

MUNI  
SCI

# Imunitní systém ve zdraví a nemoci



Financováno  
Evropskou unií  
NextGenerationEU



Národní  
plán  
obnovy

MŠMT  
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

# Nádorová imunita

doc. RNDr. Milan Číž, Ph.D.



# 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
- nesmrtnost nádorových buněk
- diseminace do jiných tkání
- mutace v protoonkogenech a antionkogenech

# Typy nádorů

- karcinom – epiteliální tkáně (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 %

# 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

# Antigeny asociované s nádory

(Tumor-asociované antigeny, TAA)

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

# Antigeny asociované s nádory

## Onkofetální antigeny

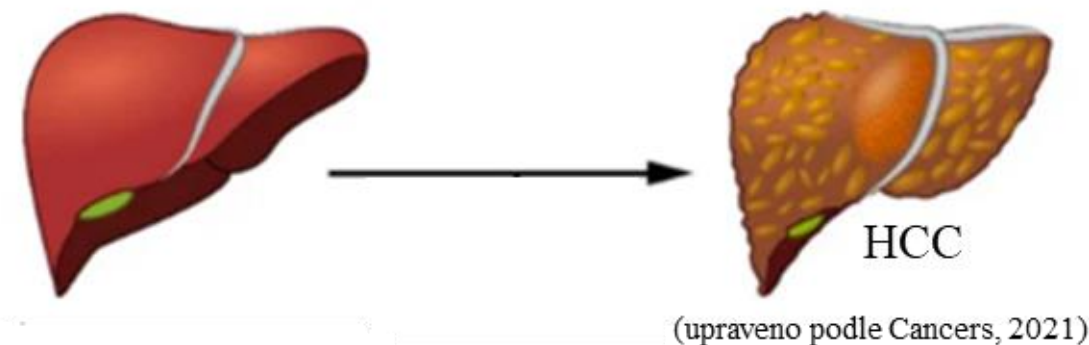
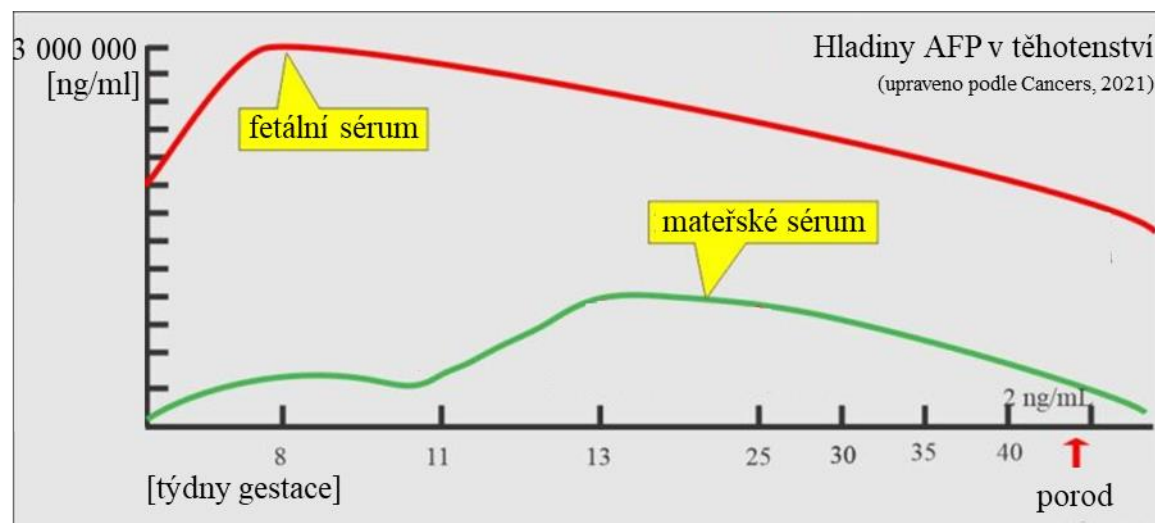
- normálně exprimovány v časných etapách ontogeneze (fetální období)
- produkovány samotným plodem nebo placentou
- v postnatálním období exprimovány zpravidla v souvislosti s nádorovým onemocněním
- charakteristické pro méně diferenciované (malignější) nádory

# Antigeny asociované s nádory

## Onkofetální antigeny

### $\alpha$ -fetoprotein (AFP)

- glykoprotein ( $\alpha$ 1-globulin)
- produkován fetálními játry a žloutkovým váčkem
- hlavní protein fetálního séra, difunduje do fetální moči, vylučován do amniotické tekutiny
- typický marker hepatocelulárního karcinomu





# 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

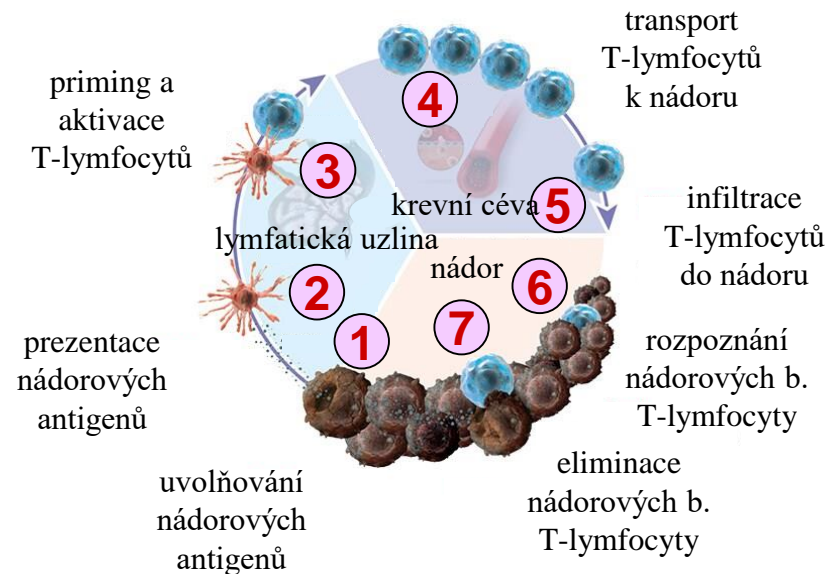
# Nádorové mikroprostředí

- nádorové b. produkují TGF- $\beta$  > 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- $\beta$  a IL-10
  - produkce TGF- $\beta$  and IL-10 tumor-asociovanými makrofágy
  - fenotyp alternativně aktivovaných M2 makrofágů
  - aktivace prostřednictvím TH2 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



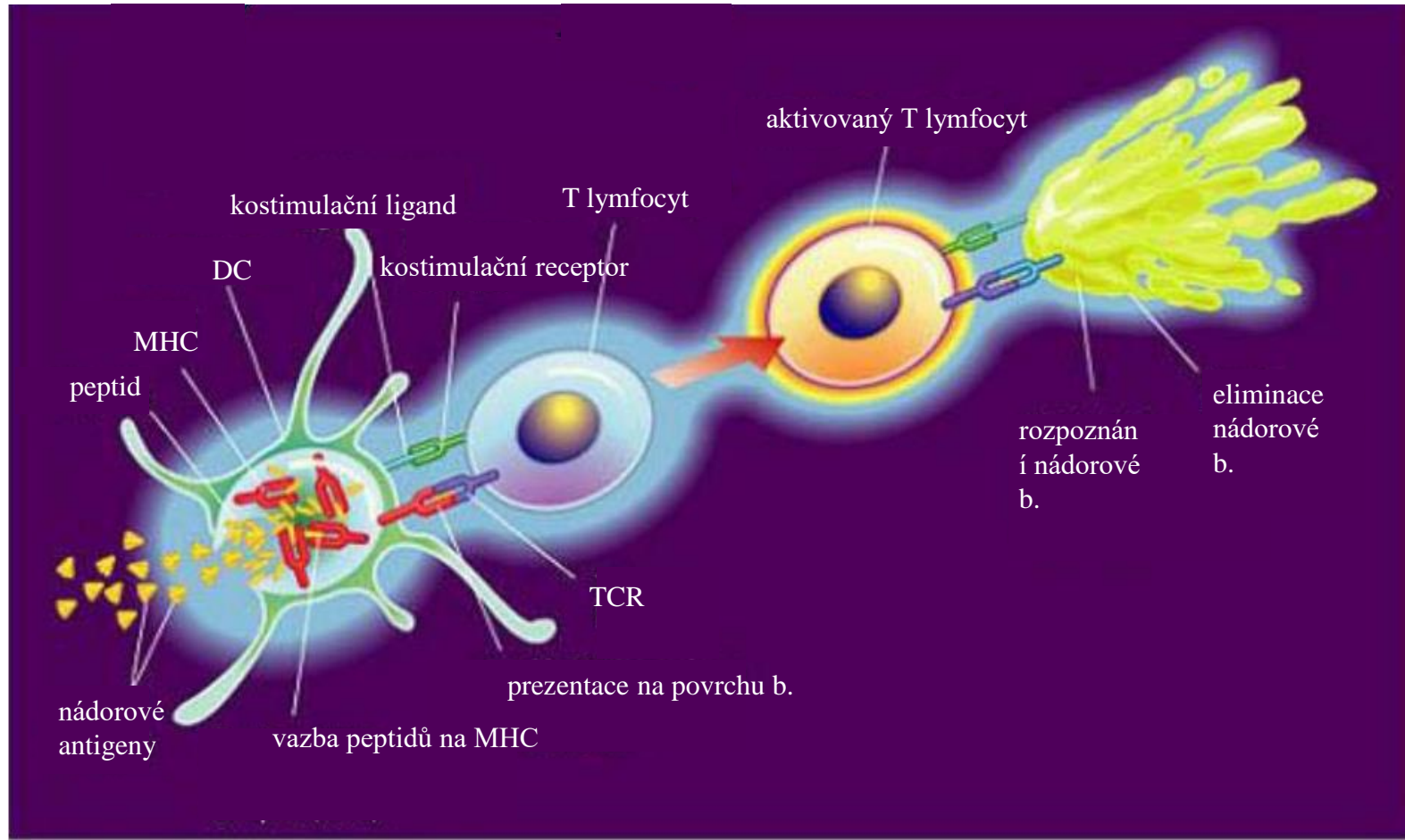
(upraveno podle BioProbes 77, 2018)

# Efaktorové mechanismy protinádorové imunity

- lyze nádorových buněk protilátkami ve spolupráci s komplementem
- opsonizace nádorových buněk a následná destrukce fagocyty
- produkce cytokinů (INF- $\gamma$  a TNF- $\alpha$ ) 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)

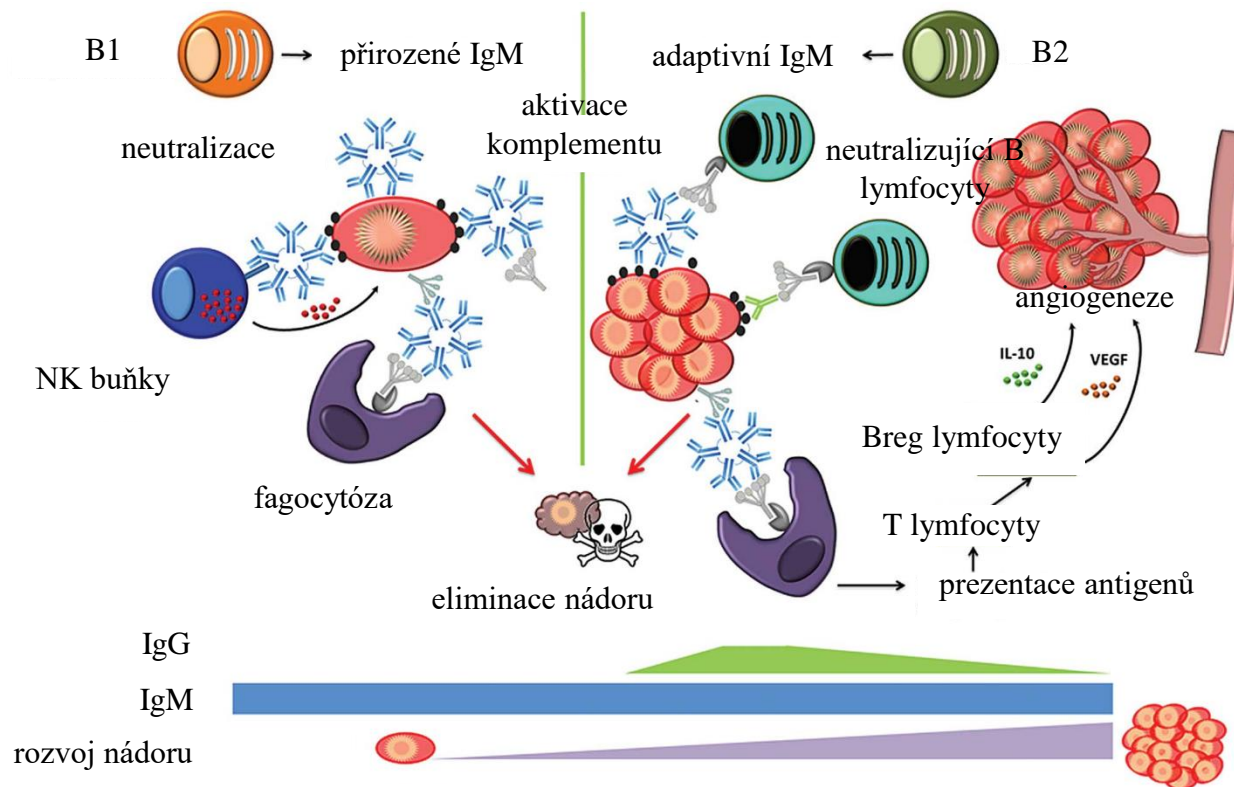
# Efektorové mechanismy protinádorové imunity

Přímá destrukce nádorových buněk cytotoxickými CD8+ lymfocyty



# Efektorové mechanismy protinádorové imunity

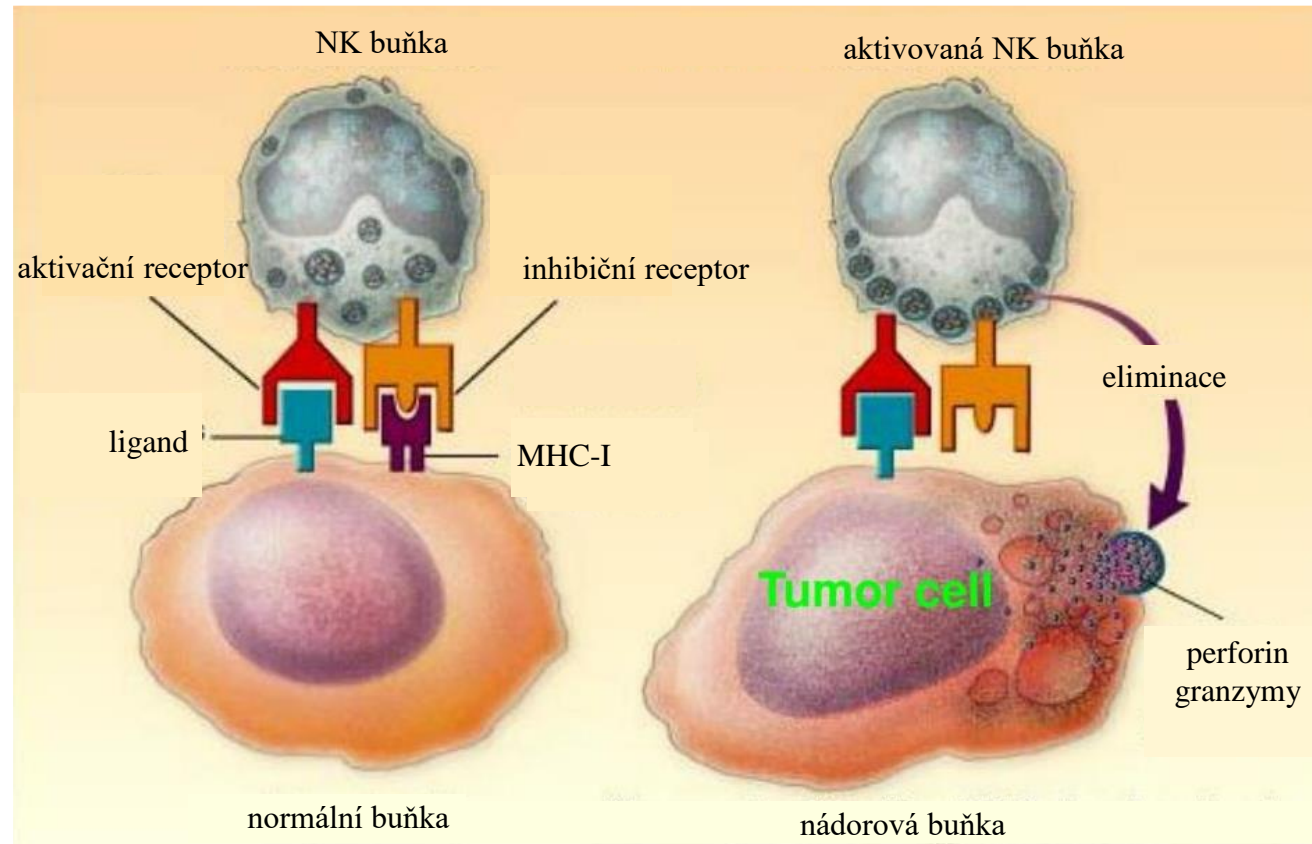
Lyze nádorových buněk protilátkami ve spolupráci s komplementem





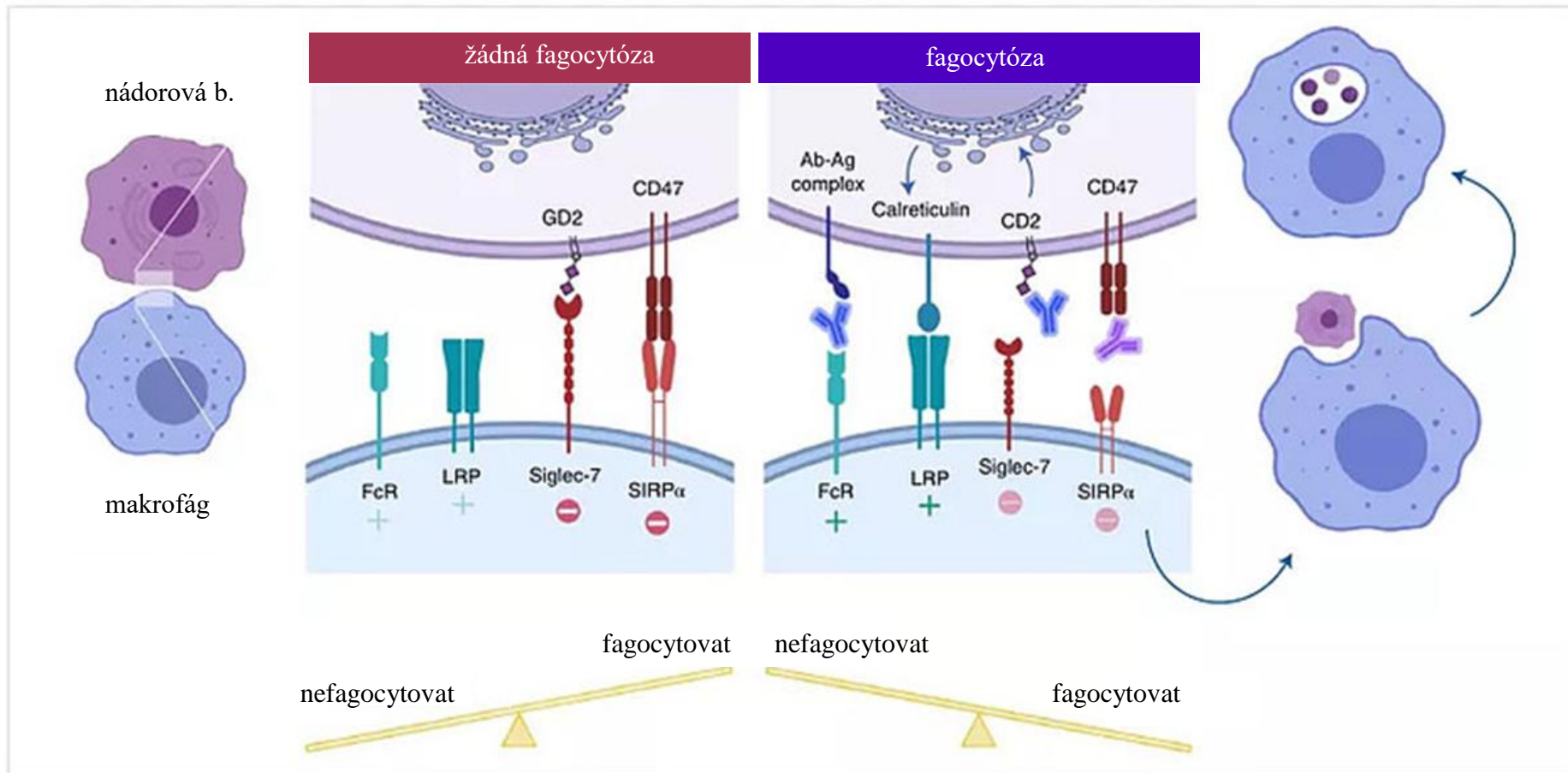
# Efektorové mechanismy protinádorové imunity

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



# Efaktorové mechanismy protinádorové imunity

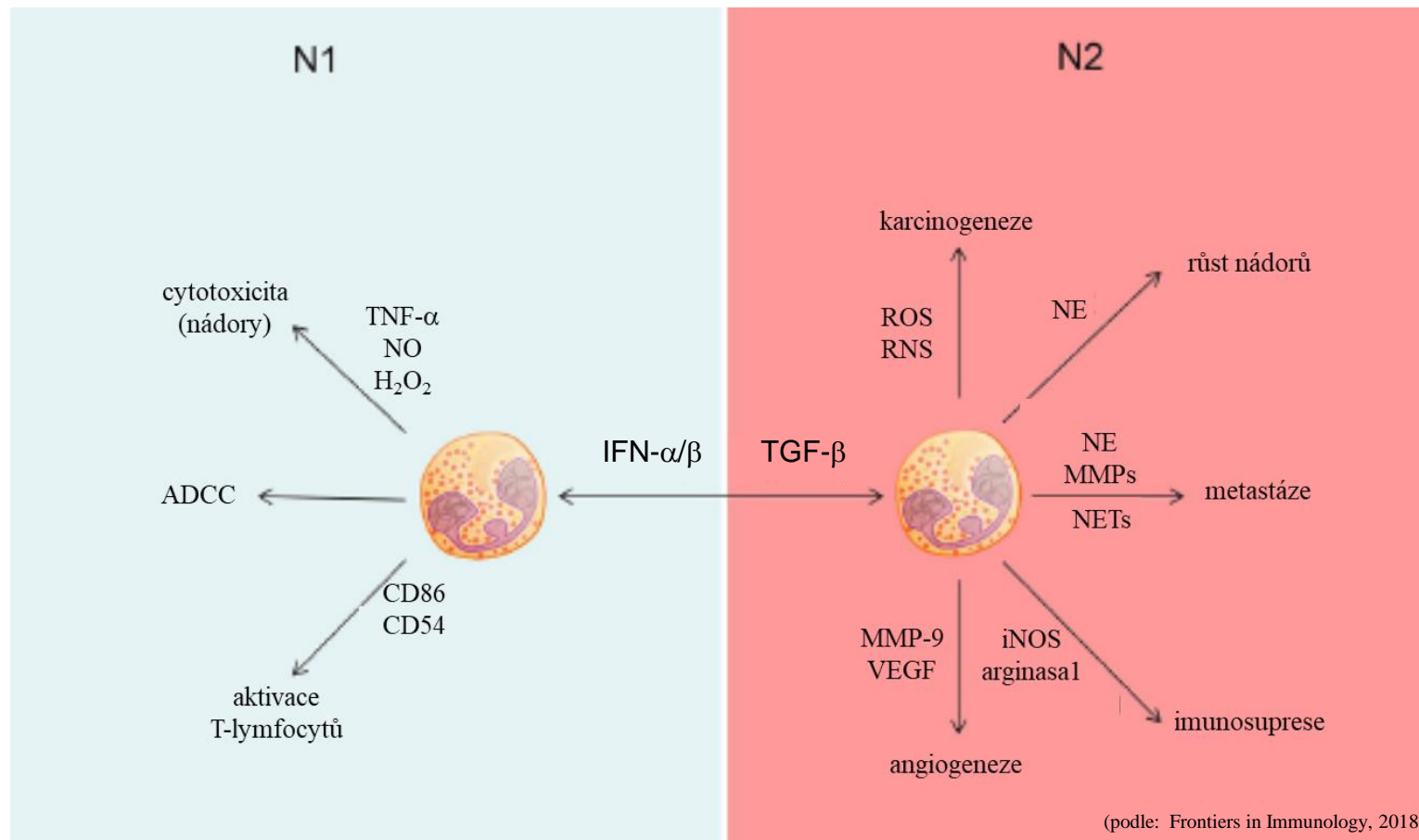
Opsonizace nádorových buněk a následná destrukce fagocyty





# Efaktorové mechanismy protinádorové imunity

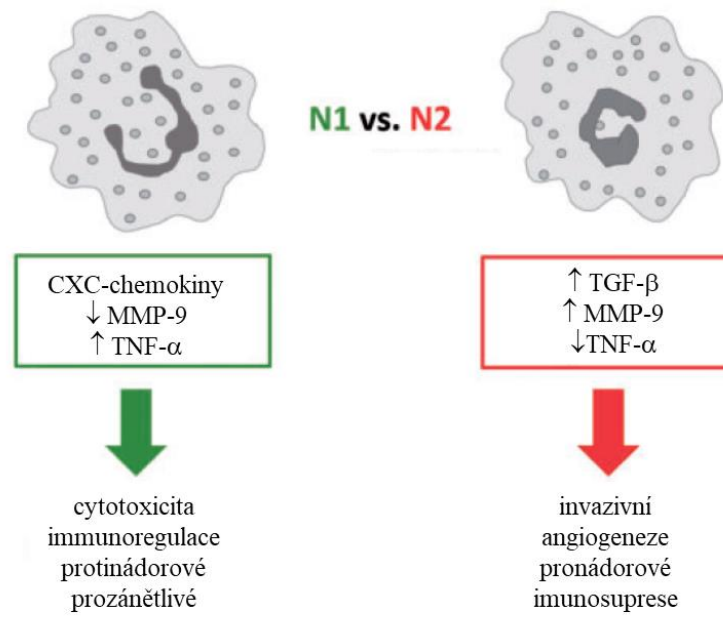
Subpopulace neutrofilů – N1 a N2 neutrofilů



# Efaktorové mechanismy protinádorové imunity

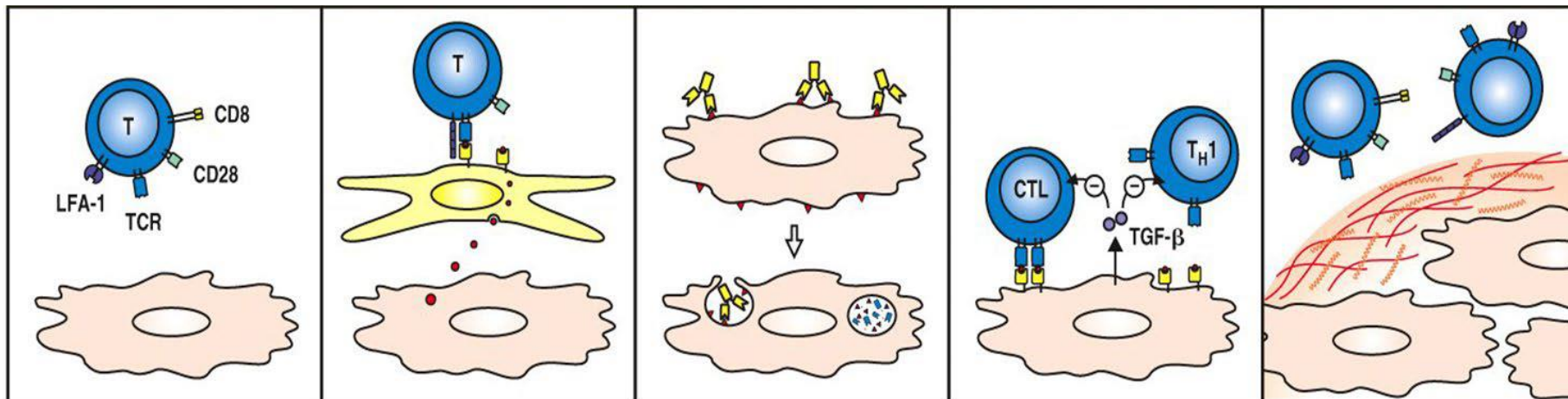
Subpopulace neutrofilů – N1 a N2 neutrofilů

- 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 IS

- 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- $\beta$ , IL-10) a jiných imunosupresivních látek nádorovými buňkami
- mechanická bariéra - faktory sekretované nádorovými buňkami vytváří fyzickou bariéru

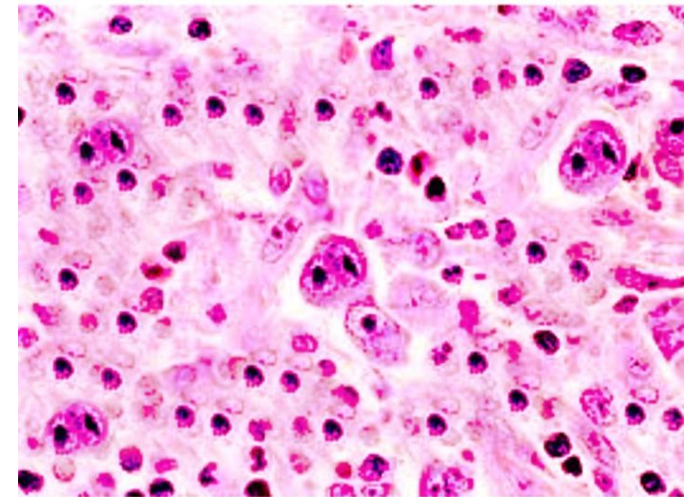


# Lymfomy

- 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

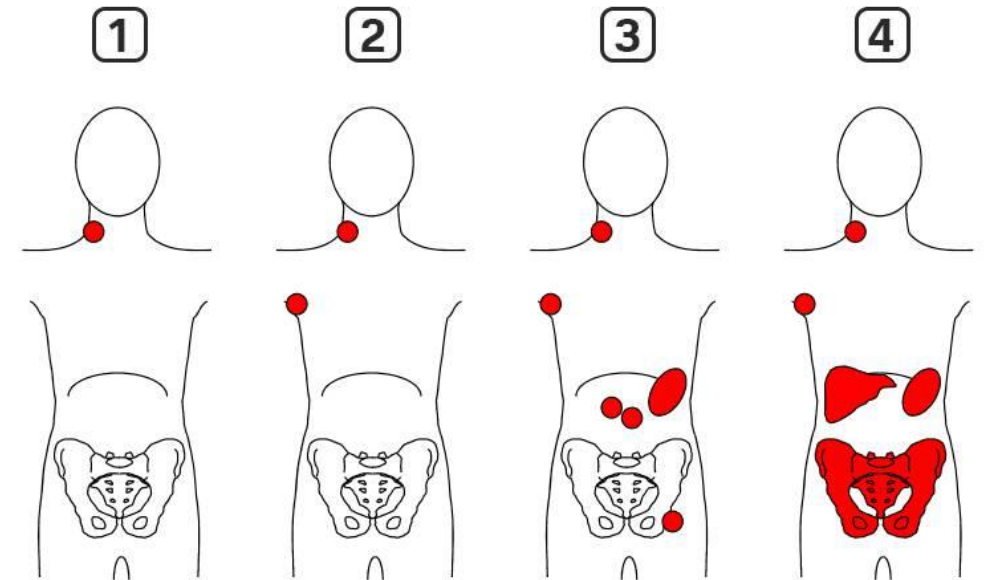
- maligní lymfogranulom
- neznámá etiologie (genetická predispozice, porucha imunity, EBV, HIV)
- diagnostikován mezi 20. a 30. rokem života, incidence znovu stoupá po 50. roce života
- vzniká v lymfatických uzlinách, šíří se do sousedních uzlin a do systémové cirkulace
- dobrá prognóza, asi 70–80 % 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+



(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)

# 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



(<https://www.health-panel.com/>)

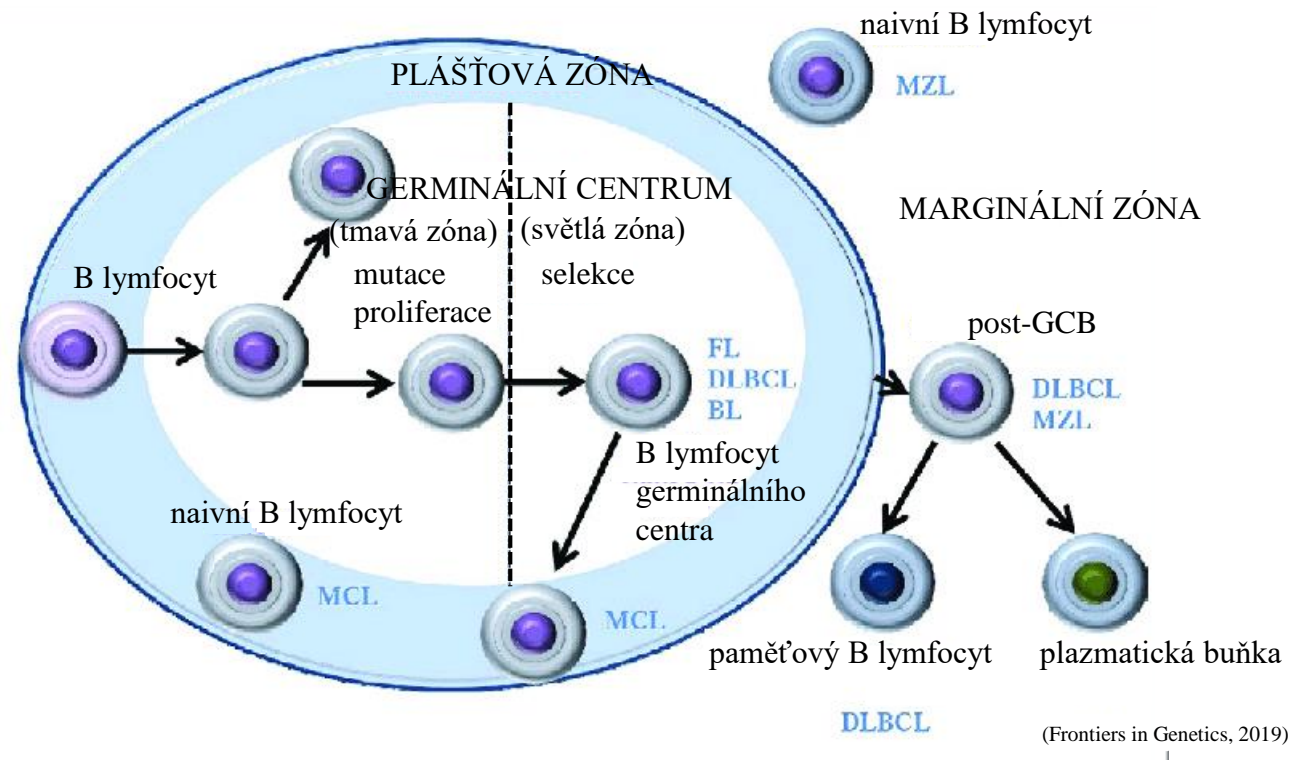


# Non-hodgkinské lymfomy

- 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

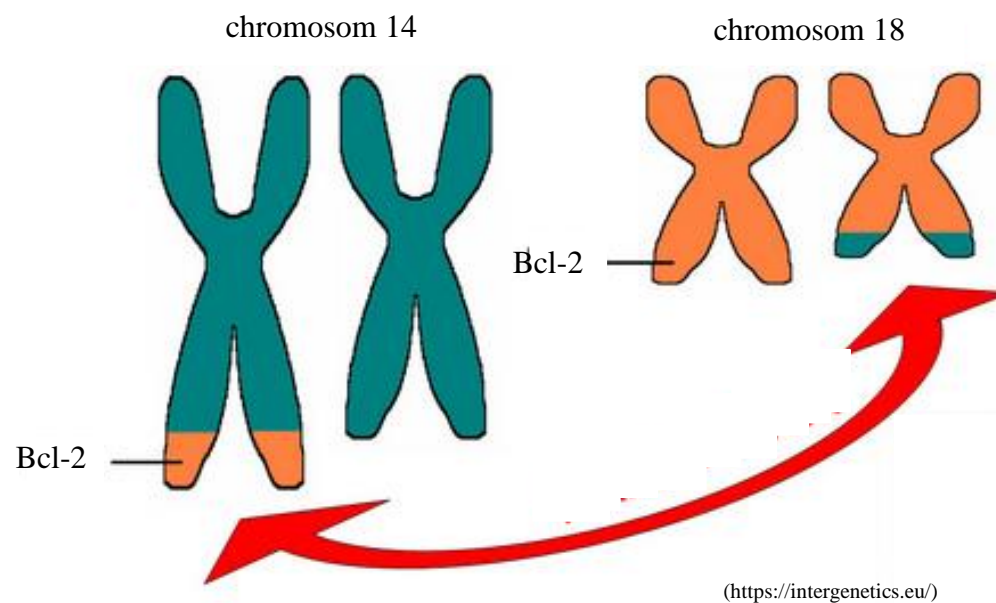
- difúzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL)
- folikulární lymfom (FL)
- lymfom z buněk plášťové zóny (MCL, Mantle Cell Lymphoma)





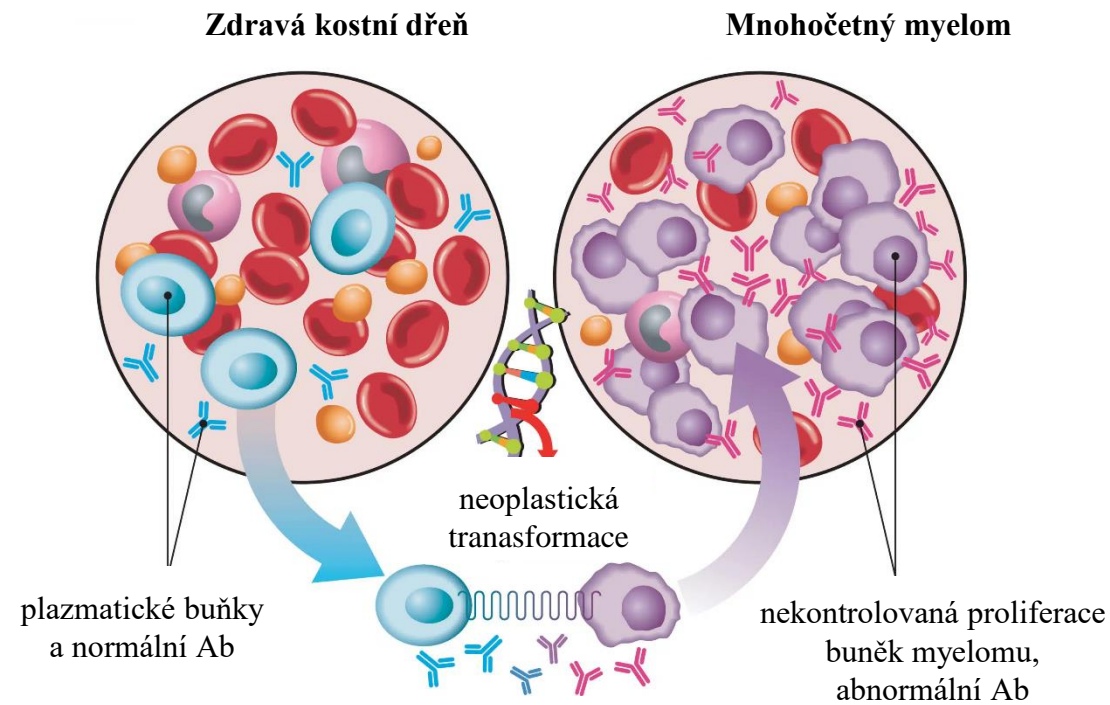
# Non-hodgkinské lymfomy

- chromosomální translokace – např. t(14;18) u FL



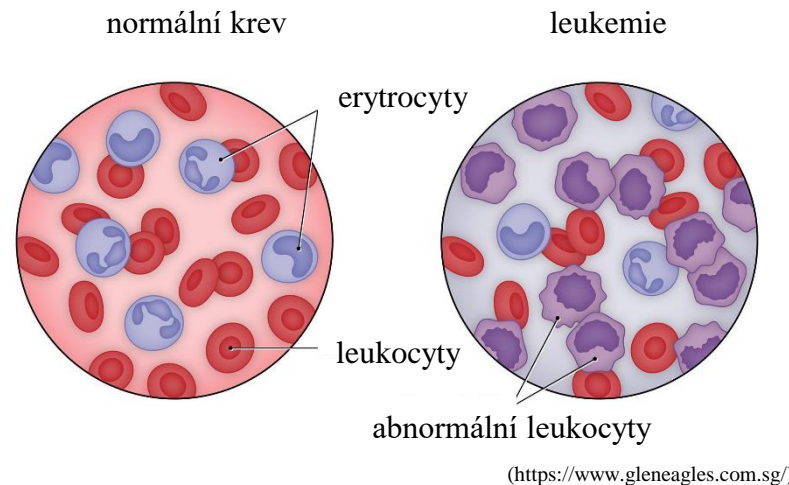
# Mnohočetný myelom

- ~ 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

- 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

# Protinádorová imunoterapie

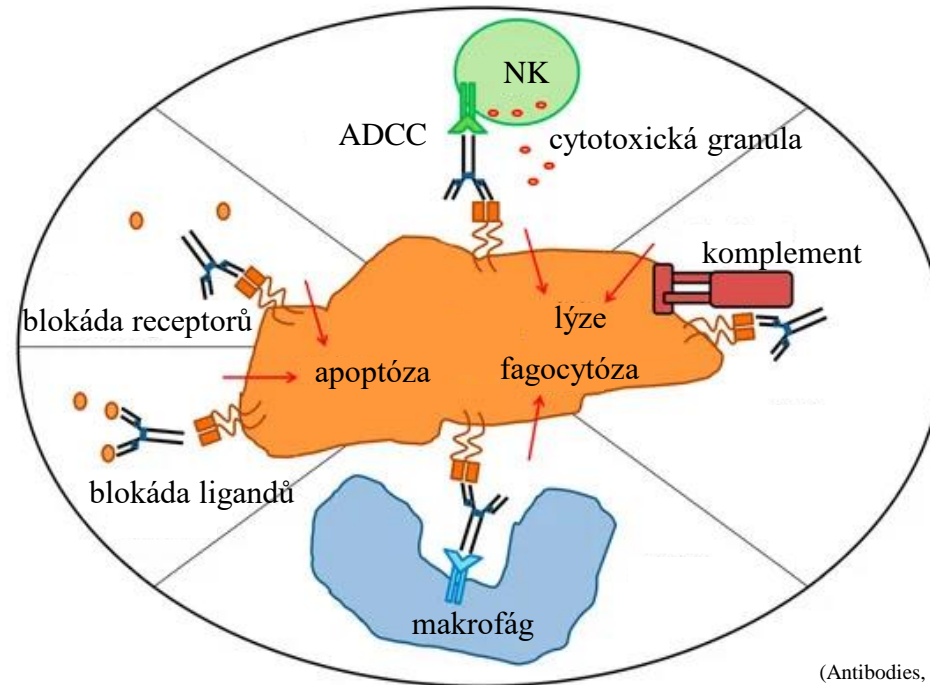
## Cytokiny

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

# Protinádorová imunoterapie

## Monoklonální protilátky

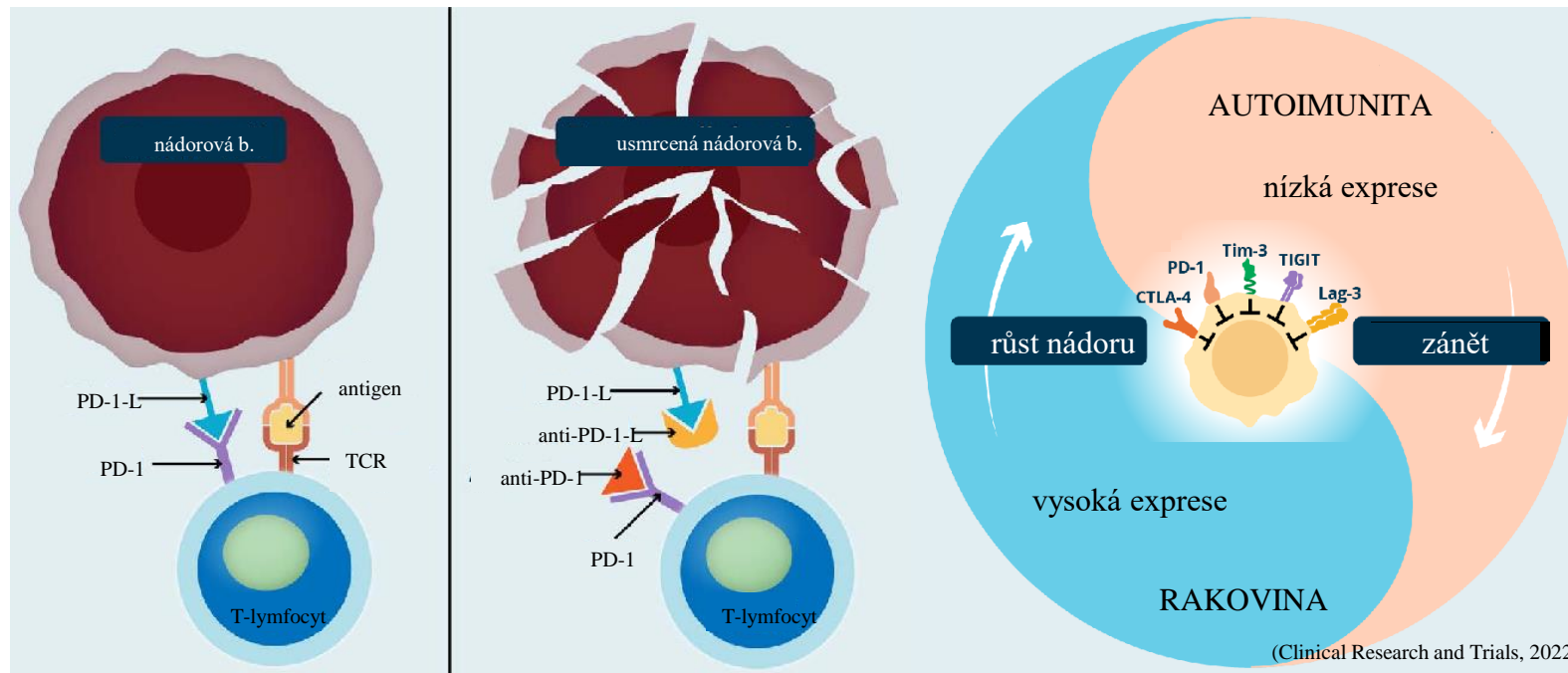
- početná skupina léků schopná vázat se na signální a regulační bílkoviny na povrchu nádorových buněk, čímž blokují signály pro růst a dělení, obnovují signály pro zánik nádorové buňky a aktivují imunitní reakci



# Protinádorová imunoterapie

## 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





# Protinádorová imunoterapie

## Profylaktické (preventivní) vakcíny

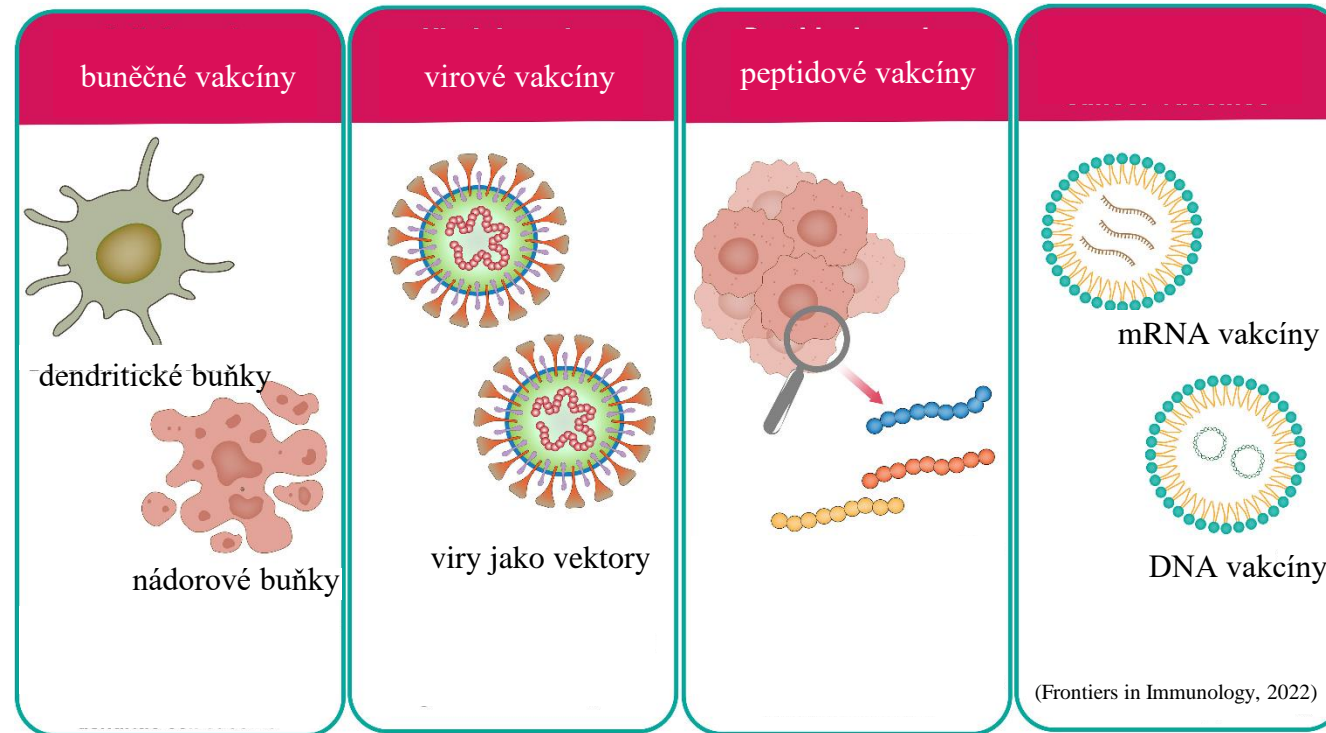
- některé typy rakoviny, jako je rakovina děložního čípku a rakovina jater, jsou způsobeny viry (onkoviry)
  - vakcíny proti papilomavirům (virus HPV způsobuje vznik velkého procenta nádoru děložního čípku)
  - očkování proti hepatitidě významně snižuje riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu



# Protinádorová imunoterapie

## Nádorové (terapeutické) vakcíny

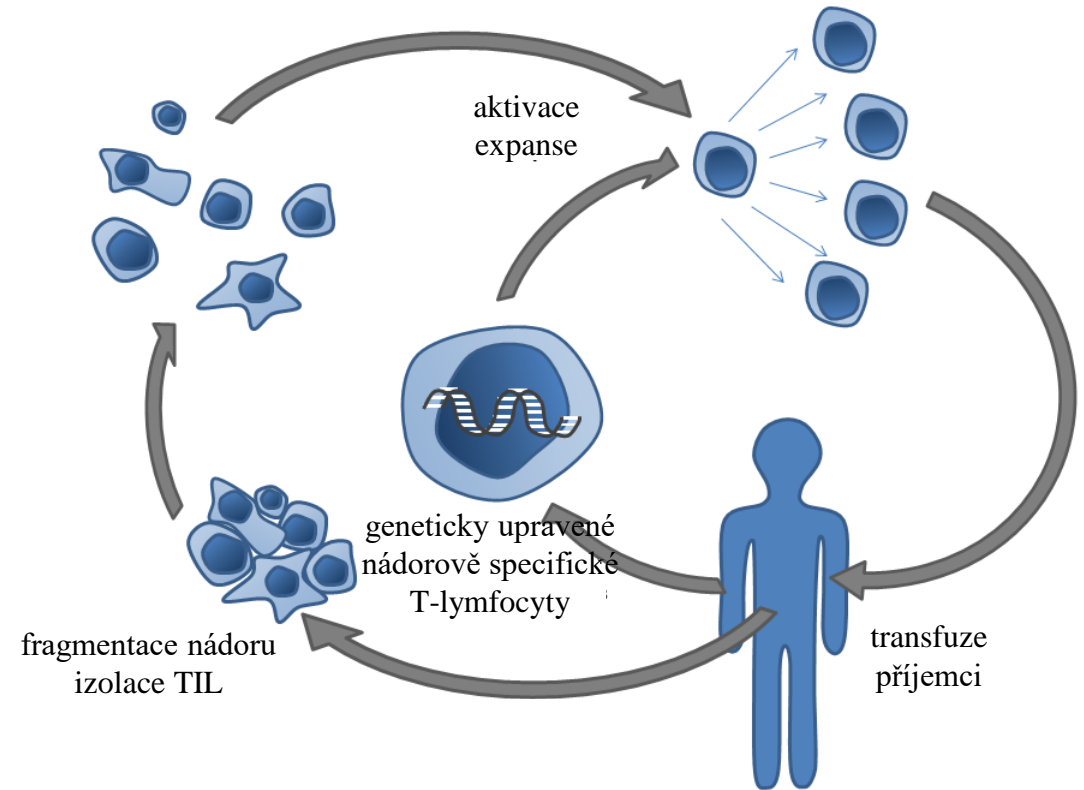
- terapeutické vakcíny se zaměřují na zabíjení existujících nádorů
  - BCG vakcína, která se při nádorovém postižení aplikuje přímo do močového měchýře
  - vakcína T-VEC se aplikuje přímo do nádorového ložiska u maligního melanomu



# Protinádorová imunoterapie

## Využití TIL (tumor infiltrating lymphocytes)

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

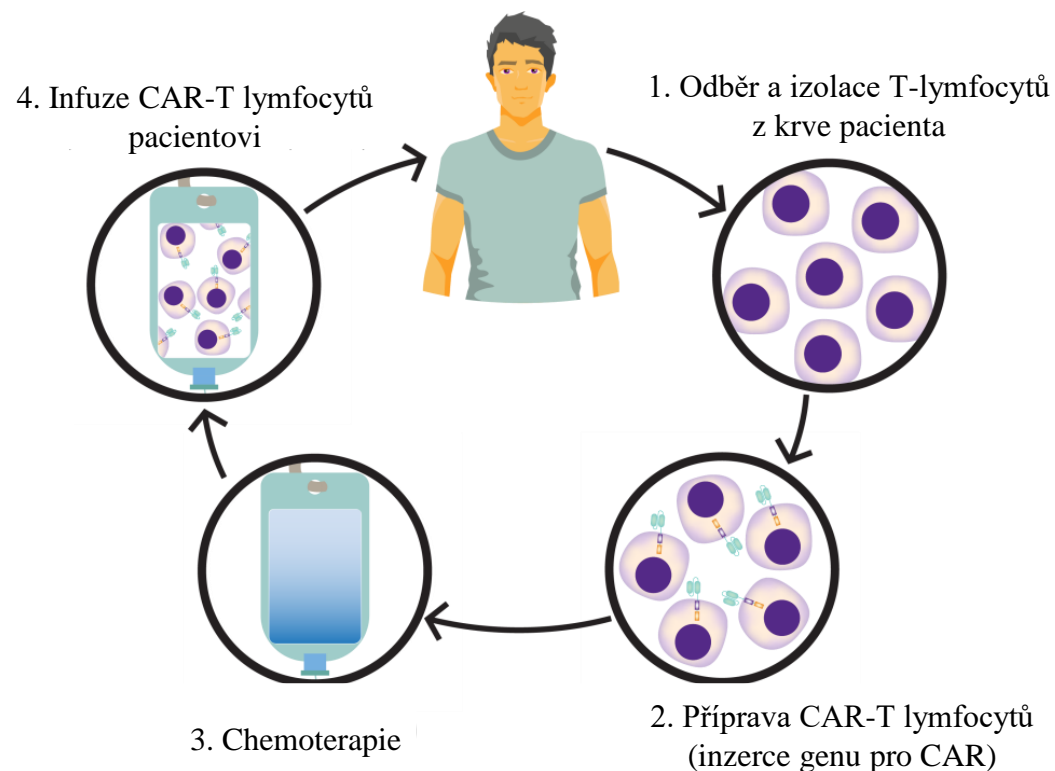


(<https://www.illustratedcuriosity.com/health/>)

# Protinádorová imunoterapie

## CAR-T lymfocyty

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

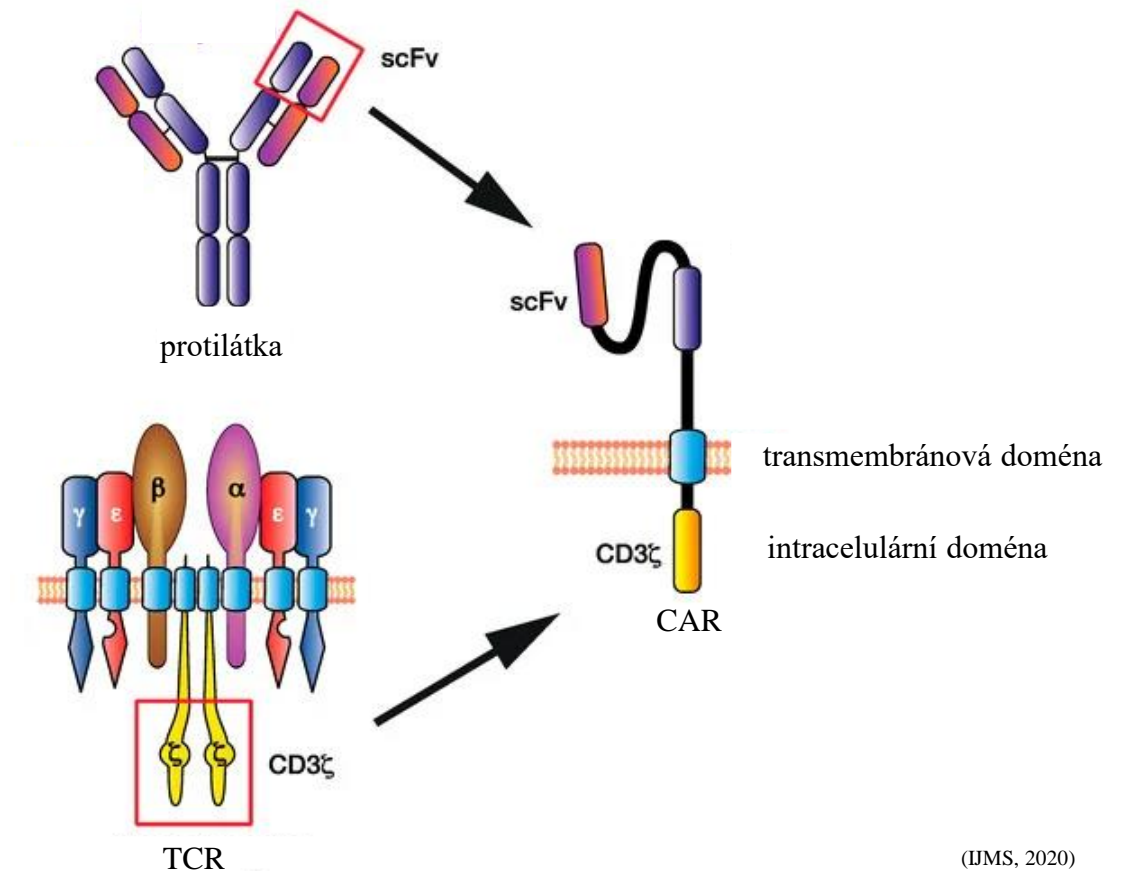


(<https://lymphoma-action.org.uk/>)

# Protinádorová imunoterapie

## CAR-T lymfocyty

- Chimerní antigenní receptory (CAR)
  - receptorové proteiny, které byly navrženy tak, aby T buňkám poskytly novou schopnost zaměřit se na specifický antigen
  - kombinují funkce vazující antigen a funkce aktivující T buňky



(IJMS, 2020)

# Děkuji za pozornost

# MUNI SCI



Financováno  
Evropskou unií  
NextGenerationEU



Národní  
plán  
obnovy



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,  
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY