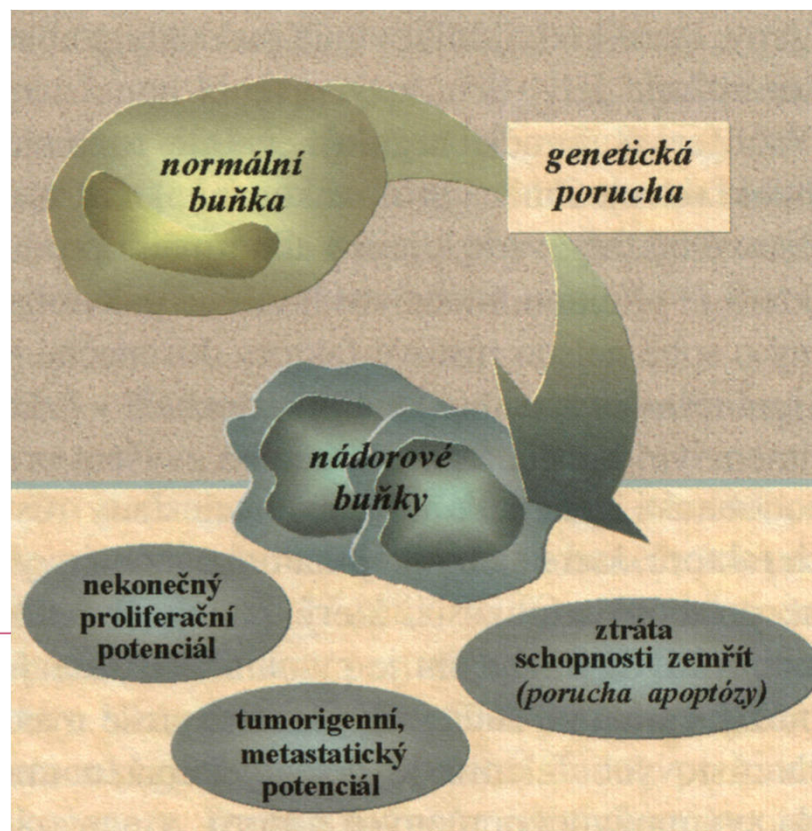


Nádorové bujení

Jaká je role imunity v ochraně před nádorem?

Nádorové buňky vznikají mnohokrát za život

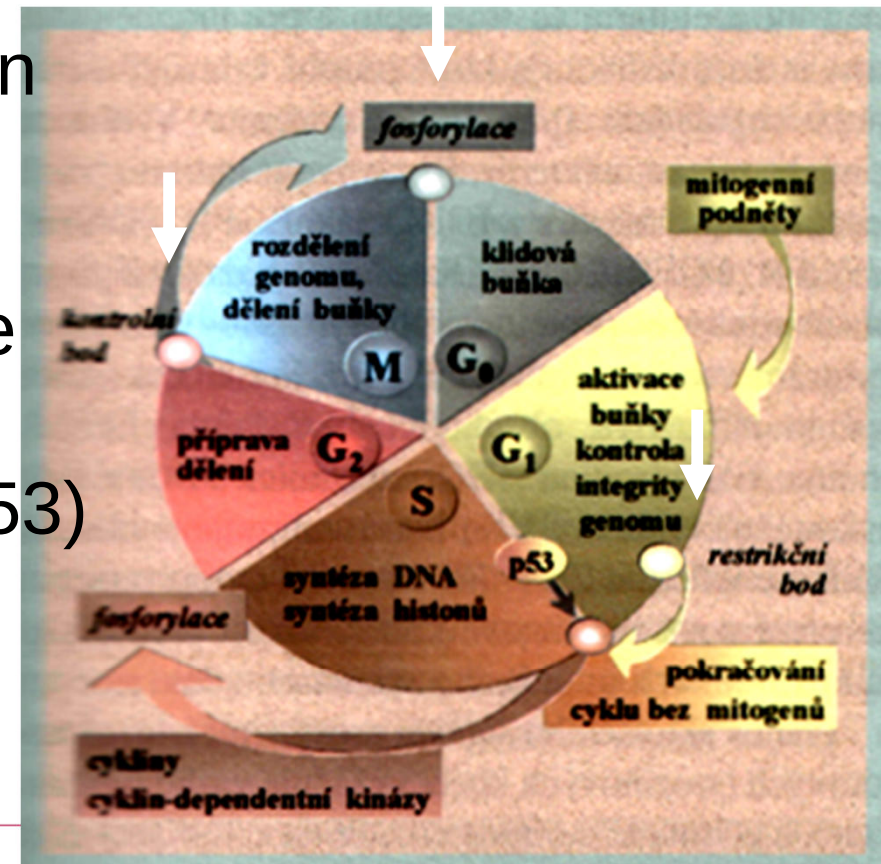
- Nádorové bujení je 3. nejčastější příčina smrti člověka
- **Vlastnosti nádorové bb:**
- **Nádorové bujení =** nekontrolovatelné dělení bb, únik bb z normální lokalizace, diseminace bb do dalších míst (metastázy) a agresivní růst
- **Spouštěcí mechanismy vzniku**



Regulace buněčného cyklu

Kontrolní body

- Buněčný cyklus je zahájen mitogenními podněty
- Kontrolní body jsou mezi fázemi G₁ a S, ověřuje se úspěšné zakončení
- Regulační faktor (např. p53) je indukována apoptóza
- Regulace cyklu fosforylacemi



Protoonkogeny, antionkogeny

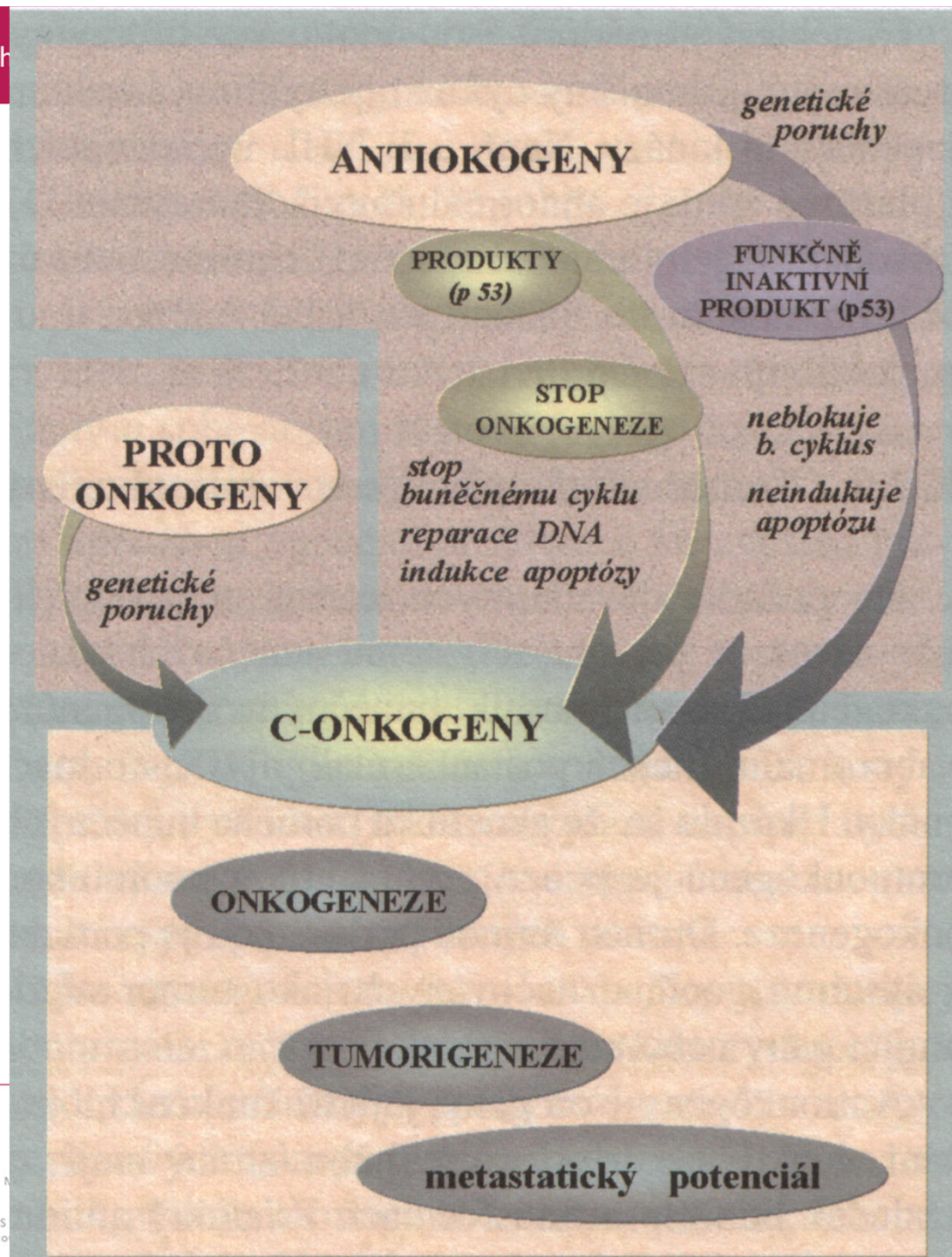
- Geny **protoonkogenů** kódují: signální proteiny, transkripční faktory, proteiny regulující adhezivitu a apoptózu
- Poruchy v protoonkogenech vedou ke vzniku **abnormálních onkogenů**, to vede k maligní transformaci bb

Protoonkogeny, antionkogeny

- produkty antionkogenů bílkoviny kontrolující buněčný cyklus a procesu diferenciaci
- Druhá podmínka onkogeneze: **porucha v genech antionkogenů** – *tumor suprimující genů*:

Onkogeny, antionkogeny: úloha v nádorovém bujení

- Regulace
buněčného cyklu

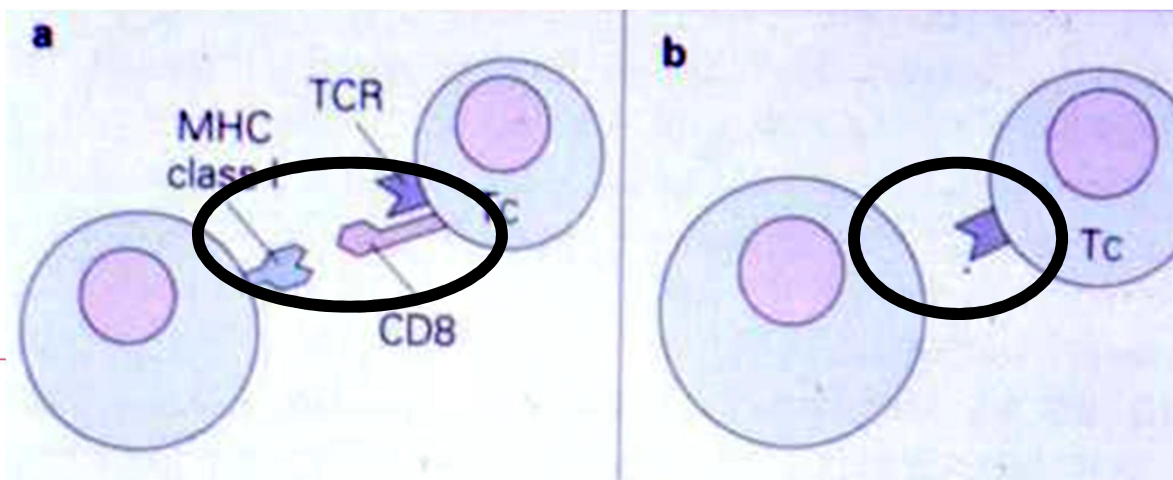


Příčiny nádorového bujení

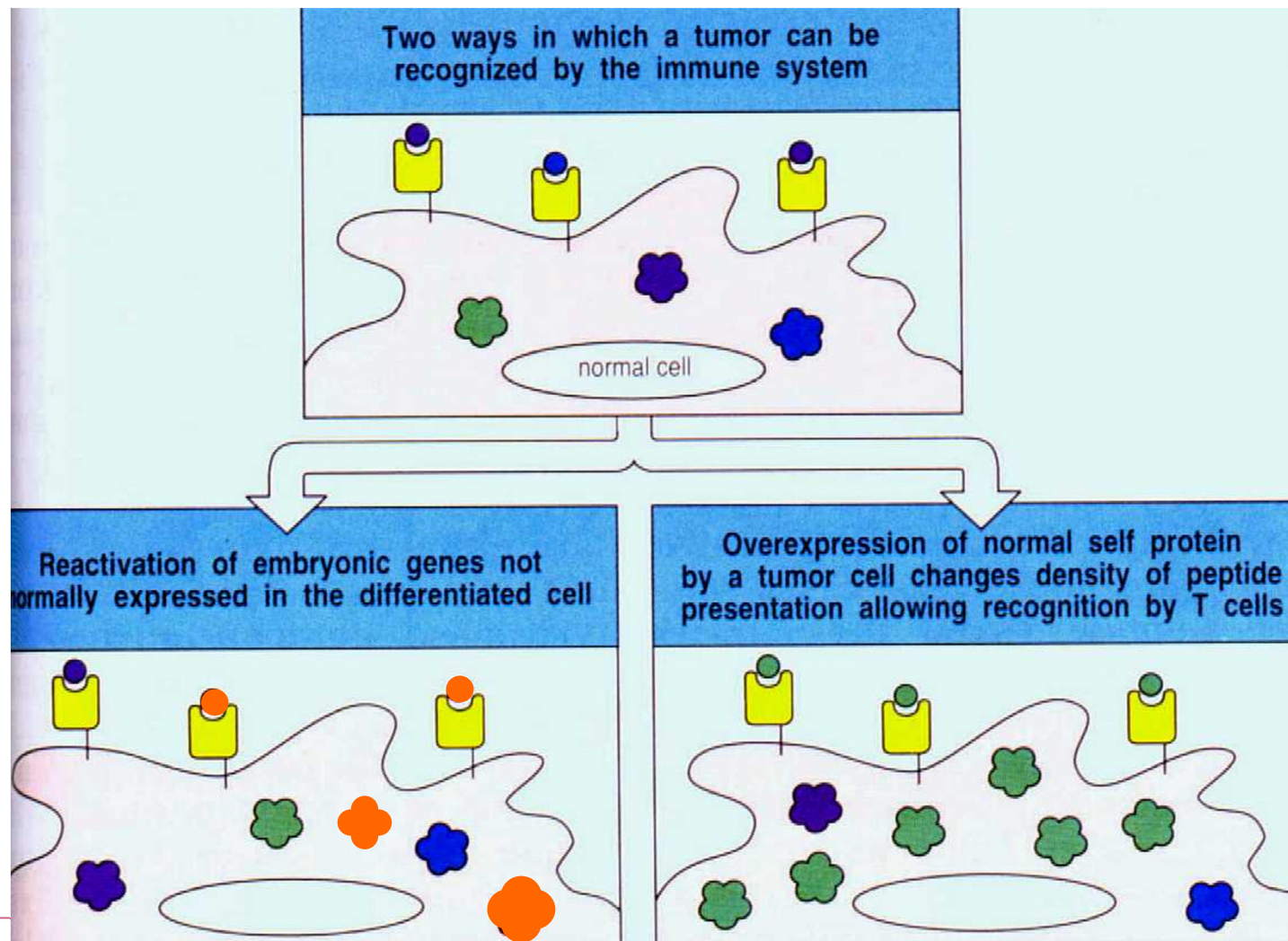
- zneužívání tabáku
- infekce:
- zánět – chemické nebo fyzikální faktory

Vzhled nádorových buněk

- *více nebo méně se liší od normálních bb*
- IS je ignoruje nebo se nádor. bb aktivně „maskují“:

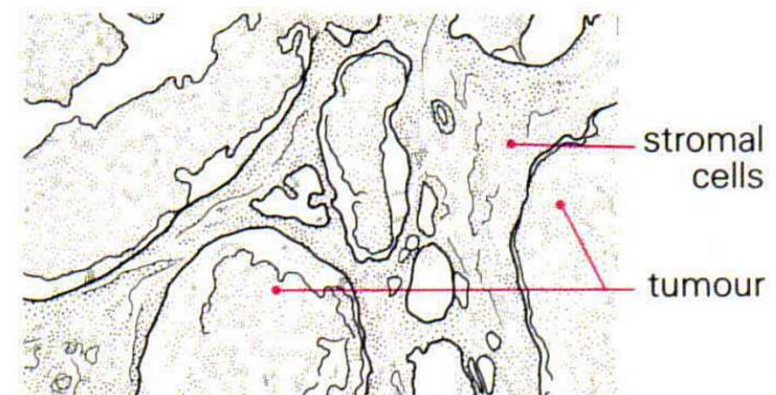


Antigenní odlišnosti nádorových buněk



expres abnormálních Ag vs abnormální expres normálních Ag

Nízká exprimace MHC



Vzhled nádorových buněk

- *více nebo méně* se liší od normálních bb
- IS je ignoruje nebo se nádor. bb aktivně „maskují“:
 1. absencí MHC
 2. změnou exprese normálních antigenů
 3. „nádorovými Ag“ = povrchovými molekulami, kterými je IS rozpozná



S nádorem asociované Ag (TAA)

- Všechny s nádorem asociované antigeny se vyskytují i v průběhu diferenciaci normálních buněk
- jsou zpracovány v prezentujících buňkách a rozpoznány T lymfocyty v kontextu molekul HLA I. a II. třídy, kostimulačních a akcesorních interakcí

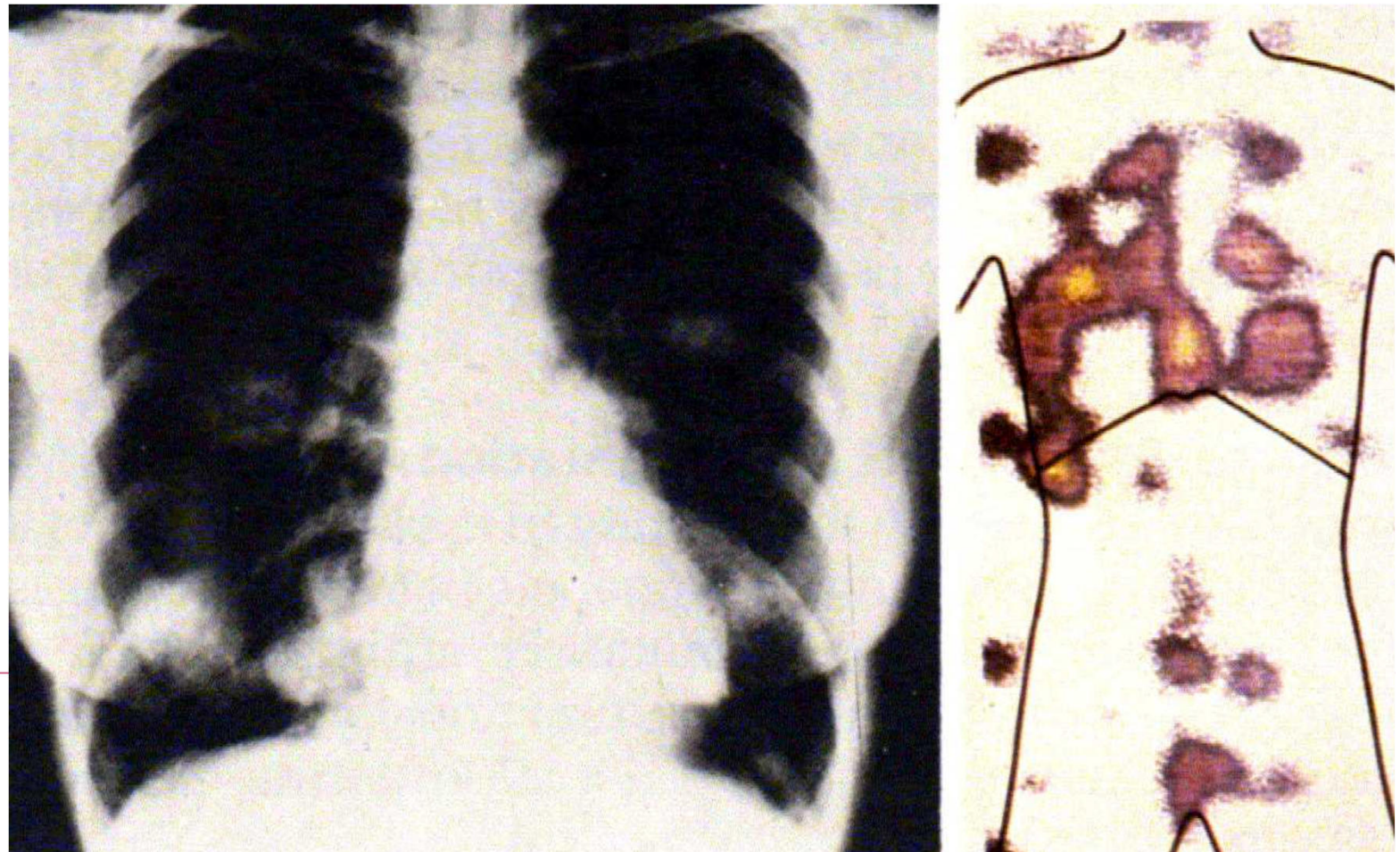


Slouží jako diagnostické markery:

- epitelového původu: karcinom-embryonální Ag (CEA), PSA, HER-2/neu, MUC-1
- onkofetální: alfa-fetoprotein (AFP)
- diferenciační Ag leukemických buněk: CALLA (CD10)
- EPCAM – metastázy, adhezivní molekula epit. Bb
- Dále: komplexy MHC gp I s abnormálními fragmenty buněčných proteinů

Využití TAA v diagnostice

- metastázy při karcinomu colon



Přirozená imunitní odpověď a protinádorová imunita

- neimunologické mechanismy:
- opravy na úrovni DNA



Úloha leukocytů

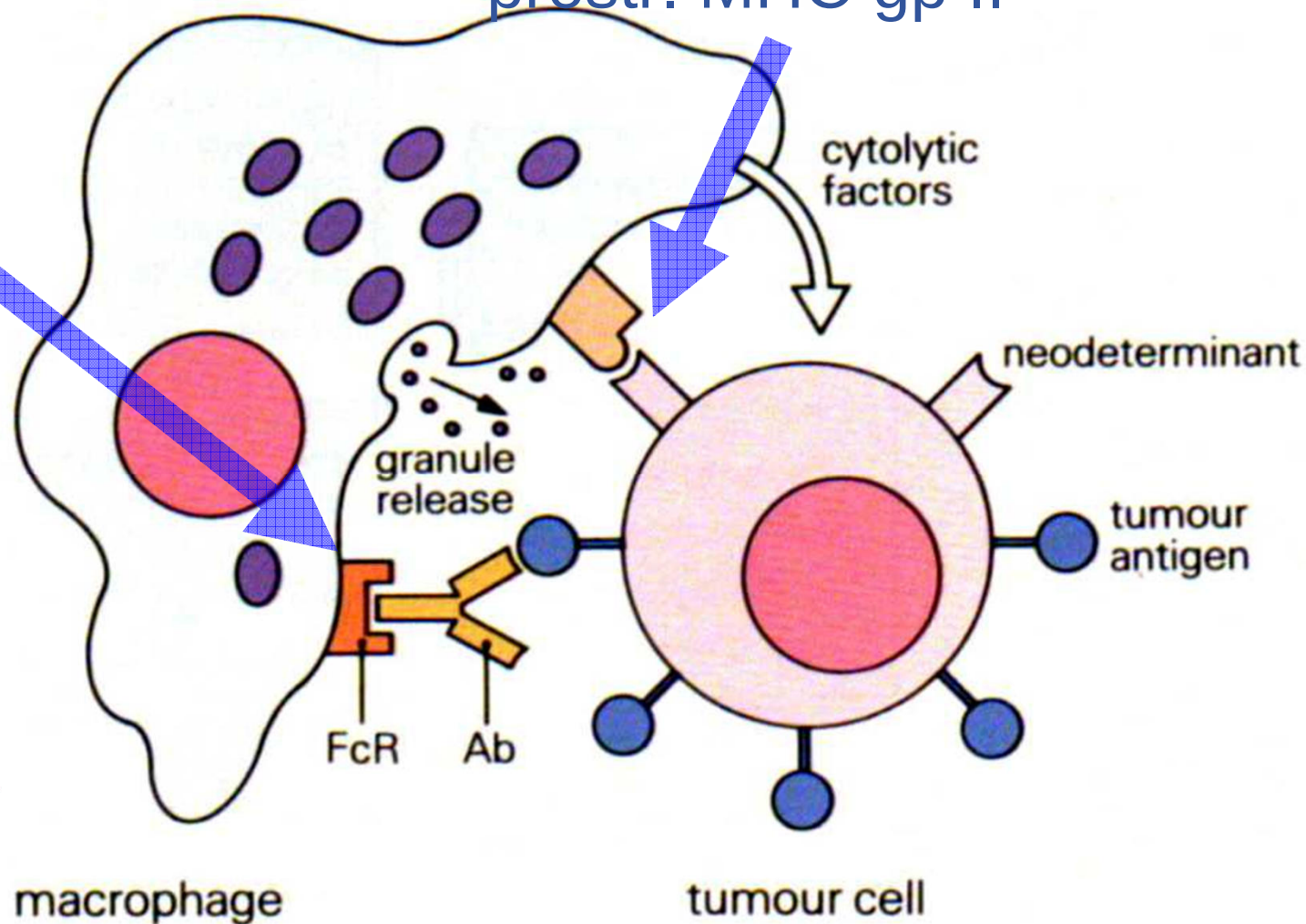
- leukocyty, které přispívají k růstu a diseminaci nádoru:
 - makrofágy asociované s nádorem (TAM),
 - DC (TADC),
 - lymfocyty (TIL) Th1 s cytotoxickou reaktivitou;
 - Th2 s prod. IL-4 a IL-5,



Makrofágy v protinádorové imunitě: s nádorem asociované (TAM)

rozeznání nádoru bez Ab,
prostř. MHC gp II

účast v
ADCC



Dendritické buňky asociované s nádorem (TADC)

- Přítomny v nádorové mase
- Klíčové pro rozvoj specifické buněčné imunity
- Spojují specifickou a nespecifickou imunitu



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

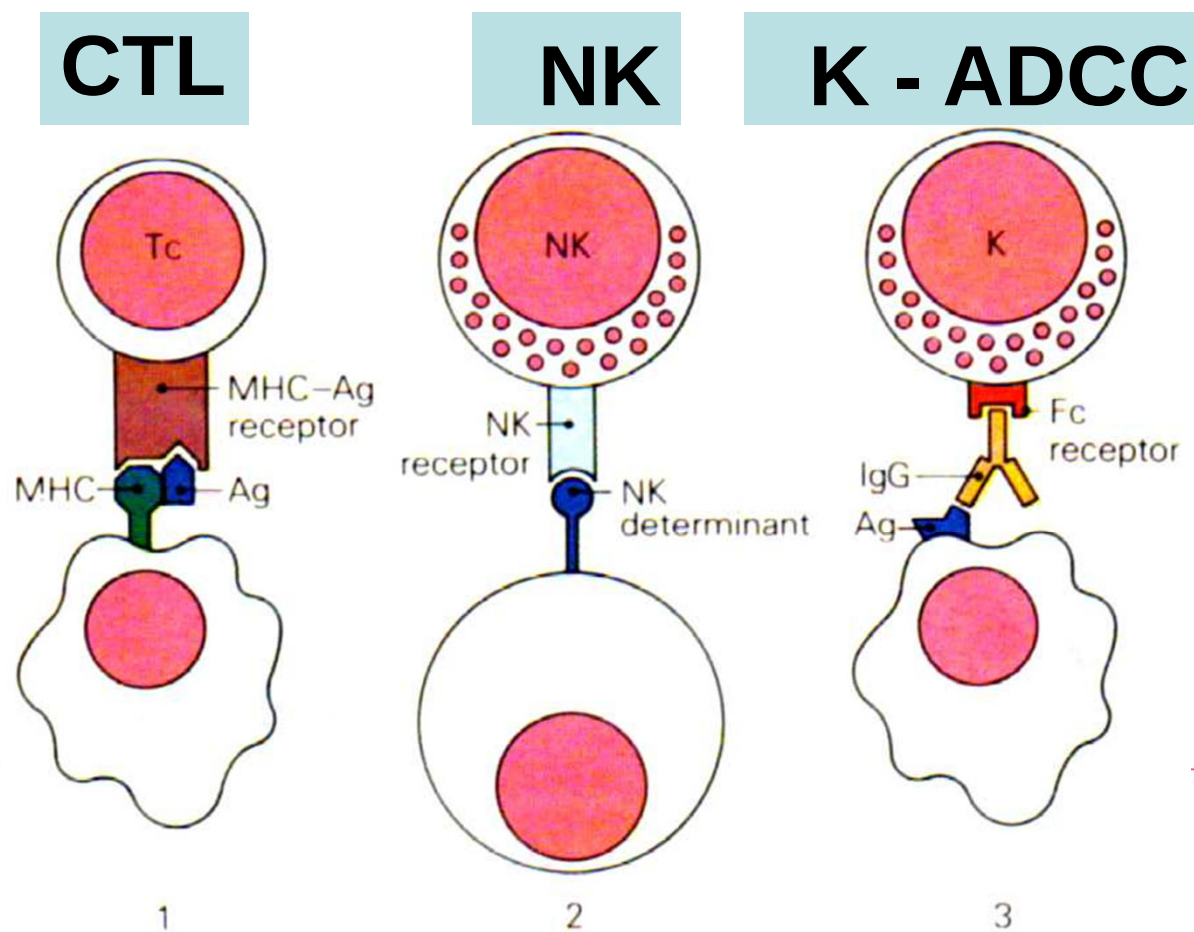


Univerzita
Pardubice

INVESTICE DO ROZVOJE VZDĚLÁVÁNÍ

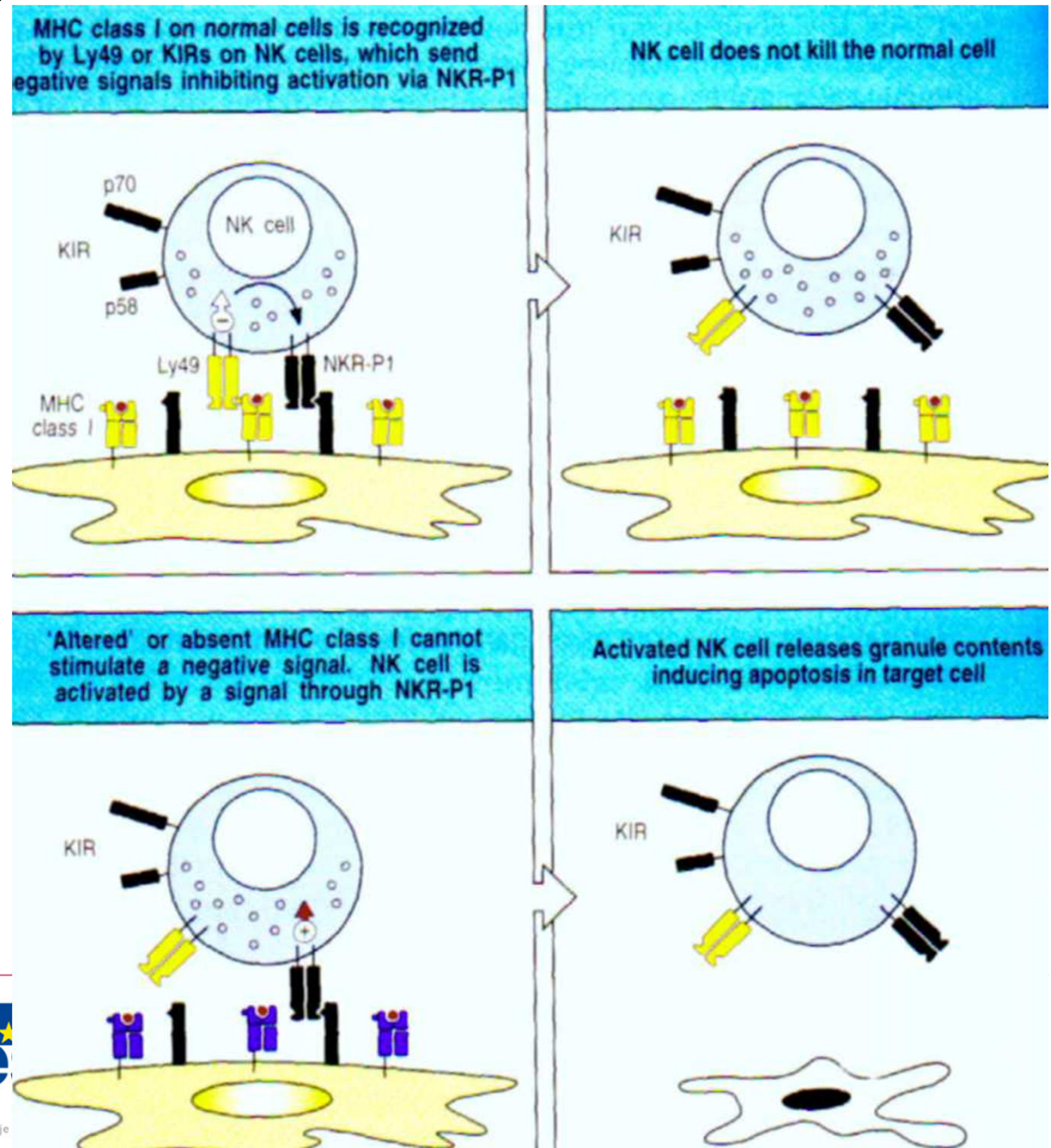
Tento projekt je spolufinancován Evropským sociálním fondem a státním rozpočtem České republiky

Cytotoxické působení na změněnou bb

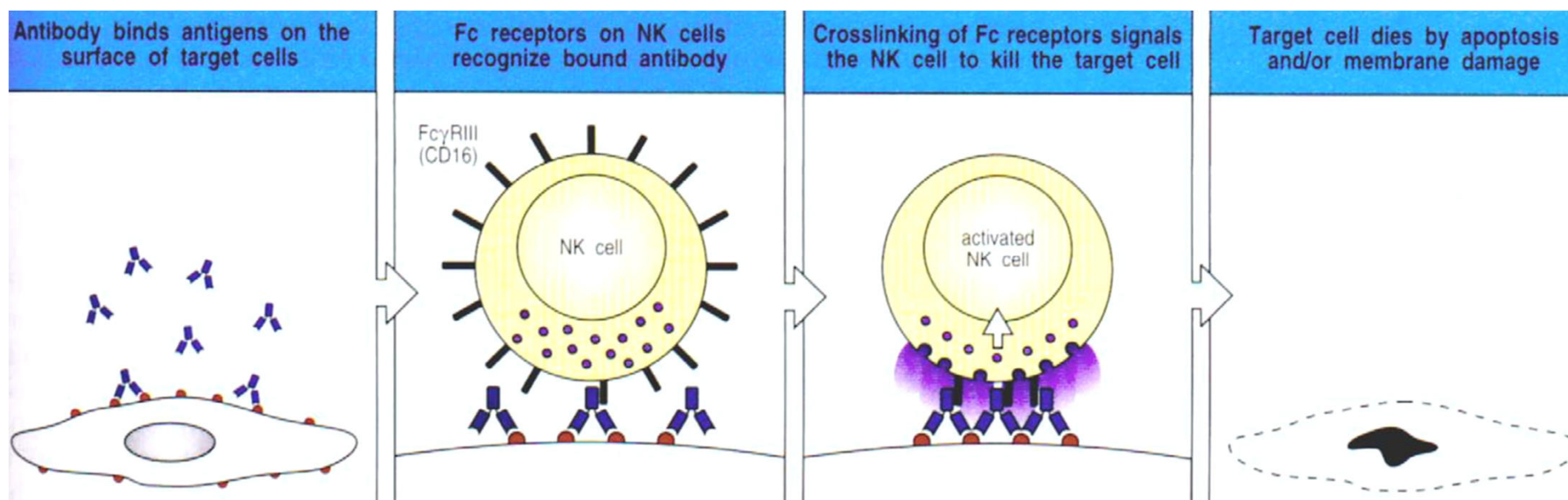


Rozhodující součást: NK bb

- Rozeznání nádoru

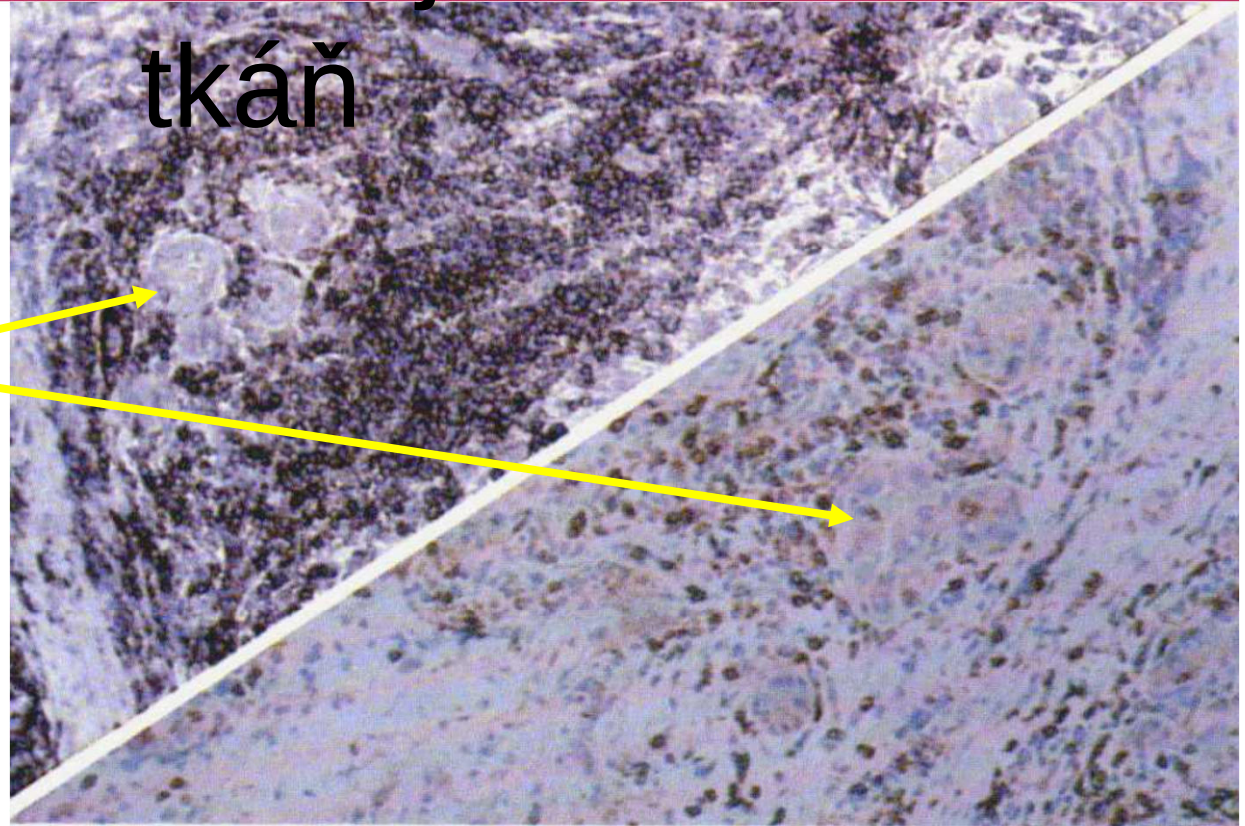


Cytotoxicita závislá na protilátce (ADCC)

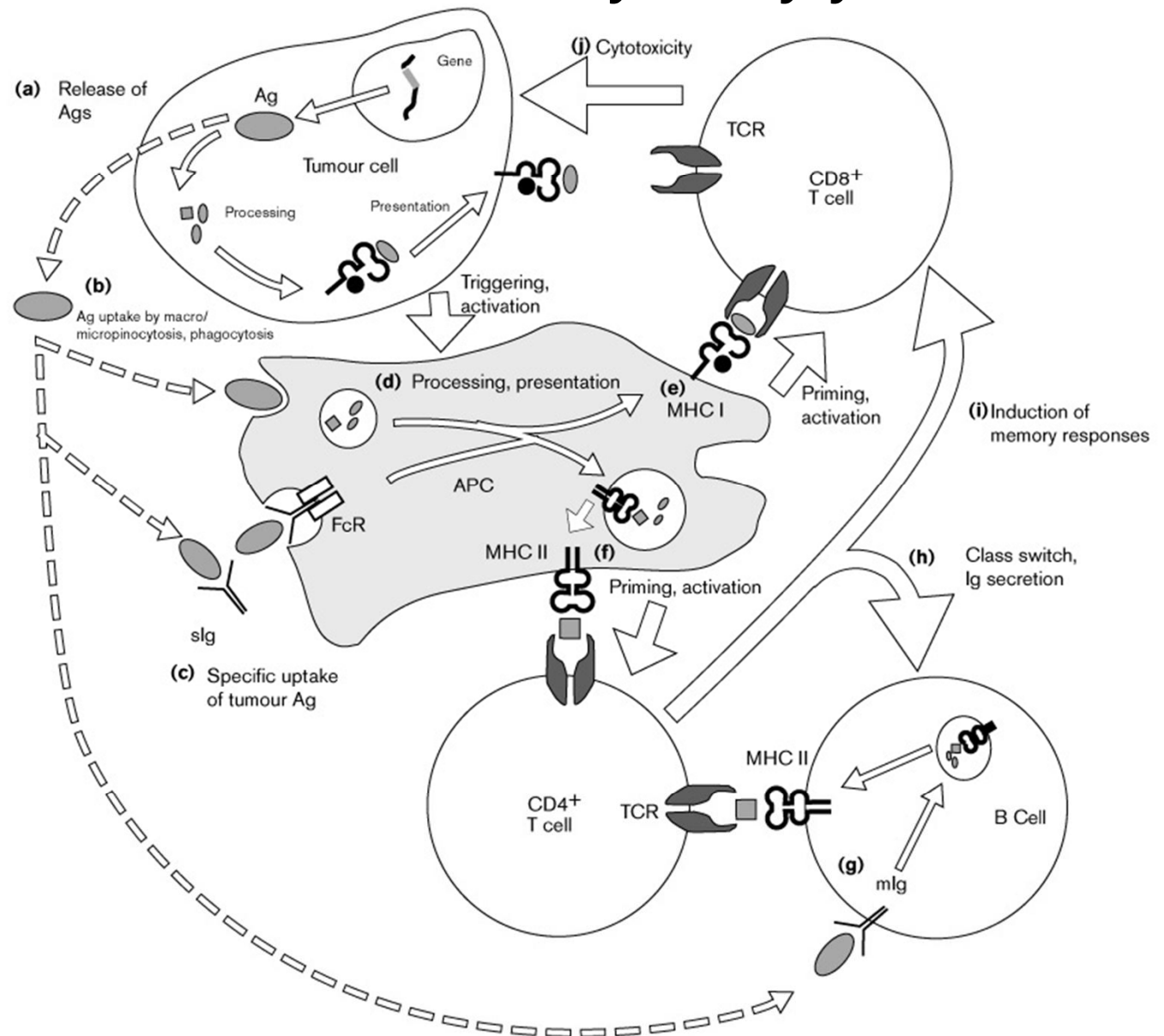


Lymfocyty rozeznají nádorovou tkáň

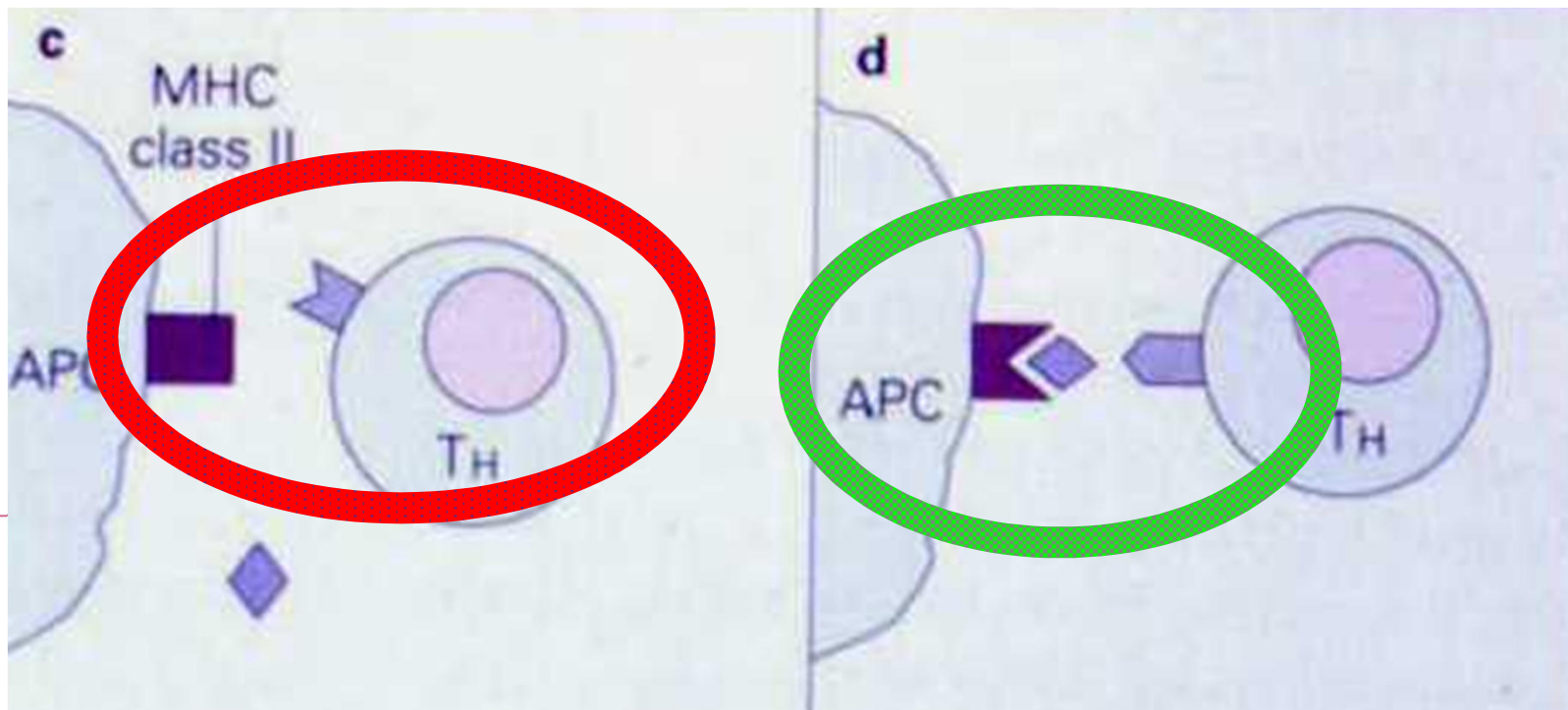
- tmavé bb - CD4+
- nádorová tkáň
- tmavé bb - CD8+



Specifická buněčná imunita : lymfocyty T

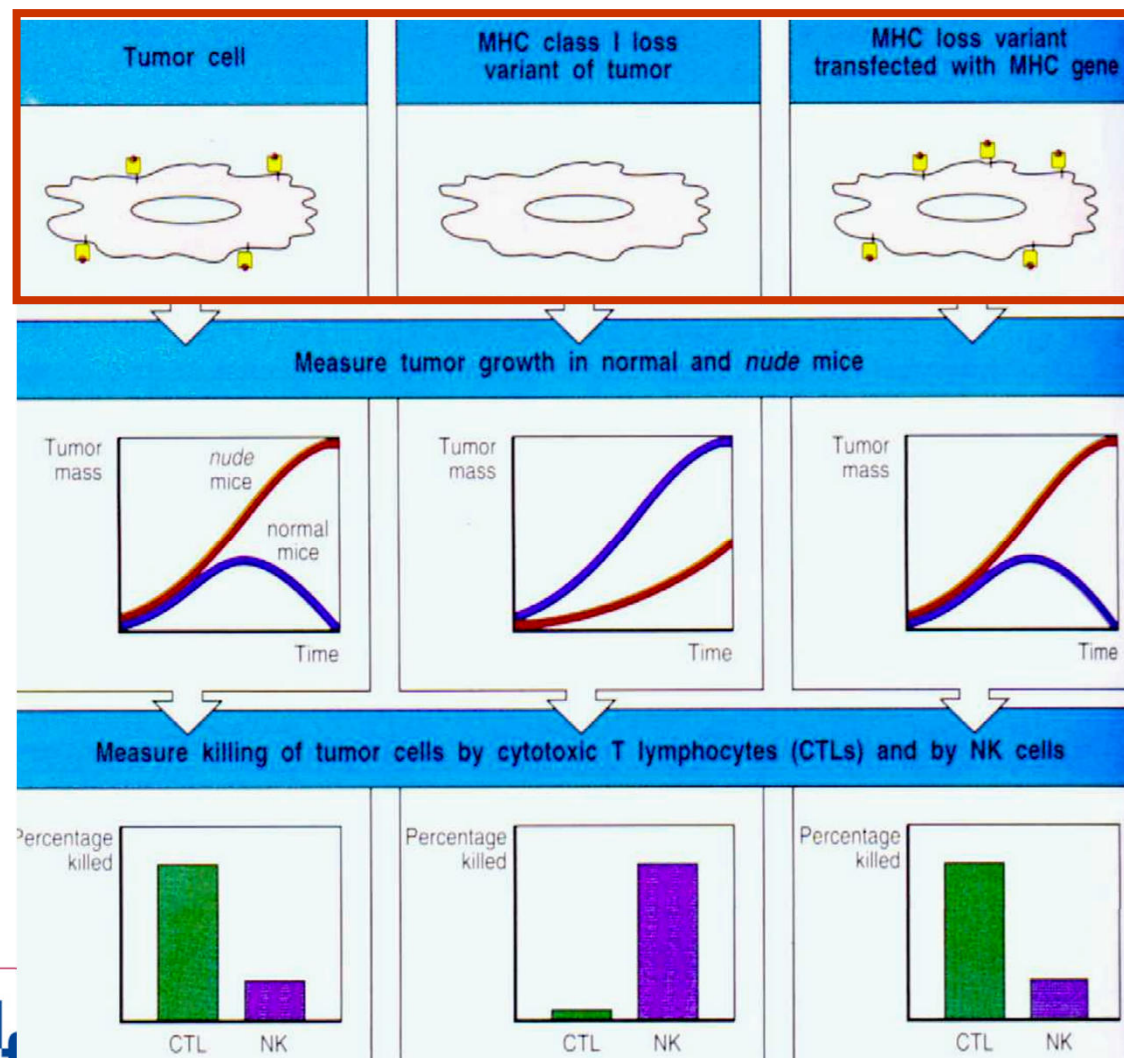


Příčiny selhání protinádorové imunity:



Význam exprese MHC pro likvidaci nádoru

- nádory nesoucí MHC zabíjí T buňky (CTL)
- nádory bez MHC zabíjí NK buňky



Cytokiny v protinádorové imunitě

Nežádoucí podpora
protinádorové rezistence:

snížení protinádorové
rezistence:



Likvidace nádoru - rekapitulace

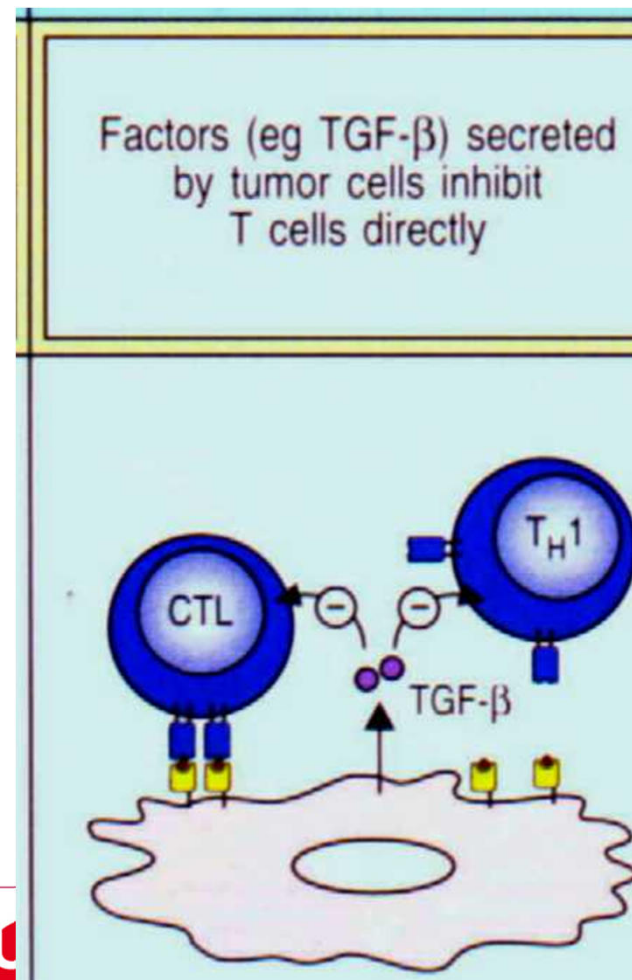
podmíněno - jak se tělo nádorové buňky zbaví?

- rozeznání nádoru
- buňkami zprostředkovaná cytotoxicita
- cytotoxické humorální působky
- blokáda angioneogeneze
- ...



Jak unikají nádory imunitnímu dohledu?

- nádorové buňky tvoří imunosupresivní působky (TGF β , IL-10)

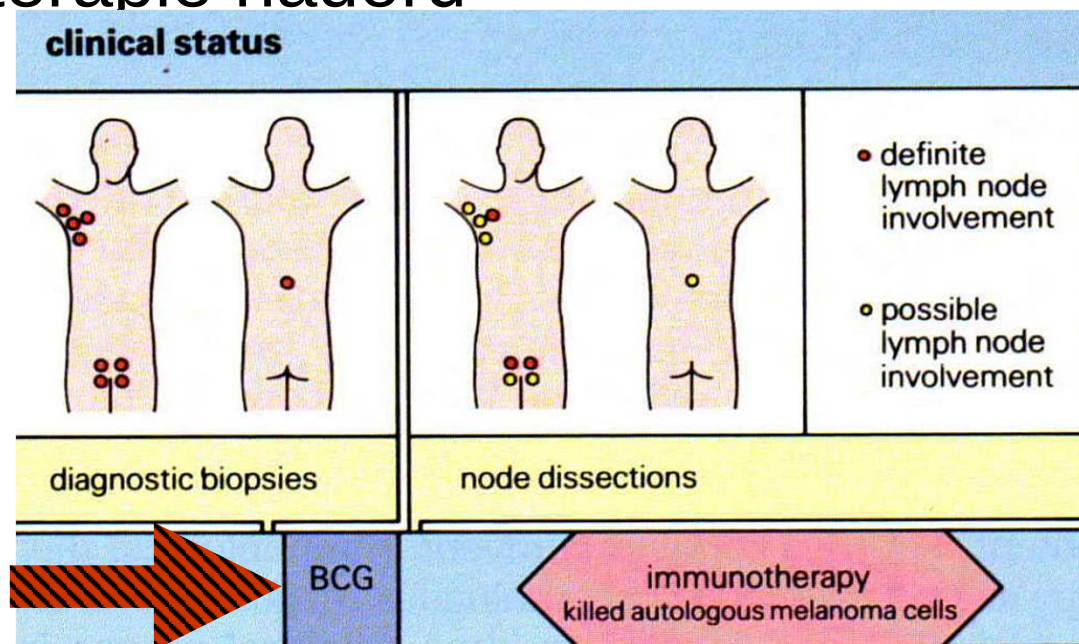


Terapie nádorů

- a **chirurgie**
 - a **radiační terapie (ozařování)**
 - a **chemoterapie**
 - a **hormonální terapie**
 - a **jejich kombinace**
- } nedostatečný dosah na odstranění metastáz
-
- a **imunoterapie**
 - a **nespecifická imunostimulace**
 - a **nádorové vakcíny**
 - a **adoptivní imunoterapie**
 - a **imunotoxíny**
 - a **genová terapie**



Imunoterapie nádorů

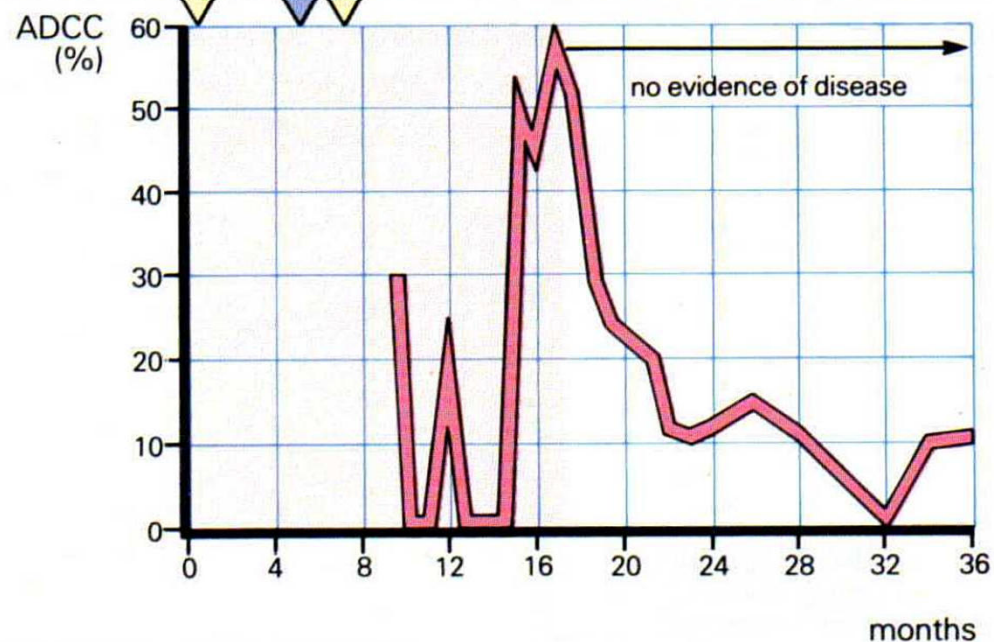


nespecifická imunostimulace

nádorová

vakcína

aktivita ADCC



Protinádorová vakcína

- součást mozaiky různých léčebných postupů
- v současnosti experimentální léčba
- vyrábí se každému pacientovi na míru:
- z jeho vlastního nádoru
- z vlastních buněk imunitního systému



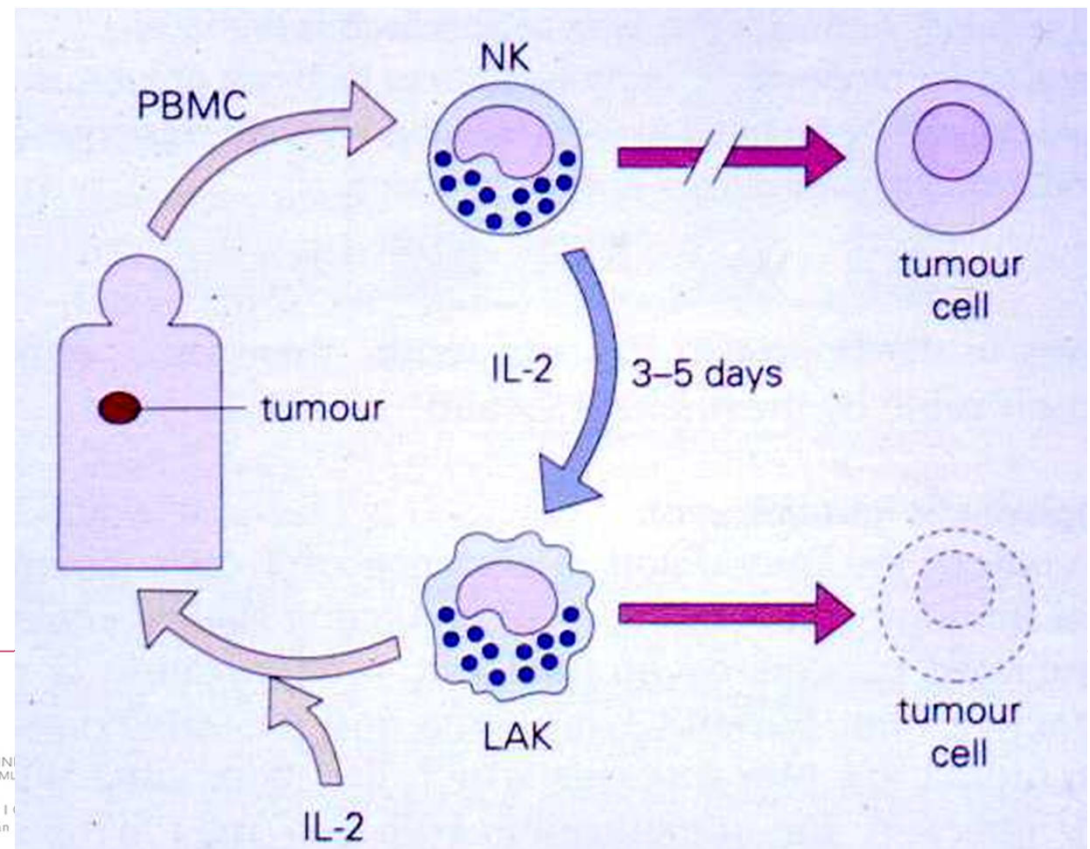
Adoptivní imunoterapie: stimulace LAK a TIL bb

izolace buněk: lymfocyty, NK z krve, lymfocyty z nádoru, uzlin (TIL)

kultivace *in vitro* s (IL-2) → **LAK**

navrácení pacientovi

melanom, Grawitz,
karcinom ovaria

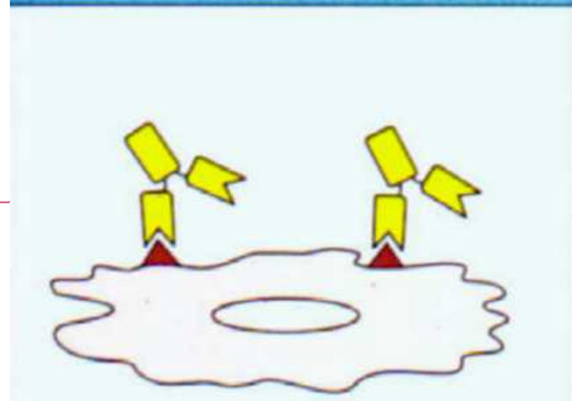


Imunokonjugáty v terapii nádorů

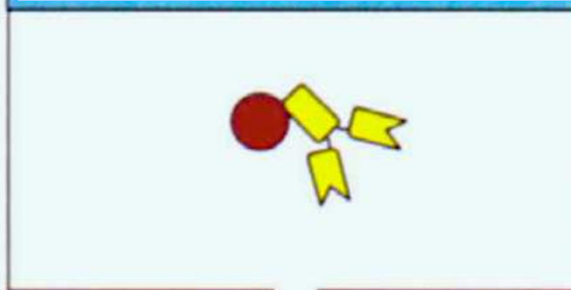
Tu specifické Ab →
ADCC, C



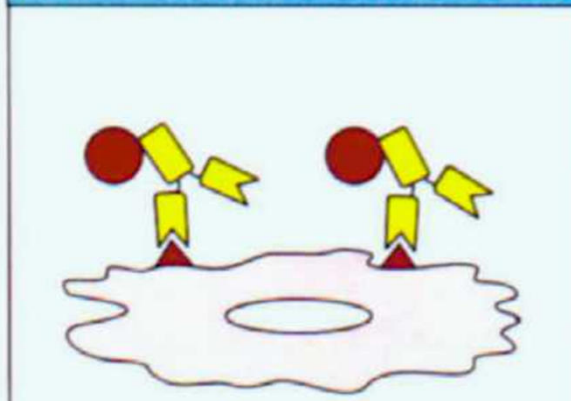
Antibodies bind to the tumor cell and can activate NK cells to kill the tumor cell



Tu specifické Ab + **toxin**
= cílená distribuce



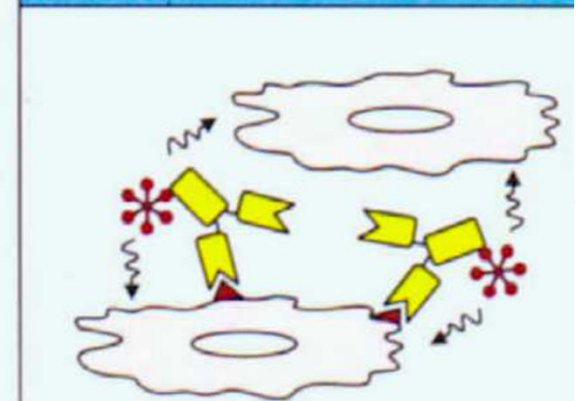
Antibody-toxin conjugates bind to the tumor cell and are internalized, killing the cell



Tu specifické Ab +
radionuklid = cílená distribuce

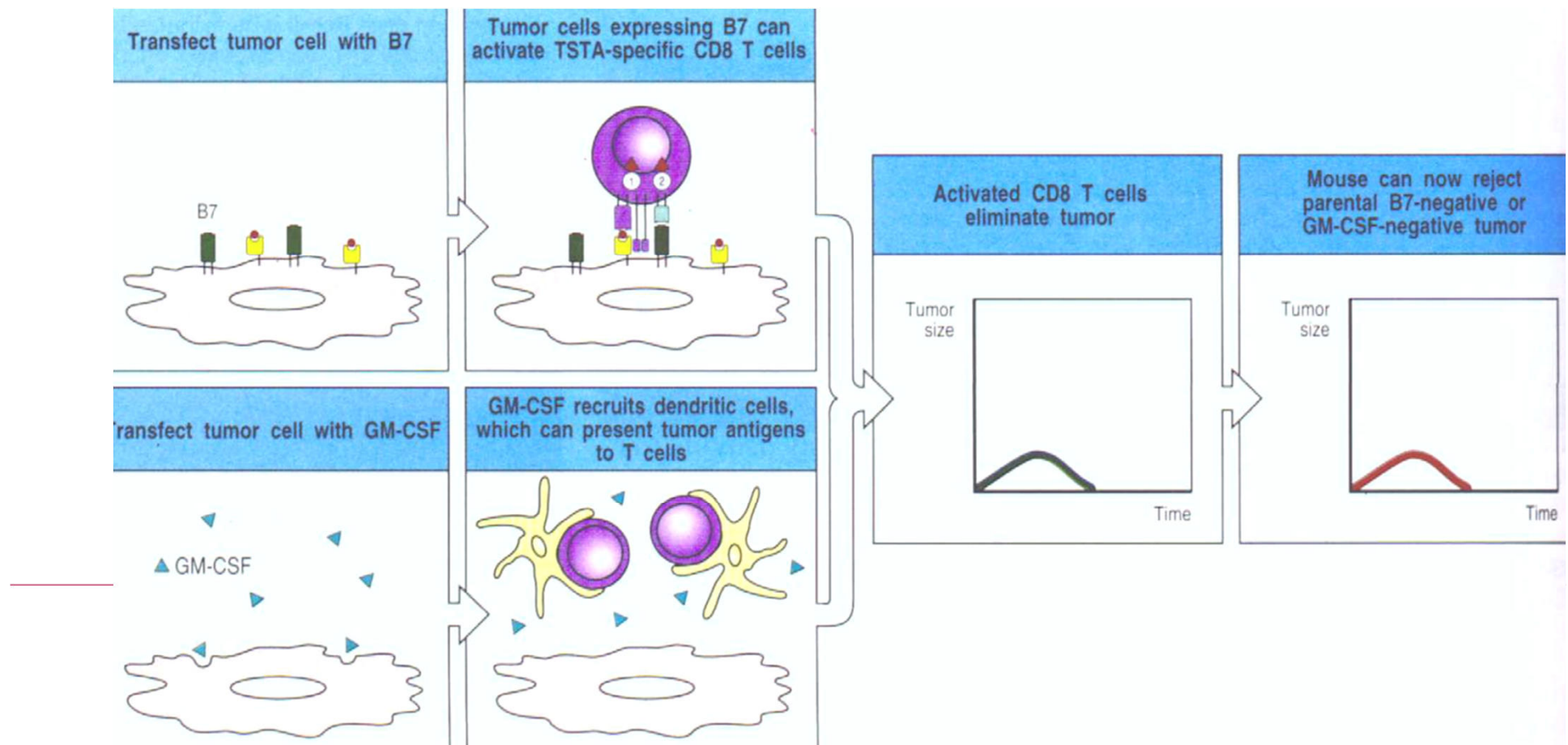


Radioactive antibody binds to the tumor cell. Radiation kills the tumor cell and neighboring tumor cells



Genová terapie

- pacientovy nádorové buňky jsou transfekovány geny kódujícími aktivační molekuly (B7, CSF, IL ..) a podány zpět („vakcína“)
- cytotoxická reakce zasáhne i netransfekované nádorové buňky



Faktory ovlivňující protinádorovou rezistenci - souhrn

