

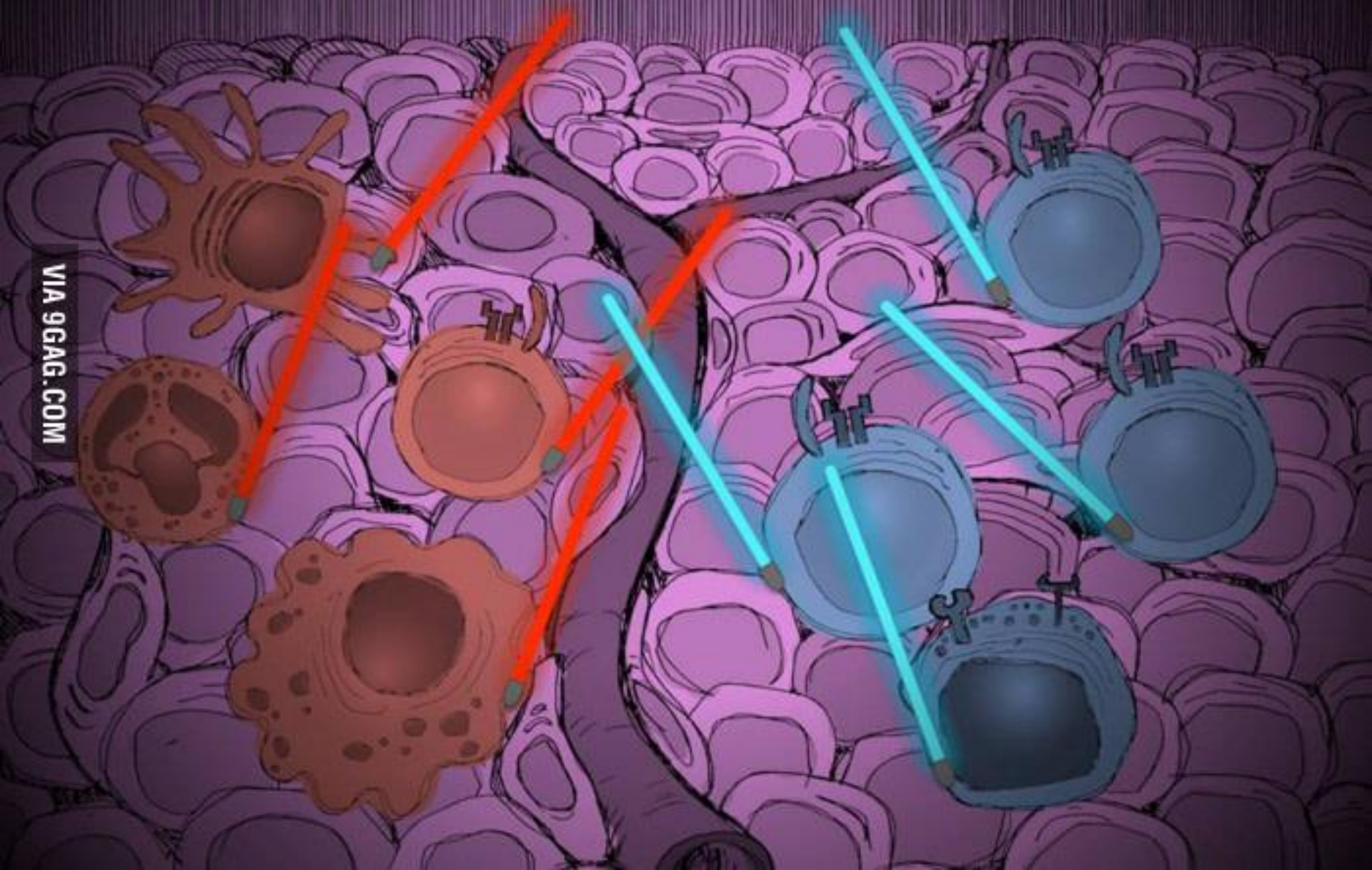
Наставна јединица 13

Имунски одговор на туморе

TUMOR WARS

THE LYMPHOCYTE AWAKENS

VIA 9GAG.COM



Имунски одговор на туморе

- Туморски антигени
- Антитуморска имуност
- Улога појединих ћелија имунског система у одбрани од тумора
- Како тумор избегава имунски одговор
- Имунотерапија тумора

Имунски одговор на туморе

„Неприхватљива је идеја да настане мала група туморских ћелија и искаже нов антигени потенцијал на мембранама, индукује ефикасну имунску реакцију праћену регресијом тумора без видљивог клиничког наговештаја о постојању.“

Macfarlane Burnet, имунолог 1957.

Имунски одговор на туморе

- И у одговору на трансплантате и у одговору на туморе имунски систем одговара, не на микроорганизме, већ на неинфективне ћелије које препознаје као стране.
- Ови антигени могу бити исказани на било ком типу ћелија које су малигно, па је очигледно да морају постојати посебни механизми за индукцију имунског одговора против различитих типова ћелија.
- Главни механизам којим се одстрањују малигне ћелије, укључује CTL.

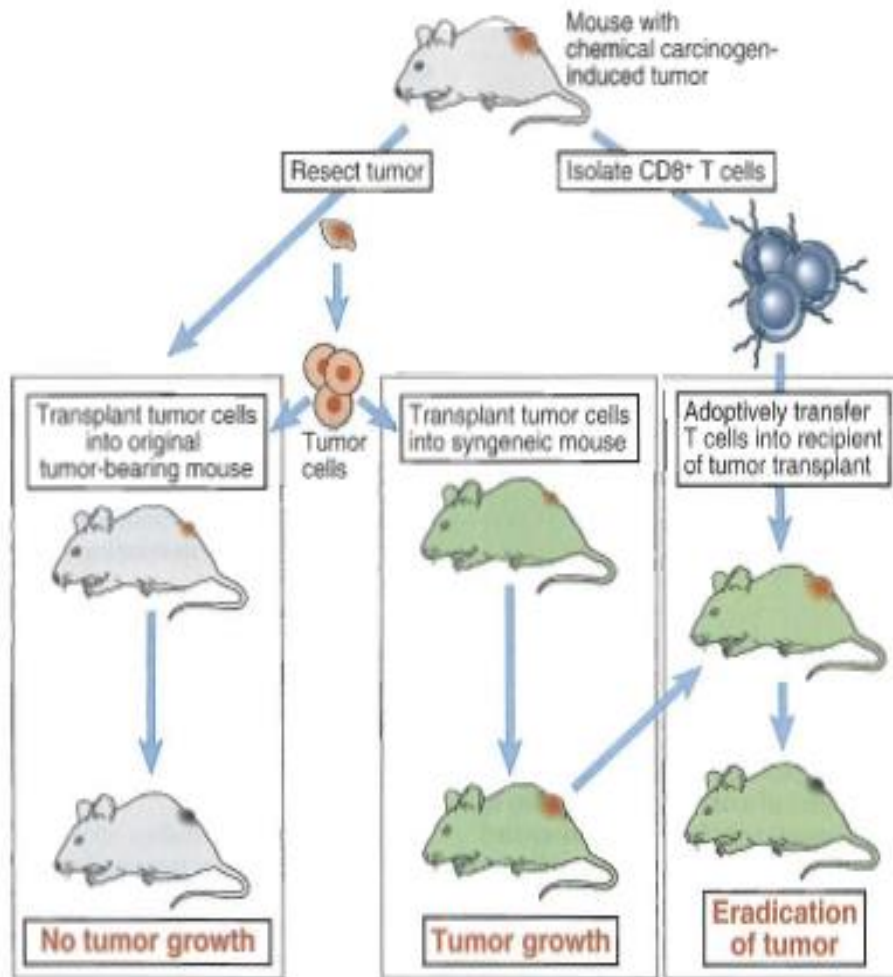
Имунски одговор на туморе

- организација ткива- анокис
- имунски систем- имунски надзор

Једна од физиолошких улога имунског система је да уништи или да спречи умножавање туморских ћелија
– ТЕОРИЈА ИМУНСКОГ НАДЗОРА

Dokazi	Zaključci
Infiltrati limfocita oko nekih tumora i uvećanje drenirajućih limfnih čvorova korelira sa boljom prognozom	Imunski odgovor protiv tumora inhibiše rast tumora
Životinje odbacuju transplantate singenih tumora, i to brže ukoliko su prethodno bile izložene istom tumoru; imunost na presađeni tumor može se preneti limfocitima životinje koja ima tumor	Odbacivanje tumora pokazuje osobine stečene imunosti (specifičnost, memorija) i posredovano je limfocitima
Imunodeficientne osobe imaju povećanu incidenciju određenih vrsta tumora	Imunski sistem štiti od rasta tumora
Terapeutska blokada inhibitornih receptora, kao što su PD-1 i CTLA-4 dovodi do remisije tumora	Tumori izbegavaju imunski nadzor i na taj način što aktiviraju inhibitorne receptore na T-limfocitima

Имунски одговор на туморе



- метил-холантрен
МСА
- специфичност
- меморија

Малигни тумори исказују различите типове молекула које имунски систем може да препозна као - **антигене тумора**

Tumorske ćelije koje eksprimiraju različite vrste tumorskih antigena

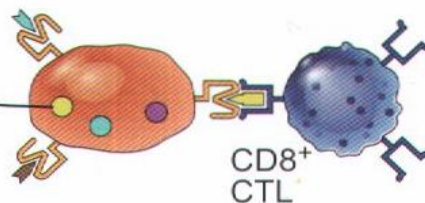
Primeri

Mutirani sopstveni protein koji ne doprinosi tumorogenezi



Različiti mutirani proteini u životinjskim tumorima izazvanim karcinogenima ili zračenjem, i u humanim tumorima

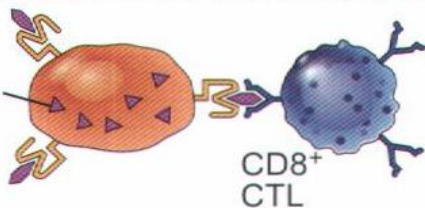
Proizvod onkogenog ili mutiranog tumor-supresorskog gena



Produkti onkogenog: mutirani Ras, Bcr/Abl fuzioni protein

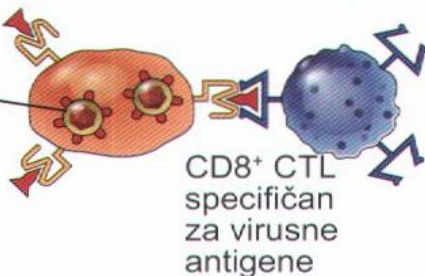
Produkti tumor-supresorskog gena: mutirani protein p53

Prekomerna ili aberantna ekspresija sopstvenog proteina



Tirozinaza, gp100, antigeni malignih tumora/testisa u različitim tumorima

Onkogeni virus



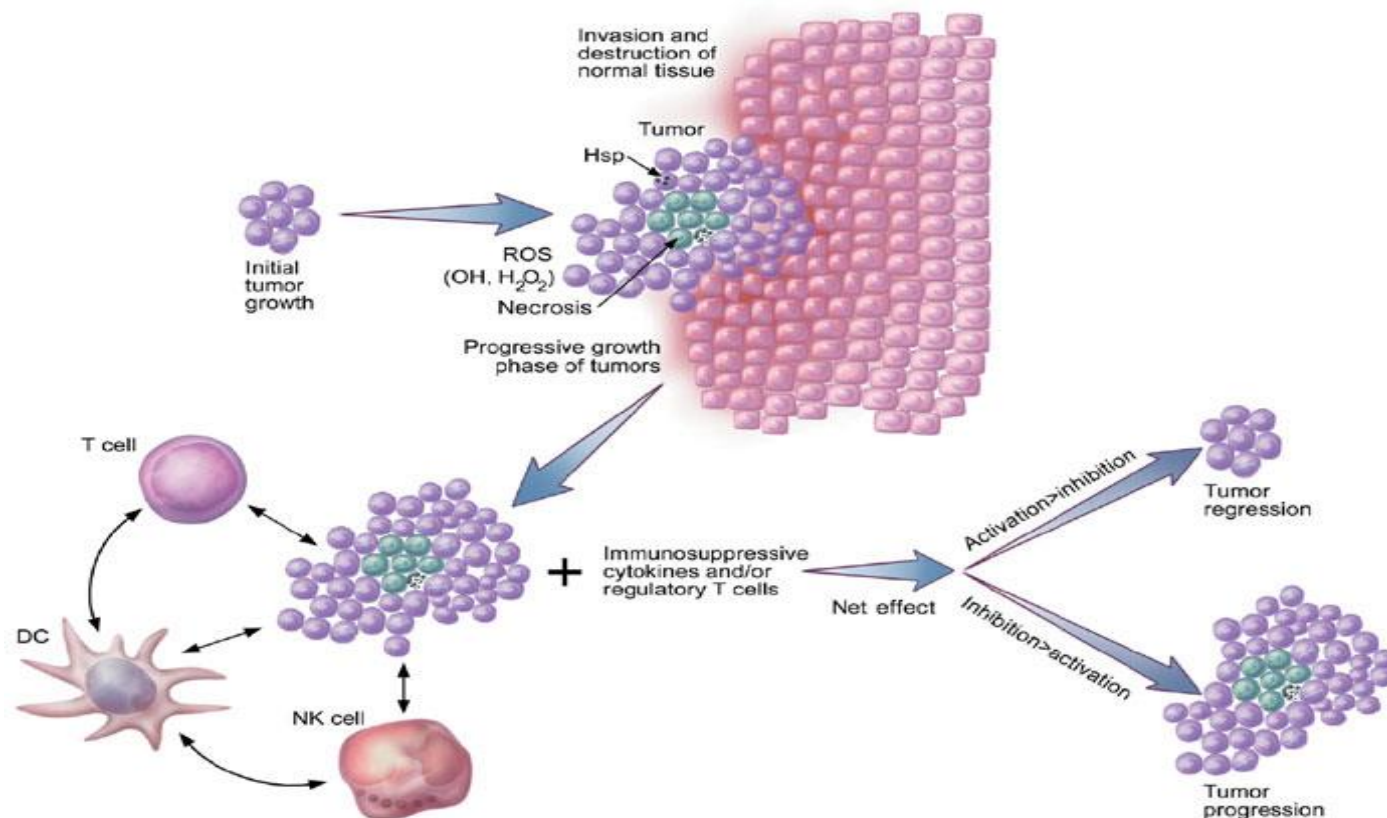
E6 i E7 proteini humanih papilomavirusa u cervikalnim karcinomima; EBNA proteini u EBV-indukovanim limfomima

- Онкофетални антигени – AFP, CEA
- Измењени гликолипиди и гликопротеини – CA-125

Туморски антигени

- мутирани протеини ћелија домаћина
- нормални ћелијски протеини који су претерано експримовани (тирозиназа)
- експресија нормалних гена у погрешно време и у погрешном ткиву
- продукти онкогених вируса
- онкофетални антигени

Имунски одговор на туморе

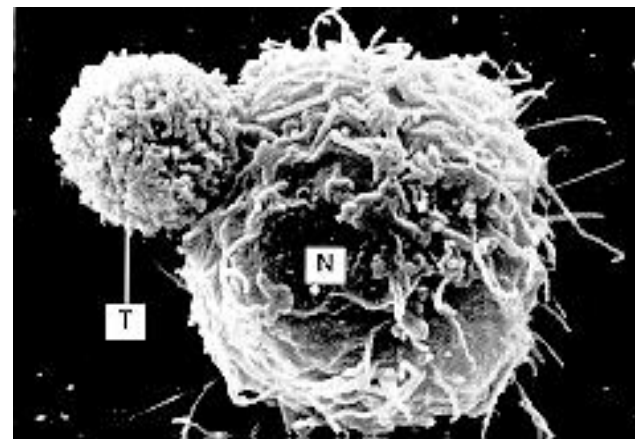
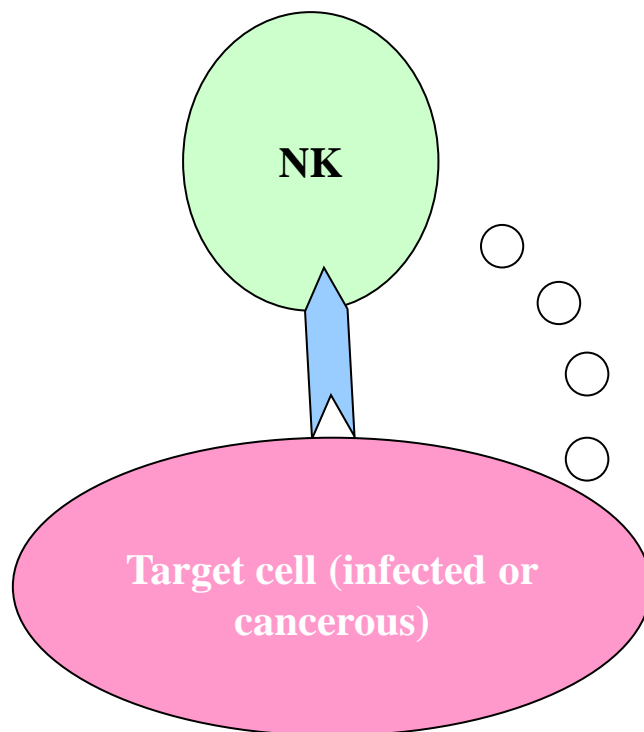


Тумори могу да покрену имунски одговор (експресија туморских антигена у МНС I) али и да супримирају исти (активација регулаторних Т лимфоцита који секретују IL-10 и TGF β).

Неспецифични имунски одговор на туморе

NK ћелије

Туморске ћелије производе кисеоничне радикале и “стрес лиганде”, које препознају NK ћелије



Тумор асоцирани макрофаги- TAMs

- Virchow, 1863. леукоцити у и на граници туморског ткива.
- TAMs чине већи део леукоцитног инфилтрата око многих тумора.
- Инфилтрација мононуклеара у туморско ткиво.
- Mantovani- први испитивао туморске хемоатрактанте за моноците.
- CCL2, CSF, VEGF- хемоатрактанти за моноците, ослобађају их туморске ћелије.
- TAMs утичу на раст тумора двојачко: прогресивно и регресивно.

Тумор асоцирани макрофаги- TAMs

- Способност TAMs да експримирају различите функционалне програме, или цитотоксички и нати-туморски или про-туморски и про-ангиогенетски, осликава пластичност макрофага у одговору на различите факторе запаљенске средине.
- Ово се чести поједностављује до дихотомије између
 - класично активираних M1 макрофага и
 - алтернативно активираних M2.

TAMs и прогресија тумора

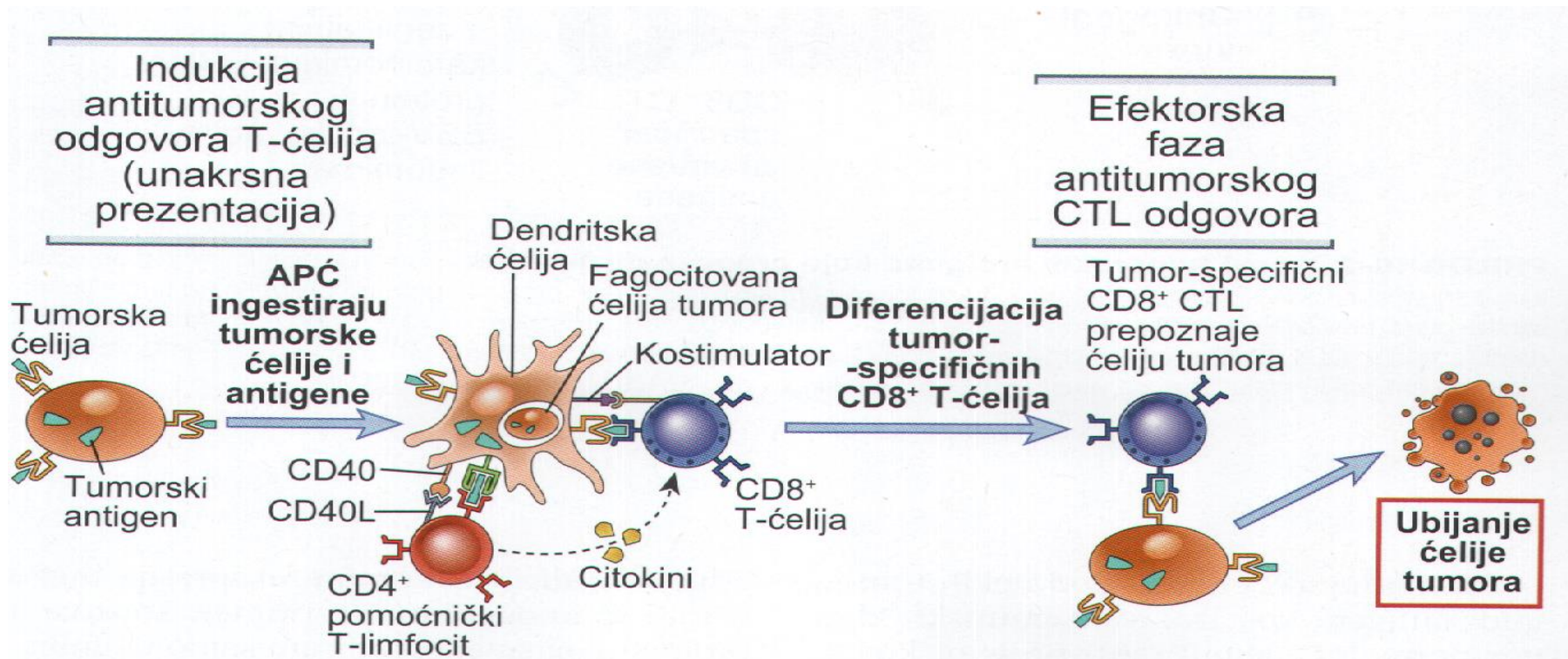
- Макрофаги имају важну улогу у ангиогенези тумора. Они могу да индукују раст и развој крвних судова на више начина.
- Макрофаги директно секретују про-ангиогенетске факторе. Данас је познато преко 20 молекула које секретују макрофаги а утичу на пролиферацију, миграцију и диференцијацију ендотелних ћелија: Transforming growth factor- α and - β , insulin-like growth factor-1, PDGF и VEGF.
- Макрофаги, такође, модификују ЕСМ. Грађа ЕСМ утиче на раст нових крвних судова. Макрофаги ремоделирају ЕСМ продукцијом неких компоненти истог или секрецијом протеаза. Они активно синтетишу металопротеиназе ММП-2 и ММП-9, које су веома активне у неоваскуларизацији многих тумора.

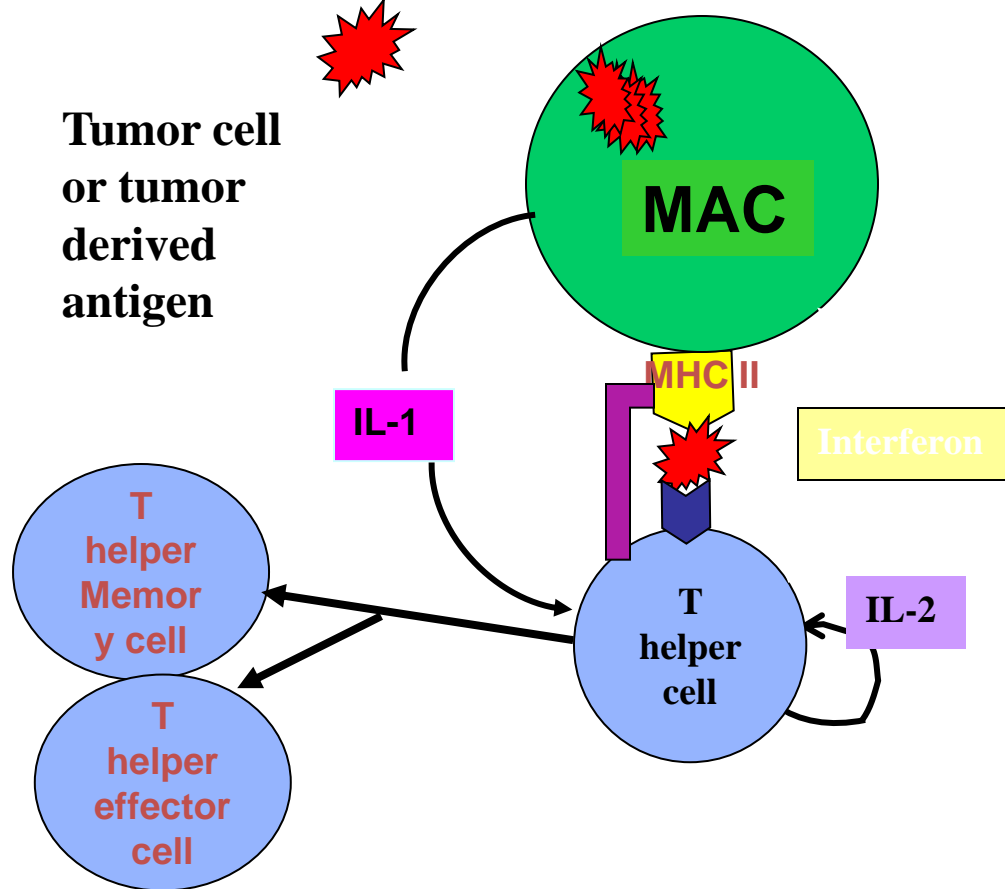
TAMs и перресија тумора:

Mechanism	Mediator(s)
Direct cellular cytotoxicity	Cell to cell contact
Antibody-dependent cellular cytotoxicity	Fc receptor (CD16)
Secretary products (cytotoxic/cytostatic)	Ecosanoids (PGs, LTs)
	Cytokines (IL-1, TNF-a)
	Free radicals (RIO, NO)
Macrophage-induced apoptosis	TNF-a, IL-16, RIO, NO

специфични имунски одговор на туморе

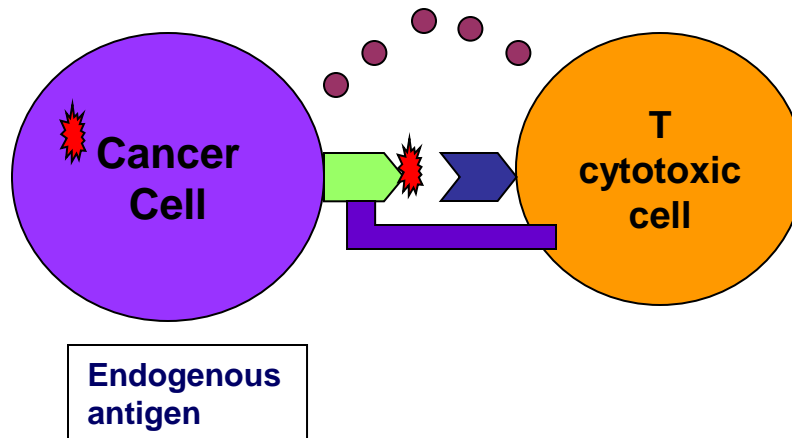
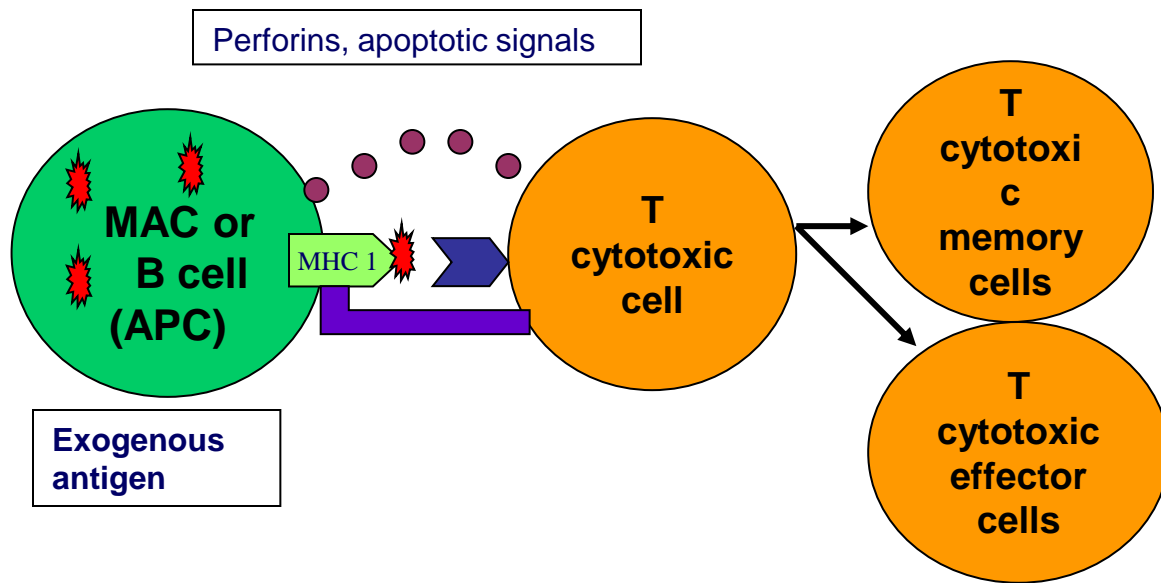
- CD4+ T лимфоцити
- CTLs
- укрштена презентација

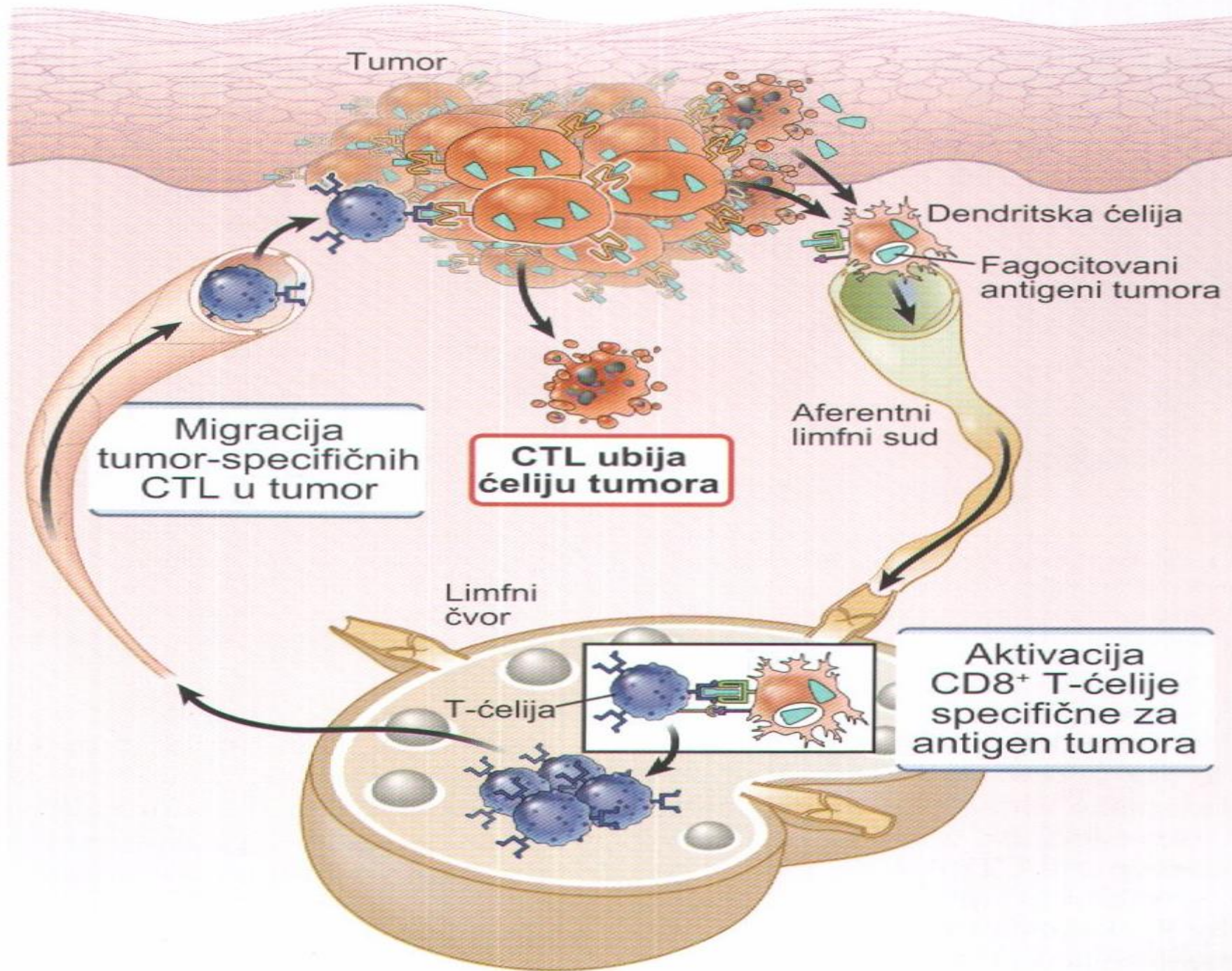


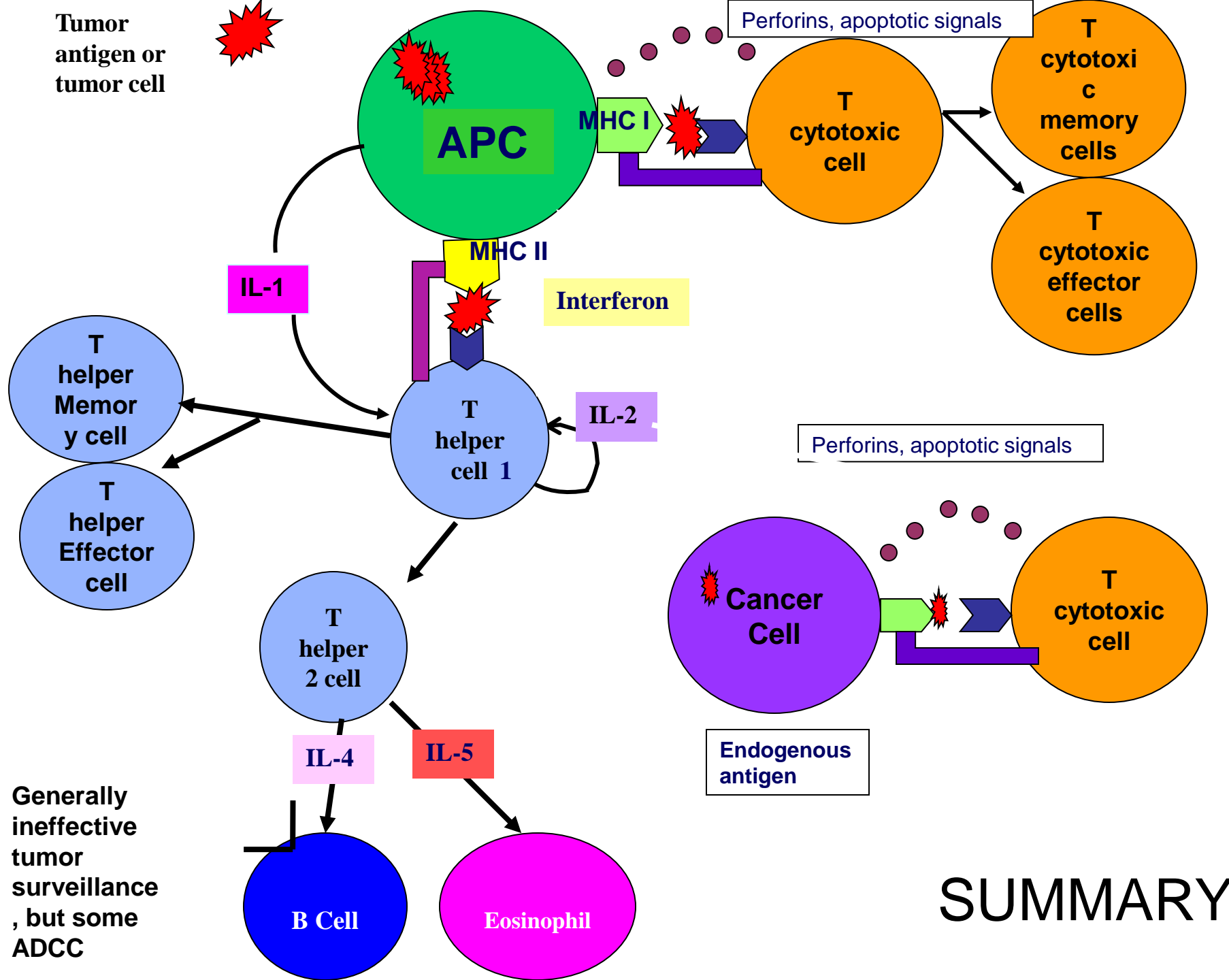


макрофаги и дендритске
ћелије могу директно да
“нападну” туморске ћелије
и презентују туморске
антигене CD4 лимфоцитима

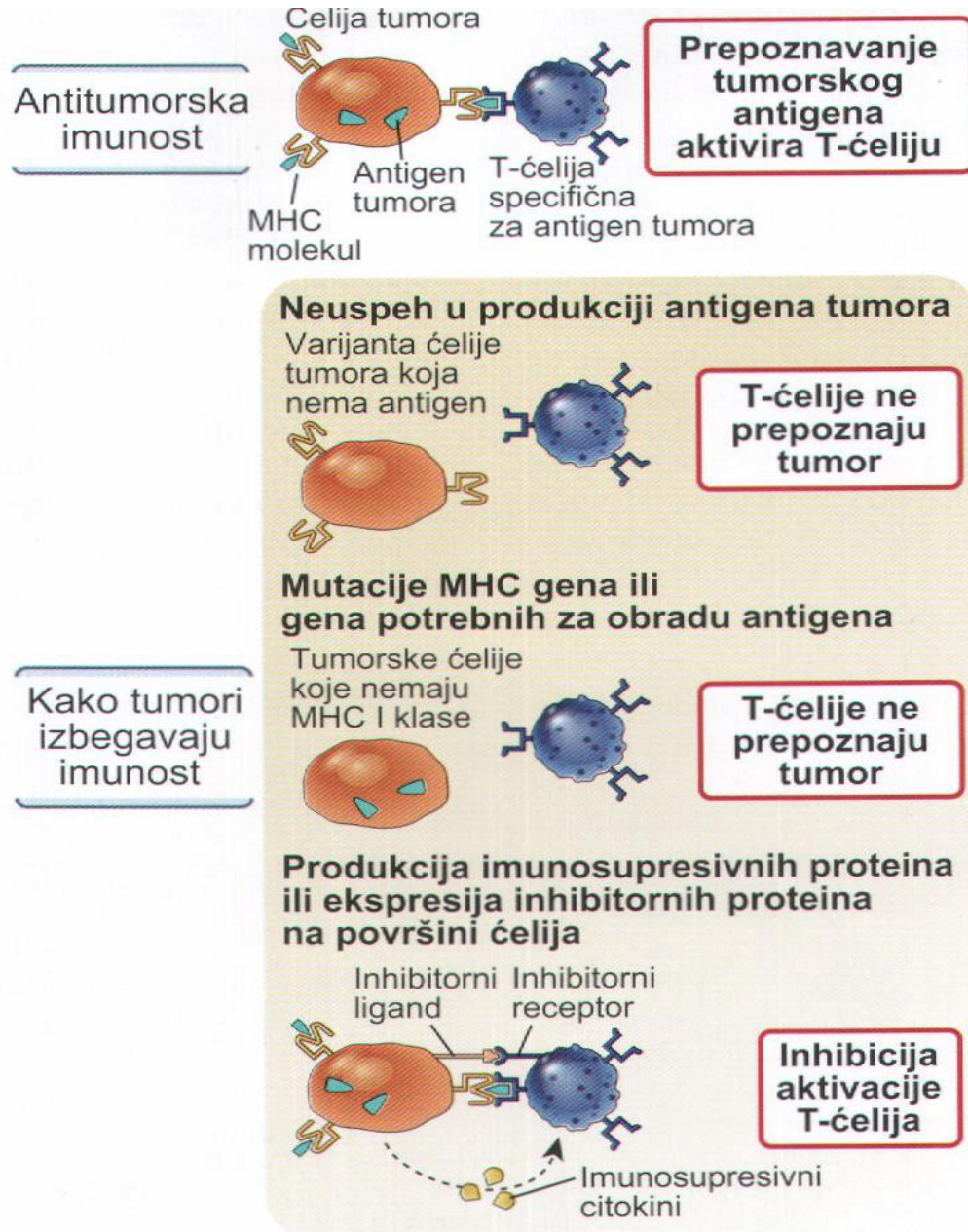
CTLs у имунском надзору







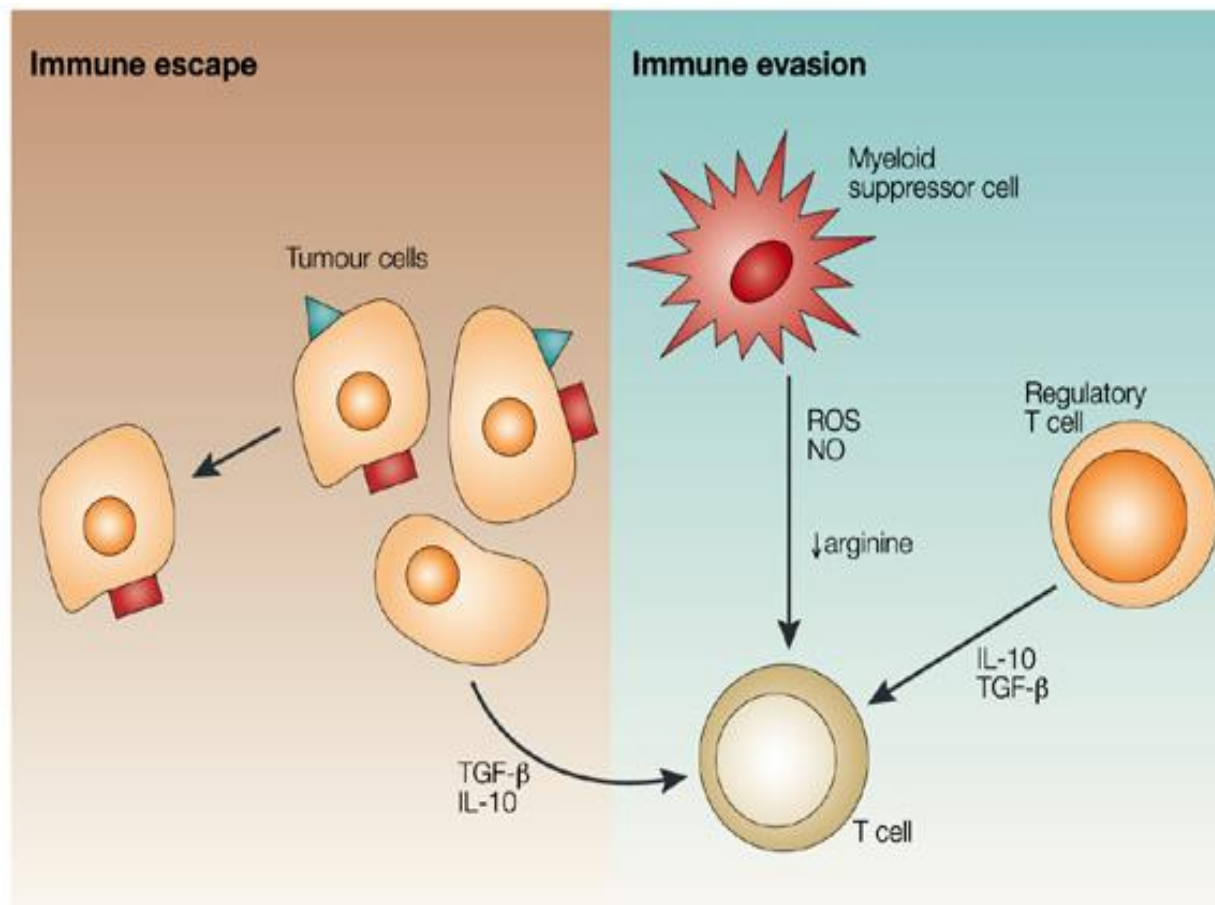
Како тумори избегавају имунски одговор?



- Туморски антигени индукују имунску толеранцију
- Регулаторни Т лимфоцити
- Тумор не исказује антигене
- Смањена експресија костимулатора и МНС молекула I и II класе
- Маскирање антигена
- Лучење цитокина који инхибирају имунски одговор

Како тумори избегавају имунски одговор?

имуносупресивни продукти- $\text{TGF-}\beta$



Како тумори избегавају имунски одговор?

Fas лиганд- Fas рецептор

