

NÁDOROVÁ IMUNOLOGIE

praktikum č. 12

RELATIVNÍ VÝSKYT MALIGNÍCH NÁDORŮ

hematopoetické nádory (8-10 %)

lymfomy (57 %)

leukémie (29 %)

plasmocytomy (myelomy) (14 %)

ostatní (90-92 %)

karcinomy

sarkomy

NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ ...

třetí nejčastější příčina smrti

PŘÍČINA

vyšší věk

změněné potravní zvyklosti

expozice fyzikálním a chemickým faktorům

DŮSLEDEK

toxický účinek na DNA člověka

mutace DNA

poškození enzymů, které zpracovávají informace z DNA

NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ poškození DNA

exogenní faktory

ionizující záření

UV světlo

chemické sloučeniny

(cigaretový kouř, potraviny, pracovní prostředí, infekce)

endogenní faktory

vrozené genetické poruchy

kyslíkové radikály

důsledky poškození DNA → zlomy, inserce, delece, mutace, které mění smysl kodónů; opravné mechanismy DNA nejsou univerzální (vznik geneticky podmíněných nádorů)

NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ

charakteristika nádorové buňky

ztráta schopnosti apoptózy

schopnost nekonečného dělení

schopnost invadovat

NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ

v genomu normální buňky → **protoonkogeny**
bílkoviny pro přenos signálů z povrchu buňky do
jádra a cytoplazmy
regulace růstu a diferenciaci buňky



mohou se změnit na → **abnormální onkogeny**
jejich produkty se podílejí na maligní transformaci
buňky

VZNIK NÁDOROVÉHO ONEMOCNĚNÍ

první nutná podmínka pro maligní transformaci buňky
přeměna protoonkogenů na onkogeny

inzerce retrovirů
mutace protoonkogenů
amplifikace protoonkogenů
translokace protoonkogenů

druhá podmínka pro maligní transformaci buňky
porucha v tumorsuprimujících genech → **antionkogeny**

jsou blokovány, inaktivovány, dysfunkční

příklad: gen pro protein p53 – stimuluje apoptózu buněk s příliš poškozeným genomem; jeho funkci negativně ovlivňuje EBV

TEORIE VZNIKU NÁDORŮ ...

IMUNITNÍ DOZOR

hypotéza: nádory vznikají z malého počtu buněk, které unikly imunitnímu dozoru a nebyly odstraněny T-lymfocyty
(tzn. antigen specifickou imunitní reakcí)

NESPRÁVNÁ: lidé s poruchou funkce T-lymfocyty jsou stejně často postiženi nádorem, jako lidé bez poruchy T-lymfocytů

současná představa

za únik nádoru z imunitního dozoru je zodpovědná porucha v prezentaci nádorových antigenů na dendritických buňkách T-lymfocytům
(tzn. antigen nespecifickou imunitní reakcí)

TEORIE VZNIKU NÁDORŮ ...

k účinné prezentaci antigenu je třeba, aby byla dendritická buňka aktivována

nádorová tkáň → hypoxie → nekróza → zánět → aktivace
abnormální antigeny rozpoznávány jako „nebezpečné vzory“ →
zánět → aktivace

Cooley: těžká bakteriální infekce vedla k remisi
nádorového onemocnění
(devitalizace)

IMUNITNÍ SYSTÉM A MALIGNÍ NÁDORY

imunologická úprava nádoru (cancer immunoediting)

imunologická ostraha (immunological surveillance)
(eliminace maligně transformovaných buněk)

vytvoření rovnováhy mezi imunitním systémem a nádorem
(selekce rezistentních mutantů)

únik maligních buněk před imunitními reakcemi

NEJDŮLEŽITĚJŠÍ MECHANISMY IMUNITNÍHO SYSTÉMU V OBRANĚ PROTI NÁDORŮM

Tc lymfocyty

NK buňky

mechanismus ADCC

(antibody dependent cellular cytotoxicity)

aktivované makrofágy

NEJDŮLEŽITĚJŠÍ OBRANNÉ MECHANISMY NÁDORŮ PROTI ÚTOKU IMUNITNÍHO SYSTÉMU

antigenní variabilita nádorů

vznik mutantních forem, které ztratily nádorové antigeny

selekce nízce antigenních variant

nízká hustota exprese nádorových antigenů (ignorace imunitním systémem), sialylace povrchu nádorových buněk (zamaskování některých epitopů)

malá exprese HLA antigenů I. třídy

HLA antigeny I. třídy slouží jako inhibiční receptor pro NK buňky (jejich snížená exprese vede k aktivaci NK buněk převážením stimulačních signálů)

NEJDŮLEŽITĚJŠÍ OBRANNÉ MECHANISMY NÁDORŮ PROTI ÚTOKU IMUNITNÍHO SYSTÉMU

tlumení funkce T-lymfocytů

produkce faktorů inaktivujících T-lymfocyty nebo jiné blokuující faktory
(TGF- β , IL-10)

exprese FasL → indukce apoptózy Tc buněk

indukce apoptózy protinádorových T lymfocytů

inhibice funkce dendritických buněk

oxid dusnatý (inhibice apoptózy dendritických buněk), TGF- β , IL-10
(inhibice zrání dendritických buněk), vaskulární endoteliální růstový
faktor (inhibice prekurzorů dendritických buněk v kostní dřeni)

“Enhancement” efekt protinádorových protilátek

paradoxní (pravděpodobný mechanismus – stimulace růstových
receptorů protilátkami)

MECHANISMY ODOLNOSTI NÁDORŮ VŮČI IMUNITNÍMU SYSTÉMU

**často analogické jako únikové mechanismy
mikroorganismů**

ztráta nádorových antigenů

nízká exprese nádorových antigenů

zamaskování nádorových Ag

nádorové buňky nejsou profesionální APC (nemají CD80, CD86), proto
navozují útlum Tc, Th1 lymfocytů

protinádorové protilátky podporují růst nádoru

produkce faktorů, které inaktivují T lymfocyty a dendritické buňky

nádorové buňky exprimují FasL (indukce apoptózy protinádorových T
lymfocytů)

VLIV INFEKCE NA NÁDOROVÉ BUJENÍ

druhá nejčastější příčina (po kouření)

15% všech případů vzniká jako následek působení infekce

přímá maligní transformace buňky

chronická zánětlivá reakce

kyslíkové radikály

proliferační aktivita buněk – nedostatek času na opravu DNA

imunosupresivní účinky



jednoznačný průkaz infekce maligní transformace je obtížný

ROZVOJ NÁDOROVÉHO BUJENÍ virové infekce

EBV

lymfomy, Hodgkinova choroba, nasofaryngeální karcinom, Burkittův lymfom

HHV-8

Kaposiho sarkom, B-NHL

papilomaviry

karcinom děložního čípku

virus hepatitidy B

hepatocelulární karcinom

retroviry

HTLV-1 (Human Thymus-derived-cell Leukemia Virus)

T-leukemie

HIV-1

ROZVOJ NÁDOROVÉHO BUJENÍ bakteriální infekce

Helicobacter pylori



chronická gastritida



zánětlivá reakce



aktivita NEU

poškození genomu epitelových buněk žaludku



adenokarcinom

NÁDOROVÉ ANTIGENY

předpoklad pro rozpoznání nádorové buňky imunitním systémem

tumor specifické antigeny (TSA)

není je možno prokázat na maligně netransformovaných buňkách

s tumorem asociované antigeny (TAA)

je možno je za určitých okolností nalézt i na normálních buňkách

NÁDOROVÉ ANTIGENY (TSA)

komplex MHC gp I. třídy s abnormálními fragmenty buněčných proteinů

produkty mutovaných genů (nebo produkty abnormálního štěpení normálních proteinů v nádorové buňce)

komplex MHC gp I. třídy s fragmenty proteinů onkogenních virů

u nádorů vyvolaných viry (polyoma virus, SV40, EBV a podobně)

abnormální formy glykoproteinů

glykosylace povrchových antigenů (zejména sialylace – připojení molekul kyseliny sialové na konce oligosacharidových řetězců) je odlišná od buněk normálních

idiotypy myelomů a lymfomů

nádorově odvozené T nebo B lymfocyty mají na svém povrchu TCR/BCR, jejichž vazebná místa jsou unikátními antigenními strukturami

NÁDOROVÉ ANTIGENY (TAA)

onkofetální antigeny

přítomné v normálních embryonálních buňkách mizející v postnatálním období

α-fetorprotein (AFP): hepatomy; karcinoembryonální antigen (CEA): karcinom tlustého střeva

melanomové antigeny

silně exprimovány na melanomových buňkách (méně na melanocytech nebo jiných buňkách, např. testikulární tkáň) MAGE-1, Melan-A

antigen Her2/neu

silně exprimován na buňkách karcinomu prsu (méně na normálních epiteliálních buňkách)

prostatický specifický antigen (PSA)

může provázet taky benigní hyperplázii prostaty

sledování koncentrace solubilního PSA v séru se používá pro screening a sledování účinnosti léčby karcinomu prostaty

diferenciační antigeny leukemických buněk

přítomny normální buňkách vývojové řady leukocytů, ze které jsou nádorové buňky odvozeny

povrchový antigen akutních lymfoblastických leukémií (CALLA; CD10; common acute lymphoblastoid leukaemia antigen)

TUMOR MARKERY

látko produkovaná maligními buňkami nebo organismem jako odpověď na nádorové bujení



antigeny lokalizované na povrchu biomembrán, enzymy, fragmenty cytoplazmatických struktur uvolňované při zániku buňky do okolí atd.

prokázat je lze v tělních tekutinách (krev, moč) nebo přímo v nádorové tkáni

MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE

termín biochemický i klinický

biochemicky

nález monoklonálního imunoglobulinu v krvi nebo moči

k identifikace a kvantifikace se používá
elektroforéza sérových bílkovin séra a moči

citlivost záchytu je závislá na pohyblivosti monoklonální komponenty
pokud je monoklonální komponenta v gama zóně, detekční limit je kolem 1 g/l
pokud se překrývá s jinými bílkovinami (např. v beta zóně), detekční limit je mnohem vyšší

MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE

termín biochemický i klinický

klinicky

onemocnění či stav patofyziologicky související s klonální proliferací lymfoidní řady s plazmocytoidní diferenciací a častou přítomností monoklonálního imunoglobulinu

MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE

monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS)

mnohočetný myelom

AL amyloidóza

doutnající mnohočetný myelom

jiné maligní lymfoproliferativní nemoci

solitární nebo extramedulární plazmocytom

makroglobulinémie

jiné

DETEKCE MONOKLONÁLNÍHO IMUNOGLOBULINU

detekce monoklonálních imunoglobulinů se daří pomocí
imunofixace u 93 % nemocných

klasickou elektroforézou se podaří monoklonální imunoglobulin
prokázat asi v 80 % případů

u 20 % nemocných jsou produkovány pouze monoklonální lehké
řetězce, není tvořena kompletní molekula monoklonálního
imunoglobulinu; u těchto pacientů jsou monoklonální lehké
řetězce metodou imunofixace prokazovány obvykle pouze v moči,
v séru se jejich průkaz klasickou metodou imunofixace nedaří pro
jejich nízkou koncentraci

IMUNOFIXACE

princip metody

elektroforetická separace proteinů v gelu a jejich následná imunoprecipitace s monospecifickými antiséry

rozdělení séra pacienta elektroforézou na gelu do 6 drah

do drah se napipetuje monospecifické antisérum (anti- IgG, IgA, IgM, kappa, lambda)

antiséra difundují do gelu a v místě reakce s příslušným antigenem vytváří imunokomplexy ve formě precipitátu

Využití v klinické praxi:

imunofixace bílkovin séra - určena k typizaci paraproteinu

imunofixace bílkovin moče - určena k identifikaci paraproteinu, lehkých řetěců kappa a lambda v moči (Bence-Jonesova bílkovina)

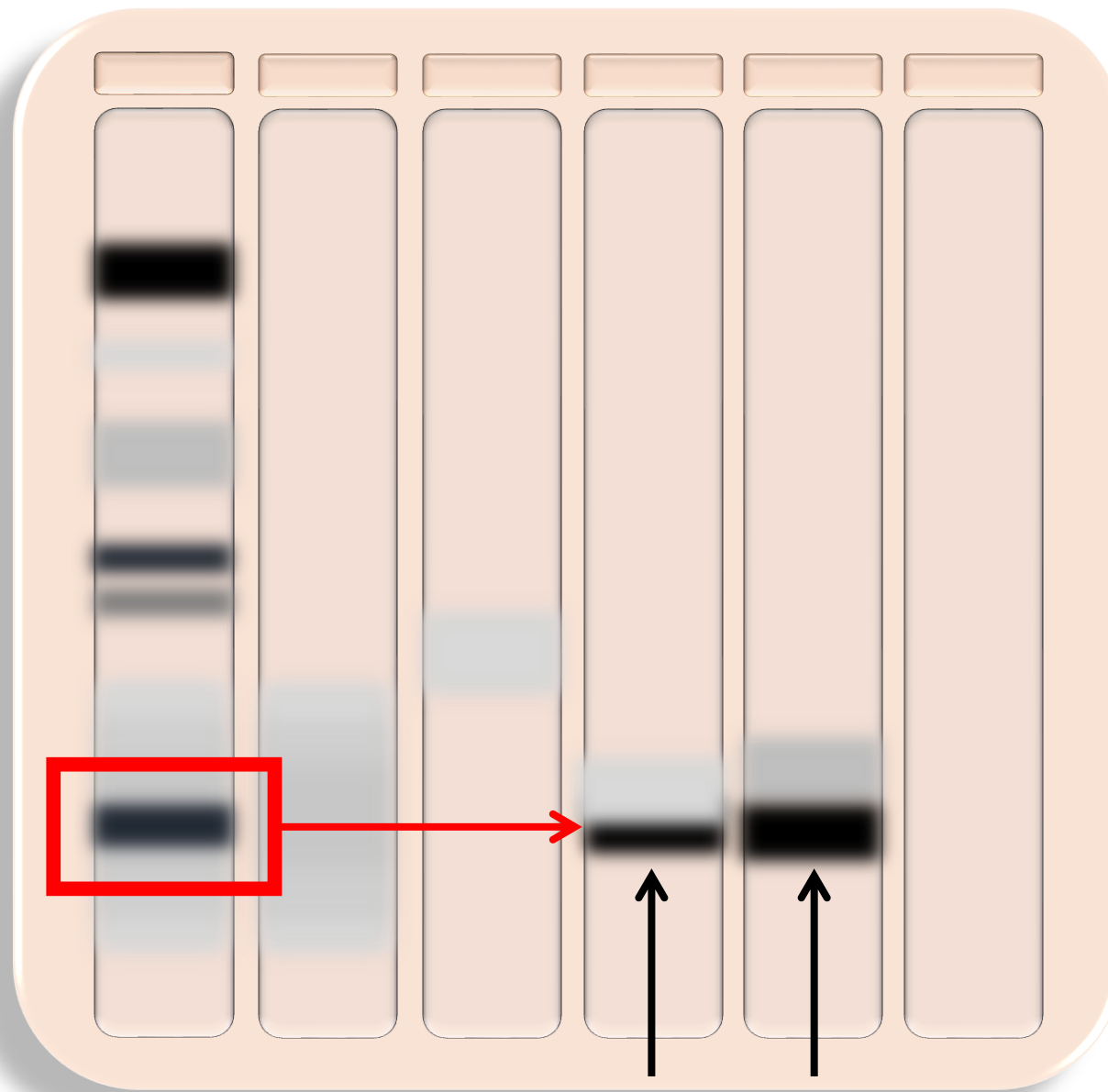
... po rozdělení séra 1 pacienta elektroforeticky v 6 drahách se přiloží šablona s vyříznutými proužky v zónách elektroforetických drah ...

... do jednotlivých drah se aplikují monospecifická antiséra proti IgG, IgA, IgM a lehkým řetězcům κ a λ ...



průkaz
monoklonálního
imunoglobulinu a
jeho typizace

monoklonální
band



IgG IgA **IgM** **κ** λ

MONOKLONÁLNÍ GAMAPATIE NEJASNÉHO VÝZNAMU (MGUS)

klinicky němý bezpříznakový stav, při kterém nejsou splněna diagnostická kritéria mnohočetného myelomu (MM), Waldenströmovy makroglobulinemie, AL-amyloidózy nebo jiného zhoubného lymfoproliferativního onemocnění



dlouhodobým sledováním bylo prokázáno, že jde o možnou prekancerózu s přechodem v maligní monoklonální gamapatií v přibližně 1 % případů za rok

pravděpodobně všechny případy MM vznikají transformací z MGUS

DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA MGUS

monoklonální IgG v séru < 35 g/l

monoklonální IgA v séru < 20 g/l

exkrece lehkých řetězců močí < 1 g/24 h

počet plazmocytů v myelogramu < 10 %

normální koncentrace Ca, hemoglobinu a kreatininu
nejsou lytická ložiska na rtg snímcích skeletu, případně na MR
zobrazení

nejsou známky amyloidózy nebo *light chain deposition disease*

Pro stanovení dg musí být splněna všechna kritéria!

MNOHOČETNÝ MYELOM

maligní choroba způsobená maligní transformací B lymfocytů, jejich nekontrolovanou proliferací a diferenciací v plazmatické buňky

proliferace a akumulace plazmatických buněk se děje převážně v kostní dřeni

patologické plazmatické buňky (myelomové buňky) tvoří monoklonální imunoglobuliny a další cytokiny, způsobující poměrně pestré a různě intenzivně vyjádřené projevy nemoci (nejčastěji nemoc způsobuje osteolýzu, poruchu funkce ledvin a útlum krvetvorby)

MNOHOČETNÝ MYELOM

maligní mutace B lymfocytu ve folikulu lymfatické tkáně
nekontrolovatelná proliferace a diferenciace na
plazmatické buňky → zachovávají si schopnost migrace a
proliferace

terminální stádium → zralá myelomová buňka, která již
dále neproliferuje

nekontrolovatelná proliferace a dlouhověkost
myelomové buňky

MNOHOČETNÝ MYELOM

tvoří monoklonální imunoglobulin
(dříve nazývaný paraprotein)

kompletní imunoglobulin
jen lehké řetězce
J řetězce

nesekreční varianta nemoci

přibližně 3 % nemocných nemají metodou imunofixace prokazatelný monoklonální imunoglobulin v krvi ani v moči

tato forma nemoci je nazývána nesekreční mnohočetný myelom
u těchto nemocných se však někdy podaří novou metodou analýzy volných lehkých řetězců v krvi prokázat patologické zvýšení jednoho typu lehkých řetězců



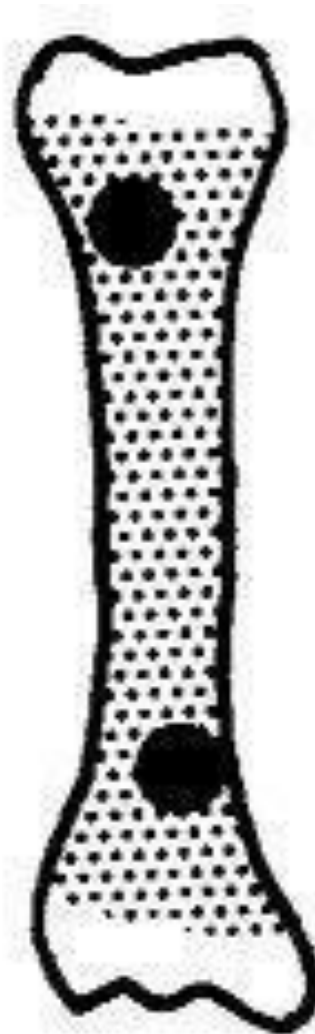
extramedulární
plasmocytom



solitární kostní
plasmocytom



multifokální
myelom



difúzní myelom



plasmatický
sarkom

KDY MYSLET NA MOŽNOU DIAGNÓZU MM?

poškození skeletu

osteolytická ložiska, bolesti kostí

osteoporóza bez lytických ložisek

bolesti zad stejné jako při diskogenních potížích

zlomenina při neodpovídajícím násilí

poškození ledvin

proteinurie, nefrotický syndrom, renální insuficience

obtížná dif dg. glomerulonefritidy v.s. některého z typů poškození ledviny myelomem

příznaky z postižení krvetvorba

časté infekce, snížení koncentrace polyklonálního imunoglobulinu

anémie, trombocytopenie, vysoká sedimentace (FW)

WALDENSTRÖMOVA MAKROGLOBULINÉMIE

příznaky nemoci lze obecně dělit na

projevy insuficience kostní dřeně

projevy toxicity monoklonálního imunoglobulinu,
případně projevy extramedulární proliferace
lymfoplazmocytárního lymfomu (lymfadenopatie,
splenomegalie)

nespecifické příznaky

chronická únava, která nemizí ani po dostatečném
odpočinku, pocit slabosti a nevykonnosti, případně
úbytek hmotnosti

AMYLOIDÓZA

termín amyloid použil poprvé Virchow v roce 1854 – nazval tak patologický extracelulární materiál v játrech

označení pro chorobný stav, při němž se v různých orgánech začne hromadit bílkovinná sloučenina zvaná amyloid, kterou není naše tělo schopné odbourávat

existuje velké množství těchto amyloidních bílkovin, je jich známo několik desítek

amyloidóza může být vrozená nebo získaná

AMYLOIDÓZA ZÍSKANÁ

primární amyloidóza (AL amyloidóza)

nádorové choroby z krevních buněk (mnohočetný myelom)

nádorové leukocyty z bílých krvinek tvoří velké množství defektních a špatně funkčních protilátek, které jako látky bílkovinné povahy a jejich fragmenty se stávají základem onoho amyloidu

sekundární amyloidóza (AA amyloidóza)

doprovází jakékoliv chronické zánětlivé onemocnění

při jakémkoliv zánětu v těle se vytváří široké spektrum bílkovin, které označujeme jako proteiny akutní fáze

při chronickém zánětlivém procesu jsou hladiny těchto bílkovin zvýšené trvale a některá z nich se může začít hromadit a ukládat jako amyloid.

AA amyloidóza: revmatoidní artritida, Crohnova choroba, Bechtěrevova nemoc, ulcerózní kolitida

KLINICKÉ PŘÍZNAKY AMYLOIDÓZY

velmi variabilní

depozita amyloidu poškozují tkáně a orgány
není orgán, který by nemohl být postižen

typické jsou periorbitální hematomy, makroglosie,
indurace, krvácivé projevy, infiltrace srdce, jater, ledvin
a podobně

příklad vzácné komplikace: vychytávání faktoru X amyloidem a z toho
plynoucí krvácení, izolované infiltrace střeva

TERAPIE NÁDORŮ

základem je chirurgické odstranění nádorů, chemoterapie
nebo radioterapie

imunoonkologická terapie



indukce protinádorové imunity
využití imunitních mechanismů k cílenému nasměrování
léčiva k místu nádoru
odstranění minimální reziduální choroby

IMUNOONKOLOGICKÁ TERAPIE

monoklonální protilátky → (anti-CD20, anti-HER2)

check point inhibitor blockers → (anti-PD, anti-PDL1, anti-CTLA4)

adoptivní buněčné terapie → (TIL, DC vakcíny, CAR)

imunomodulační preparáty → auto a alo HSCT (mechanismus GVLR), imunostimulační a imunomodulační cytokiny (INF- α , IL-2), indukce zánětu se stimulací Th1 buněk (BCG vakcína)

TERAPIE NÁDORŮ

imunoterapie pomocí protilátek

protilátka slouží jako nosič léčiva, nebo se využívá jejich fyziologických funkcí (opsonizace, indukce ADCC, aktivace komplementu)

monoklonální protilátky proti nádorovým antigenům

bispecifické protilátky

čištění buněk kostní dřeně

TERAPIE NÁDORŮ

imunoterapie pomocí protilátek

monoklonální protilátky proti nádorovým antigenům:

Herceptin → mAb anti-HER2/neu (léčba zbytkové nemoci u karcinomu prsu)

Mabthera → mAb rituximab anti-CD20 (léčba lymfomů)

Mylotarg → mAb gemtuzumab proti antigenu myeloidních buněk CD33 konjugovaná s cytostatikem kalicheamycinem

TERAPIE NÁDORŮ

imunoterapie pomocí protilátek

bispecifické protilátky

jedno vazebné místo reaguje s nádorovým antigenem a druhé se váže na molekulu na povrchu T buněk nebo NK buněk
(CD3, CD2, CD16)

klinické pokusy

EpCAM a CD3 (léčba karcinomu prostaty)
CD16 a CD30 (léčba Hodgkinovy choroby)

TERAPIE NÁDORŮ

imunoterapie pomocí protilátek

čištění buněk kostní dřeně pro autologní transplantaci

odběr kostní dřeně pacienta s nádorovým onemocněním v remisi

odstranění zbytku nádorových buněk pomocí monoklonálních protilátek namířených proti nádorovým antigenům

chemoterapie nebo radioterapie pacienta ke zničení jeho vlastní krvinek

transplantace vlastní kostní dřeně obsahující kmenové buňky

TERAPIE NÁDORŮ

imunoterapie založená na buněčných mechanismech

slouží k aktivaci buněk imunitního systému

nespecifická stimulace zánětu

mykobakteriální vakcína (např. karcinomy močového měchýře)

stimulace buněk LAK a TIL

LAK (lymfokine activated killers) → stimulace T-lymfocytů a NK působením IL-12 (aktivace i utlumených nádorově specifických buněk)

TIL (tumor infiltrating lymphocytes) → lymfocyty z nádoru + cytokiny, účinnější než LAK

TERAPIE NÁDORŮ

imunoterapie založená na buněčných mechanismech

slouží k aktivaci buněk imunitního systému

zlepšení antigen-prezentující funkce nádorových buněk

in vitro úprava genomu tak, aby exprimovaly kostimulační molekuly (CD80, CD86) nebo tvořily cytokiny (GM-CSF, IL-2)

z nádorové buňky se stane APC + cytostatika, aby se nemohly nádorové buňky dělit (následně návrat pacientovi nebo kultivace s jeho T lymfocyty)

nádorové vakcíny

stimulace Tc nebo Th1 působením TAA (indukce autoimunity proti tkáním obsahujícím antigen – např. depigmentace zdravých okrsků kůže u pacientů stimulovaných proti antigenu melanocytů)

TERAPIE NÁDORŮ

imunoterapie založená na buněčných mechanismech

slouží k aktivaci buněk imunitního systému

imunoterapie produkty imunitního systému

používání rekombinantních cytokinů k posílení buněčných mechanismů imunity
maligní melanom, Grawitzův tumor ledviny, leukémie
IL-2, IFN-alfa i IFN-gamma, GM-CSF

TERAPIE NÁDORŮ

imunoterapie založená na buněčných mechanismech

CAR buňky

geneticky modifikované buňky mířící na TAA antigen

chimérický antigenní receptor (CAR) je uměle vytvořený receptor T lymfocytů skládající se z extracelulární části vázající antigen, transmembránové oblasti a intracelulární signální domény spouštějící aktivaci buňky

má přednosti cílené specifity monoklonální protilátky a zároveň schopnost aktivovat T lymfocyty svými aktivačními kostimulačními doménami

T lymfocyt nesoucí CAR je schopen vyhledat a eliminovat cílovou buňku s daným povrchovým antigenem a zároveň aktivovat i ostatní složky imunitního systému produkcí cytokinů

CAR T lymfocyty představují obrovský potenciál v léčbě hematologických malignit a výzkum přináší i nové úspěchy v modifikaci CARů pro eliminaci solidních nádorů

TERAPIE NÁDORŮ

imunoterapie založená na buněčných mechanismech

„checkpointy“ imunitní odpovědi

na povrchu T lymfocytů existuje velké množství aktivačních a inhibičních molekul, které se podílejí na optimálním vyladění imunitní odpovědi proti cizorodým agens a zároveň udržují imunitní rovnováhu, čímž zabraňují napadání vlastních tkání lymfocyty (obrana proti rozvoji autoimunizace)

aktivační receptory → molekula CD28 → vazba na CD80/86 na APC → tzv. II. signál (kostimulační) pro aktivaci a proliferaci T lymfocytů

inhibiční receptory → molekula CTLA-4 → vazba na CD80/86 na APC → inhibiční signál proti aktivaci a proliferaci T lymfocytů

další inhibiční molekuly a receptory → PD-1, LAG-3, TIM-3

TERAPIE NÁDORŮ

imunoterapie založená na buněčných mechanismech

„checkpointy“ imunitní odpovědi

tyto kontrolní body imunitní odpovědi (tzv. „immune checkpoints“) blokují nadměrnou aktivaci T-buněk a omezují tak riziko vzniku autoimunitních reakcí v místě zánětu

aktivovat imunitní systém lze tedy v zásadě dvěma způsoby

INHIBICE INHIBITORŮ → použitím antagonistických protilátek proti inhibičním receptorům

AKTIVACE AKTIVÁTORŮ → aktivací stimulačních receptorů

TERAPIE NÁDORŮ

imunoterapie založená na buněčných mechanismech check point inhibitory

zablokování kontrolních bodů imunitní odpovědi vede k odstranění
inhibičních signálů T-buněčné aktivace, což umožňuje tumor-
reaktivním T lymfocytům překonat regulační mechanismy a zvýšit
tím pádem efektivní protinádorovu imunitní odpověď

**anti-PD, anti-PD-L1, anti-PD-L2,
anti-CTLA4**

TERAPIE NÁDORŮ

imunoterapie založená na buněčných mechanismech check point inhibitory

anti-CTLA-4 (**IPILIMUMAB**)

první FDA schválených checkpoint od roku 2011 (metastatický melanom)
nepřímý antitumorózní efekt posílením T-mediované imunitní odpovědi
působí především na úrovni efektorové fáze T lymfocytů a do jisté míry
tlumí také aktivitu regulačních T lymfocytů, které se podílejí na vytváření
lokálního imunosupresivního mikroprostředí v nádorové tkáni

CTLA-4 → cytotoxic T lymphocyte associated antigen

inhibiční molekula T lymfocytů → **kompetice vazby aktivační molekuly
CD28 a inhibiční molekuly CTLA4 na CD80/86**

TERAPIE NÁDORŮ

imunoterapie založená na buněčných mechanismech check point inhibitory

anti-PD1 (NIVOLUMAB)

blokáda PD-1 působí především na úrovni periferních tkání a orgánů a také v místě nádorového růstu → nádory mohou využívat expresi ligandu PD-L1, který po vazbě na PD-1 receptor na povrchu T lymfocytů utlumí či zcela zablokuje účinnou protinádorovou odpověď → blokádou této interakce PD-1/PD-L1 nebo PD-L2 může tedy dojít k obnovení aktivity T-lymfocytů a v ideálním případě k silnější imunitní odpovědi proti nádoru

PD-1 → program cell death receptor

inhibiční receptor PD-1 na T lymfocytech, B lymfocytech a NK buňkách reaguje se svými ligandami PD-L1/PD-L2 na buňkách → **snížení proliferace antigenně specifických T lymfocytů v lymfatických uzlinách a snížení apoptózy regulačních T lymfocytů**

TERAPIE NÁDORŮ

imunoterapie založená na buněčných mechanismech check point inhibitory

anti-PD-L1 (ATEZOLIZUMAB) a anti-PD-L2

blokáda PD-1 působí především na úrovni periferních tkání a orgánů a také v místě nádorového růstu → nádory mohou využívat expresi ligandu PD-L1, který po vazbě na PD-1 receptor na povrchu T lymfocytů utlumí či zcela zablokuje účinnou protinádorovou odpověď → blokádou této interakce PD-1/PD-L1 nebo PD-L2 může tedy dojít k obnovení aktivity T-lymfocytů a v ideálním případě k silnější imunitní odpovědi proti nádoru

PD-1 → program cell death receptor

inhibiční receptor PD-1 na T lymfocytech, B lymfocytech a NK buňkách reaguje se svými ligandami PD-L1/PD-L2 na buňkách → **snížení proliferace antigenně specifických T lymfocytů v lymfatických uzlinách a snížení apoptózy regulačních T lymfocytů**

TERAPIE NÁDORŮ

imunoterapie založená na buněčných mechanismech

kinázové inhibitory

buňky přijímají prostřednictvím receptorů signály ze svého okolí, tyto signály dále zpracovávají molekuly buněčné signální kaskády

uplatňuje se fosforylace

proteinová fosforylace je postranslační reversibilní modifikací proteinů → fosforylace proteinů je kontrolována kinázami a fosfatázami

předávání signálu mezi jednotlivými signálními molekulami zajišťují jejich části signálních molekul zvané kinázy → inhibitory proteinových kináz blokují specifickou kinázu a tedy přenos signálu na další molekulu

blokáda může být cílena na nádorovou buňku nebo na angiogenezi

TERAPIE NÁDORŮ

imunoterapie založená na buněčných mechanismech

kinázové inhibitory

inhibice kinázy, která je součástí signální dráhy v buňce, ovlivní transkripci nebo translaci genů a tím může zastavit buněčný růst, proliferaci nebo metabolismus buňky



molekulárně genetické vyšetření nádorové tkáně může poskytnout informaci o tom, jaké signální dráhy nádorová buňka využívá, jestli jsou v kinázách přítomny konkrétní mutace a jaká léčba by tak mohla být účinná

více jak 25 kinázových inhibitorů je povoleno pro onkologickou léčbu
stávající léčba cílí na malignity s definovanou onkogenetickou aktivací kináz

TERAPIE NÁDORŮ

imunoterapie založená na buněčných mechanismech

kinázové inhibitory

IMATINIB

blokuje některé proteinové kinázy včetně kinázy BCR-ABL

(bez prorůstové signalizace přestává buňka růst a aktivuje mechanismus apoptózy)

použití → gastrointestinální stromální tumor, chronická myeloidní leukémie, akutní lymfatická leukémie, chronická eosinofilní leukémie, myelodysplastické / myeloproliferativní onemocnění, dermatofibrosarkoma protuberans

příklady dalších kinázových inhibitorů

CRIZOTINIB → tyrozinkinázový inhibitor cílící na translokaci genu ALK, ROS1 a MET

LAPATINIB → duální tyrosinkinázový inhibitor, který blokuje intracelulární doménu receptorů HER1 a HER2

GEFITINIB → inhibuje tyrozinkinázy receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR)