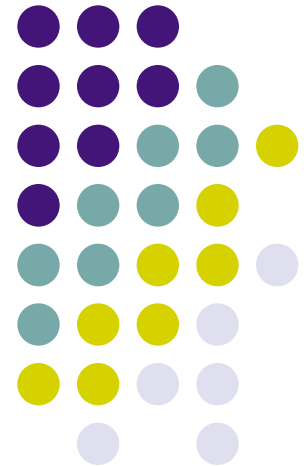
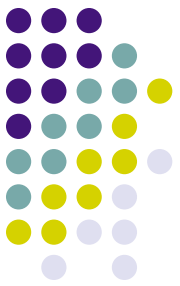


Protinádorová imunita

Jiří Jelínek

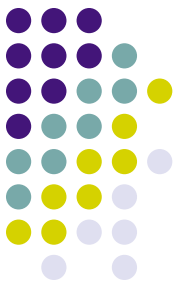




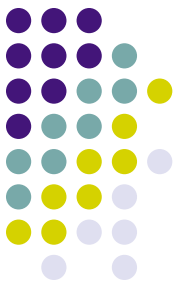
Imunitní systém vs. nádor

- 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

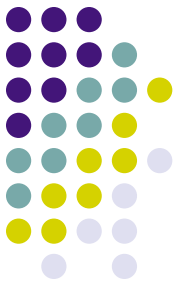
Nádorově specifické antigeny

- 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

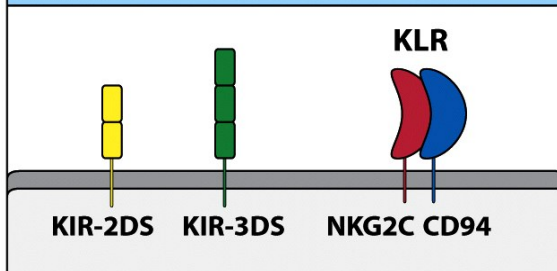
- specifické protilátky
- Tc (cytotoxické) lymfocyty

NK buňky

Rozpoznání

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

Activating receptors



Inhibitory receptors

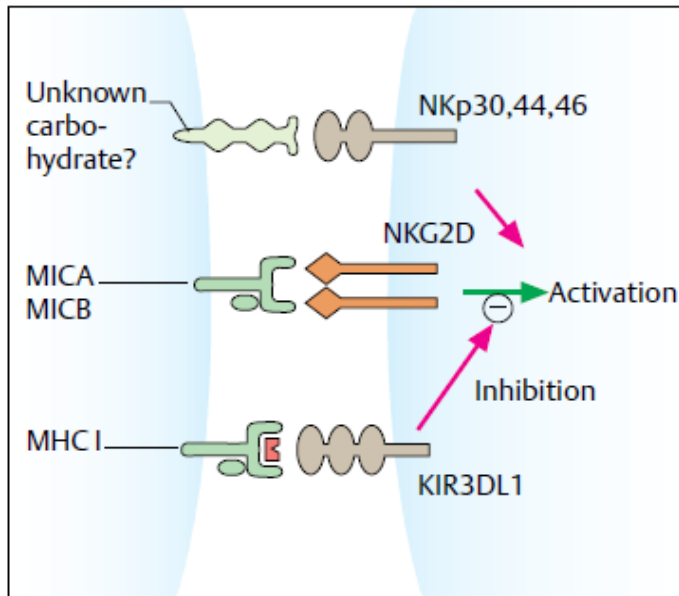
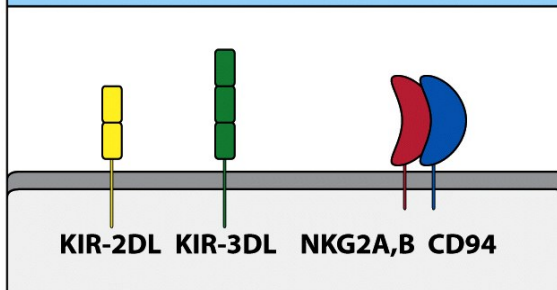


Figure 2-58 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

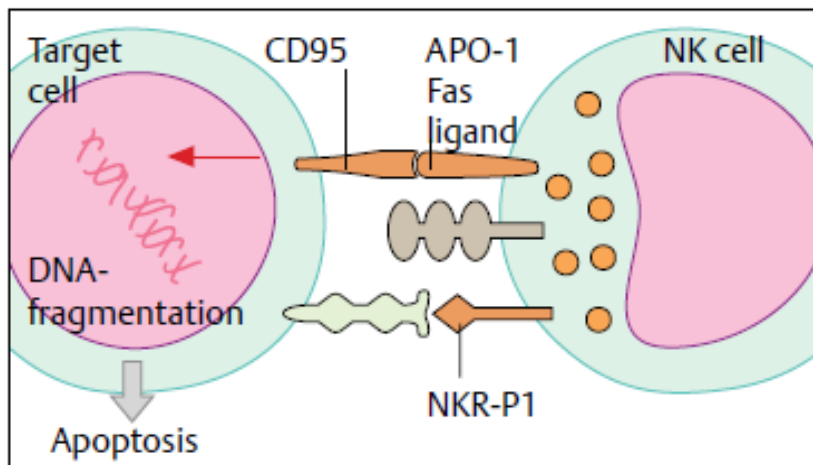


NK buňky

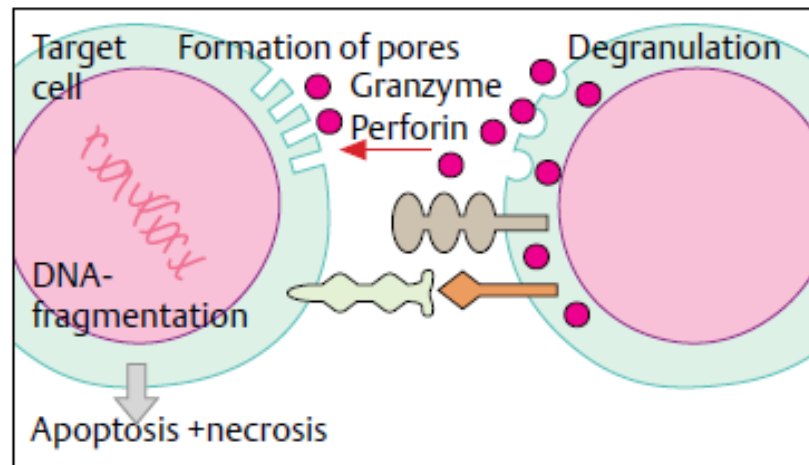


Eliminace

1)



2)



3)

Pomocí TNF- α

NKT buňky



- T lymfocyty CD161 pozitivní
- mají $T\alpha\beta$ – β 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- γ tak IL-4

Interferony

První třída

- α , β , ω
- jsou produkovány většinou jaderných buněk
- mají anti-proliferační účinek
- aktivují rozklad RNA

Druhá třída

- γ
- tvoří je Th1 buňky, NK buňky, Tc buňky
- zvyšují expresi HLA I
- usnadňují eliminaci pomocí Tc



Aktivované makrofágy



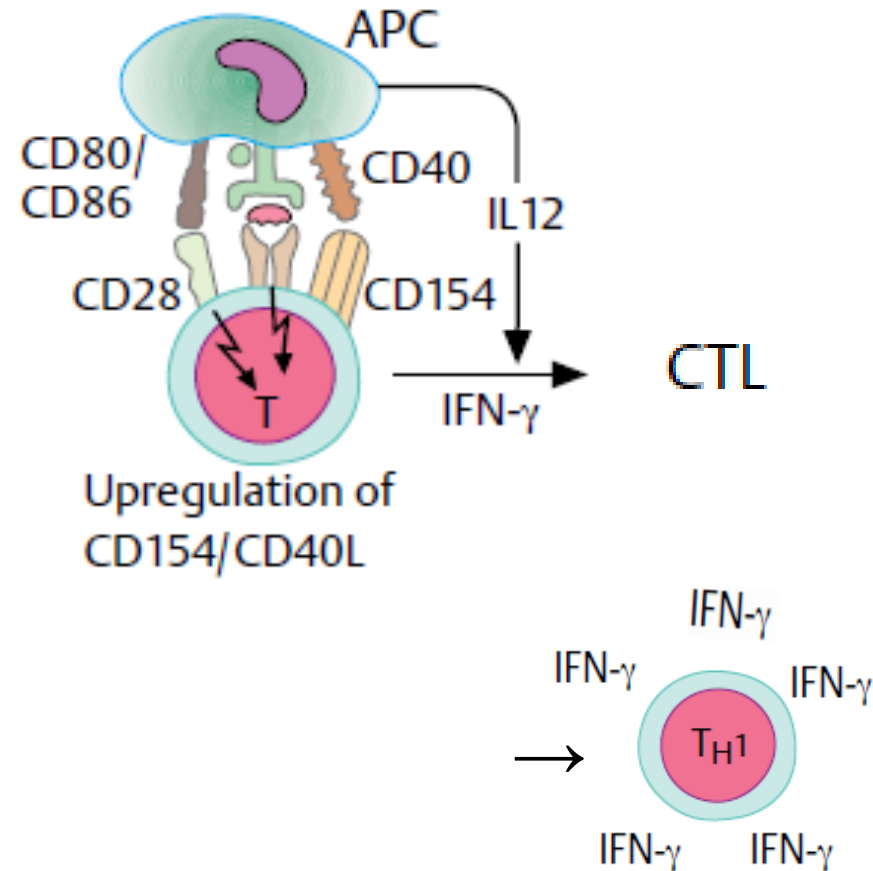
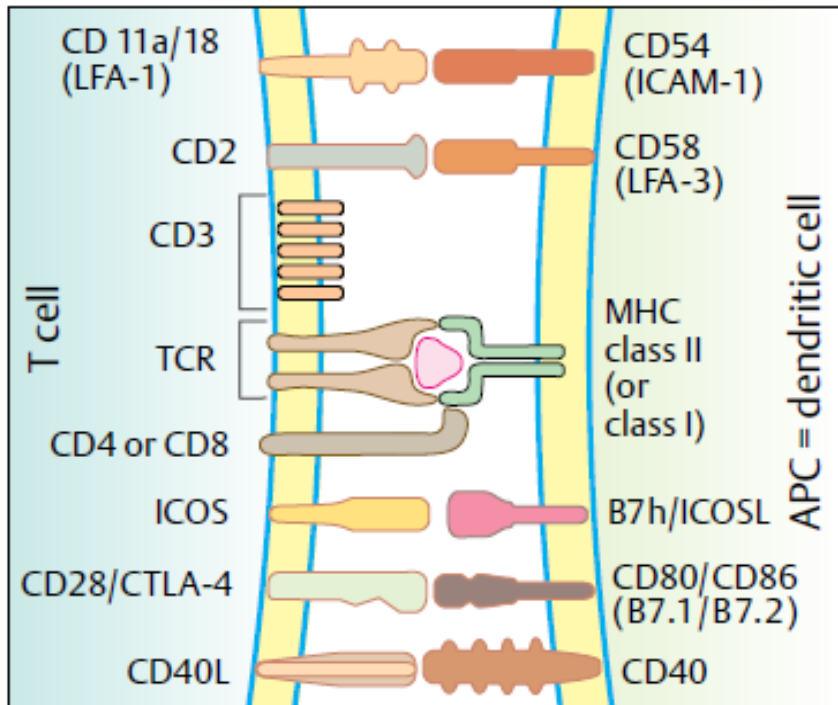
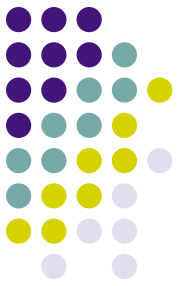
- TAM- s tumorem asociované makrofágy
- migrují do místa nádoru a jsou-li dostatečně správně aktivovány dokáží zabíjet nádorové buňky
- IFN- γ (Th1, NK, T $\gamma\delta$)

Komplement

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

Tc lymphocyty

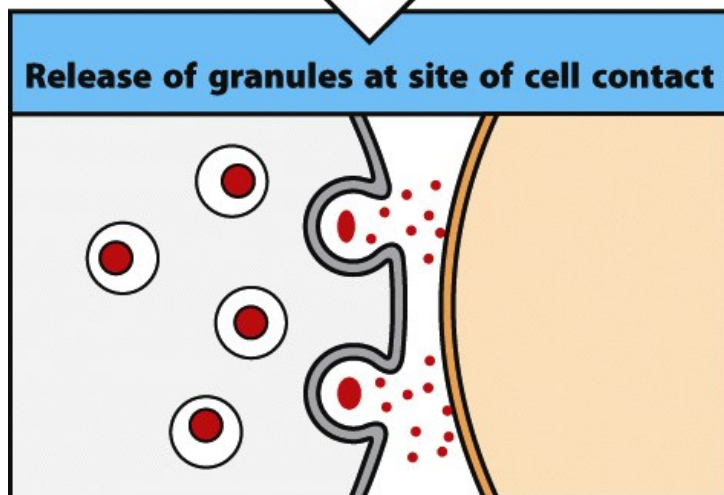
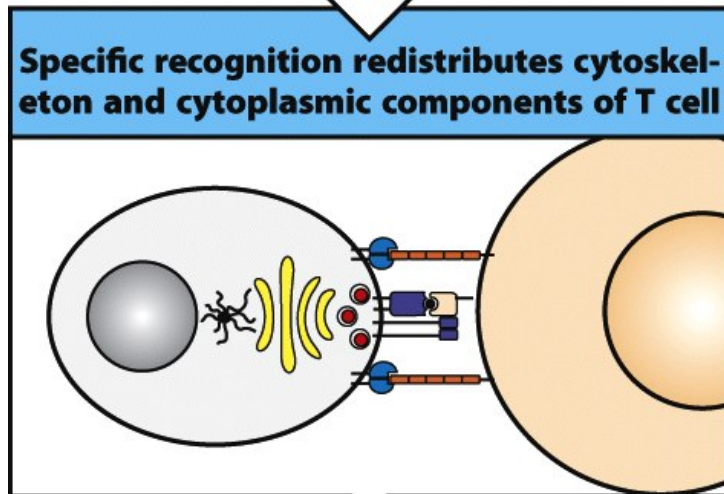
aktivace



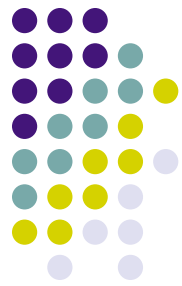
Tc lymfocyty

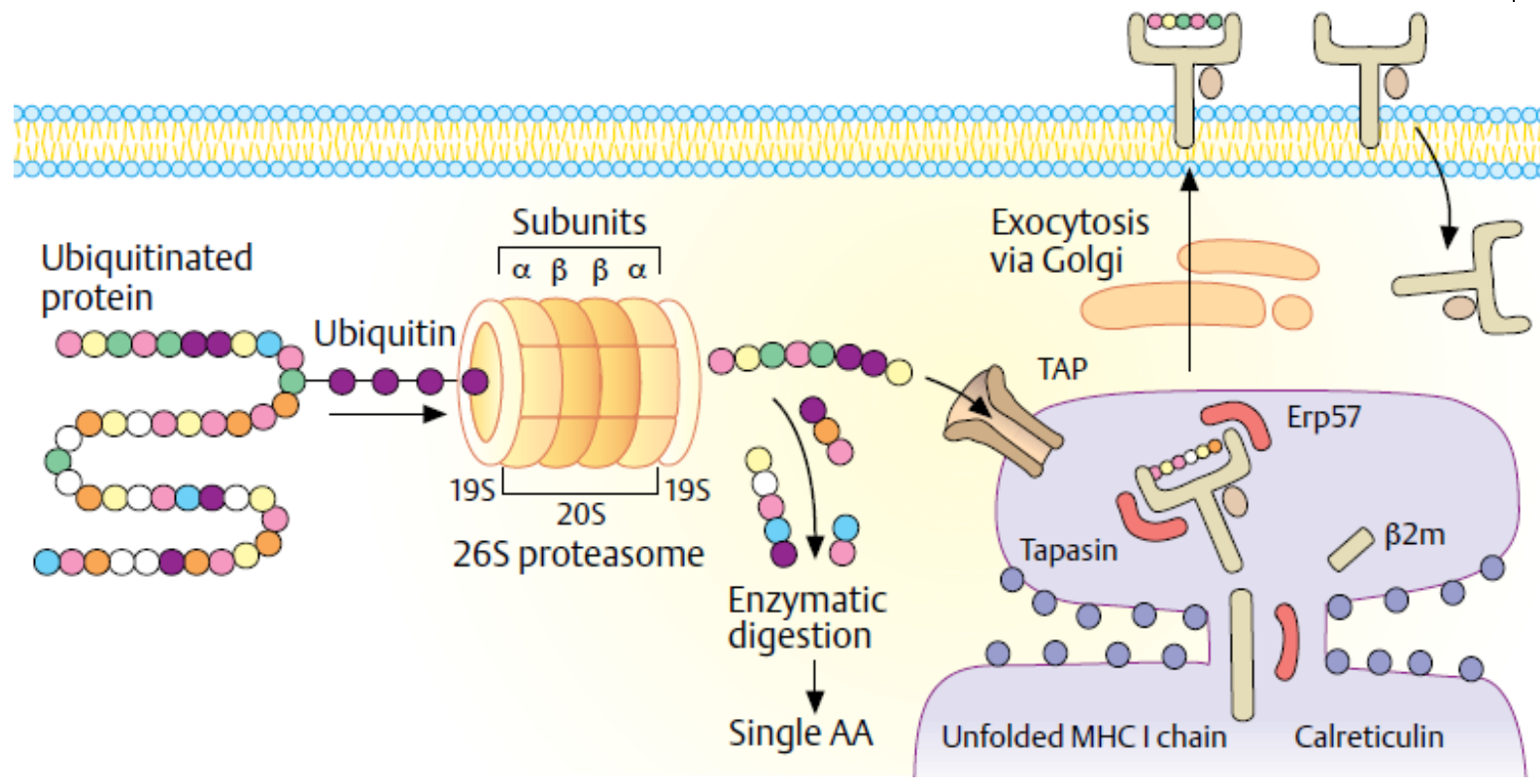
eliminace

- 1) Pomocí perforinu a granzymů

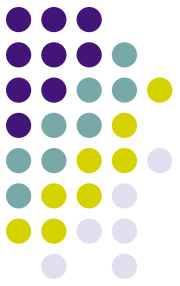


- 2) Pomocí APO/FasL
- 3) Pomocí TNF- α

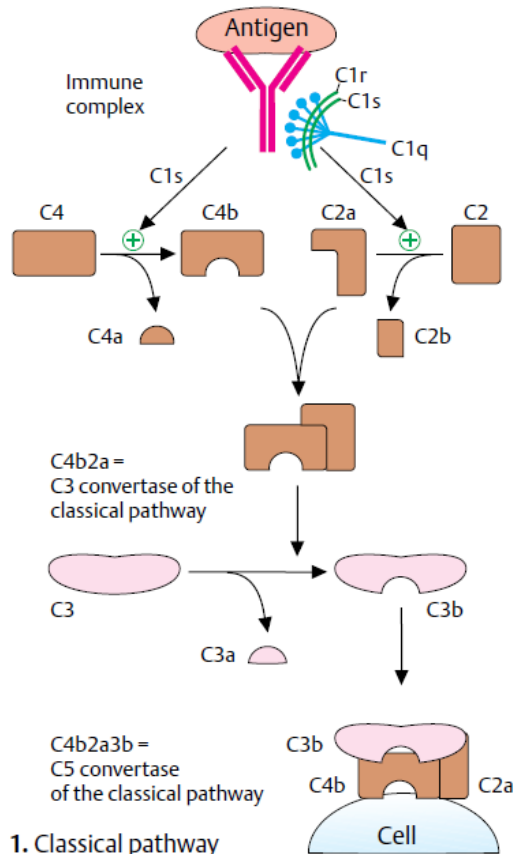




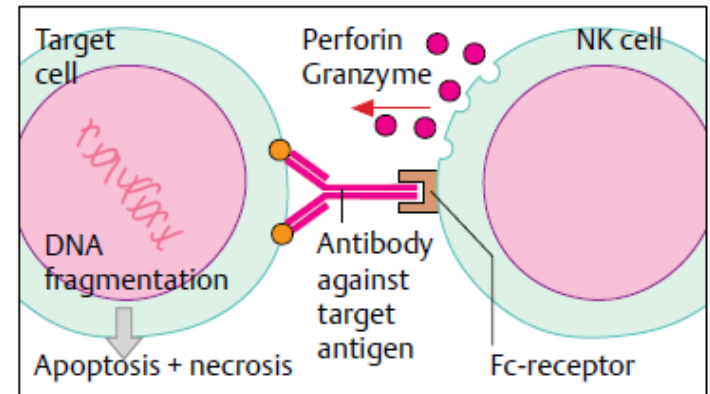
Specifické protilátky



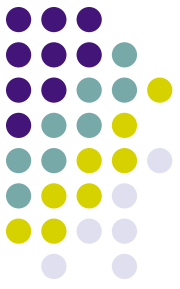
Aktivace komplementové kaskády



ADCC

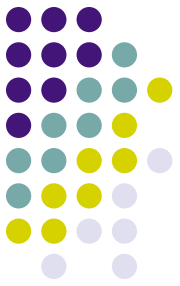


Imunitní systém a rozvoj nádoru



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

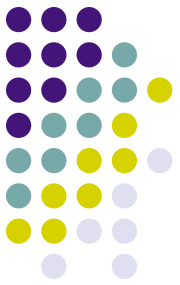
Mechanismy úniku imunitnímu dozoru



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-β) 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

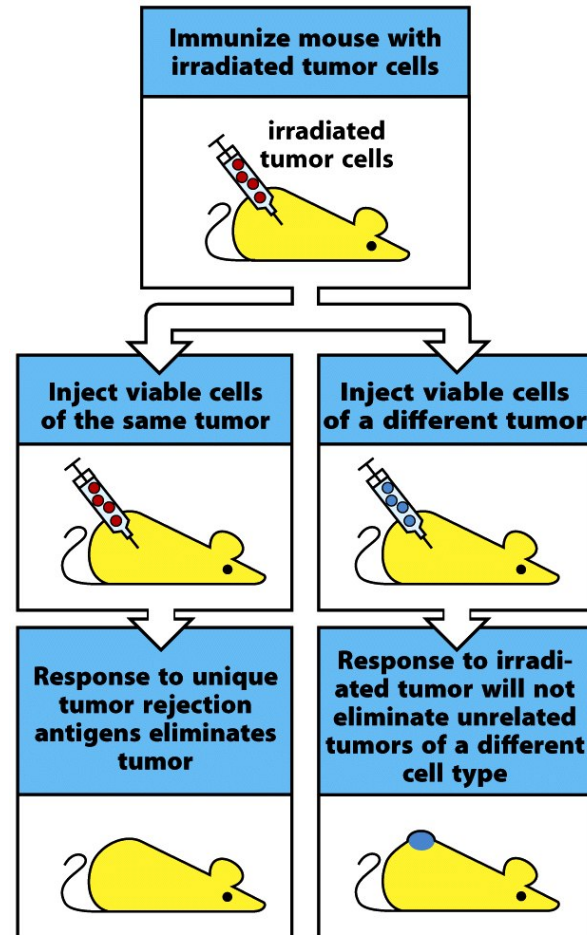
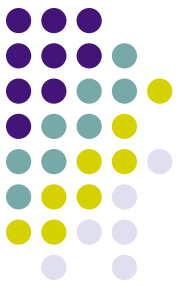


Figure 15-12 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



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

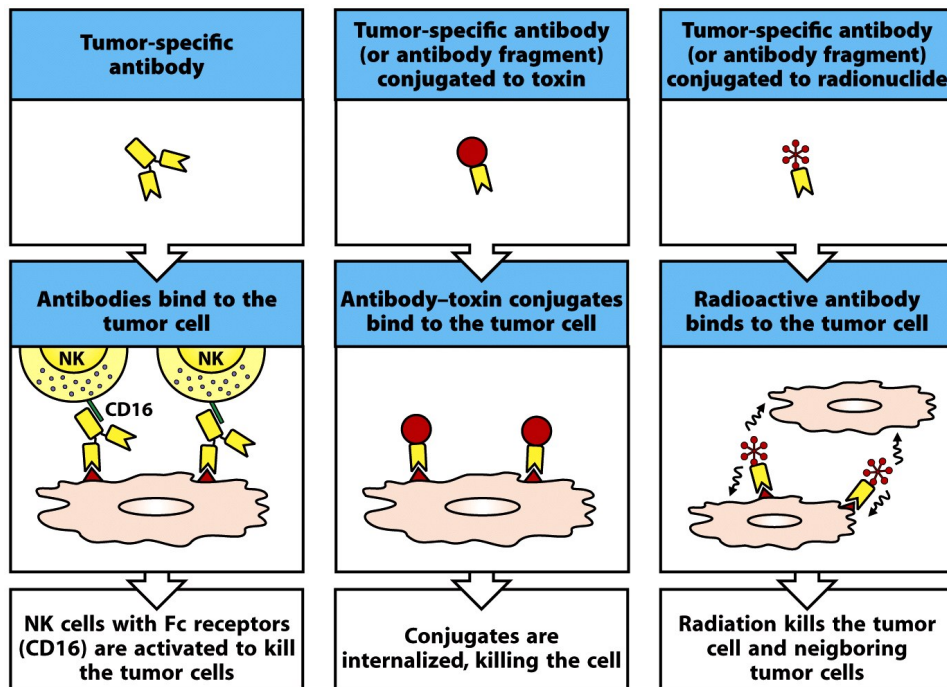
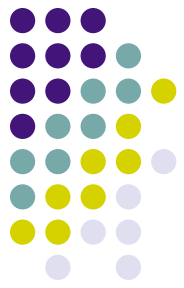


Figure 15-21 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

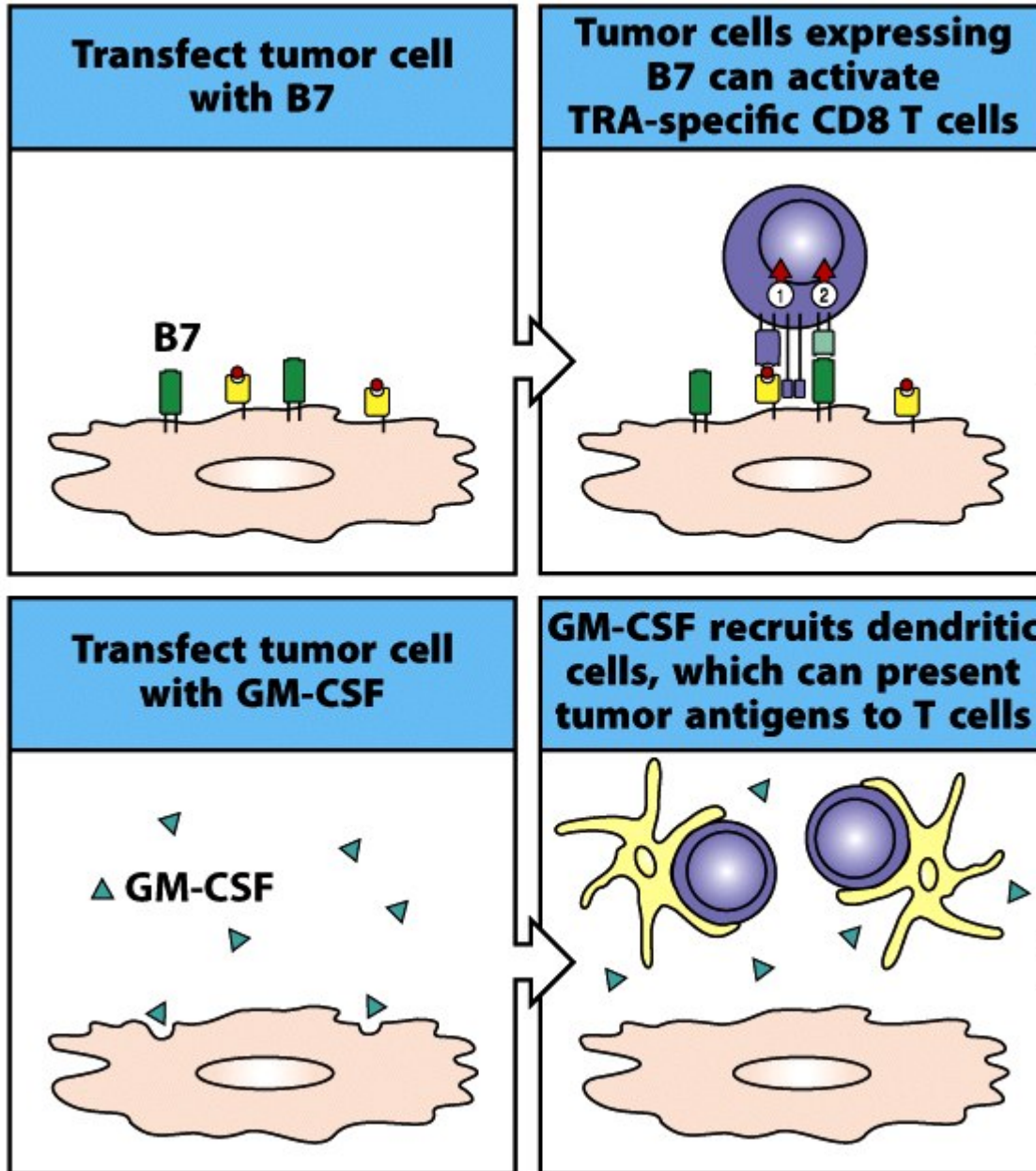
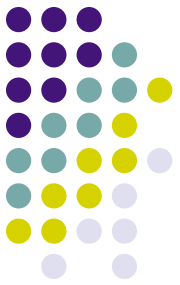
- HER2/neu, CD20

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

Imunoterapie založená na buněčně zprostředkovaných mechanismech

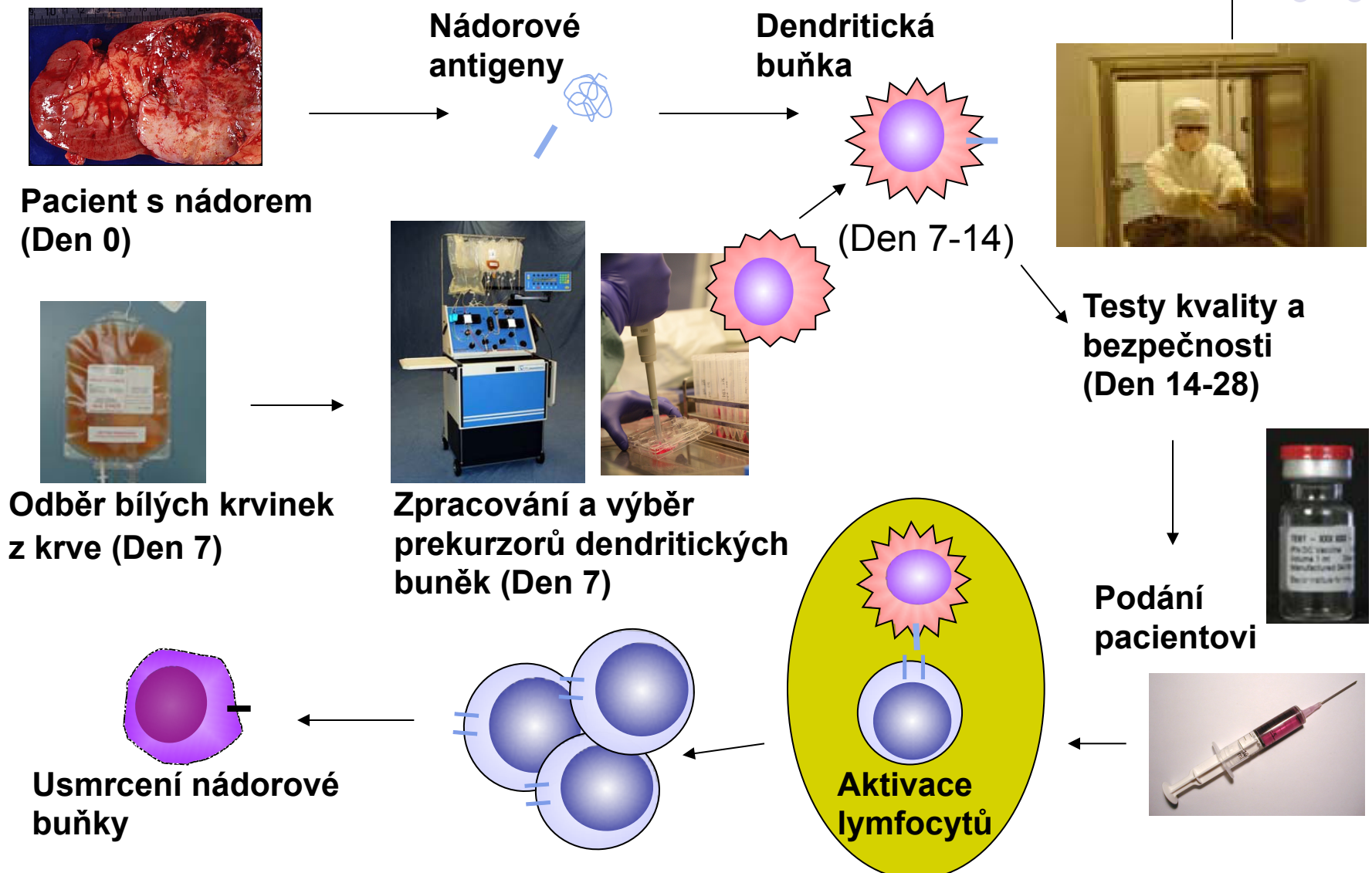


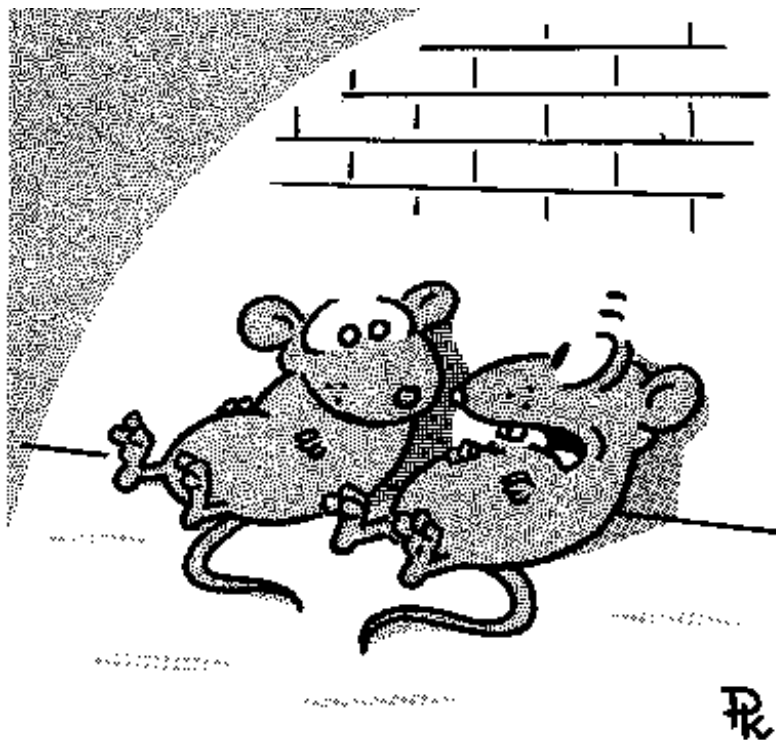
- nespecifická stimulace zánětu
- LAK (lymphokine activated killers)
- TIL (tumor infiltrating lymphocytes)
- zlepšení antigen-prezentující funkce nádorových buněk
- nádorové peptidové vakcíny
- využití stresových proteinů z nádorových buněk
- imunoterapie pomocí dendritických buněk
- dárcovské lymfocytární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





Výroba vakcíny na bázi dendritických buněk šitá na míru konkrétnímu pacientovi





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