



NÁDOROVÁ IMUNOLOGIE

Zhoubné nádory – druhá
nejčastější příčina úmrtí v
rozvinutých zemích.

Imunologické a genetické metody:

- Zlepšování dg.
- Zlepšování prognostiky



NÁDOROVÁ IMUNOLOGIE

- Vztahy mezi imunitním systémem a nádorem
- Role imunitního systému v obraně proti vývoji nebo progresi nádoru
- Zvyšování obranyschopnosti
- Imunodiagnostika nádorů
- Objasňování poruch imunitního systému u osob s nádorovým onemocněním
- Defekty imunity – spolupodílí se na vzniku Ca (AIDS)



Vznik a vývoj nádoru

- Maligní zvrát – transformace
- Nekontrolovaná proliferace



Nádory

- z epiteliálních buněk – karcinomy
- z mezenchymu – sarkomy
- solidní nádory lymfatických tkání - lymfomy
- nádory lymfocytů a ostatních hemopoetických buněk - leukémie



Nádory stimulují imunitní odpověď:

Ca testes a prsu, thymom, melanom

- infiltrát T-lymfocytů, NK buněk a makrofágů v okolí nádoru
- hyperplázie lymfatických uzlin



„Imunitní dozor“ (Paul Ehrlich)

- zničení nádorových klonů buněk
- odstranění nádoru

ALE –

- nádorové buňky vznikají z vlastních buněk
- exprimují málo antigenů
- jsou slabě imunogenní

Silná imunitní odpověď pouze u onkogenních virů



Nádorové Ag

- Jsou rozpoznávány **T** i **B**-lymfocyty
- Dělí se na **TSA**: tumor-specific antigens
TAA: tumor-associated Ag –
jsou selektivně exprimovány
pouze na nádorových buňkách




NÁDOROVÉ ANTIGENY

Produkty mutovaných onkogenů a supresorové geny

- Bodové mutace, chromozomové translokace
- Zabudování virového genomu do buněčného protoonkogenu

Produkty se nacházejí v cytoplazmě nebo mohou být na povrchu buněk v komplexech s MHC I.třídy. Po smrti buňky mohou být fagocytovány APC buňkou, zpracovány a na povrchu b. jsou s MHC II.třídy.



NÁDOROVÉ ANTIGENY

Produkty dalších mutovaných genů

- TSTA – nádorově specifické transplantační antigeny
- nejrůznější mutace buněčných proteinů hostitele



NÁDOROVÉ ANTIGENY

Změněná exprese normálních buněčných proteinů

- Exprese se zvýší malignací
- Nesprávná exprese normálních genů
 - ve špatné tkáni
 - ve špatném čase



NÁDOROVÉ ANTIGENY

Kódované geny onkogenních virů

- U zvířat papovaviry, poliomavirus, Simian virus, adenoviry
- U lidí EBV (B-lymfomy, nasofaryngeální karcinom), HPV (ca čípku)

Vyskytuje se u imunosuprimovaných jedinců
(terapie IS, AIDS)



NÁDOROVÉ ANTIGENY

Onkofetální antigeny

- Fetální tkáň - ne u normální tkáně dospělých
- Vysoké hladiny v nádorových b.
- Dg. nádorů !!

CEA (karcinoembryonální antigen) – ca tlustého střeva, žaludku, prsu
monitorování - metastázy

AFP (alfa-fetoprotein) – hepatocelulární ca, ca žaludku, pankreatu
monitorování - metastázy



NÁDOROVÉ ANTIGENY

Změněné glykolipidy a glykoproteinové Ag
Zvýšené množství, abnormální formy (TAA)
Diagnóza, terapeutické cíle

- Gangliosidy: GM2, GD2, GD3
 - ✓ melanom – vakcíny anti-GM2
 - ✓ neuroblastom – anti-GM3
- CA 125, CA19-9
 - ✓ Ca ovaria
- MUC-1
 - ✓ Ca prsu



NÁDOROVÉ ANTIGENY

Tkáňově-specifické diferenciační antigeny

Přítomny na normálních b., ze kterých nádory pocházejí.

Specifické pro určité linie buněčných typů.

Možné cíle pro imunoterapii.

- Mají význam pro určení tkání, ze kterých nádor pochází, např. lymfomy – diagnóza B-buněčného lymfomu – CD10 (CALLA), CD20
- Idiotypové determinanty povrchových Ig klonů maligních B-buněk (vysoce specifické).



IMUNITNÍ REAKCE NAMÍŘENÉ PROTI NÁDORŮM

- Buněčná: T-ly, NK bb, makrofágy
- Humorální: protilátky



BUNĚČNÁ IMUNITA

T-LYMFOCYTY

○ CD8+ cytotoxické T-ly

Rozpoznávají a zabíjejí potenciálně maligní b., které exprimují peptidy:

- z mutovaných b. proteinů
- z proteinů onkogenních virů

Jsou exprimovány s komplexy MHC I.třídy.

○ CD4+ pomocné T-ly

Uvolňují cytokiny, které se podílejí na vývoji cytotoxických T-ly

Sekretují:

- TNF (tumor-necrosis factor)
- IFN-gama (interferon gama) – aktivuje makrofágy

Zvyšují expresi MHC I.třídy - zvýšení citlivosti k lýze cytotoxickými lymfocyty



BUNĚČNÁ IMUNITA

CYTOTOXICKÁ PROTINÁDOROVÁ REAKCE

- Rozpadlé nádorové buňky, jejich Ag zachyceny APC
- APC exprimují zpracované peptidy na svém povrchu s MHC II.třídy
- Komplex peptidy + MHC II.třídy je rozpoznán CD4+ T-ly.
- Aktivované CD4+ T-ly uvolňují cytokiny, které jsou 2.signálem pro konečnou diferenciaci CD8+ T-lymfocytů v cytotoxické T-ly.



BUNĚČNÁ IMUNITA

CROSS-PRIMING

- APC + nádorové Ag – aktivace nádorově-specifických CD4+ pomocných T-ly
- Jeden typ b. (APC) může senzitivovat T-ly na Ag, které se vyskytují na jiné b. (nádorové)
- Vzniklé efektorové cytotoxické T-ly (CTL) rozpoznávají a zabíjejí nádorové b. bez další kostimulace.

Praxe: vakcíny založené na izolaci a produkci dendritických b. jsou prototypem profesionálních APC pacienta. Po inkubaci s nádorovými Ag mohou stimulovat T-b. odpověď.



BUNĚČNÁ IMUNITA

NK BUŇKY

- NK buňky (natural killers, přirození zabíječi)
- In vitro : lýza buněk napadených viry i nádorových b.
- Cíl: b. které neexprimují MHC I.třídy
b. které jsou obaleny IgG protilátkami
- Aktivitu NK buněk zvyšují IL-2 a IL-12



BUNĚČNÁ IMUNITA

MAKROFÁGY

- Lýza nádorových b.
- Produkce TNF:
 - přímé** působení – toxická aktivita - vazba na receptory:
apoptóza
 - nepřímě** – trombóza v cévním zásobení



PROTILÁTKY

- Namířeny proti nádorovým Ag
 - (EBV –indukovaný Ly : proti EBV
- aktivace komplementu, ADCC
 - (Ab-dependent cell cytotoxicity)
 - schopnost zabíjet nádorové b. prokázána „in vitro“
 - chybí důkazy k průkazu „in vivo“



JAK NÁDORY UNIKAJÍ PŘED IMUNITNÍ REAKCÍ HOSTITELE

- Aktivně potlačují expresi MHC I.třídy – unikají pozornosti spec.cytotoxických T ly
- Zbavují se Ag, které by mohly vyvolat imunitní odezvu (rychle rostoucí nádory)
- Neexprimují kostimulátory nebo MHC II.třídy (nenavodí stimulaci cytotoxických T ly)
- Produkty nádorů aktivně potlačí imunitní reakci (TGF beta (transforming growth factor beta), Fas ligand)
- Nádorové Ag mohou navodit specifickou imunologickou toleranci- obal z glykokalixových molekul (mukopolysacharidy), obal z fibrinu



IMUNOTERAPIE NÁDORŮ

- Specifická léčba – cytostatika zabíjejí (poškozují) všechny dělicí se b., především b. imunitního systému
- Stimulace aktivní imunitní protinádorové reakce
 - a) vakcinace nádorovými b. nebo Ag – podávání vlastních APC (dendritické b.) po jejich inkubaci s nádorovými Ag „in vitro“
 - b) stimulace hostitelské imunitní reakce cytokiny a kostimulátory : systémové podání cytokinů (IL 2) stimuluje proliferaci a aktivitu NKb. a cytotoxických T ly (toxické projevy-horečka, plicní edem), IFN alfa (současně s chemoterapií)



IMUNOTERAPIE NÁDORŮ

- c) Nespecifická stimulace imunitního systému (lokální podávání látek, které stimulují zánět)

 - Pasivní imunoterapie T_b. A protilátkami.
 - a) adaptivní buněčná terapie – pacientovi podávány kultivované imunitní b. s protinádorovou aktivitou
 - b) podání protilátek s protinádorovou aktivitou
- MP eliminují nádorové b. opsonizací, fagocytozou a aktivací komplementu
- MP anti Her-2/Neu- namířeny proti produktu onkogenu, Herceptin-nádor prsu.



DOPORUČENÁ LITERATURA

- Laboratorní vyšetření v onkologii
T.Eckschlager,R.Průša,TRITON 2002

Základy imunologie pro zubní a všeobecné lékaře
I.Šterzl a kol.

UK v Praze,2005

