

Vakcine

Imunska supresija i tolerancija

Tumori i imunski odgovor

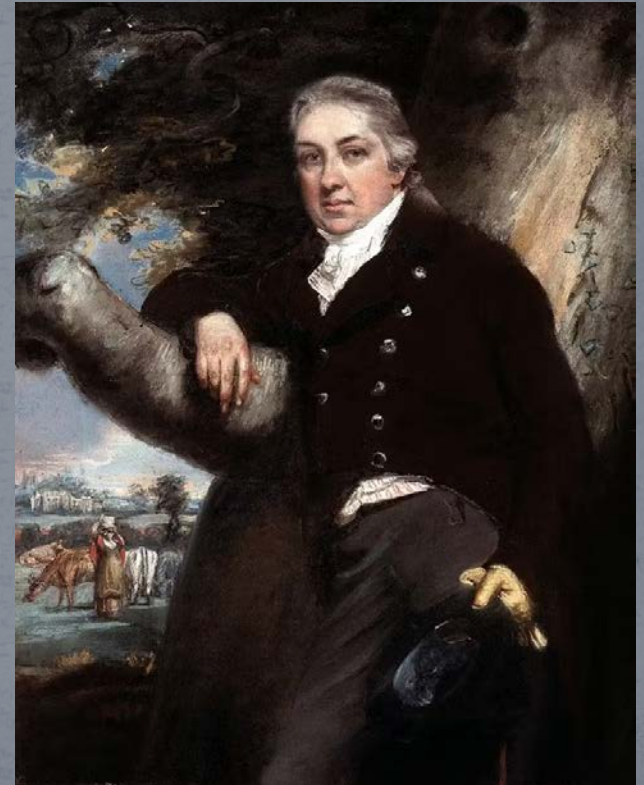
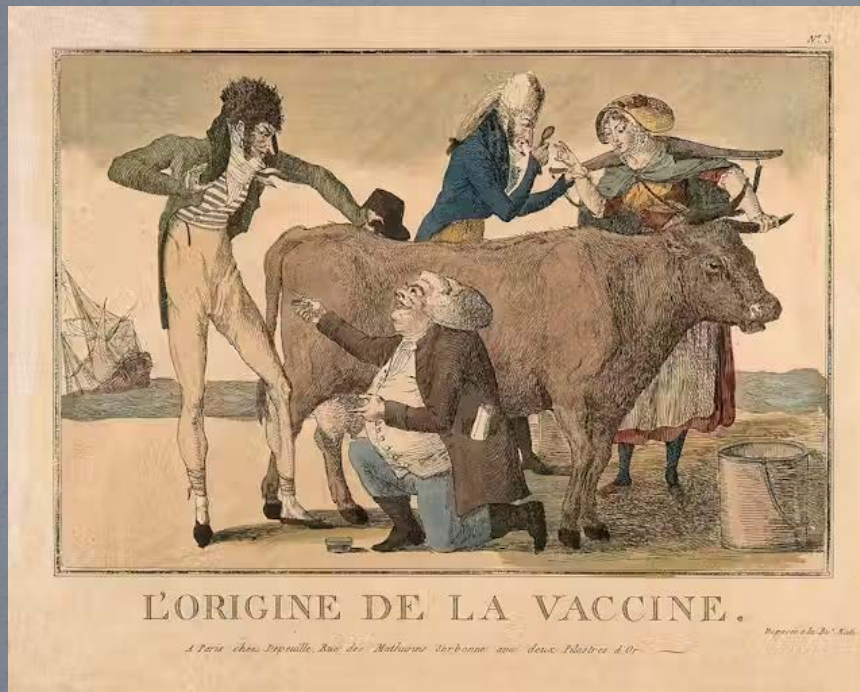
Prof. Dr Dejan Krnjaić

Aktivna veštačka imunost – vakcinacija

Vakcinacija je najefikasniji način prevencije i kontrole različitih infekcija životinja i ljudi koji se zasniva na unošenju antigena inaktivisanih ili oslabljenih sojeva patogena kao i njihovih antigenskih komponenti u organizam u cilju stvaranja specifičnog imuniteta protiv određenih bolesti.

Aktivna veštačka imunost – vakcinacija

- Edward Jenner 1796. godina – velike boginje i kravljje boginje
- Vaccine – na latinskom krava

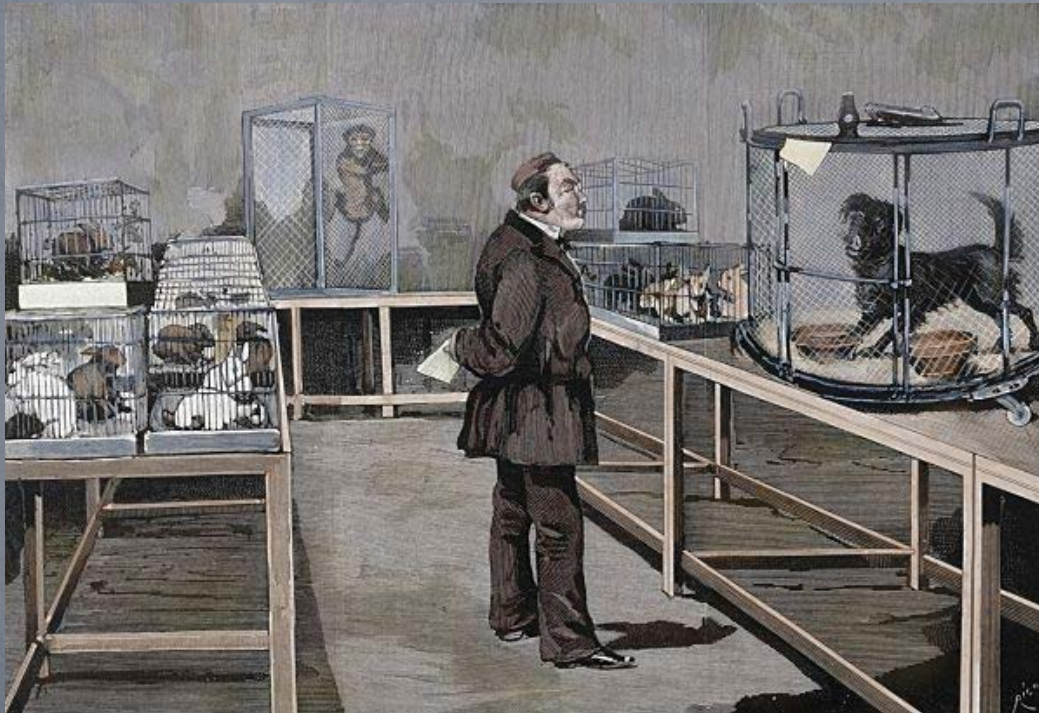


Vakcine - Louis Pasteur

1879. godine vakcina kolera živine

1881. godine vakcina antraks

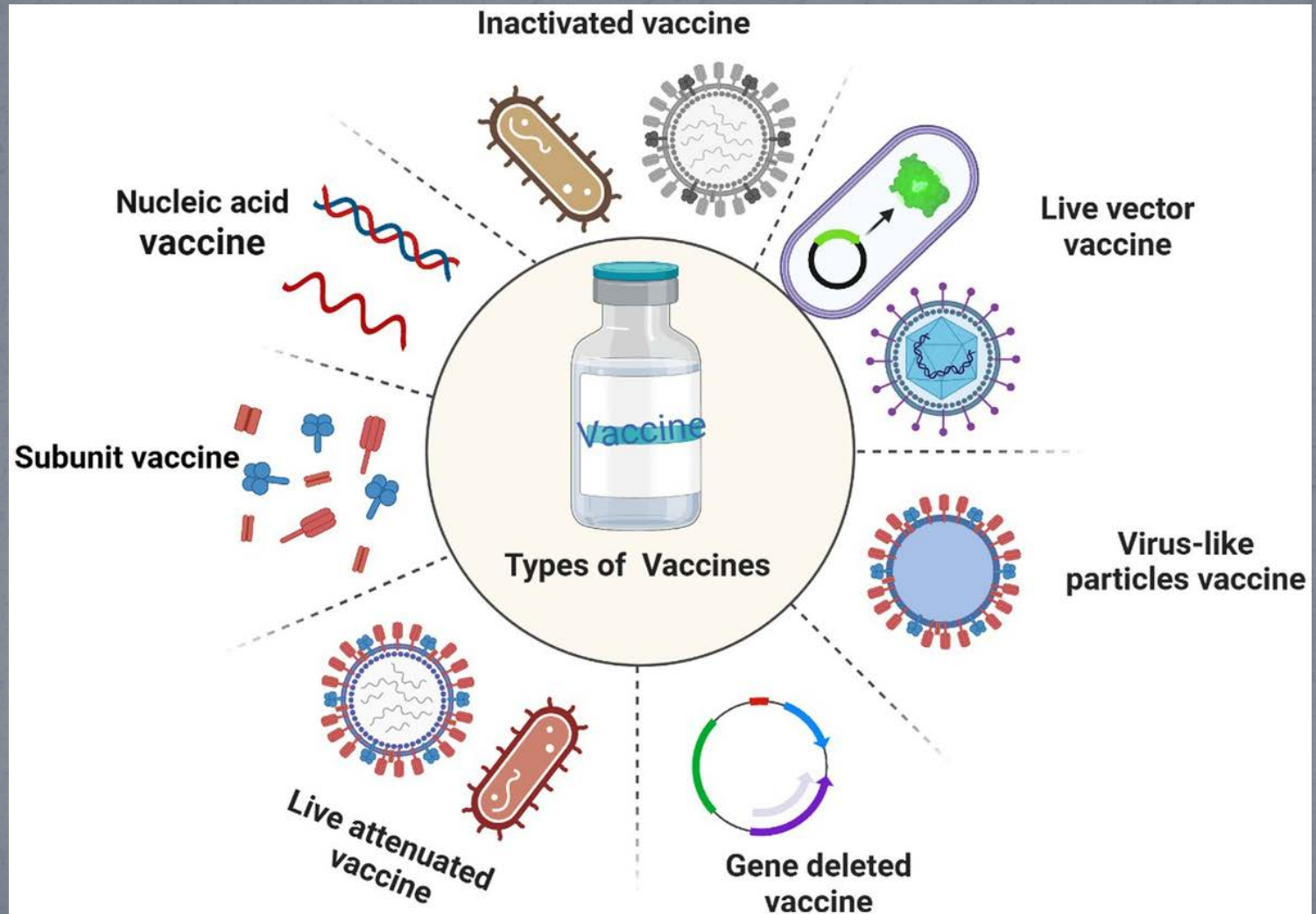
1885. godine vakcina besnilo – 25
pasaža kunići + sušenje na vazduhu



Vakcine u veterinarskoj medicini

- Inaktivisane –mrtve vakcine
- Žive atenuisane vakcine
- Subjedinčne vakcine pripremljene od pojedinih antigenskih komponenti patogena
- Modifikovane žive vakcine – gene deleted vaccines
- Rekombinantne vakcine – žive vektorske vakcine
- DNK i iRNK vakcine
- Vakcine poput virusnih čestica - VLP – Virus-Like Particles vakcine

Podela vakcine



Inaktivisane –mrtve vakcine

- Inaktivisane vakcine sadrže sojeve uzročnika kojima je uklonjena infektivnost primenom različitih fizičkih ili hemijskih faktora, pri čemu je očuvana imunogenost njihovih antigena značajnih za stimulaciju specifičnog imunskog odgovora organizma.
- U procesu inaktivacije koriste se različita hemijska sredstva kao npr. formaldehid, β – propiolakton, etil-etilenimin, acetiletilenimin i dr. ili pojedini fizički faktori.

Inaktivisane –mrtve vakcine

- Antigeni inaktivisanih vakcina su stabilniji na sobnoj temperaturi u odnosu na žive atenuisane vakcine.
- Jedna od najznačajnijih prednosti inaktivisanih vakcina je njihova bezbednost za imunizovane organizme jer vakcinalni antigeni ne mogu da povrate svoju virulenciju.
- Inaktivisane vaccine su slabije imunogene od živih atenuisanih vakcina.

Inaktivisane –mrtve vakcine

- Posle aplikacije inaktivisanih vakcina je najčešće potreban duži vremenski period za stvaranje imunske reakcije od 10 do 14 dana, a nekada i duže.
- Prilikom njihove primene preporučuje se revakcinacija.
- Inaktivisani antigeni uglavnom više stimulišu razvoj humoralnog imunskog odgovora organizma, a manje ćelijskog imuniteta.

Inaktivisane –mrtve vakcine

- Imunski odgovor - Humoralni imunitet - Dominantno Th2
- Produkcija neutralizujućih antitela (IgG / IgY, IgA)
- Slaba ili odsutna CD8⁺ T ćelijska aktivacija
- Objašnjenje – Agens se ne replikuje i ne ulazi u citoplazmu → nema prezentacije antigena preko MHC I puta
- Potrebni adjuvansi i booster doze

Žive atenuisane vakcine

- Vakcine pripremljene od živih atenuisanih sojeva patogena se karakterišu replikacijom vakcinalnog soja u organizmu vakcinisanih jedinki, što podstiče razvoj imunskog odgovora koji je veoma sličan onom kod prirodne infekcije organizma istim uzročnikom.
- Atenuisane vakcine se pripremaju od živih sojeva bakterija i virusa kojima je primenom određenih postupaka oslabljena virulencija tako da posle imunizacije životinja ovom vrstom vakcina ne dolazi do pojave oboljenja, već do stvaranja specifičnog imuniteta.

Žive atenuisane vakcine

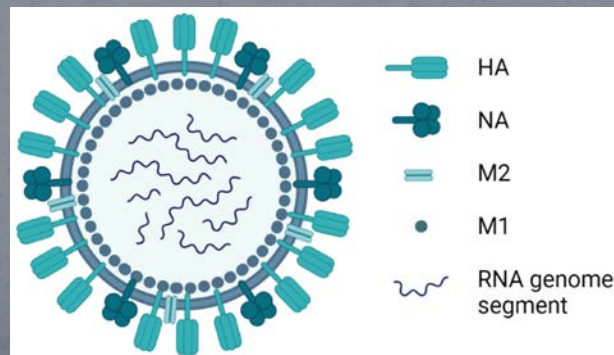
- Primenom živih atenuisanih vakcina se za kraće vreme od momenta aplikacije postiže zadovoljavajući nivo specifične zaštite organizma od virusnih infekcija nego kod inaktivisanih vakcina zahvaljujući razvoju specifičnog humoralnog i ćelijskog imunskog odgovora.
- Vakcinalni sojevi nekih mikroorganizama mogu da pasažama kroz prijemčive organizme povrate svoju virulenciju i izazovu pojavu oboljenja.

Žive atenuisane vakcine

- Imunski odgovor - Jak celularni + humoralni imunitet
- Dominantno Th1 uz doprinos Th17
- Aktivacija CD8⁺ citotoksičnih T ćelija
- Dugotrajna imunološka memorija
- Objašnjenje - Oponašaju prirodnu infekciju → aktiviraju i MHC I i MHC II puteve
- **Zlatni standard za intracelularne patogene**

Subjedinичne vakcine

- Pripremljene od pojedinih antigenskih komponenti patogena - prečišćene komponente patogena neophodne za postizanje specifičnog imuniteta kod vakcinisanih jedinki. Potpuno neškodljive kod vakcinacije.
- Slabija imunogenost pojedinih vrsta subjediničnih vakcina je često posledica izmenjene konformacije imunogenih proteina vakcinalnih antigena tokom procesa njihovog pripremanja i slabljenjem njihovih bioloških svojstava ključnih za podsticanje specifičnog imunskog odgovora



Subjedinčne vakcine

- Imunski odgovor - Humoralni imunitet Th2-dominantan
- Antitela - zavisno od antigena
- Slaba CD8⁺ aktivacija
- Objašnjenje: Sadrže samo delove patogena → slaba prirodna imunogenost
- Zavise od adjuvanasa za jači odgovor

Modifikovane žive vakcine

- gene deleted vaccines

- Posle identifikacije faktora virulencije određenog patogena, uklanjaju se geni koji kodiraju njihovu sintezu korišćenjem rekombinantne tehnologije i dobijaju se živi modifikovani avirulentni sojevi uzročnika.
- Osnovni cilj uklanjanja gena virulencije predstavlja eliminacija patogenosti bez uticaja na imunogenost modifikovanog mikroorganizma.



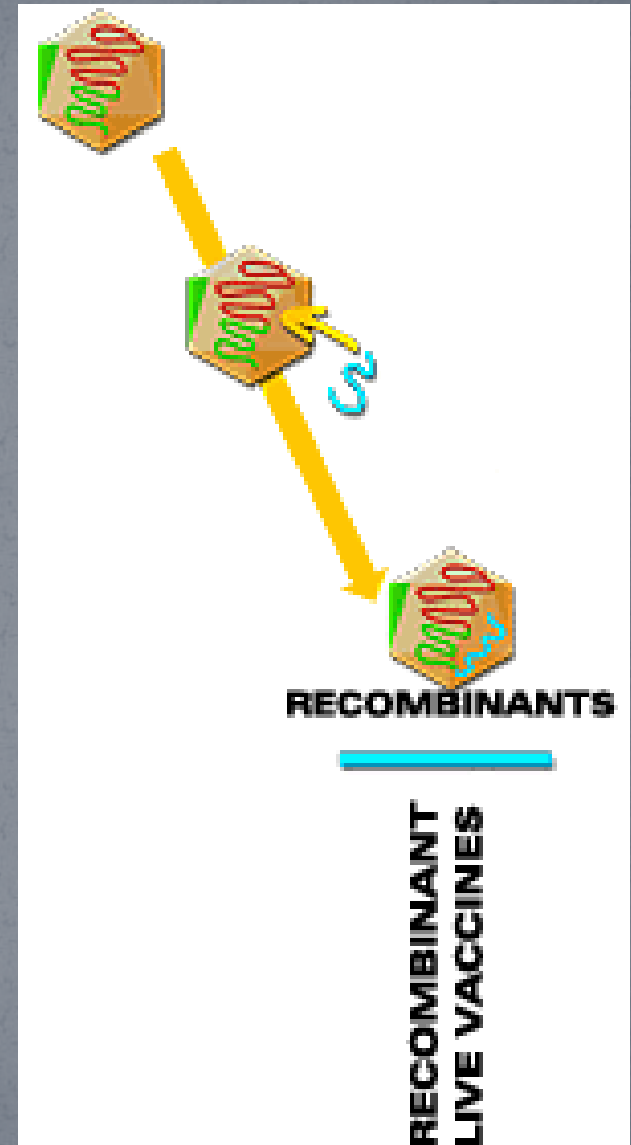
Modifikovane žive vakcine

- Imunski odgovor: Celularni + humoralni
- Pretežno Th1
- CD8⁺ T ćelije aktivisane
- Manja indukcija imunskog odgovora u odnosu na klasične žive vakcine
- Objašnjenje: Patogen se replicira ograničeno → dobar balans efikasnosti i bezbednosti
- Može se primeniti – DIVA postupak – razlikovanja infektivnog od vakcinalnog imunskog odgovora kod životinja (differentiating infected from vaccinated animals)

Rekombinantne vakcine

- vektorske vakcine

- Geni koji kodiraju sintezu svakog proteina se mogu klonirati i eksprimirati u organizmu vakcinisane jedinke putem vektora poput bakterija, virusa, ćelija kvasaca ili drugih eukariotskih ćelija.
- Rekombinantne vakcine se pripremaju insercijom jednog ili više gena koji kodiraju sintezu imunski značajnih antigena određenog patogena u genom vektora.



Rekombinantne vakcine

- U navedene svrhe se kao vektori najčešće koriste poxvirusi kao što su vaccinia virus kao i poxvirus kanarinaca – Canarypox virus (CNPV) – rekombinantna vektorska vakcina protiv atipične kuge živine sa poxvirusom živine kao vektorom, dok se CNPV koristi kao vektor u vakcinama protiv leukemije mačaka, besnila divljih životinja itd.

Rekombinantne vakcine

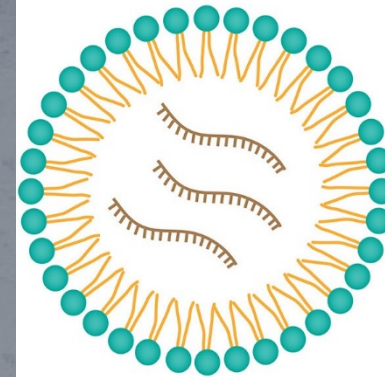
- U navedene svrhe se kao vektori najčešće koriste poxvirusi kao što su vaccinia virus kao i poxvirus kanarinaca – Canarypox virus (CNPV) – rekombinantna vektorska vakcina protiv atipične kuge živine sa poxvirusom živine kao vektorom, dok se CNPV koristi kao vektor u vakcinama protiv leukemije mačaka, besnila divljih životinja itd.

Rekombinantne vakcine

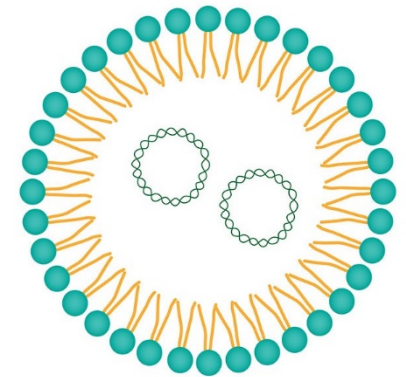
- Rekombinantne vektorske
- Th1-dominantan
- CD8⁺ T ćelije aktivirane
- Dobra memorija
- Odgovor zavisi od vektora (virus/bakterija)

DNK i iRNK vakcine

- DNK vakcine i vakcine zasnovane na informacionoj RNK (iRNK) se zasnivaju na upotrebi genetskog materijala koji kodira sintezu određenih antigena patogena i koji zatim indukuju imunski odgovor organizma.



mRNA vaccine



DNA vaccine

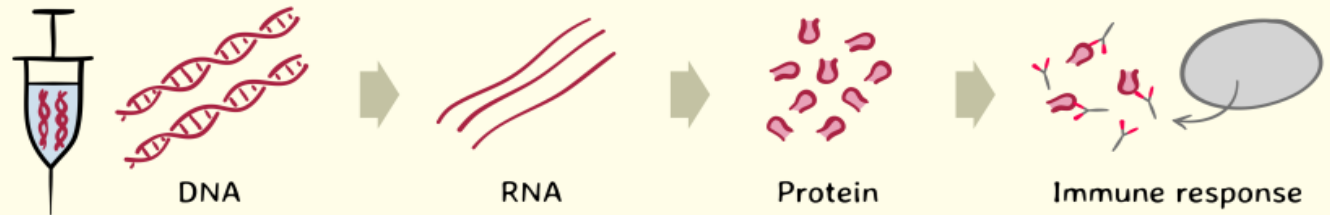
DNK i iRNK vakcine

The central dogma of biology



The central dogma applied to vaccines

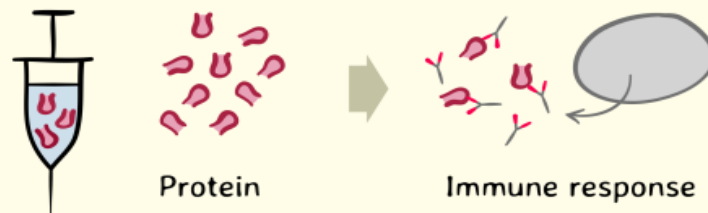
DNA vaccines:



RNA vaccines:



Protein vaccines:

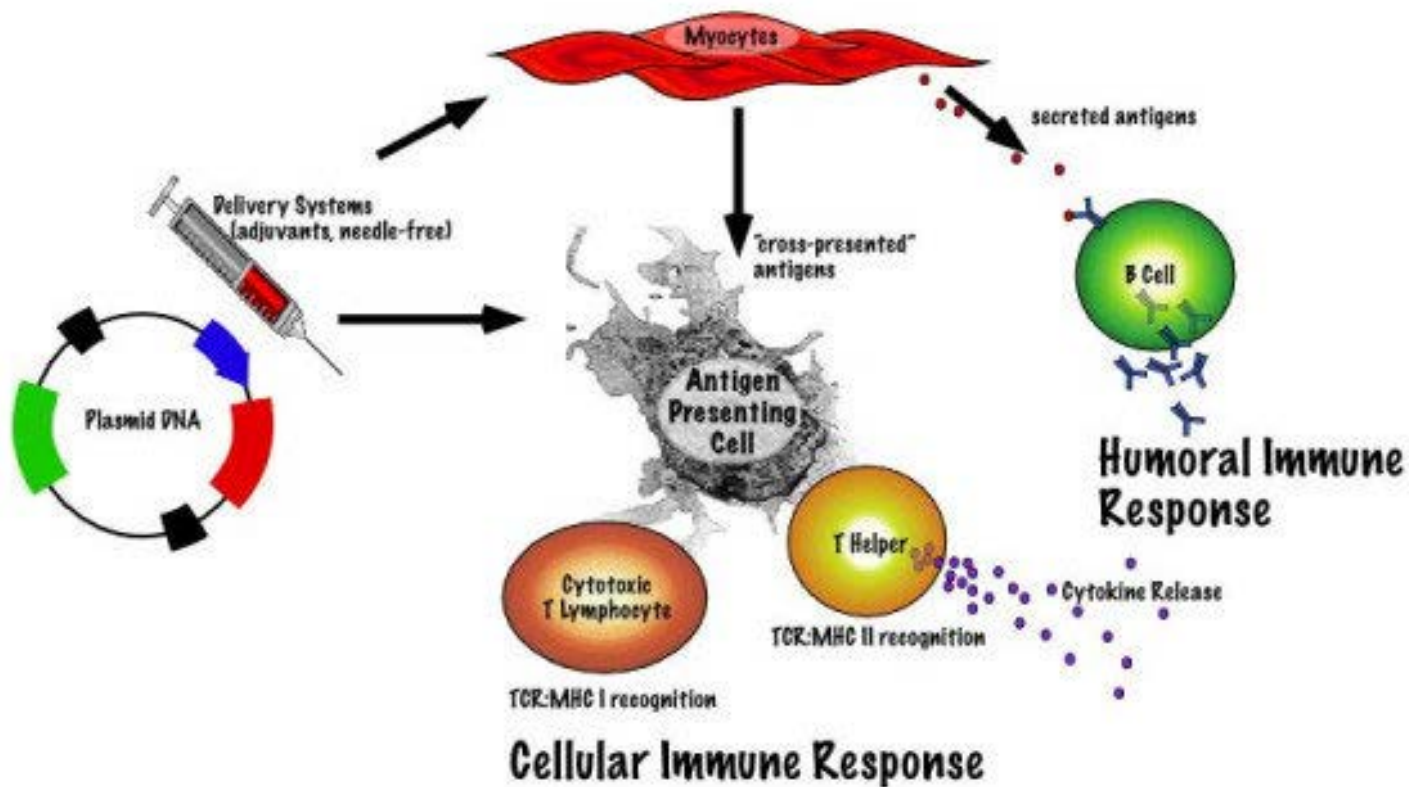


DNK vakcine

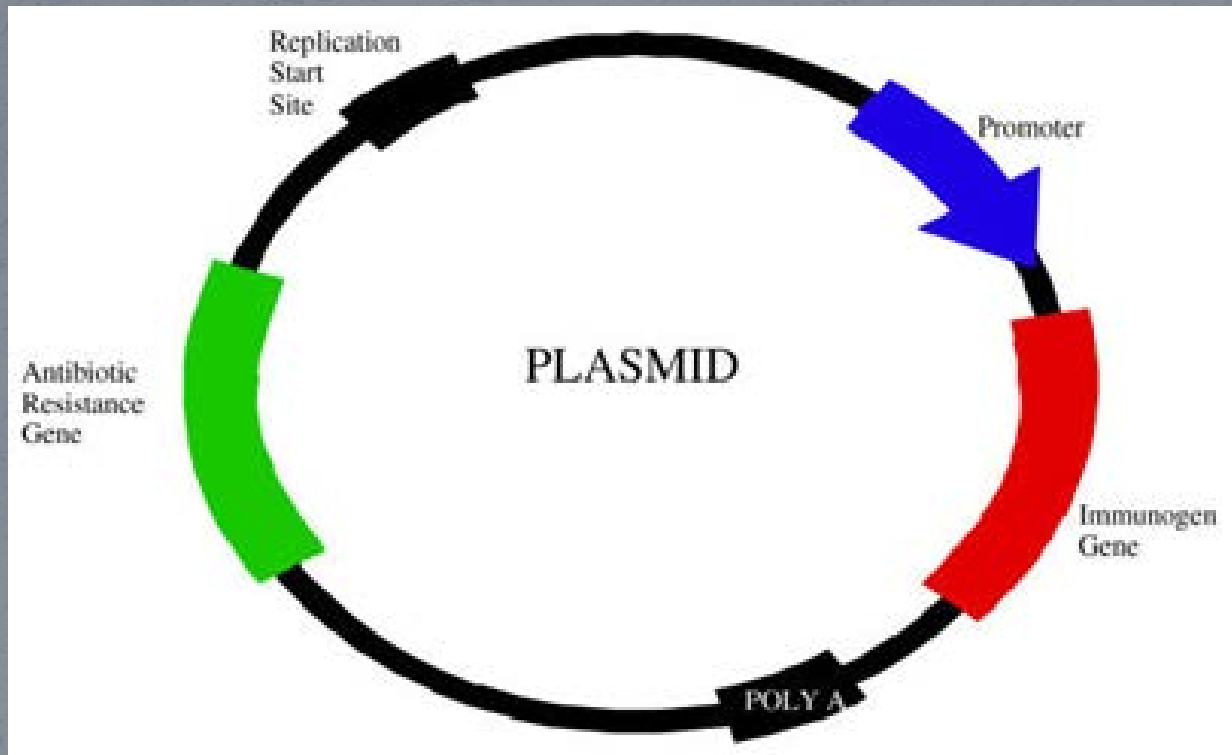
- Vakcina sadrži DNK - najčešće u obliku plazmida koja nosi gen za antigen npr. virusni protein.
- DNK ulazi u ćeliju, a zatim mora da uđe u jedro.
- U jedru se DNK prepisuje u RNK, a zatim RNK izlazi u citoplazmu gde se prevodi u protein – antigen.
- Antigen se prikazuje imunom sistemu → stvaraju se antitela i T-ćelijski odgovor.

DNK vaccine

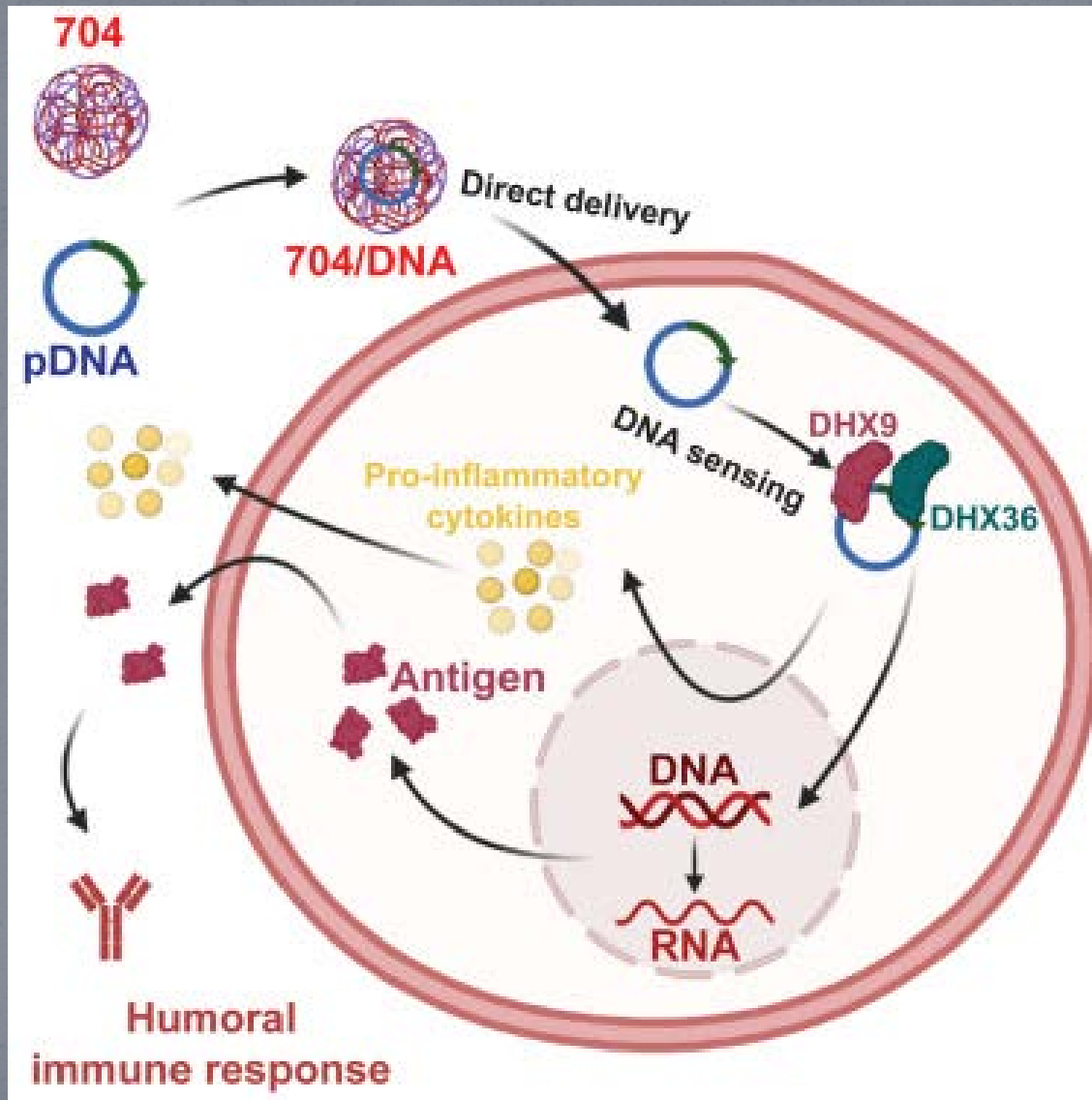
Mechanisms of Action of DNA Vaccines



DNK vaccine



DNK vaccine

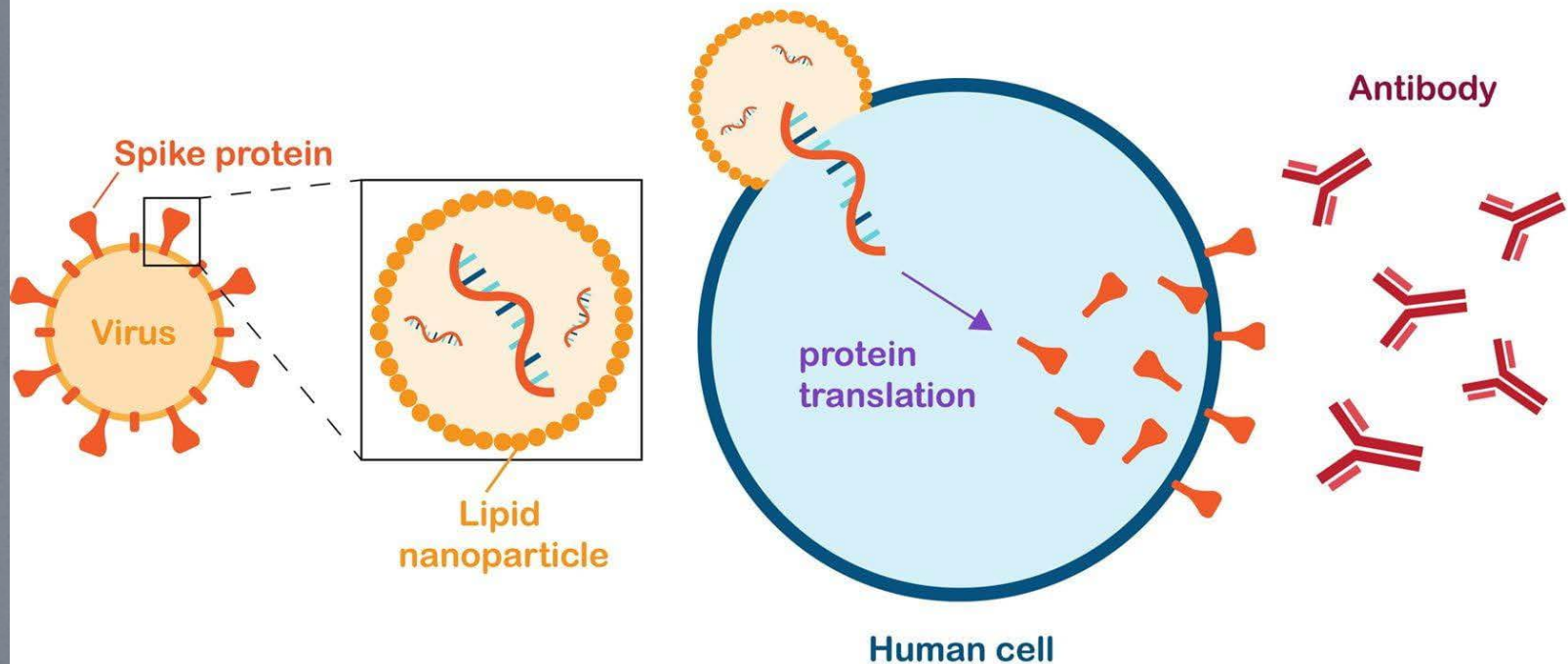


iRNK vakcine

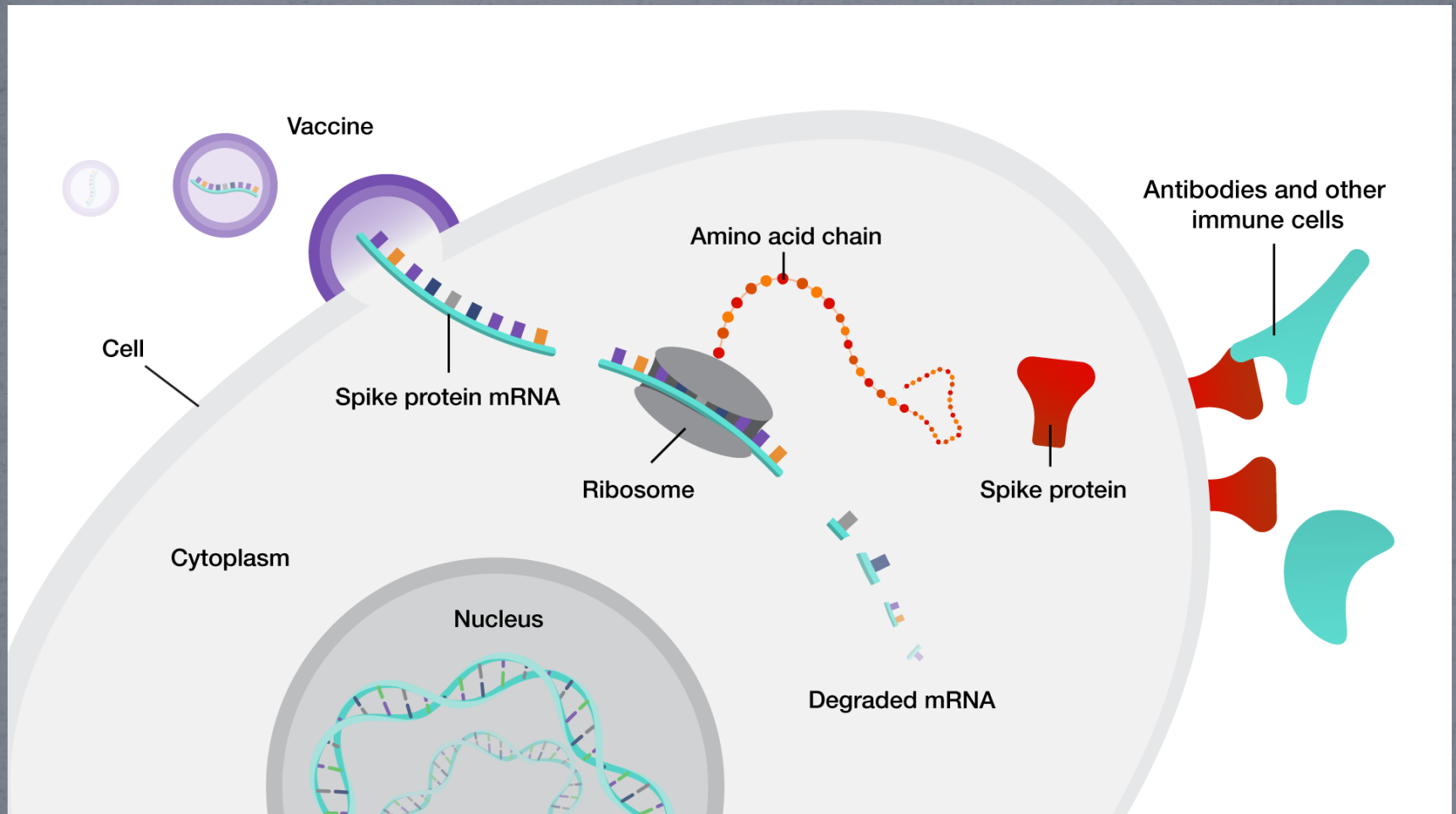
- Vakcina sadrži informacionu RNK – iRNK zapakovanu u lipidne nanočestice.
- iRNK ulazi direktno u citoplazmu, a ribozomi odmah prevode iRNK u antigen.
- Antigen aktivira imuni sistem → antitela + ćelijski imunitet.
- iRNK se brzo razgrađuje.

iRNK vaccine

Mechanism of mRNA Vaccine



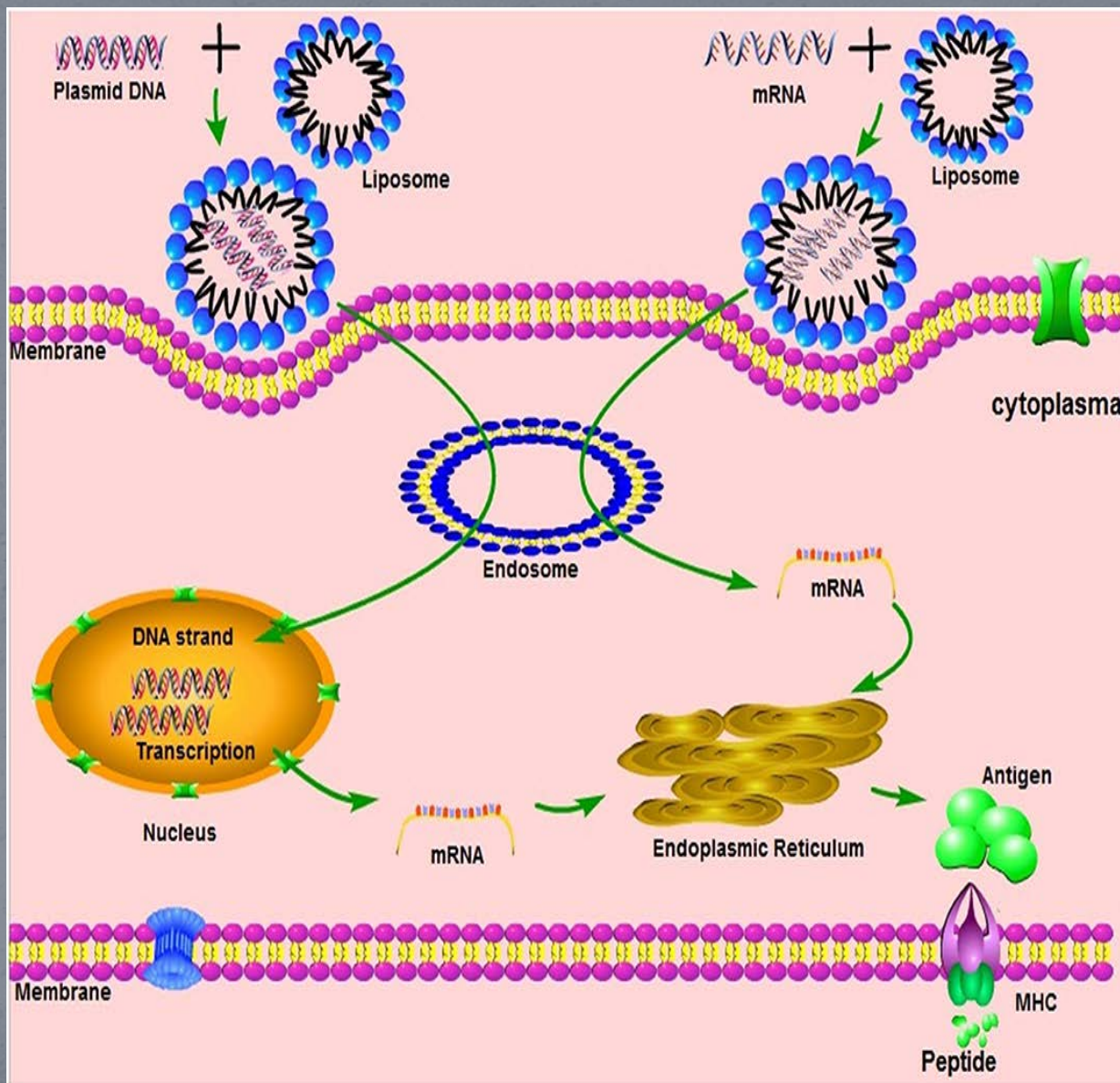
iRNAK vaccine



DNK i iRNK vakcine

- Imunski odgovor: jak Th1 odgovor
- Snažna CD8⁺ T ćelijska aktivacija
- Istovremeno jak i humoralni odgovor
- Dobra imunološka memorija
- Objašnjenje: Antigen se proizvodi endogeno u ćeliji domaćina → efikasna MHC I prezentacija
- Posebno pogodne za virusne i intracelularne patogene

DNK i iRNK vakcine

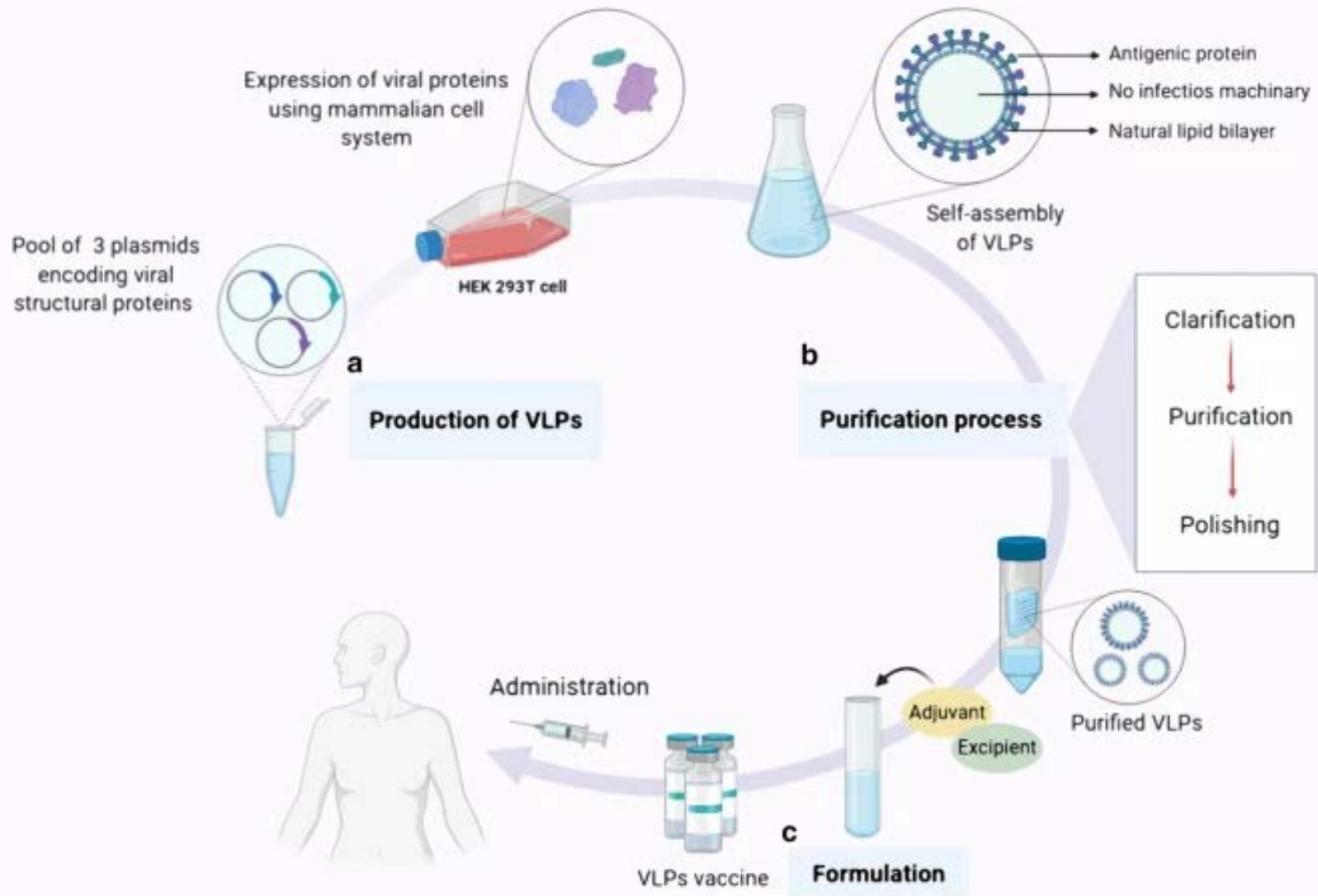


Vakcine poput virusnih čestica

- VLP – Virus-like particles vakcine

- Vakcine koje koriste čestice koje izgledaju kao pravi virus, ali nisu infektivne jer ne sadrže genetski materijal ni DNK ni RNK.
- Imunski odgovor: jak Th2 odgovor
- Th1 odgovor i CD8⁺ T ćelijska aktivacija umerena.
- Prirodni raspored epitopa → jak humoralni imunitet
- Dobra imunska memorija
- Nema genetskog materijala → maksimalna bezbednost
- vakcine „prazne ljuštire virusa“

Vaccine poput virusnih čestica



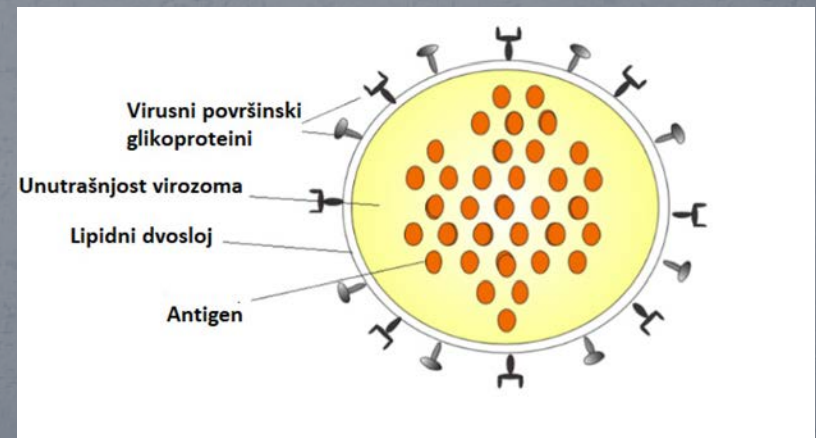
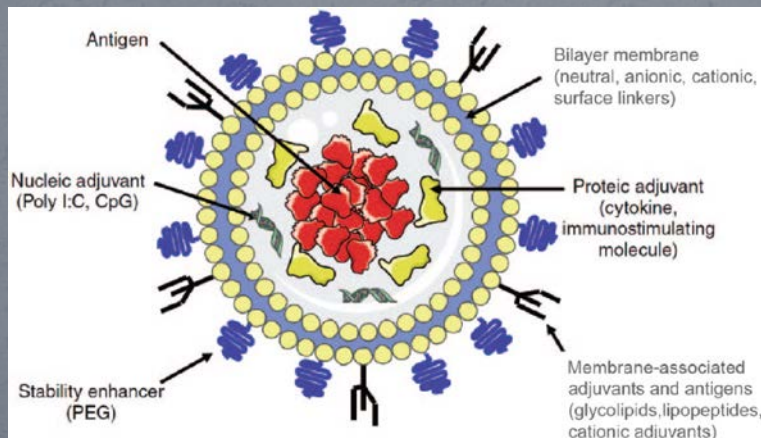
Vrsta vakcine	Th1	Th2	CD8 ⁺ T ćelije	Antitela	Memorija
Inaktivisana	✗	✓	✗	✓	Ograničena
Živa atenuisana	✓	✓	✓	✓	Dugotrajna
Subjedinična	✗	✓	✗	✓	Slabija
Modifikovana živa	✓	✓	✓	✓	Dugotrajna
Rekombinantna (vektorska)	✓	±	✓	✓	Dobra
DNK / iRNK	✓/✓	±	✓/✓	✓	Dobra
Poput virusnih čestica	±	✓	±	✓	Dugotrajna

Adjuvansi

- U cilju povećanja imunogenosti, inaktivisanim vakcinama se dodaju adjuvansi koji produžavaju proces resorpcije antigena sa mesta aplikacije, a time i antigensku stimulaciju organizma i intenzivniji imunski odgovor.
- Adjuvansi su supstance koje imaju sposobnost da pojačaju ili moduliraju imunogenost vakcinalnih antigena - dve glavne klase - **nosači i imunostimulatori**.
- U finalnoj fazi pripremanja vakcina se vakcinalni antigeni adsorbuju na adjuvanse ili se mešaju sa njima.
- Adjuvansi pojačavaju imunski odgovor organizma posle aplikacije vakcina koje sadrže slabo imunogene antigene ili niske koncentracije antigenskih komponenti.

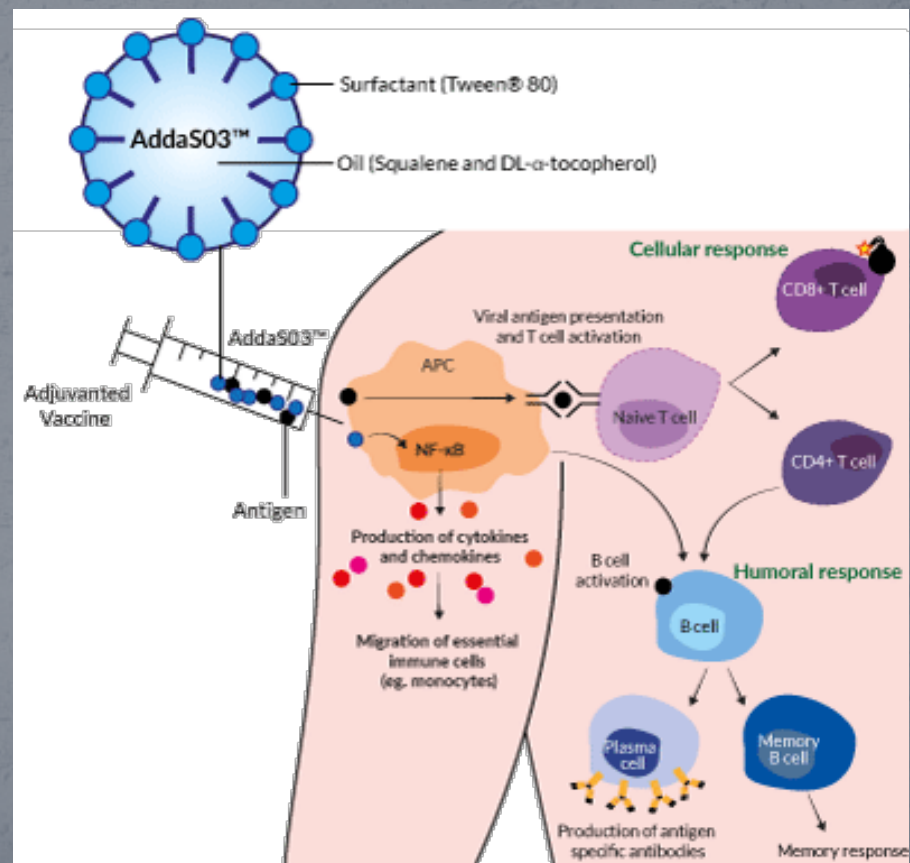
Adjuvansi

- Adjuvansi mogu biti derivati bakterija, citokini, razne emulzije, mineralne soli, saponini i imunostimulirajući kompleksi kao i razne biodegradibilne materije.
- Primeri adjuvanasa nosača su mineralne soli (soli aluminijuma), emulzije (nekompletni Freund-ov adjuvans, MF59, AS03), lipozomi (AS01) i virozomi.

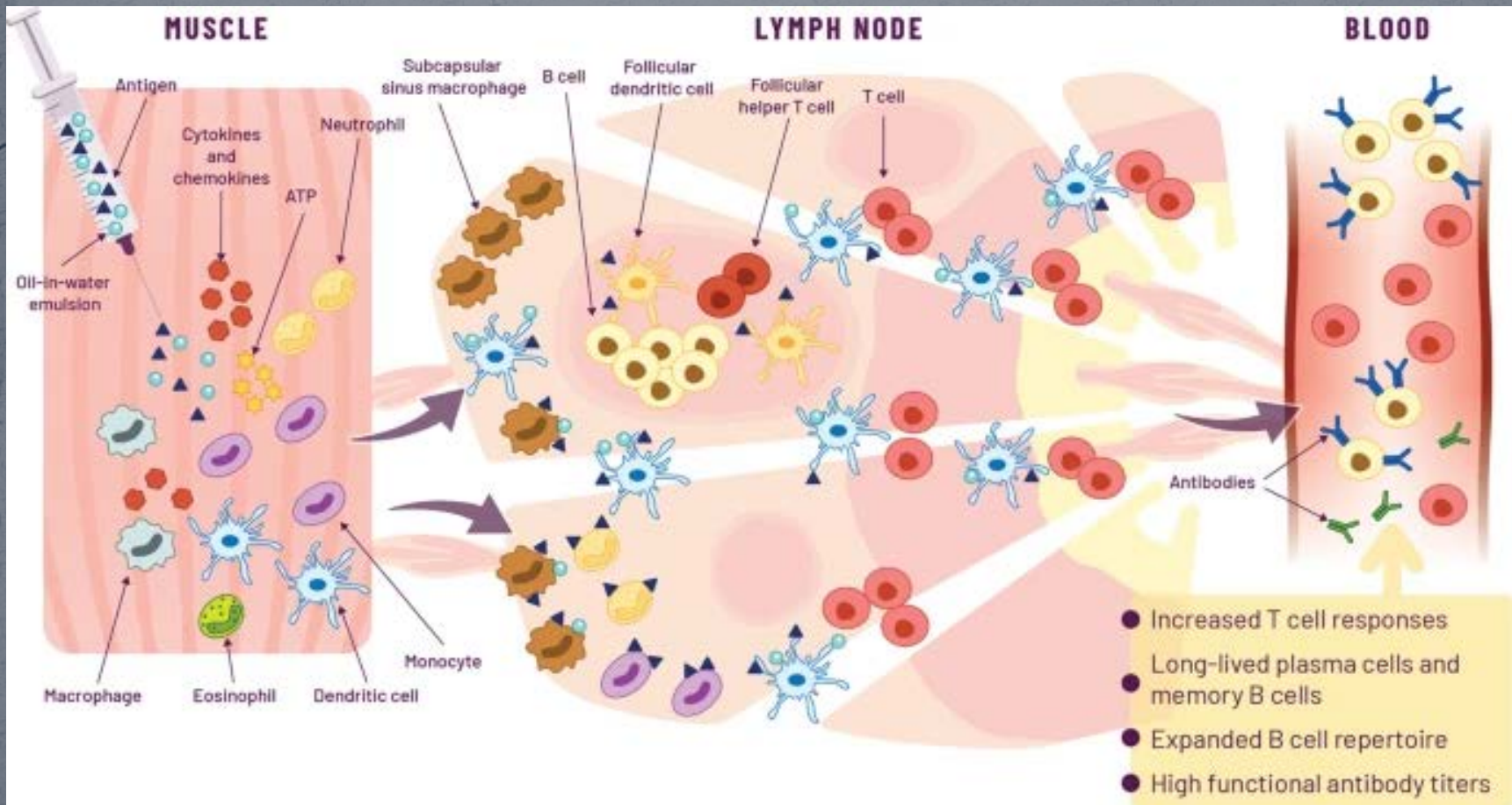
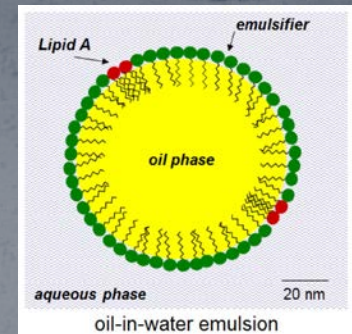


Adjuvansi

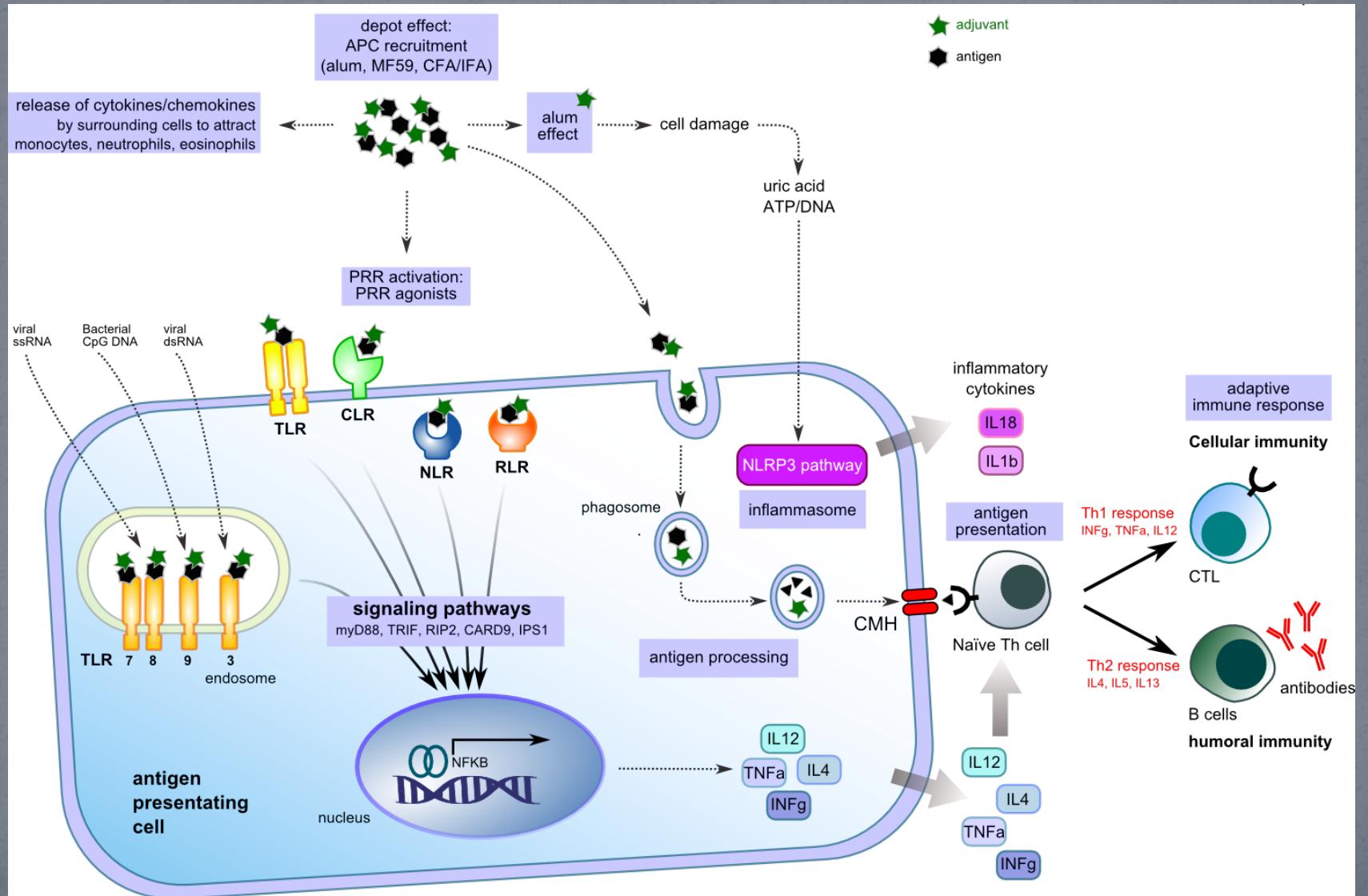
- Primer – Adda503 adjuvans ulje – skvalen i α – tokoferol + surfaktant Tween 80



Adjuvansi – ulje u vodi emulzija



Adjuvansi



Imunska supresija i imunska tolerancija

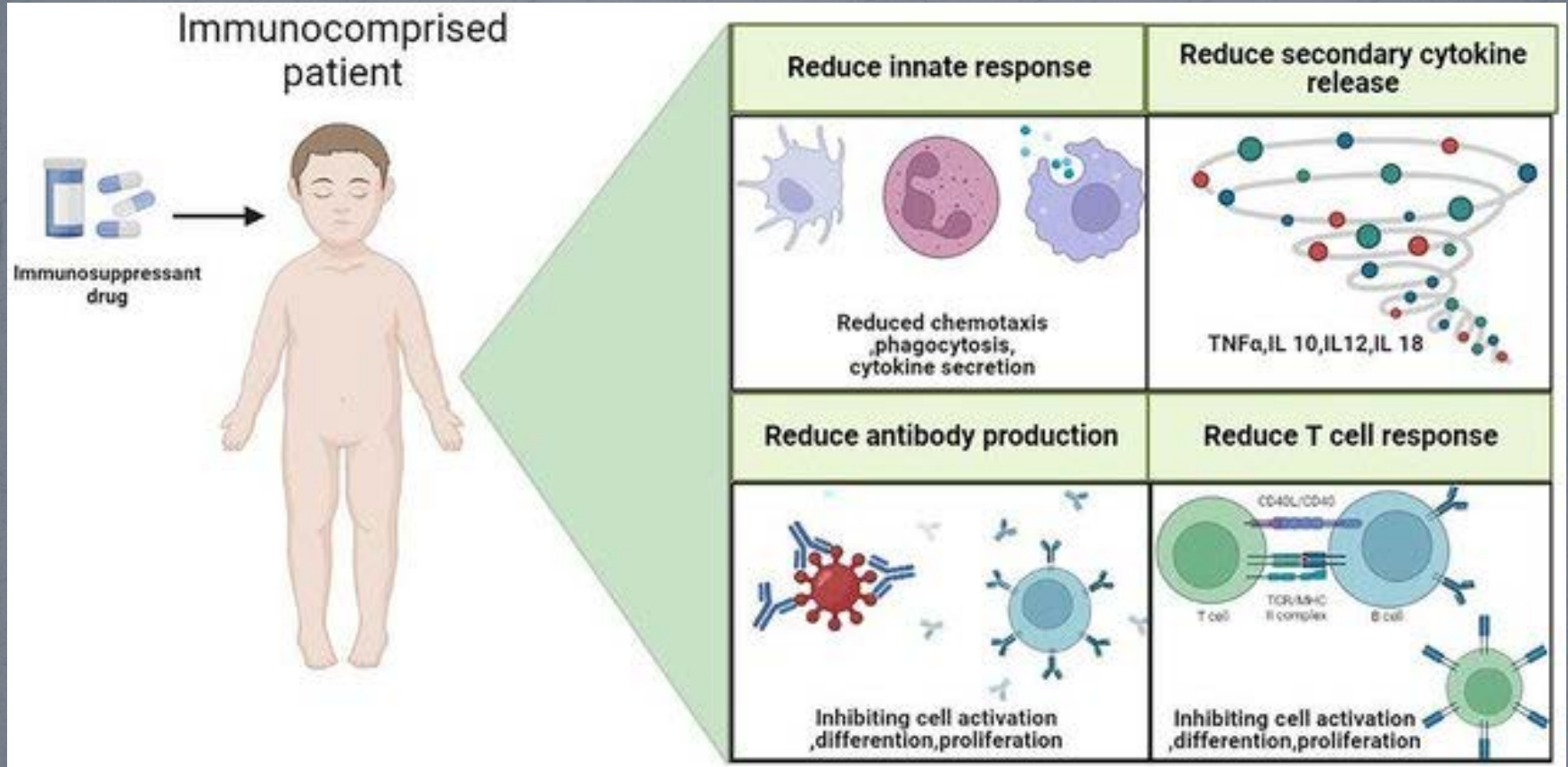
Izostanak imunske reakcije na određeni antigenski stimulus.

- **Imunska supresija** – opšte smanjenje imunske reakcije organizma
- **Imunska tolerancija** – areaktivnost prema određenom antigenu koja je indukovana prethodnom ekspozicijom prema istom antigenu

Imunska supresija

Imunološka supresija može biti vezana za slabljenje kako humoralnog, tako i ćelijskog imunskog odgovora, a rezultat je delovanja čitavog niza faktora i koji dovode do slabljenja imunološke reaktivnosti organizma.

Imunska supresija



Imunska supresija



BACKGROUND

- * **WEAKENED IMMUNE SYSTEM** that is **UNABLE** to **FIGHT PATHOGENS**
 - ~ LACKS SUFFICIENT WHITE BLOOD CELLS or ANTIBODIES



SYMPTOMS

- * **FREQUENT INFECTIONS** with **SEVERE SYMPTOMS**
 - ~ HIGH FEVERS
 - ~ CHILLS
 - ~ WEAKNESS
- * **JOINT SWELLING**
- * **SKIN RASHES**



CAUSES

- * **AUTOIMMUNE DISEASE**
 - ~ LUPUS
 - ~ RHEUMATOID ARTHRITIS
 - ~ TYPE 1 DIABETES
- * **INFECTIONS**
 - ~ HIV → AIDS
 - ~ PNEUMONIA
- * **LYMPHOMA**
- * **LEUKEMIA**
- * **SICKLE CELL DISEASE**
- * **IMMUNE CELL DEFICIENCY**
- * **MEDICATIONS**
 - ~ IMMUNOSUPPRESSANTS
 - ~ CHEMOTHERAPY



Imunska supresija

Specifična - pojava kada antitela blokiraju receptore na B i T ćelijama i sprečavaju stvaranje imunoglobulina – antitela određenih izotipova, alotipova i idiotipova. Zahvaćene su i T ćelije - njihovo diferentovanje.

Nespecifična - posledica dejstva fizičko-hemijskih agenasa:

- limfolitičkih - alkalizirajući agensi - HNO_2 , steroidi, X i γ zraci
- analoga metabolita (analoga purina, pirimidina), antibiotika – inhibicija sinteze proteina, sinteze RNK (aktinomicin D) ili DNK (mitomicin C)

Imunska supresija

- Sprečavanje proliferacije i izražena toksičnost za ćelije koje se brzo dele (ćelija tumora, kostne srži, crevnog epitela kao i proliferišućih limfocita stimulisanih Ag
- **Kortikosteroidi** (faktori stresa, dugotrajna terapija) – izrazita destrukcija malih limfocita

Imunska tolerancija

- **IMUNSKA TOLERANCIJA** – areaktivnost prema određenom antigenom stimulusu
- Specifična inhibicija humoralne ili ćelijske imunske reakcije prema određenom Ag (posle prethodnog kontakta sa tim Ag) – **TOLEROGENI**
- TOLEROGENI – proteini, polisaharidi, haptenske grupe

Podela imunske tolerancije

- Fetalnu i neonatalnu toleranciju

Prirodna imunska tolerancija – sazrevanje ćelija imenskog sistema – T i B limfociti prepoznavanje sopstvenih antigena – traje ceo život

- Burnet hipoteza 1949 godine

- Postnatalno indukovana toleranciju

Prema antigenu prema kome bi T i B limfociti odgovorili u normalnim uslovima

- Nije doživotna

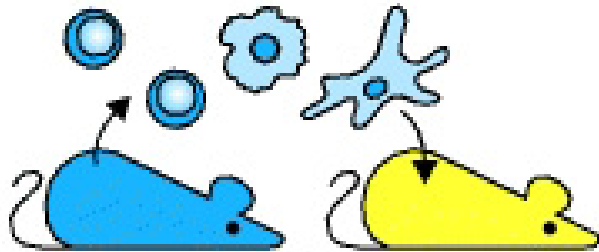
Fetalna i neonatalna imunska toleranciju



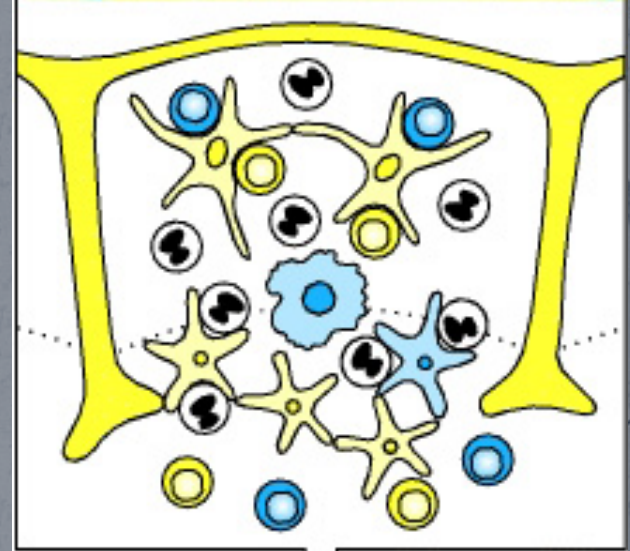
- Owen 1945 godine
- Telad - dvojajčani blizanci prihvataju transplantaciju kože bez odbacivanja kalema

Fetalna i neonatalna imunska tolerancija

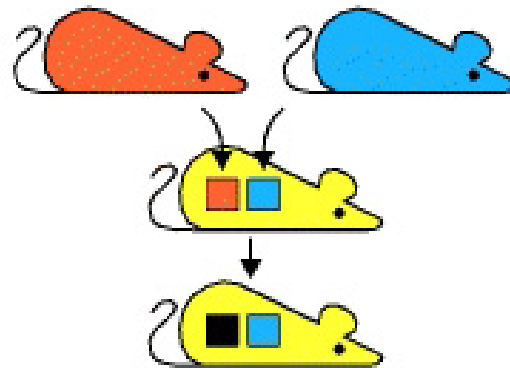
Neonatalno se mišu inokuliše
koštana srž drugog miša



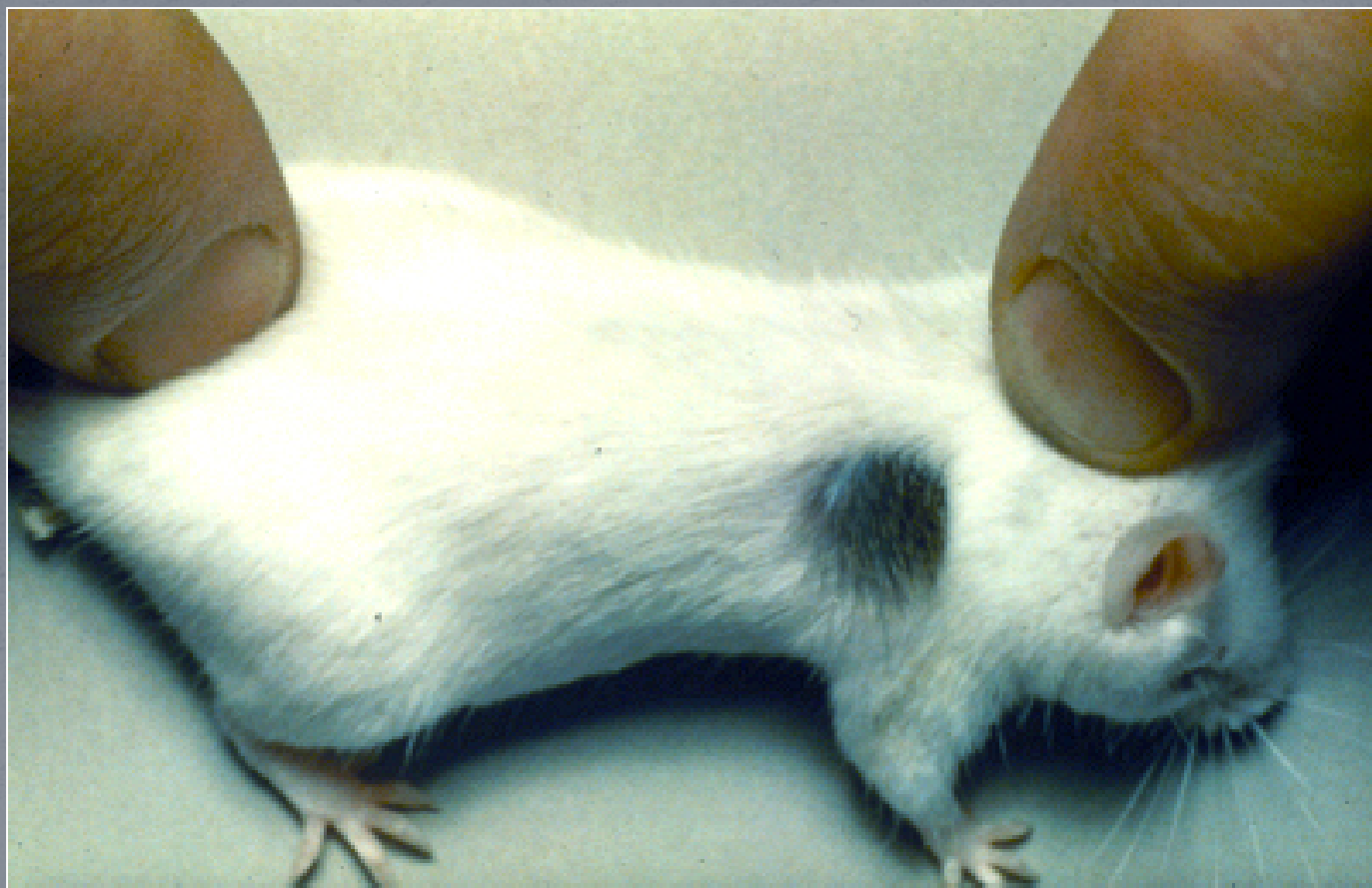
Delecija klona T limfocita i donora i
recipienta - negativna selekcija



Himera - miš recipient ne odbacuje kalem
nakon transplantacije kože miša donora

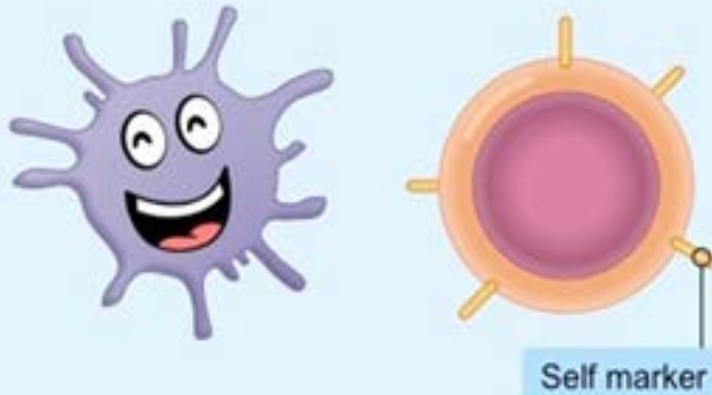


- Medawar
1953 godine
- Stečena imunska
tolerancija



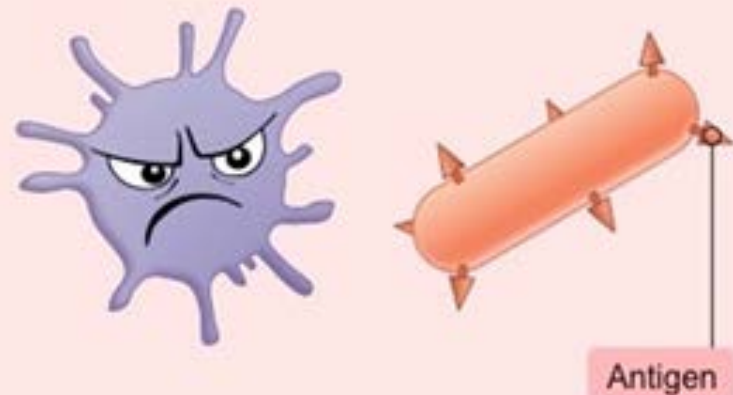
Mehanizam imunske tolerancije

IDENTIFYING SELF



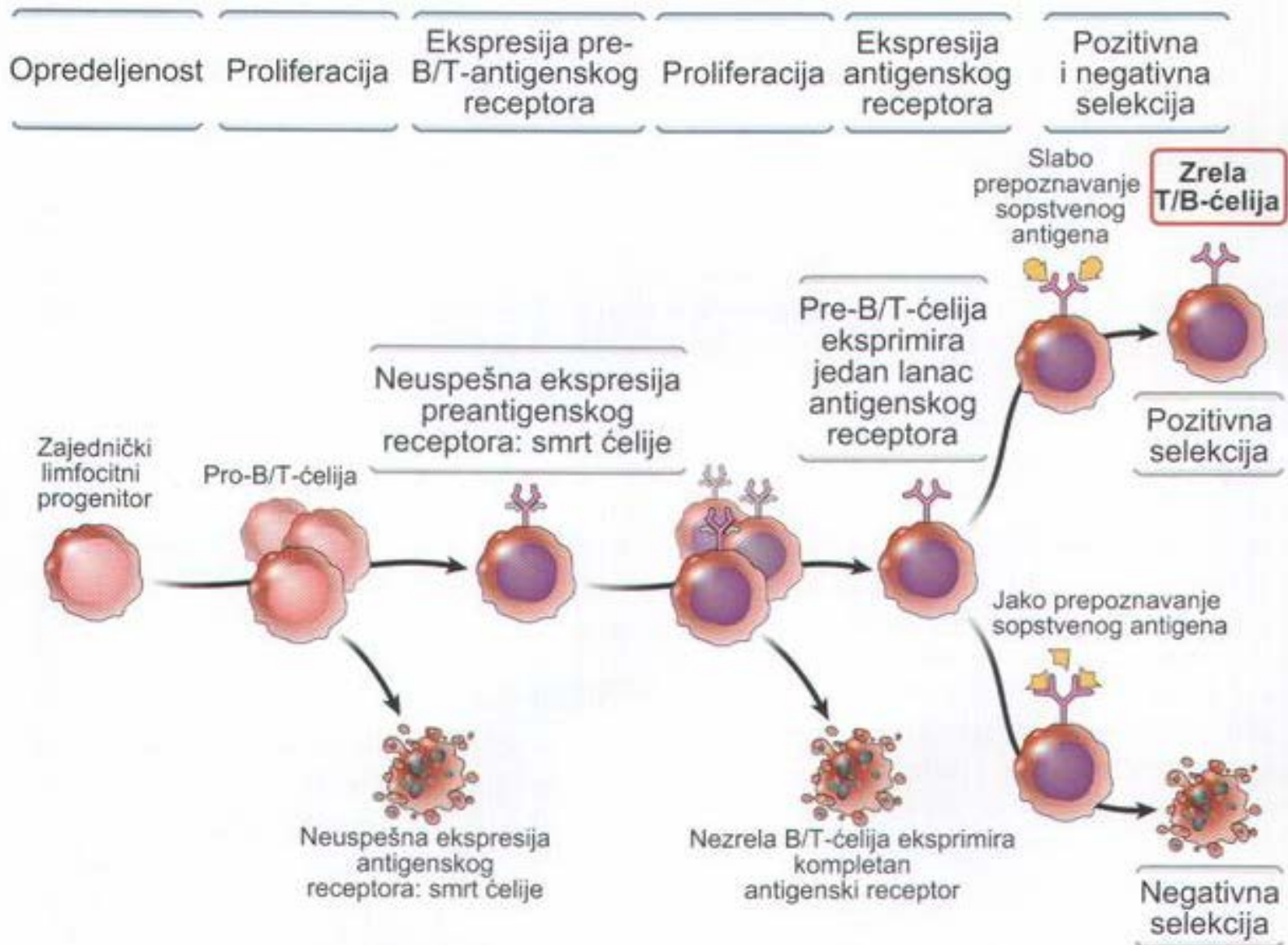
A **self marker** (MHC) labels the body's cells as a 'friend' and are tolerated by the immune system

IDENTIFYING NON-SELF



An **antigen** is a molecule that the immune system recognises as foreign (non-self) and treats as a 'foe'

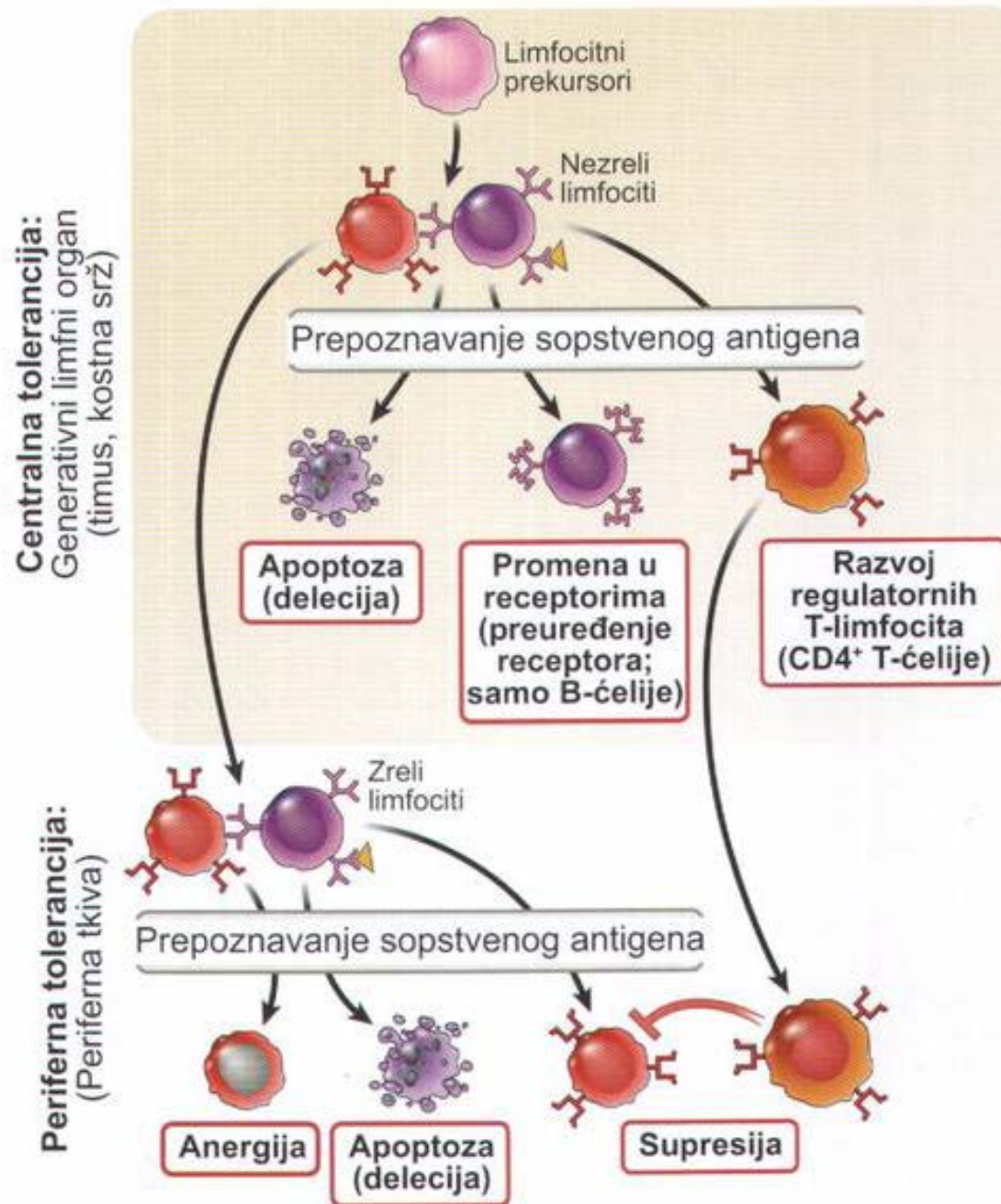
Faze u sazrevanju limfocita



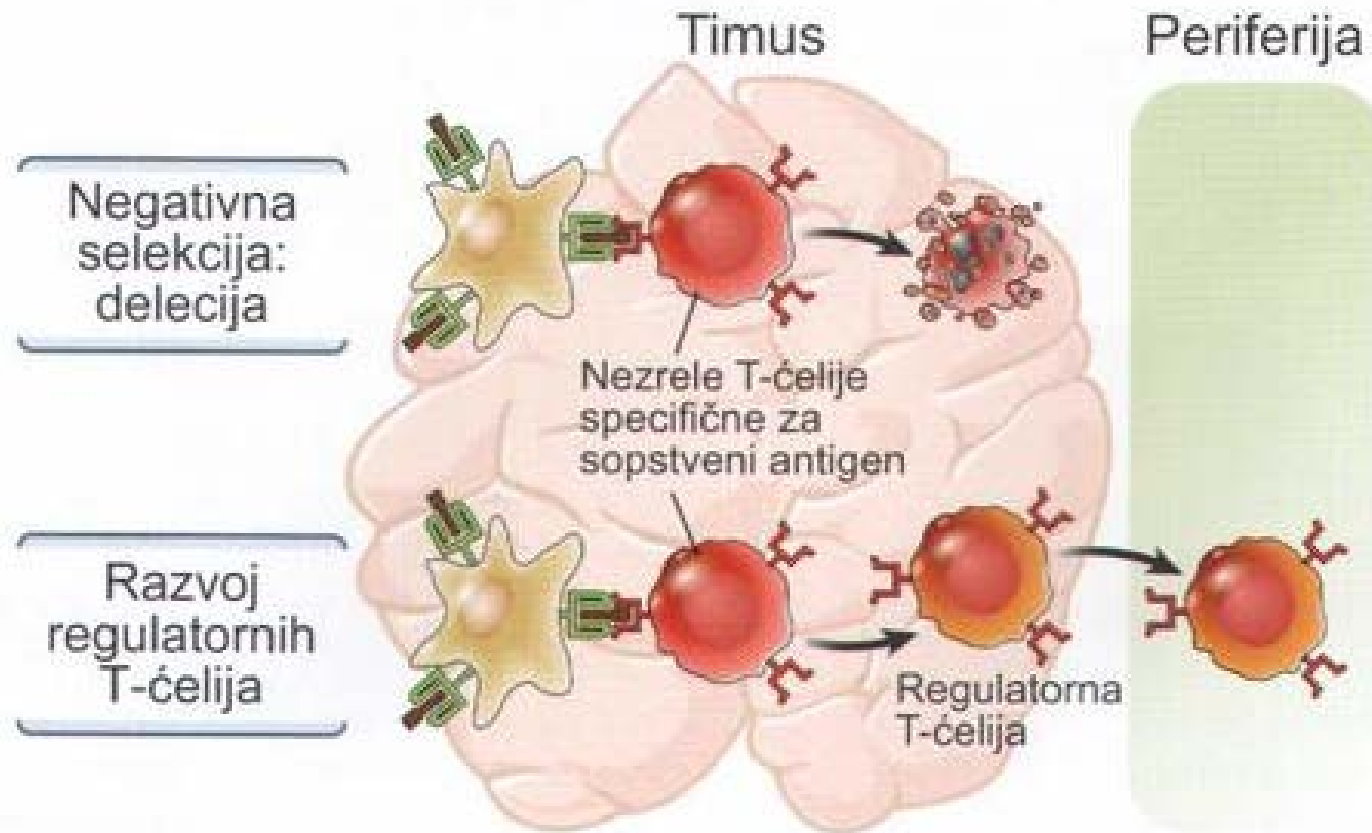
Mehanizam imunske tolerancije

- **Centralna tolerancija** – u primarnim limfoidnim organima i tkivu – timus i koštana srž - povezana za imunskim sazrevanjem fetusa i delecijom T i B limfocita prema sopstvenim antigenima
- **Periferna tolerancija** – limfni čvorovi, slezina, tkiva - Zrele CD4 T ćelije ne reaguju nakon stimulacije antigenom u odsustvu kostimulatornih signala ili kada su inhibitorni receptori angažovani - CTLA-4 i PD-1.
- nTreg i iTreg ćelije doprinose perifernoj toleranciji inhibicijom imunskog odgovora.
- Zrele B ćelije ne reaguju kada prepoznaju antigen u perifernim tkivima u odsustvu pomoći T ćelija.

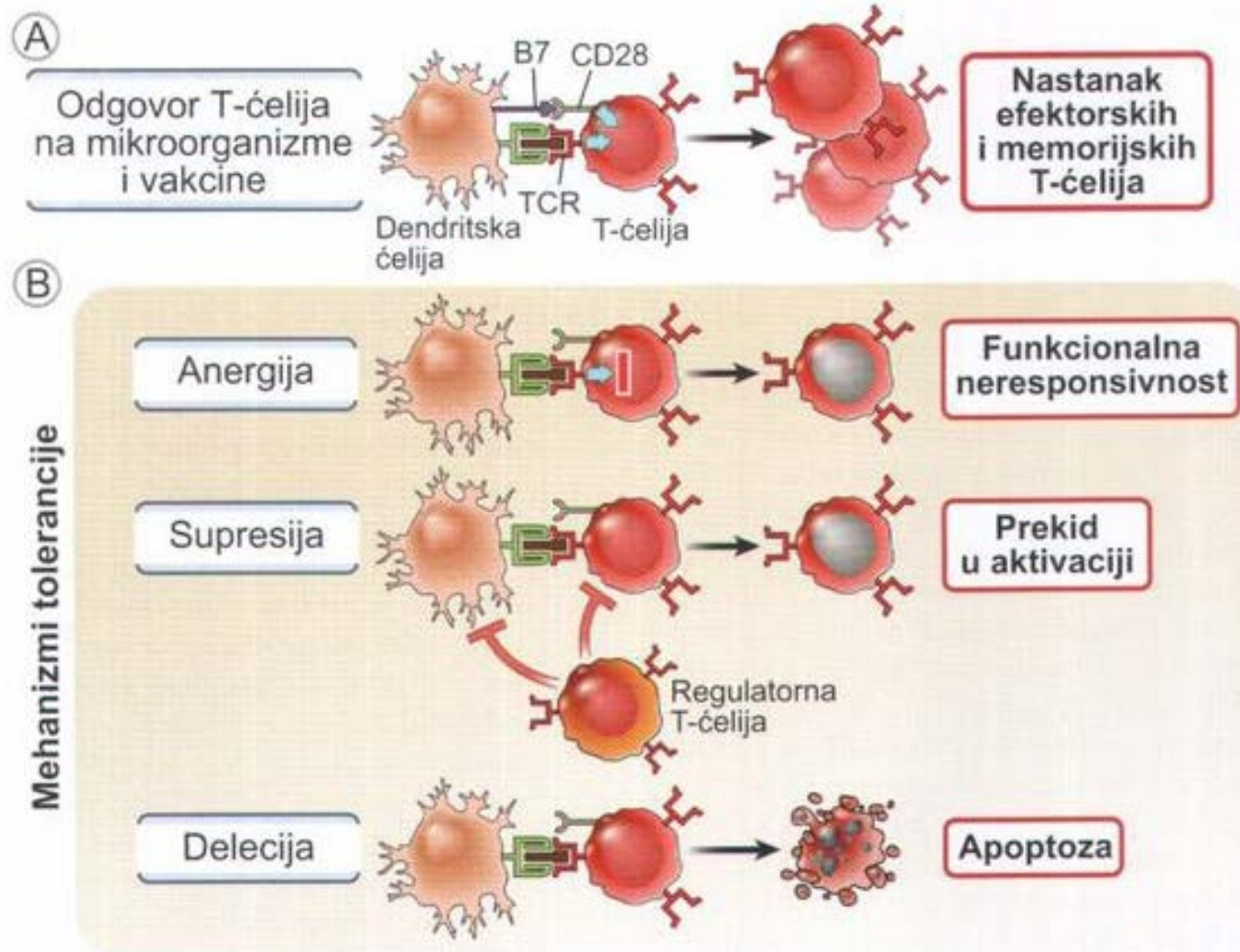
Mehanizam imunske tolerancije



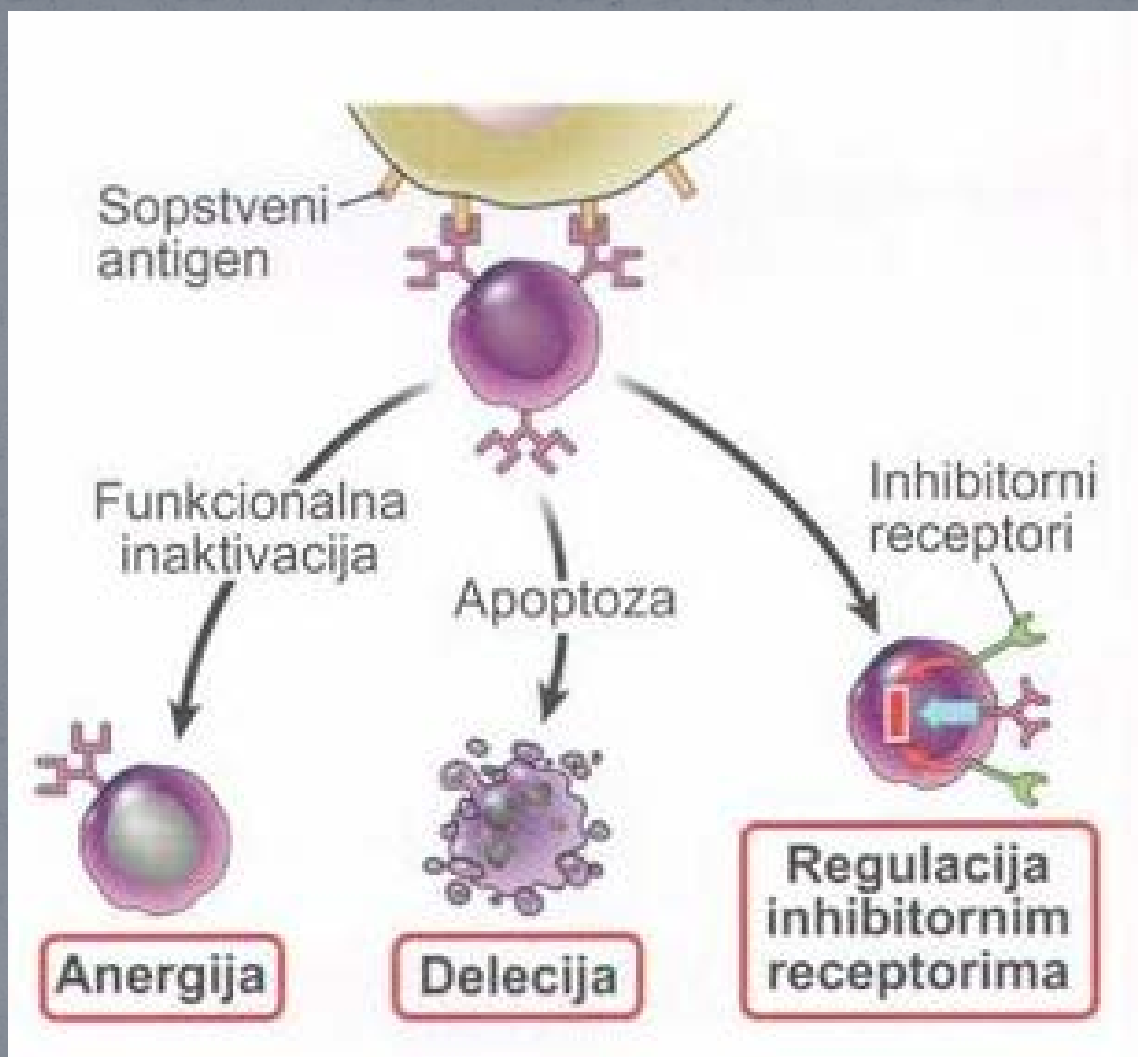
Teorija delecije klonova T ćelija i teorija stimulisanja pojave regulatornih – supresorskih T limfocita



Periferna tolerancija T ćelija



Periferna tolerancija B ćelija



Postnatalno indukovana imunska tolerancija

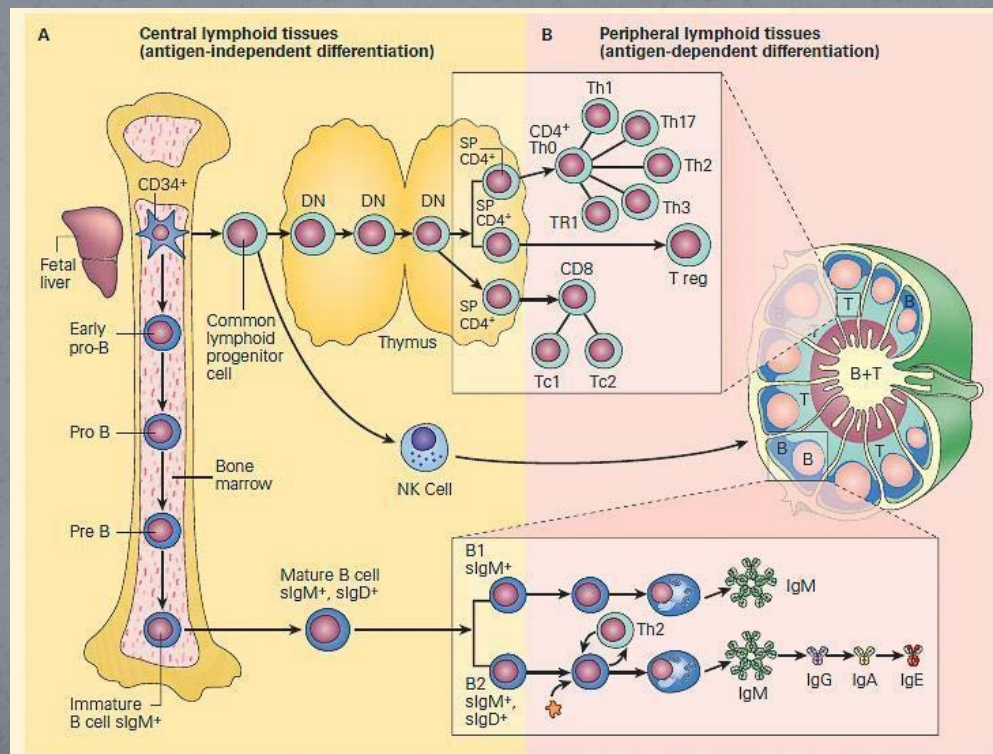
- Faktor antigena - tolerogen
 - **Doza antigena** – Visoka i niska doza antigena
 - **Tip antigena** – jednostavna struktura, mali, rastvorljivi antigen
 - fizičko hemijske karakteristike – polimeri bolje se fagocituju i prezentuju
 - **Put unošenja antigena** – per os > i.v. > i.p. > s.c.
 - Per os – split tolerancija – indukovani lokalni imunski odgovor a pojava sistemske imunske tolerancije
 - **Karakteristike epitopa antigena**
- Antigenske varijacije

Imunost fetusa – opšti principi

- Relativno sterilno okruženje
- Dominantna imunološka tolerancija
- Potisnut inflamatorni odgovor
- Prevenција odbacivanja fetusa

Urođena imunost fetusa

- Prisutan, ali slab imunski odgovor
- Makrofagi i neutrofili niske aktivnosti
- NK ćelije slabe citotoksičnosti
- Ograničen PRR odgovor



Stečena imunost fetusa

- T i B limfociti prisutni kasno u gestaciji
- Slaba funkcionalnost
- Dominacija Treg ćelija
- Minimalna sinteza antitela

Imunološka tolerancija

- Tolerancija na majčine antigene
- Sprečavanje autoimuniteta
- Nizak Th1 odgovor
- Visok TGF- β i IL-10

Imunološka tolerancija kod goveda

- Kod goveda, fetus prolazi kroz faz u prepoznavanja sopstvenih antigena (uspostavljanje imunološke tolerancije) tokom ranog do srednjeg perioda graviditeta, pre nego što imuni sistem postane potpuno funkcionalan.
- Kritični period: približno 40–120. dan graviditeta.
- U tom periodu razvija se timus i centralni limfoidni organine.
- Zreli T-limfociti prolaze kroz pozitivnu i negativnu selekciju - antigeni prisutni u tom periodu bivaju prepoznati kao „sopstveni“.

Imunološka tolerancija kod goveda

BVDV – virus goveđe dijareje

- Klasičan primer: BVD virus.
- Infekcija krave sa necitopatogenim sojem BVDV između 40. i 120. dana graviditeta.
- Fetus postaje perzistentno inficiran - virus se doživljava kao sopstveni antigen
- Životinja nikada ne stvara antitela protiv tog soja.
- Ovo je školski primer fetalne imunološke tolerancije kod goveda.

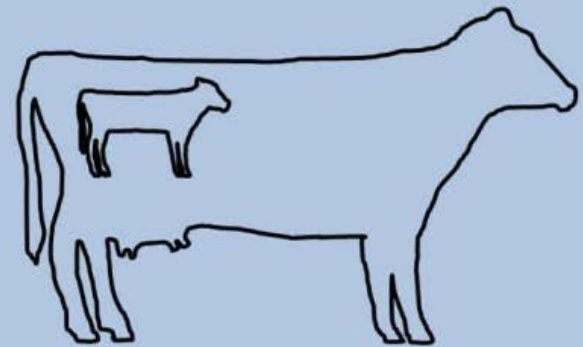
Imunološka tolerancija kod goveda

BVDV – virus goveđe dijareje

Period graviditeta	Imunološki status fetusa
0–40 dana	Imuni sistem nerazvijen
40–90 dana	Uspostavljanje tolerancije - kritični prozor
90–120 dana	Tolerancija se još može indukovati
>120 dana	Funkcionalan imuni odgovor

Imunološka tolerancija – intrauterina infekcija BVDV

How old is the calf foetus?



Months of pregnancy

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Early
embryonic
death

Foetal death, the mother could abort

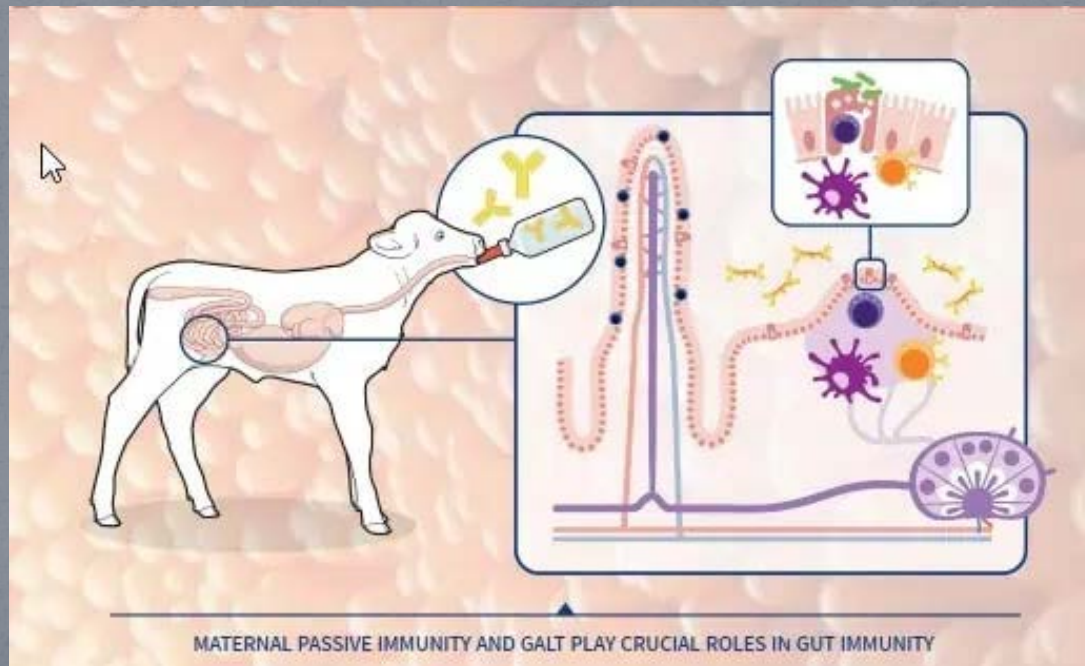
The calf could be born **Persistently infected**

The calf could be born with
congenital defects

The calf will be born
sero-positive, producing
antibody to BVD and **not**
persistently infected

Zašto je imunost novorođenčadi specifična?

- Imunski sistem je nezreo
- Ograničena stečena imunost
- Velika zavisnost od majčinog imuniteta
- Visok rizik od infekcija



Pasivni imunitet kod sisara

- Transplacentarni prenos
 - Pas - IgG, mačka - IgG, živina IgY (IgG) žumance, IgA i IgM belance

Pasivni imunitet kod sisara

- Kolostrum – ključni izvor antitela
 - Opšti princip za sisare:
 - najefikasnija resorpcija: prvih 2–6 sati nakon rođenja
 - značajno smanjena: posle 12 sati
 - gotovo potpuno prekinuta: do 24 sata
- **Vremenski ograničen unos antitela iz kolostruma**

Kolostralni imunitet

- Visok nivo IgG/IgA/IgM
- Prenos imunskih ćelija
- Zatvaranje creva u prvim satima
- Ključan za preživljavanje

Imunost novorođenčeta

- Dominacija urođene imunosti
- Pasivna antitela
- Slab sopstveni stečeni imunski odgovor

Razvoj sopstvene imunosti

- Stimulacija antigenima
- Razvoj Th1/Th2 balansa
- Uloga mikrobiote
- Formiranje memorije

Vrste – razlike

- Goveda, ovce, svinje – bez IgG prenatalno
- Psi i mačke – delimičan prenos
- Živina – IgY preko žumanca

Klinički značaj

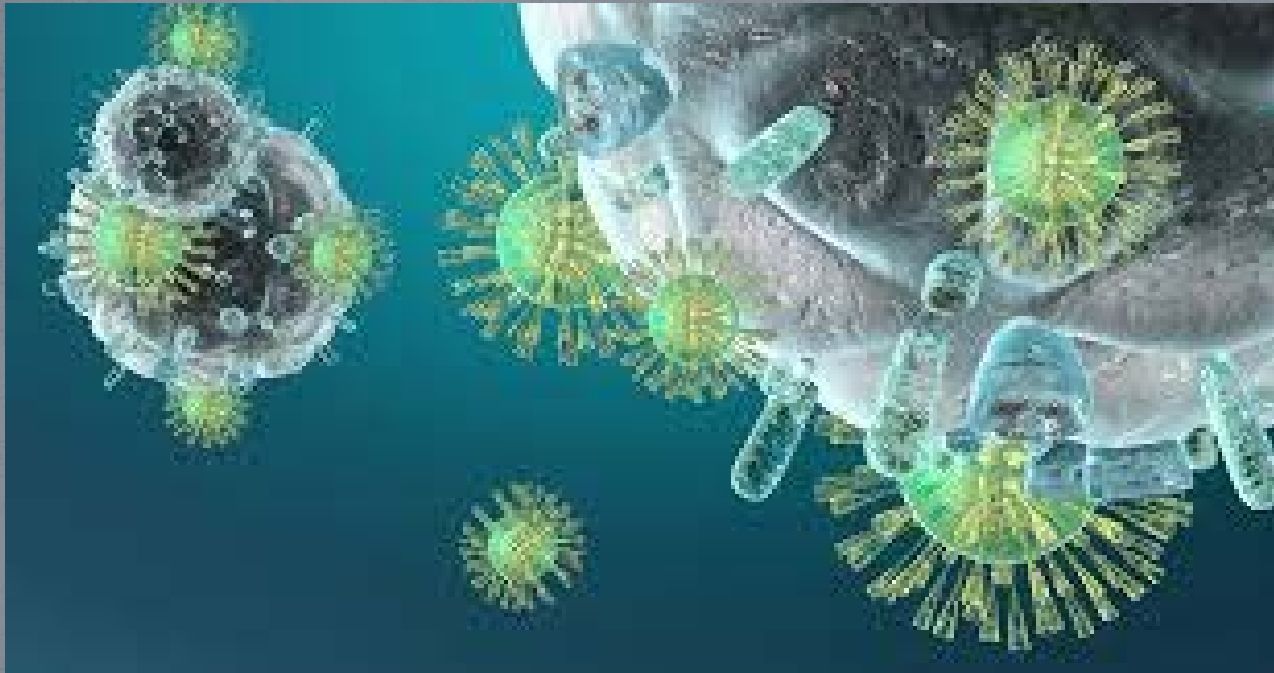
- Pravovremen unos kolostruma
- Higijena i biosigurnost
- Stres i ishrana
- Planiranje vakcinacije

Klinički značaj

A	B	C	D	E
0-63 days	Birth 0-2 months	2-6 months		> 6-9 years
Balance immunity vs tolerance. Maternal thymus involution. Th2 polarization of maternal immune response. Minimal transfer of immunity to the foetus.	Colostrum transference of immunity, mainly IgG. Th2 polarization of puppy immune response. In the bitch, the thymus remains involute.	Decline of MDA. Onset of immunocompetence. Balance Th1-Th2.	Immune system remodelling. Immunocompetence.	Immunosenescence. Thymus involution. Reduction of naive T cells. Impairment of cellular immunity.
 In Uterus	 Lactation	 Maturation	 Adult	 Geriatric

Imunost i tumori

- Imunski odgovor protiv tumora – osnovni koncepti



Zašto su tumori problem za imunski sistem?

- Tumorske ćelije su poreklom od domaćina
- Slaba imunogenost
- Spora progresija
- Razvoj imunske tolerancije i supresije

Imunski nadzor nad tumorima

- Kontrola i eliminacija malignih ćelija delovanjem imunskog sistema naziva se imunski nadzor
- Da li je imunski odgovor na tumore prevashodno tolerogen ili regulatorni, a ne efikasan?
- Eliminacija → Ravnoteža → Izbegavanje/Tolerancija
- **Eliminacija** – uništavanje tumora
- **Ravnoteža** – kontrola rasta
- **Izbegavanje/Tolerancija** – klinički tumor

Urođena imunost

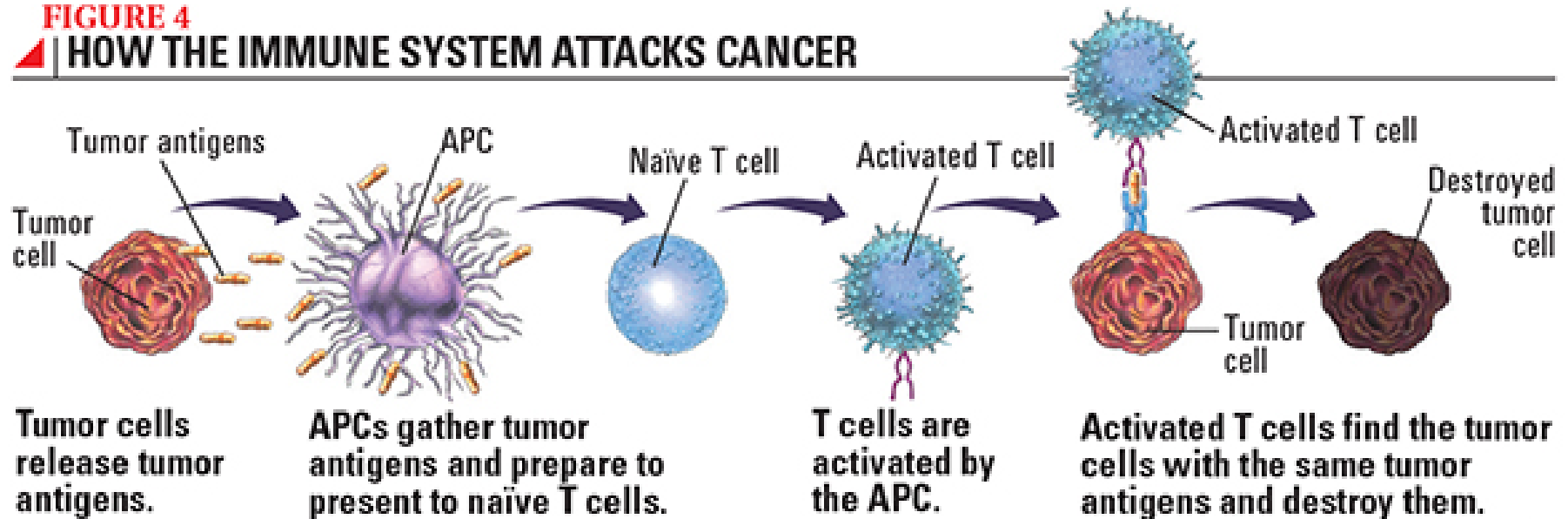
- **NK ćelije**
 - Prepoznaju ćelije sa smanjenim brojem MHC I molekula
 - Perforin / granzimi
- **Makrofagi (M1)**
 - $\text{TNF-}\alpha$, NO
- **Dendritske ćelije**
 - Prezentacija antigena

Stečena imunost

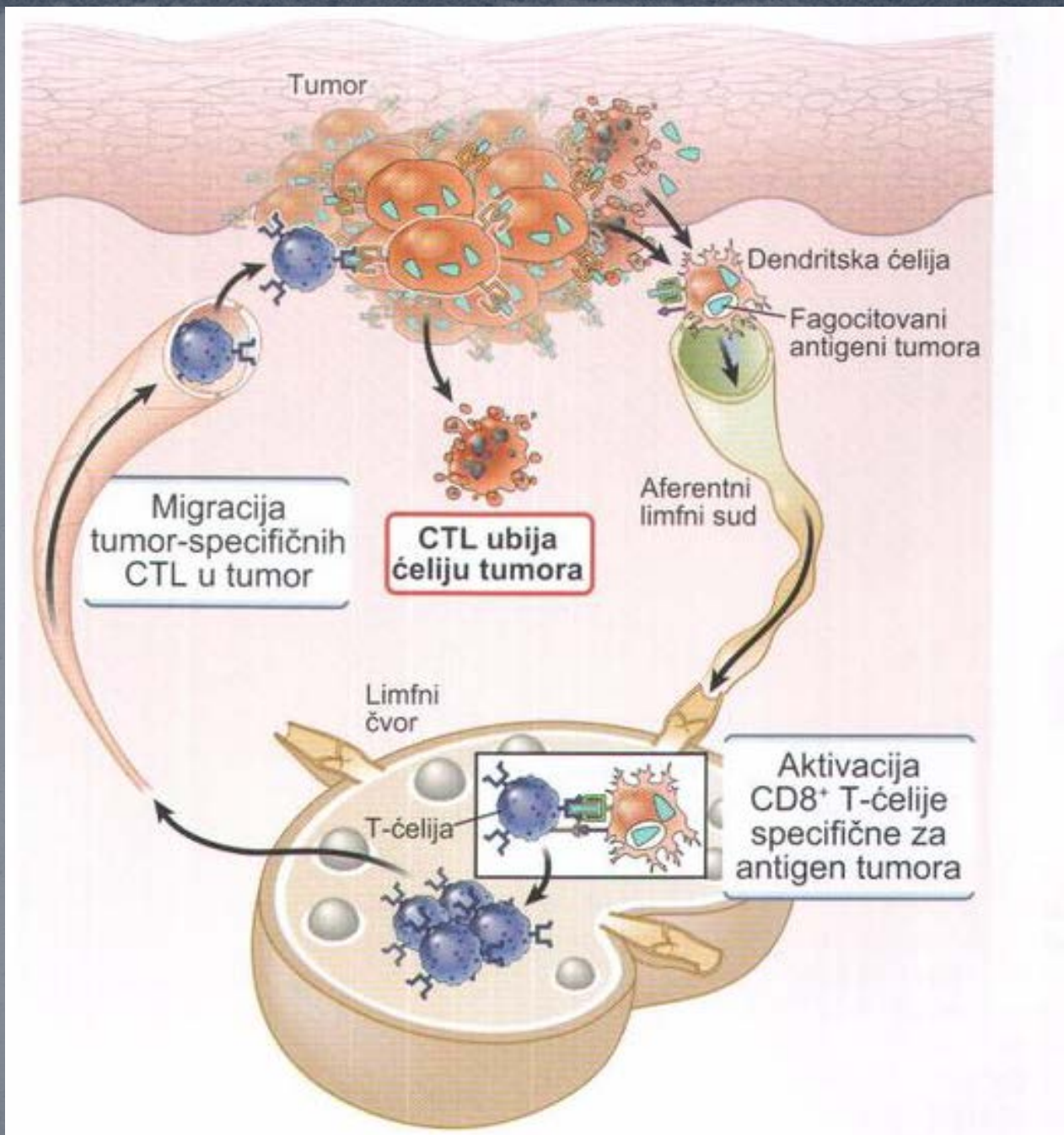
- **CD8+ T ćelije**
 - Ključni efektori
 - Ubistvo tumorskih ćelija
- **CD4+ Th1**
 - IFN- γ
 - Aktivacija CD8 i makrofaga

Kako imuni sistem napada tumor

FIGURE 4
HOW THE IMMUNE SYSTEM ATTACKS CANCER



Imunski odgovor protiv tumora



Tumorski antigeni

- Produkti mutiranih gena
- Produkti onkogeni ili mutiranih tumor-supresorskih gena
- Pogrešno eksprimirani proteini
- Virusni antigeni kod tumora izazvanim onkogenim virusima

Tipovi tumorskih antigena koje prepoznaju T ćelije

Tumorske ćelije koje eksprimiraju različite vrste tumorskih antigena

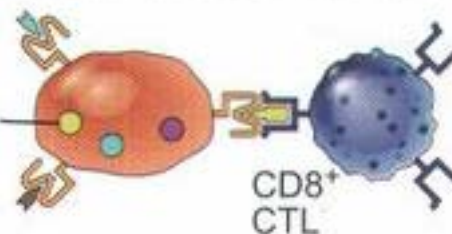
Primeri

Mutirani sopstveni protein koji ne doprinosi tumorogenezi



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

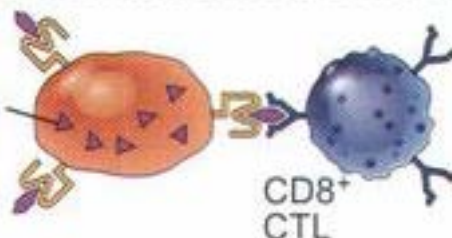
Proizvod onkogena ili mutiranog tumor-supresorskog gena



Produkti onkogena: mutirani Ras, Bcr/Abl fuzioni protein

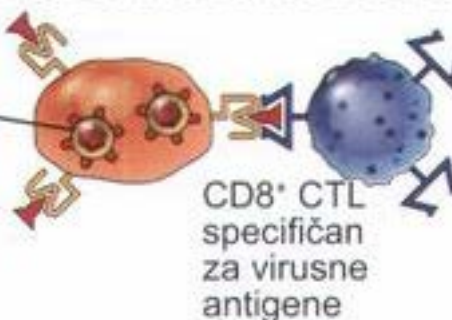
Produkti tumor-supresorskog gena: mutirani protein p53

Prekomerna ili aberantna ekspresija sopstvenog proteina



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

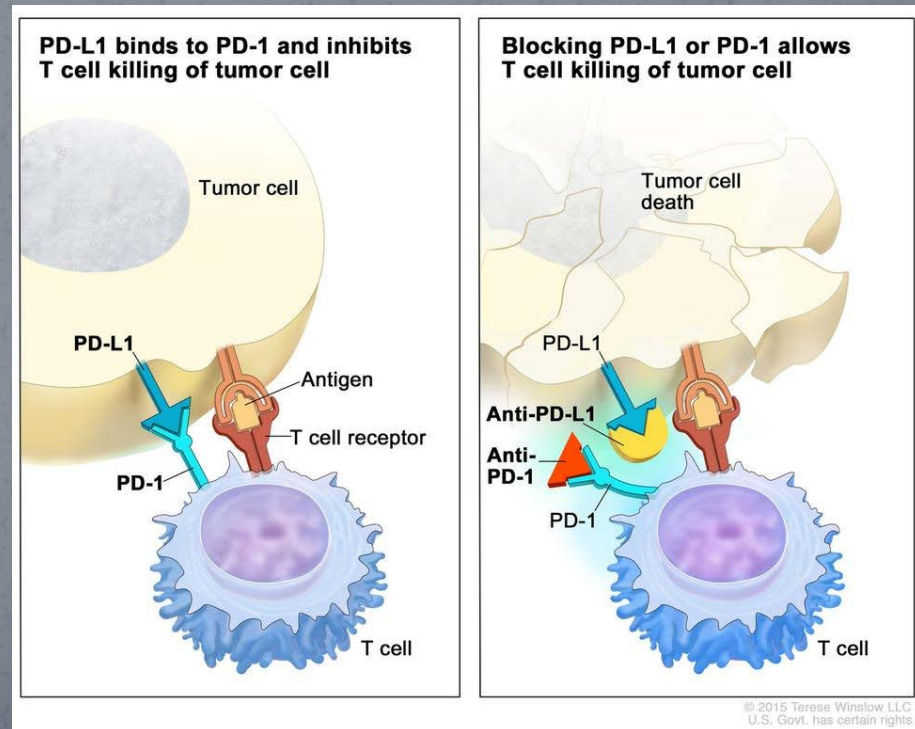
Onkogeni virus



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

Imunski kontrolni punkтови

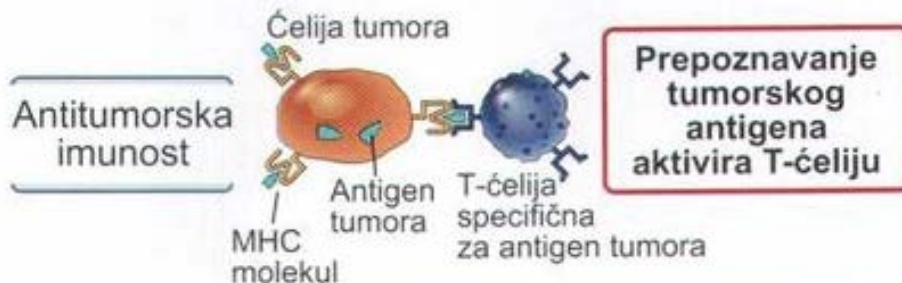
- PD-1/PD-L1 i CTLA-4 su imuni kontrolni punkтови (immune checkpoints) – fiziološki mehanizmi koji koče aktivaciju T limfocita kako bi se sprečilo prekomerno zapaljenje i autoimunitet.
- Tumori često zloupotrebljavaju ove kočnice da izbegnu imunsko uništenje.



Kako tumori izbegavaju imunost

- • Gubitak MHC I
- • Lučenje supresivnih citokina
- • Rekrutacija Treg ćelija
- • Indukcija apoptoze T ćelija

Kako tumori izbegavaju imunost



Neuspeh u produkciji antigena tumora

Varijanta čelije tumora koja nema antigen



T-čelije ne prepoznaju tumor

Mutacije MHC gena ili gena potrebnih za obradu antigena

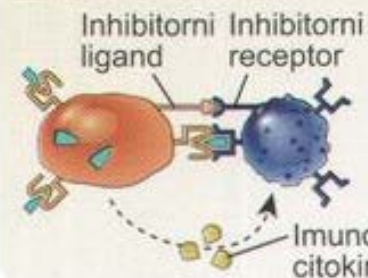
Tumorske čelije koje nemaju MHC I klase



T-čelije ne prepoznaju tumor

Kako tumori izbegavaju imunost

Produkcija imunosupresivnih proteina ili ekspresija inhibitornih proteina na površini ćelija



Inhibicija aktivacije T-čelija

Imunoterapija – osnovni principi

A Pasivna imunost transferom tumor-specifičnih T-ćelija ili antitela

T-ćelije izoluju se iz pacijenta i umnožavaju u kulturi

Monoklonska antitela specifična za tumorski antigen

Transfer tumor-specifičnih T-ćelija ili antitela kod pacijenta obolelog od malignog tumora

Tumorska ćelija

Prepoznavanje antitelima ili T-ćelijama i ubijanje tumorske ćelije

B Blokada kontrolnih tačaka: aktivna imunost pospešena blokadom inhibitornih molekula T-ćelija

Monoklonska antitela specifična za inhibitorne receptore na T-ćelijama (npr. PD-1, CTLA-4)

Transfer antitela kod pacijenta obolelog od malignog tumora

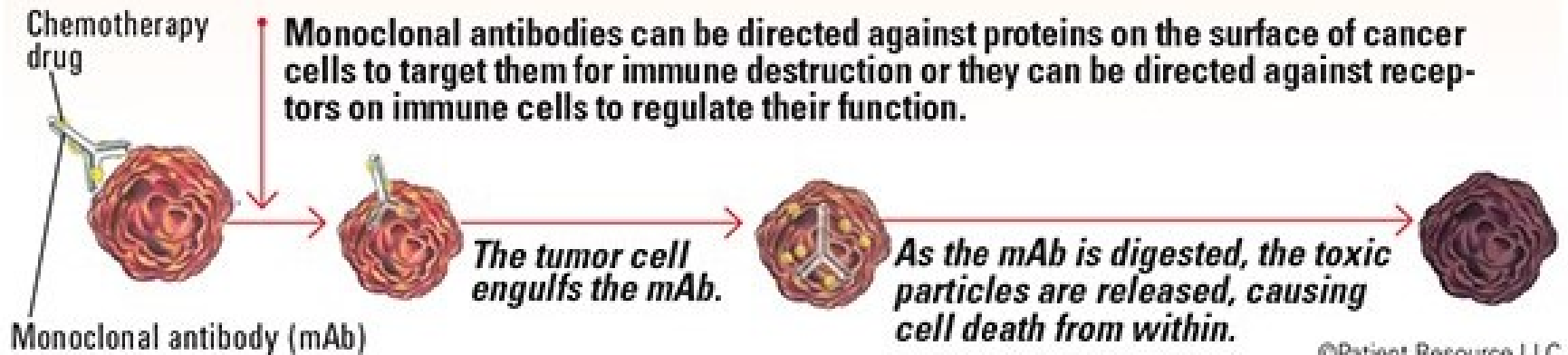
Blokada inhibitornih receptora antitelima

Novoprepoznati antigeni tumora

T-ćelija specifična za tumor

Aktivacija tumor-specifičnih T-ćelija i ubijanje tumorskih ćelija

Imunoterapija – primena monoklonskih antitela



Zaključak

- Imunski sistem prepoznaje tumore
- Ključna uloga CD8+ T ćelija
- Tumori aktivno izbegavaju imunitet
- Imunoterapija obnavlja efikasan imunski odgovor