání cytokinů (IL-2, GM-CSF)





# Výroba vakcíny na bázi dendritických buněk **Štá** na míru konkrétnímu pacientovi





**„Já pracoval v lékařském výzkumu, ale pak mě vyhodili, protože jsem na nové léky vždycky reagoval jinak, než očekávali.“**