

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ

1. Εισαγωγή (κυρίως στην επίκτητη ανοσία)
2. Φυσική ανοσία

ΕΠΙΚΤΗΤΗ ΑΝΟΣΙΑ

ΑΝΤΙΓΟΝΟ

3. Η **πρόσληψη** του αντιγόνου και η **παρουσίασή** του στα λεμφοκύτταρα
4. Η **αναγνώριση** του αντιγόνου. Αντιγονικοί υποδοχείς των λεμφοκυττάρων.

ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ανοσία (T κύτταρα για ενδοκυττάρους μικροοργανισμούς)

5. **Ενεργοποίηση** των T λεμφοκυττάρων από ενδοκυττάρους μικροοργανισμούς
6. **Δραστικοί** μηχανισμοί: Εξάλειψη των ενδοκυττάρων μικροοργανισμών.

ΧΥΜΙΚΗ ανοσία (B κύτταρα → αντισώματα για εξωκυττάρια αντιγόνα)

7. **Ενεργοποίηση** των B λεμφοκυττάρων και παραγωγή αντισωμάτων
8. **Δραστικοί** μηχανισμοί: Η εξάλειψη των εξωκυττάρων μικροοργανισμών και τοξινών

ΑΝΟΣΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

9. Ανοσιακή **ανοχή** και **αυτοανοσία**: Η διάκριση εαυτού-ξένου και οι διαταραχές της
10. Ανοσοαπαντήσεις κατά **όγκων** και **μοσχευμάτων**
11. **Υπερευαισθησία**. Νοσήματα που προκαλούνται από ανοσοαποκρίσεις
12. **Ανοσοανεπάρκειες** (**συγγενείς** και **επίκτητες**). Νοσήματα που προκαλούνται από ελλειμματικές ανοσοαποκρίσεις

10. Ανοσοαπαντήσεις κατά **όγκων** και **μοσχευμάτων**

Ανοσία κατά μη λοιμωδών κυττάρων: μετασχηματισμένων ή ξένων

I. Ανοσοαπαντήσεις κατά όγκων

- Τα **αντιγόνα** των νεοπλασματικών όγκων
- Ανοσιακοί **μηχανισμοί** της απόρριψης του όγκου
- **Διαφυγή** των όγκων από τις ανοσοαπαντήσεις
- Ανοσολογικές προσεγγίσεις για τη **θεραπεία** του καρκίνου

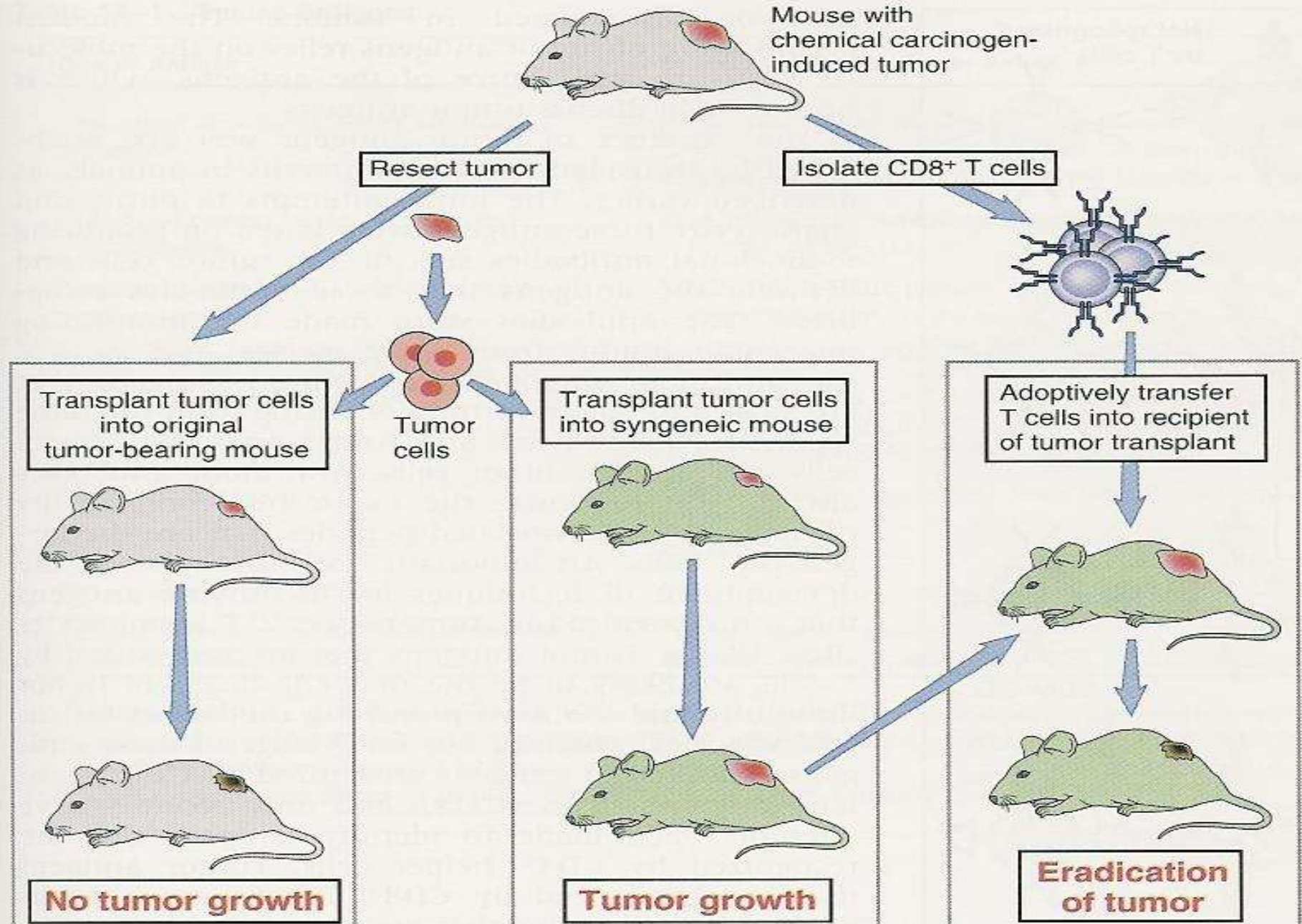
II. Ανοσοαπαντήσεις κατά μοσχευμάτων

- Τα **αντιγόνα** των μεταμοσχεύσεων
- Η **επαγωγή** των ανοσοαπαντήσεων έναντι των μοσχευμάτων
- Οι ανοσιακοί **μηχανισμοί** της απόρριψης του μοσχεύματος
- Πρόληψη και **θεραπεία** της απόρριψης του μοσχεύματος
- Μεταμόσχευση κυττάρων του αίματος και του μυελού των οστών

Ενδείξεις για ανοσοαπόκριση κατά των όγκων (ανοσιακή επιτήρηση)

Δεδομένα	Συμπέρασμα
<p>Λεμφοκύτταρα γύρω από όγκους και διόγκωση των απαγωγών λεμφαδένων: καλύτερη πρόγνωση</p>	<p>= Ανοσοαπαντήσεις έναντι όγκων αναστέλλουν την ανάπτυξή τους</p>
<p>Ανοσοανεπαρκή άτομα έχουν αυξημένη επίπτωση ορισμένων όγκων</p>	
<p>Θεραπευτικός αποκλεισμός των ανασταλτικών υποδοχέων PD1 & CTLA4: υποχώρηση του όγκου</p>	
<p>Μοσχεύματα όγκου απορρίπτονται από ζώα που είχαν ήδη εκτεθεί στον όγκο. Μετάδοση ανοσίας με λεμφοκύτταρα από ζώο με όγκο</p>	<p>= Επίκτητη ανοσία που επιτελείται από λεμφοκύτταρα</p>

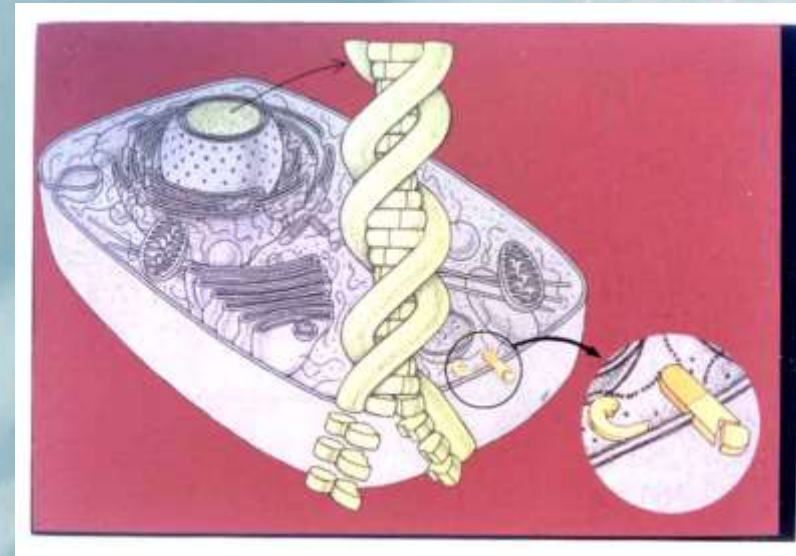
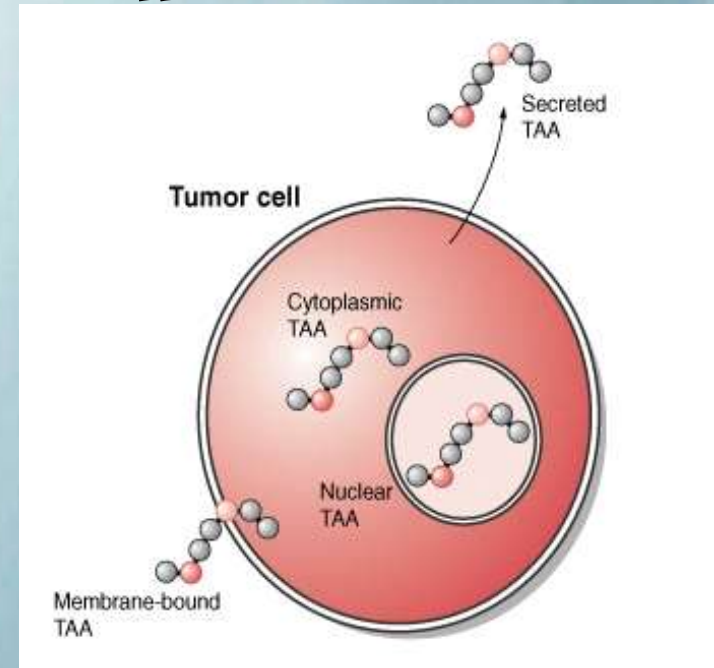
Πειραματική απόδειξη ανοσίας κατά όγκων



Αντιγόνα των όγκων που αναγνωρίζονται από το ανοσοποιητικό σύστημα

Tumour-Specific & Tumour-Associated Antigens:

- Προϊόντα μεταλλαγμένων ογκογονιδίων και ογκοκατασταλτικών γονιδίων
- Προϊόντα άλλων μεταλλαγμένων γονιδίων
- Υπερεκφρασμένες ή ανώμαλα εκφρασμένες κυτταρικές πρωτεΐνες
- Καρκινικά αντιγόνα παραγόμενα από ογκοϊούς
- Ογκοεμβρυϊκά αντιγόνα
- Τροποποιημένα, επιφανειακά γλυκολιπίδια και γλυκοπρωτεΐνες
- Αντιγόνα διαφοροποίησης



Αντιγόνα των όγκων που αναγνωρίζονται από T κύτταρα

Φυσιολογικό κύτταρο του ξενιστή που παρουσιάζει εαυτά αντιγόνα πάνω στο MHC

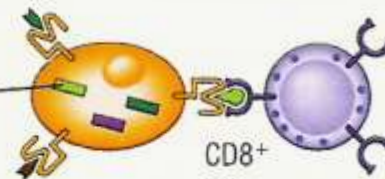
Φυσιολογική εαυτή πρωτεΐνη



Καμία T κυτταρική απάντηση

Παραδείγματα

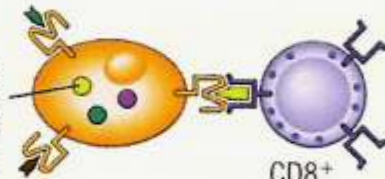
Μεταλλαγμένη εαυτή πρωτεΐνη



CD8⁺ CTL

Διαφορές μεταλλαγμένες πρωτεΐνες σε ζωικούς όγκους από καρκινογόνες ουσίες ή ακτινοβολία.
Διάφορες μεταλλαγμένες πρωτεΐνες στα μελανώματα

Προϊόν ογκογονιδίου ή μεταλλαγμένου ογκοκατασταλτικού γονιδίου



CD8⁺ CTL

Προϊόντα ογκογονιδίων: μεταλλαγμένα Ras, υβριδική πρωτεΐνη Bcr/Abl
Προϊόντα κατασταλτικών ογκογονιδίων, μεταλλαγμένη πρωτεΐνη p53

Υπερέκφραση ή τροποποιημένη έκφραση πρωτεϊνών



CD8⁺ CTL

Τυροσινάση, gp100, MAGE, πρωτεΐνες MART στα μελανώματα

Ογκογόνος ιός



ϊικό αντιγόνο ειδικό για CD8⁺ CTL

Πρωτεΐνες E6 και E7 του ανθρώπινου ιού των θηλωμάτων στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.
Πρωτεΐνες EBNA στα λεμφώματα από EBV

Καρκινικά κύτταρα που εκφράζουν διάφορους τύπους καρκινικών αντιγόνων

Ανοσιακοί μηχανισμοί απόρριψης των νεοπλασματικών όγκων

- Μακροφάγα
- NK κύτταρα
- Αντισώματα
- Βοηθητικά T κύτταρα
- Κυτταρολυτικά T κύτταρα

Επαγωγή CD8⁺ T κυτταρικών αποκρίσεων έναντι όγκων (με διασταυρούμενη παρουσίαση)

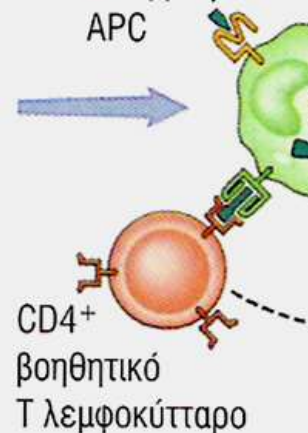
Επαγωγή της T
κυτταρικής απάντησης
κατά του όγκου
(διασταυρούμενη
παρουσίαση)

Δραστική φάση της
κυτταρολυτικής
απάντησης (CTL)
κατά του όγκου

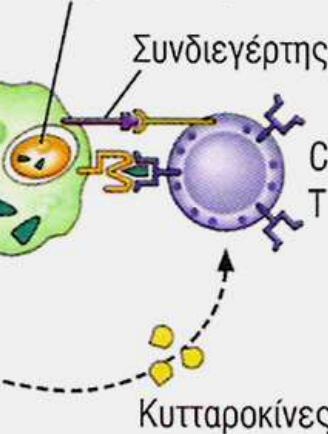
Κύτταρα και αντιγόνα
του όγκου φαγοκυτ-
ταρώνονται από APCs
του ξενιστή



Επαγγελματικό
APC

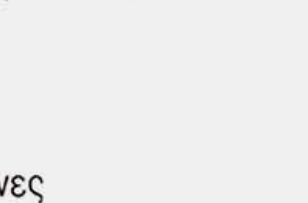


Φαγοκυτταρωμένο
κύτταρο του όγκου

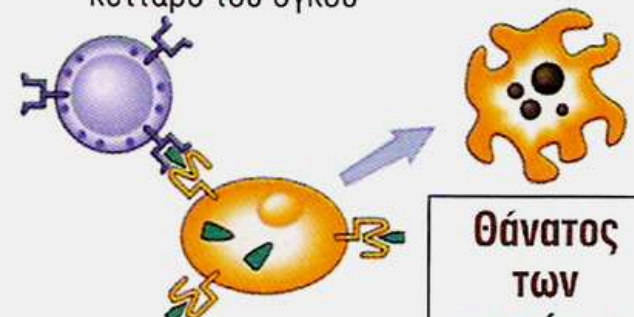


Διαφοροποίηση
των ειδικών για
τον όγκο
T κυττάρων

CD8⁺
T κύτταρο



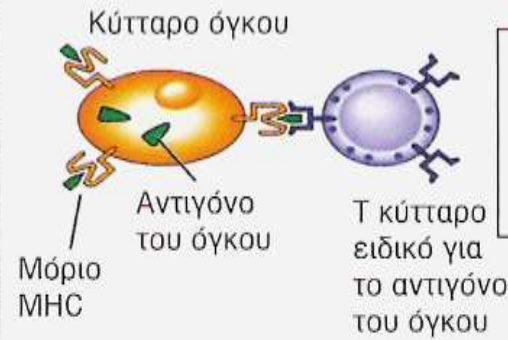
Το ειδικό για τον
όγκο CD8⁺ CTL
αναγνωρίζει το
κύτταρο του όγκου



Θάνατος
των
κυττάρων
του όγκου

Πως οι όγκοι αποφεύγουν τις ανοσοαπαντήσεις

Ανοσία κατά του όγκου



Αναγνώριση του αντιγόνου του όγκου από το Τ κύτταρο που οδηγεί σε ενεργοποίηση του Τ κυττάρου

Αποτυχία παραγωγής του αντιγόνου του όγκου

Παραλλαγή του κυττάρου του όγκου χωρίς αντιγόνο



Έλλειψη αναγνώρισης του όγκου από το Τ κύτταρο

Ανοσιακή διαφυγή από τους όγκους

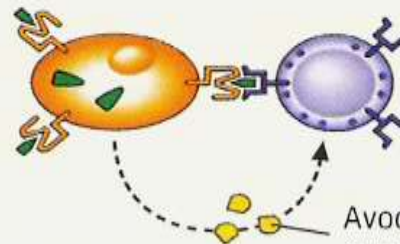
Μεταλλάξεις στα γονίδια MHC ή σε γονίδια απαραίτητα για την επεξεργασία του αντιγόνου

Κύτταρο του όγκου με έλλειψη MHC



Έλλειψη αναγνώρισης του όγκου από το Τ κύτταρο

Παραγωγή ανοσοκατασταλτικών πρωτεϊνών



Ανοσοκατασταλτικές κυτταροκίνες

Αναστολή της ενεργοποίησης του Τ κυττάρου

Ανοσοθεραπεία του καρκίνου

A. Παθητική ανοσοποίηση (αντισώματα ή T κύτταρα)

B. Ενεργός ανοσοποίηση και ενίσχυση της εγγενούς ανοσοαπάντησης

A. Παθητική ανοσοποίηση (αντισώματα ή T κύτταρα)

Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity

G. KÖHLER & C. MILSTEIN

MRC Laboratory of Molecular Biology, Hills Road, Cambridge CB2 2QH, UK

THE manufacture of predefined specific antibodies by means of permanent tissue culture cell lines is of general interest. There are at present a considerable number of permanent cultures of myeloma cells^{1,2} and screening procedures have been used to reveal antibody activity in some of them. This, however, is not a satisfactory source of monoclonal antibodies of predefined specificity. We describe here the derivation of a number of tissue culture cell lines which secrete anti-sheep red blood cell (SRBC) antibodies. The cell lines are made by fusion of a mouse myeloma and mouse spleen cells from an immunised donor. To understand the expression and interactions of the Ig chains from the parental lines, fusion experiments between two known mouse myeloma lines were carried out.



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1984

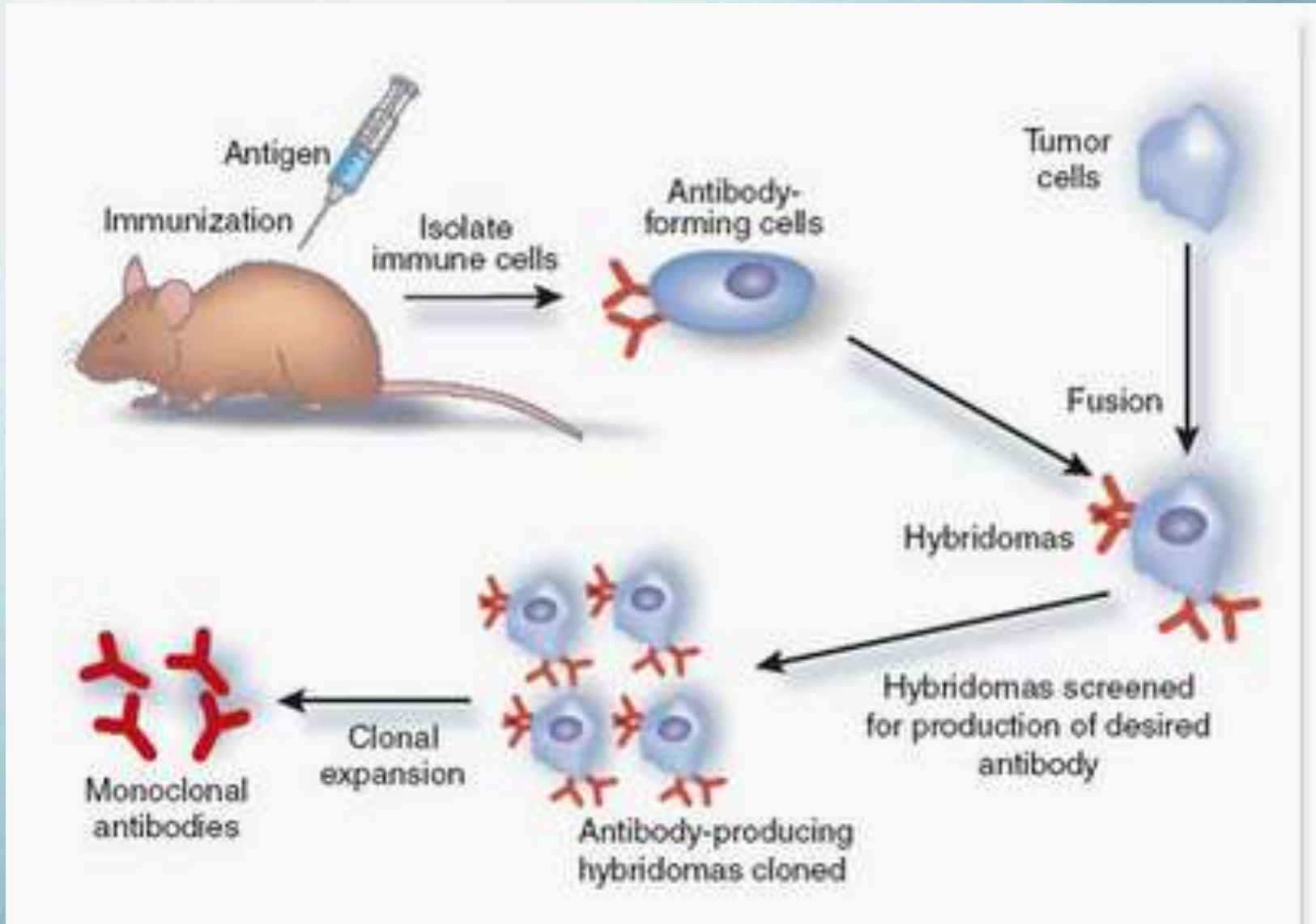


Georges J.F. Köhler

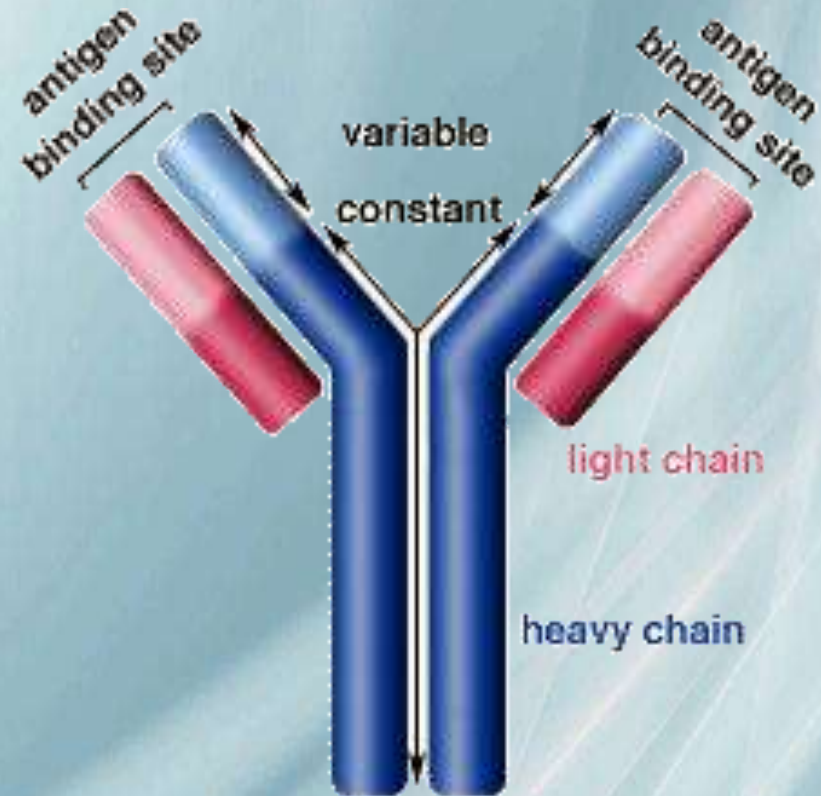


César Milstein

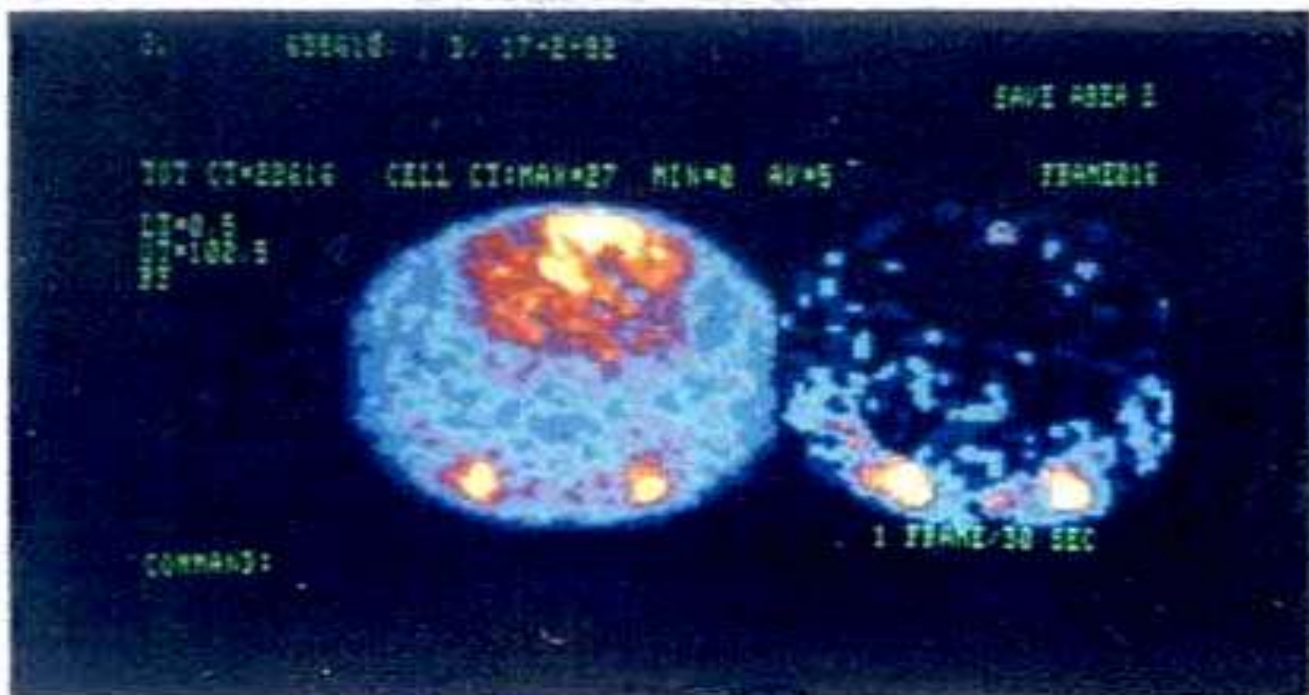
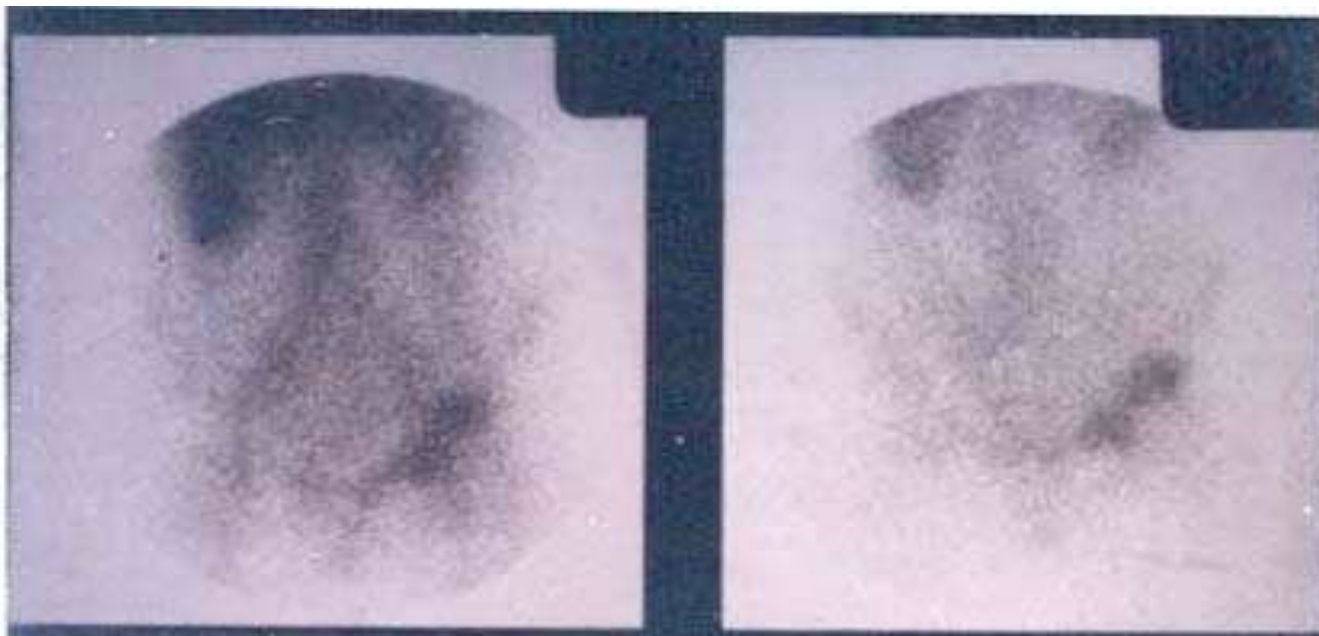
Monoclonal Antibodies: production from mice



Μονοκλωνικά αντισώματα: στοχευμένη θεραπεία

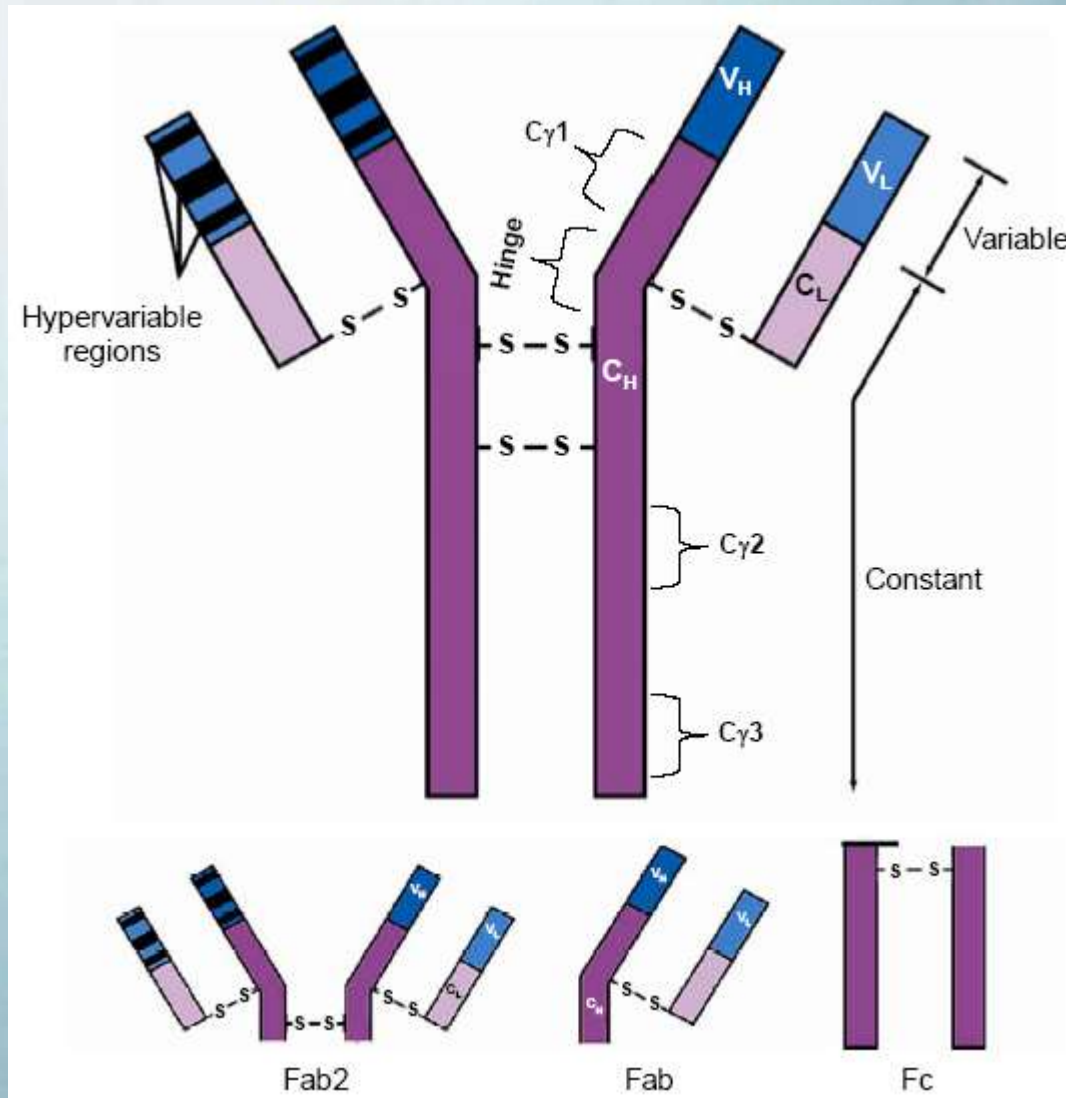




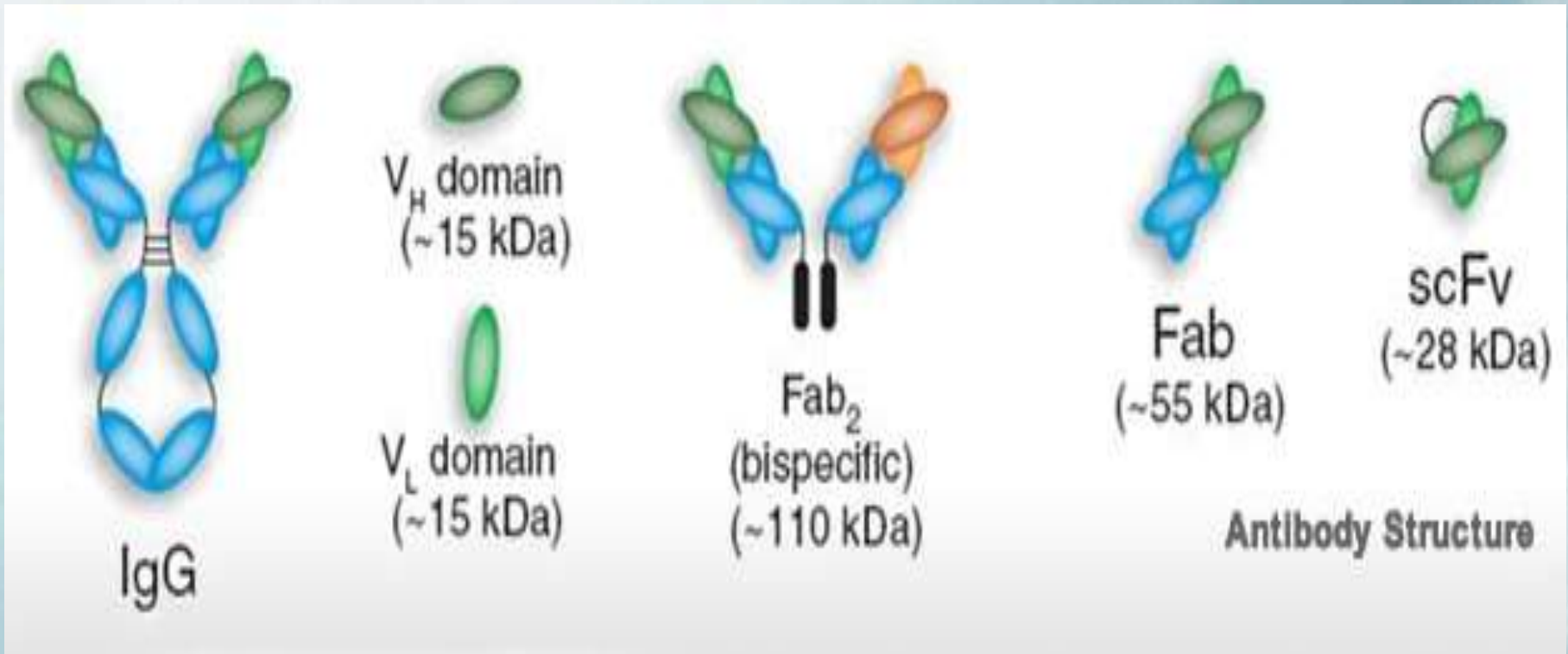




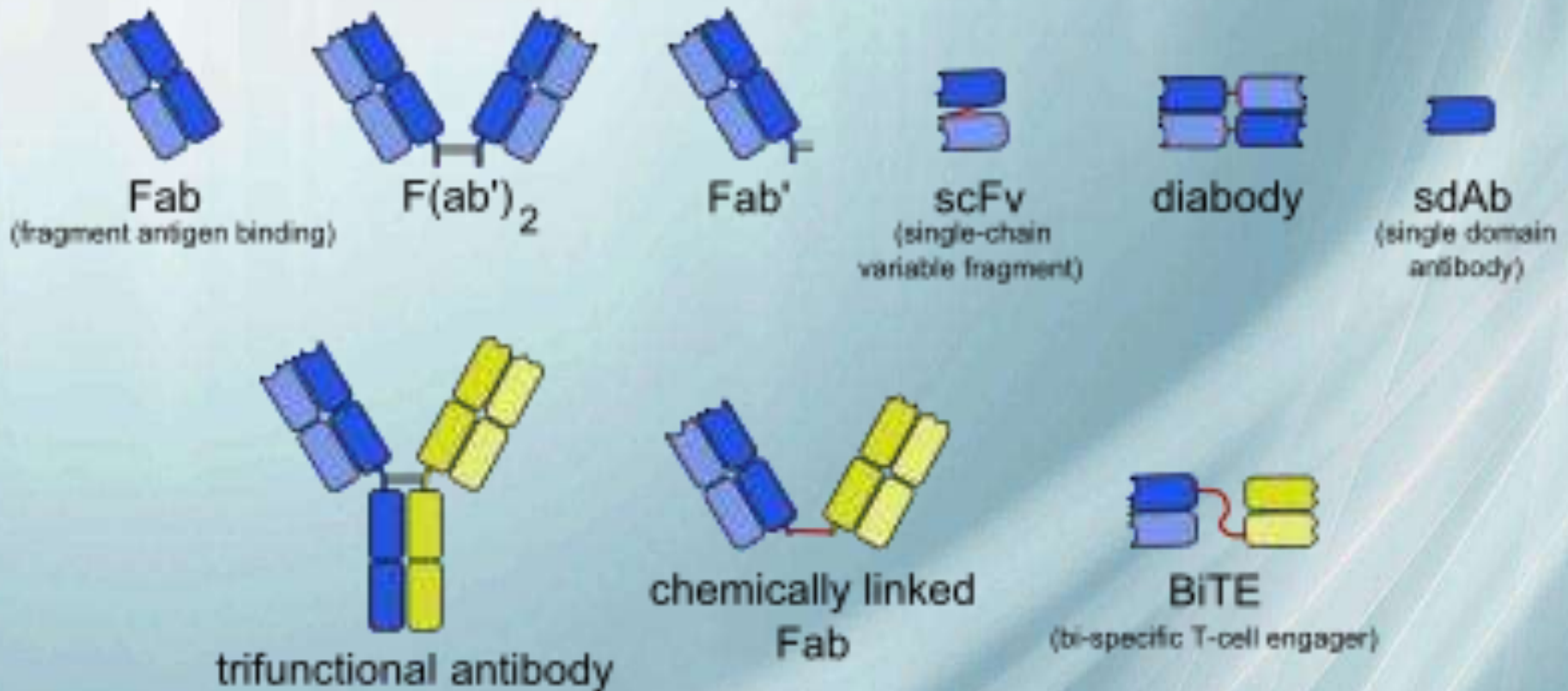
Τμήματα μονοκλωνικών αντισωμάτων (monoclonal antibody-fragments)



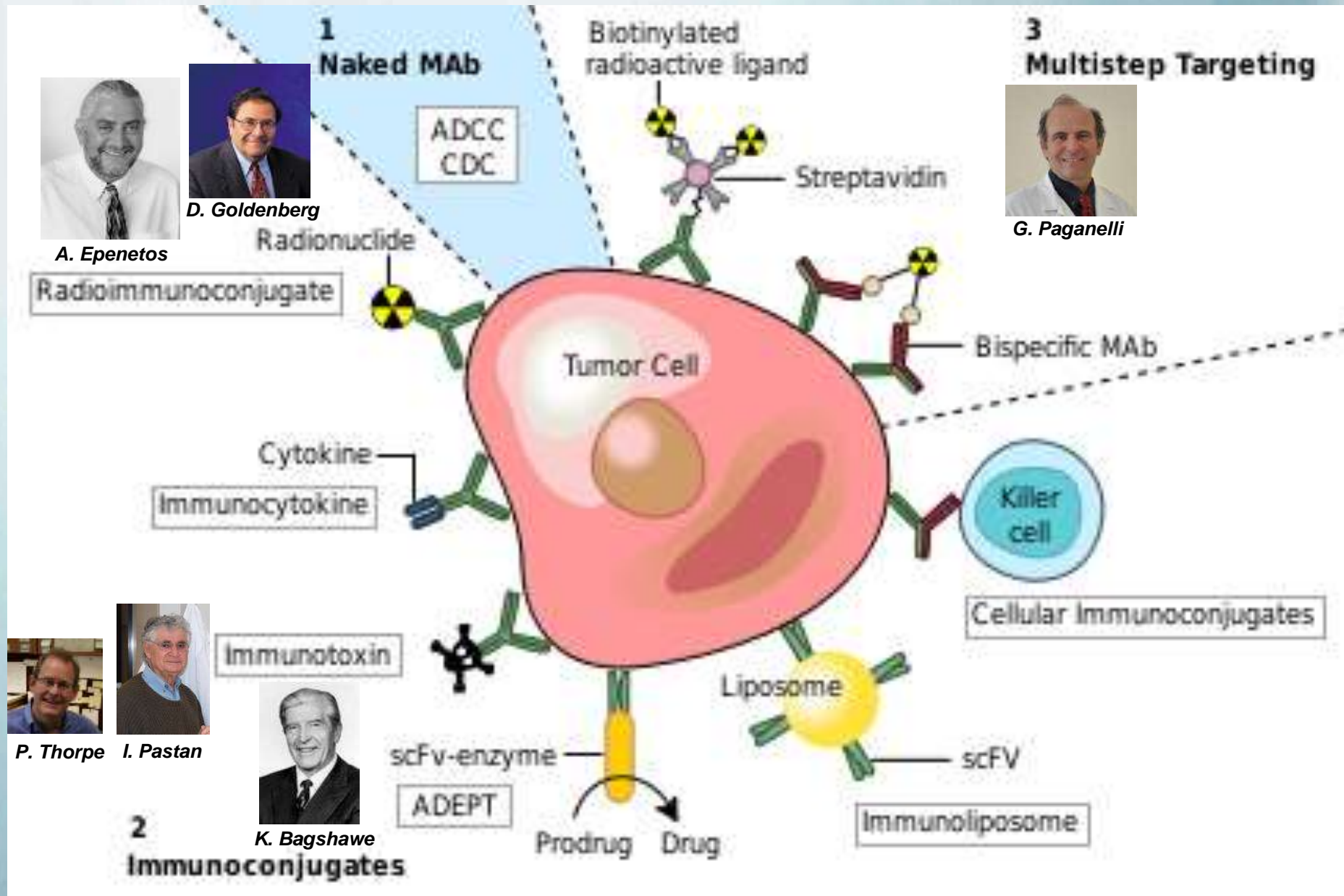
Τμήματα μονοκλωνικών αντισωμάτων (monoclonal antibody-fragments)



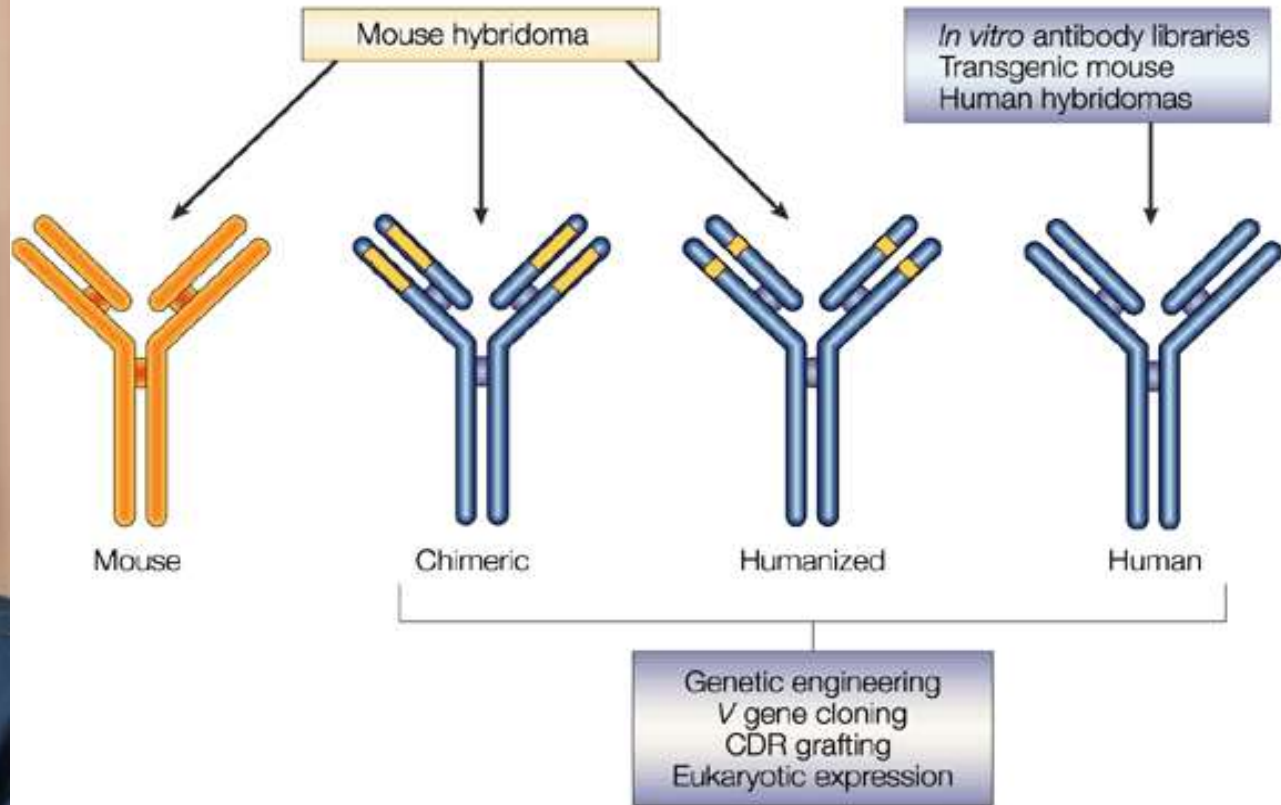
Τμήματα μονοκλωνικών αντισωμάτων (monoclonal antibody-fragments)



Monoclonal Antibodies: modes of action



Μονοκλωνικά Αντισώματα: από το ποντίκι στον άνθρωπο “the '90s”



Sir Gregory Paul Winter

Μονοκλωνικά αντισώματα: κλινικές εφαρμογές

- Καρκίνος
 - ✓ Συμπαγείς όγκοι
 - ✓ Αιματολογικές κακοήθειες
- Αυτοάνοσα νοσήματα
- Υπερευαισθησίες
- Μεταμοσχεύσεις
- Ενδοκρινολογία-μεταβολισμός
(οστεοπόρωση)
- Λοιμώξεις

EMA Approved Monoclonal Antibodies 3/2019: haematology oncology

- Rituximab (Mabthera[®]), 2/6/1998 (Roche) [FDA Rituxan[®], 1997]

Anti-CD20 (IgG1). NHL, CLL, RA.

- Ibritumomab tiuxetan (Zevalin[®]), 16/1/2004 (Bayer) [FDA 19/2/2002]

Anti-CD20 (IgG1) ⁹⁰Y-labelled. Follicular lymphoma consolidation therapy after remission induction. B-cell NHL after Rituximab (relapsed/refractory)

- Ofatumumab (Arzerra[®]), 19/4/2010 (GSK) [FDA 26/10/2009]

Anti-CD20 (IgG1). CLL refractory to fludarabine and alemtuzumab.

- Brentuximab vedotin (Adcetris[®]), 25/10/2012 (Takeda) [FDA 8/2011]

Anti-CD30 (IgG1) linked to monomethyl auristatin E. Relapsed or refractory CD30+ HL. Relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma (sALCL).

- Obinutuzumab (Gazyvaro[®]), 23/7/2014 (Roche) [FDA Gazyva[®], 1/11/2013]

Anti-CD20 (deglycosylated IgG1). With chlorambucil in untreated CLL with comorbidities making them unsuitable for full-dose fludarabine based therapy



EMA Approved Monoclonal Antibodies 3/2019: haematology oncology

- Elotuzumab (Empliciti®), 5/2016 (PDL/BMS) [FDA 30/11/2015]

Anti-CS1/CD2 (IgG₁), anti-SLAMF7 (CD319). Relapsed and previously untreated multiple myeloma (+ lenalidomide & dexamethasone)

- Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®), 21/4/2017 (Pfizer) [FDA 17/8/2017]

Anti-CD22 (IgG₄ conjugated to calicheamicin). Relapsed or refractory B-cell precursor ALL.

- Mogamulizumab (Poteligeo®), 22/11/2018 (Kyowa Hakko Kirin) [FDA 8/2018]

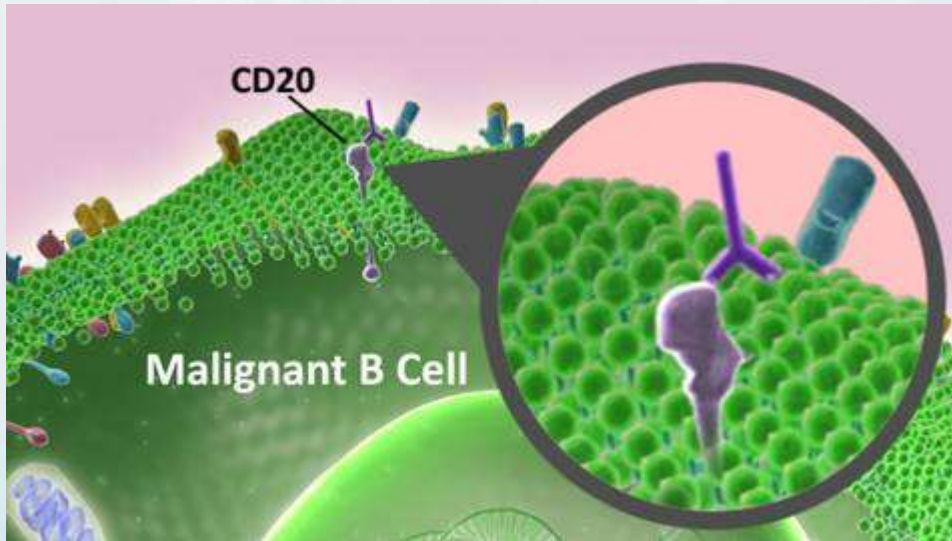
Anti-CCR4/C-C chemokine receptor 4/CD194 (afucosylated IgG₁). Refractory or relapsed mycosis fungoides and Sezary disease (cutaneous TCL)

Under EMA evaluation:

Polatuzumab vedotin, anti-CD79 β (B-cell antigen receptor complex-associated protein beta chain) (Genentech/Roche). B-cell non-Hodgkin's lymphoma , relapsed or refractory follicular or diffuse large B-Cell Lymphoma.



Rituximab (Mabthera®)



➤ CD20:

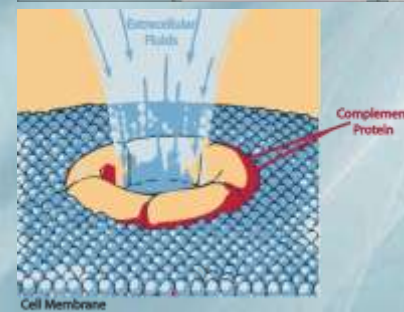
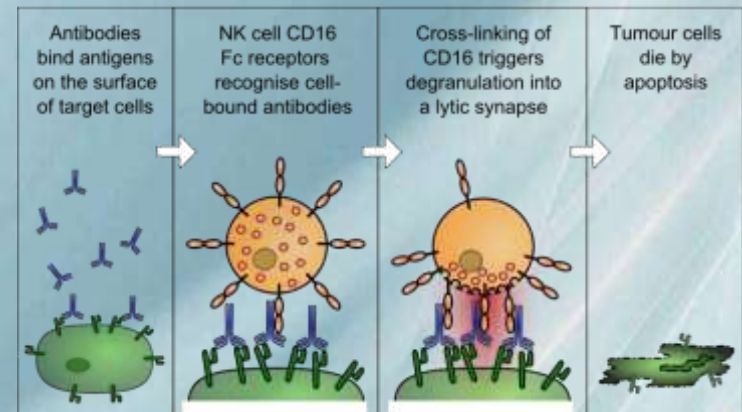
- ✓ Εκφράζεται στην επιφάνεια των B_λεμφοκυττάρων (από τα προ-B), αλλά όχι στα τελικά διαφοροποιημένα πλασματοκύτταρα
- ✓ Δεν εκκρίνεται (shed), δεν εσωτερικεύεται (internalisation), και δεν διαμορφώνεται (modulation)
- ✓ Μάλλον παίζει ρόλο στην εισροή Ca^{+}

➤ Rituximab:

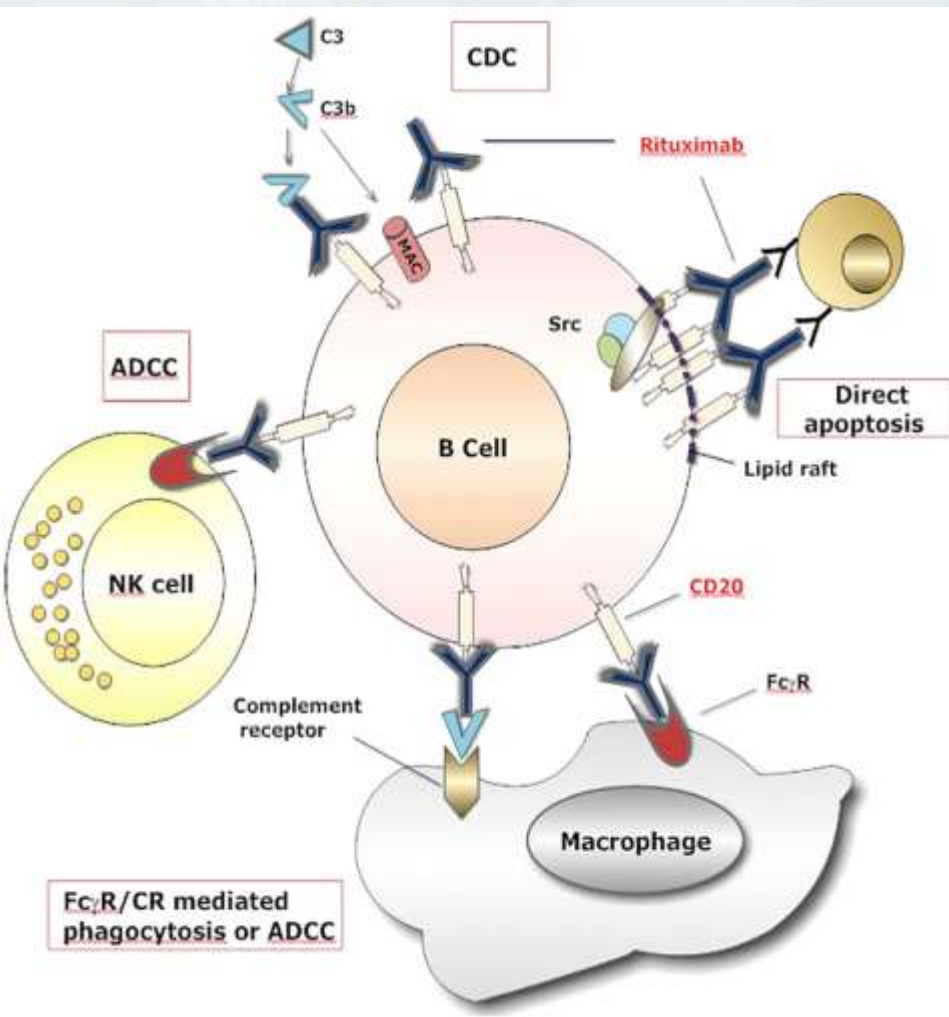
Αναγνωρίζει τα αμινοξέα 170-173 και 182-185 του CD20

➤ Μηχανισμοί δράσης:

- ✓ ADCC & CDC
- ✓ Ρυθμιστική δράση στο κυτταρικό κύκλο
- ✓ Αυξάνει MHC II και μόρια προσκόλησης LFA1 & LFA3
- ✓ Επάγει έκκριση CD23 (FcεRII)
- ✓ Μειώνει την έκφραση του B-υποδοχέα
- ✓ Προκαλεί απόπτωση



Rituximab (Mabthera®)



Ενδείξεις:

➤ NHL

Στάδιο III-IV σε οζώδες λέμφωμα με ΧΘ (μονοθεραπεία σε αποτυχία/αντοχή ΧΘ)

Σε CD20⁺ διάχυτο εκ μεγάλων Β-κυττάρων NHL με CHOP

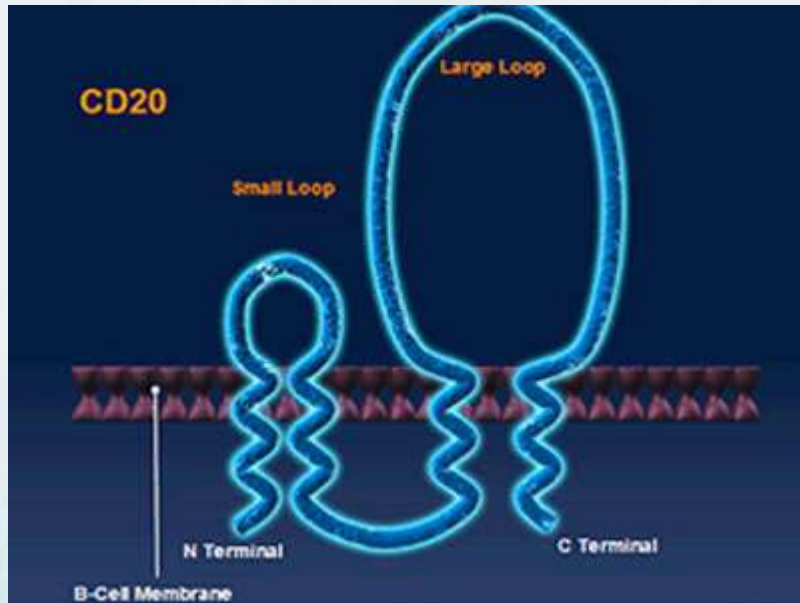
➤ CLL

Με ΧΘ σε υποτροπή/αντοχή

➤ RA

Σε συνδυασμό με MTX, σε ενήλικες, κατόπιν αποτυχίας άλλων αντιρρευματικών φαρμάκων συμπ. TNF-αναστολέων

Ofatumumab (Arzerra®)



Ενδείξεις:

- CLL ανθεκτική σε fludarabine και alemtuzumab
 - *In vitro*, ισχυρότερο CDC (ιδιαίτερα σε χαμηλά επίπεδα CD20) από το Rituximab
 - *In vitro* δραστικό σε κύτταρα ανθεκτικά στο Rituximab

➤ Ofatumumab:

Αναγνωρίζει και τους 2 βρόχους του CD20 κοντά στη μεμβράνη

➤ Μηχανισμοί δράσης:

- ✓ CDC (κυρίως) & ADCC
- ✓ Ρυθμιστική δράση στο κυτταρικό κύκλο
- ✓ Προκαλεί απόπτωση

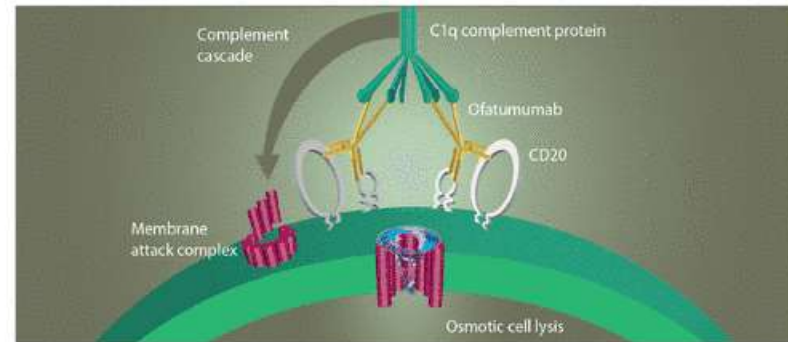
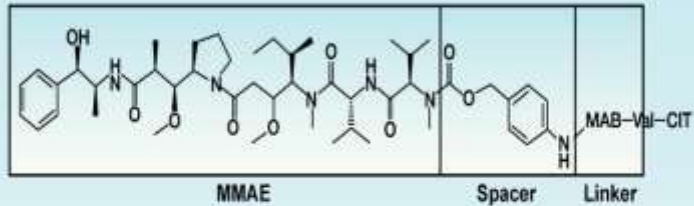
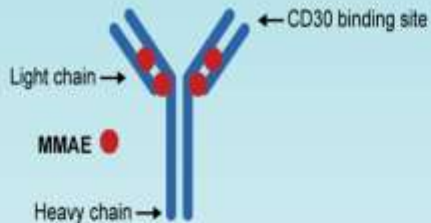


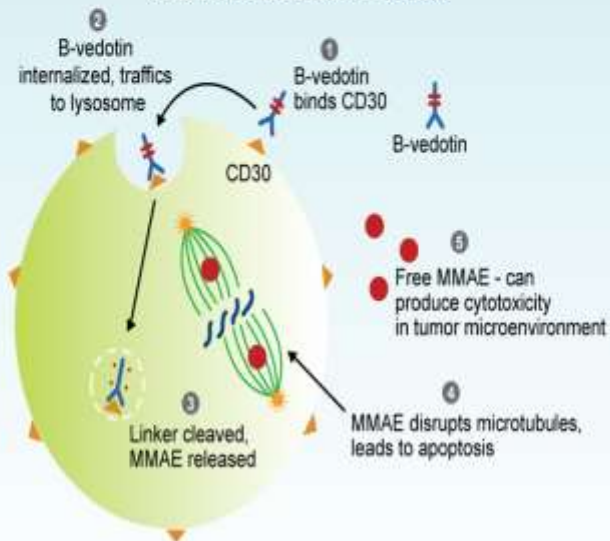
Figure 2: Close binding of ofatumumab to the B-cell membrane enhances antibody clustering and leads to engagement and activation of the complement system¹¹

Brentuximab vedotin (Adcetris®)

Structure of Brentuximab Vedotin (B-Vedotin)



ADC Internalization Process



ADC = antibody-drug conjugate; MAB = monoclonal antibody; MMAE = monomethyl auristatin E (microtubule-disrupting agent)

➤ Αναγνωρίζει το CD30:

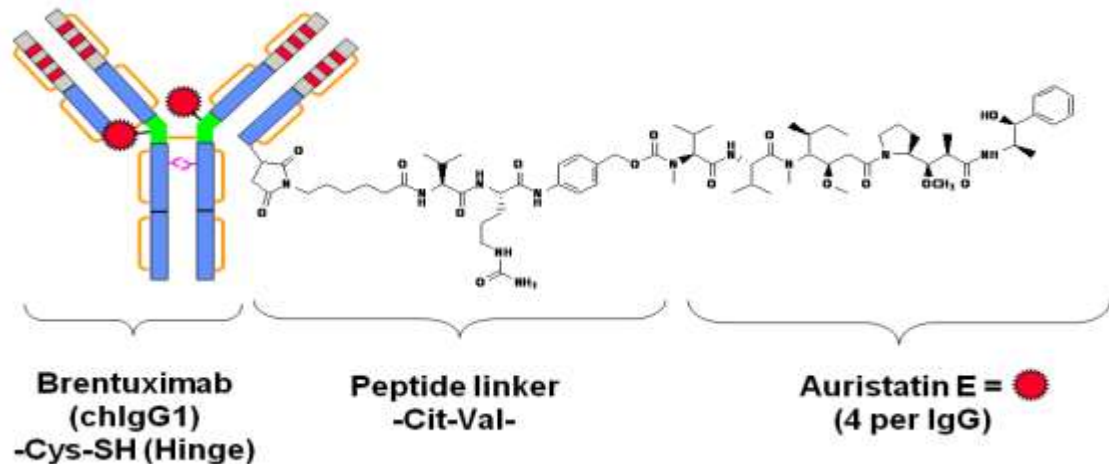
- ✓ Εκφράζεται σε ενεργοποιημένα B & T λεμφοκύτταρα
- ✓ Επάγει απόπτωση

➤ Brentuximab vedotin

- ✓ Σύμπλεγμα μ αντισώματος με ΧΘ φάρμακο (auristatin E)
- ✓ Τοπική ΧΘ κατόπιν ενδοκυττάρωσης ή απελευθέρωσης στο μικροπεριβάλλον του όγκου

➤ Ενδείξεις

- ✓ CD30⁺ HL (ενήλικες, υποτροπή ή ανθεκτικό) κατόπιν αυτόλογης μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων ή κατόπιν τουλ. 2 ΧΘ όταν δεν ενδείκνυται μεταμ ή ΧΘ.
- ✓ Σε ενήλικες με διάχυτο αναπλαστικό λέμφωμα (υποτροπή ή ανθεκτικό) εκ μεγάλων κυττάρων.



Brentuximab (chIgG1) -Cys-SH (Hinge)

Peptide linker -Cit-Val-

Auristatin E = ● (4 per IgG)

EMA Approved Monoclonal Antibodies 3/2019: oncology

- Trastuzumab (Herceptin[®]), 28/8/2000 (Roche) [FDA 25/9/1998]

Anti-Her2/neu receptor (IgG₁). Primary & metastatic Ca-breast, metastatic gastric cancers.

- Cetuximab (Erbix[®]), 29/6/2004 (Merck) [FDA 12/2/2004]

Anti-EGFR (IgG₁). KRAS wild type metastatic colorectal cancer and squamous cell head & neck cancer.

- Bevacizumab (Avastin[®]), 12/1/2005 (Roche) [FDA 26/2/2004]

Anti-VEGF-A (IgG₁). Metastatic colorectal cancer, metastatic Ca-breast, advanced/metastatic/recurrent NSCLC, advanced/metastatic renal cancer, advanced epithelial ovarian, fallopian tube, primary peritoneal cancers.

- Panitumumab (Vectibix[®]), 3/12/2007 (Amgen) [FDA 27/9/2006]

Anti-EGFR (IgG₂). KRAS wild type metastatic colorectal cancer.

- Catumaxomab (Removab[®]), 20/4/2009 (Fresenius)

Anti-CD₃ and anti-EpCam (rat/mouse IgG₂). Malignant ascites.

- Denosumab (Xgeva[®]), 13/7/2011 (Amgen) [FDA 1/6/2010]

Anti-RANK ligand (IgG₂). Prevention of skeletal related events in adults with bone metastases from solid tumours



EMA Approved Monoclonal Antibodies 3/2019: oncology

- Pertuzumab (Perjeta[®]), 4/3/2013 (Roche) [FDA 8/6/2012]

Anti-Her2, inhibits dimerisation (IgG₁). Metastatic or locally recurrent unresectable Ca-breast with trastuzumab and docetaxel

- (Ado) Trastuzumab emtansine (Kadcyla[®]), 15/11/2013 (Roche) [FDA 22/2/2013]

Anti-Her2/neu receptor (IgG₁) conjugated to mertansine. Unresectable locally advanced or metastatic breast cancer who previously received trastuzumab and/or a taxane.

- Ramucirumab (Cyramza[®]), 19/12/2014 (ImClone/Lilly) [FDA 21/4/2014]

Anti-VEGFR₂ (IgG₁). Advanced gastric cancer and gasro-oesophageal junction adenocarcinoma



EMA Approved Monoclonal Antibodies 3/2019: oncology

➤ **Blinatumomab (Blincyto[®]), 23/11/2015 (Amgen) [FDA 3/12/2014]**

Bispecific Anti-CD19 & CD3 (BiTE). Ph⁻ relapsed or refractory B-cell precursor ALL (orphan by EMA, accelerated & conditional approval by FDA)

➤ **Dinutuximab (Unituxin[®]), 10/3/2015 (United Therapeutics), 5/2017 re-licensed as dinutuximab beta (Apeiron/EUSA) [FDA 10/3/2105]**

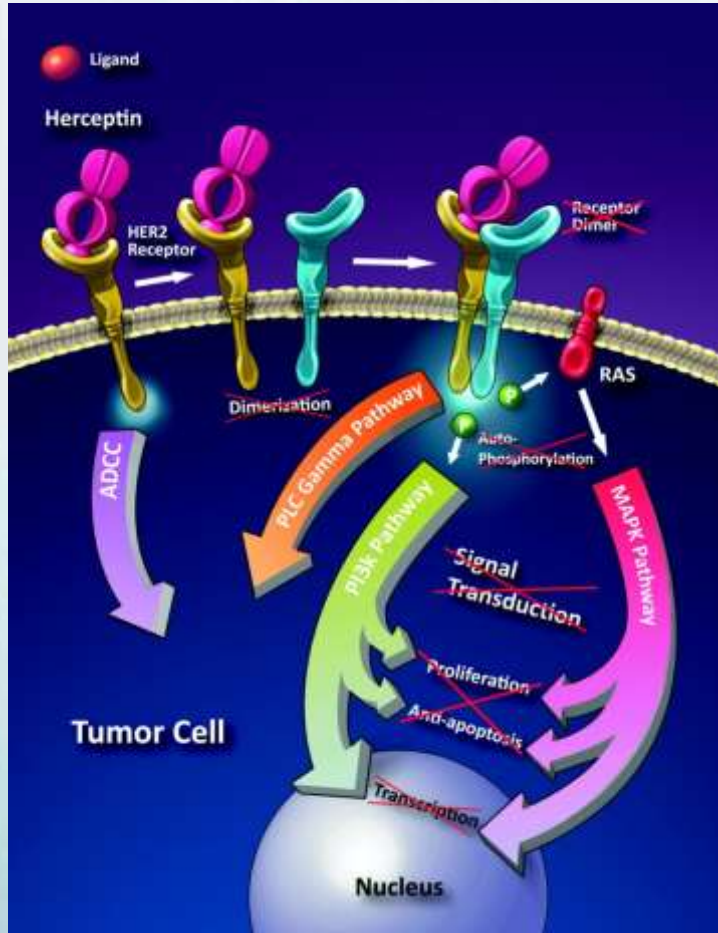
Anti-GD2 (IgG1κ). High risk glioblastoma in children + GM CSF, IL12 and 13cisRA (orphan by EMA)

➤ **Necitumumab (Portrazza[®]), 12/2015 (ImClone/Lilly) [FDA 11/2015]**

Anti-EGFR (IgG1). Stage IV squamous NSCL cancer (+ gemcitabine & cisplatin)



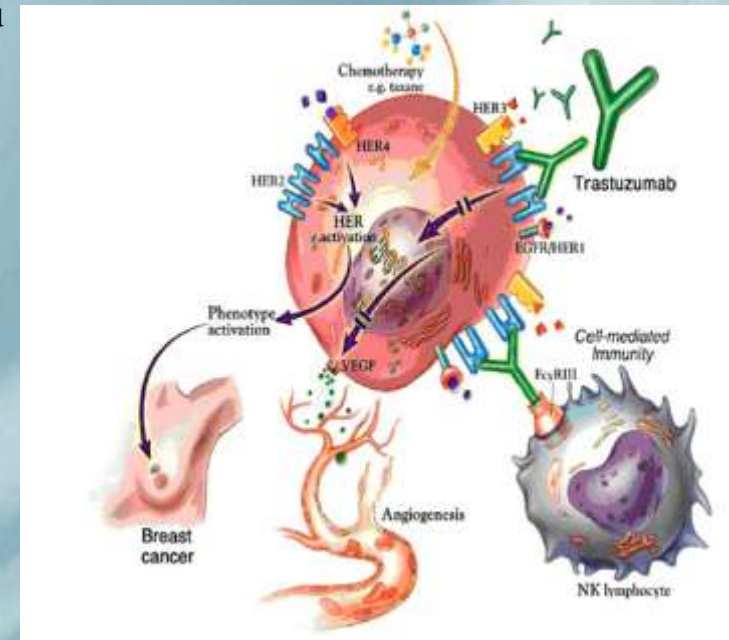
Trastuzumab (Herceptin®)



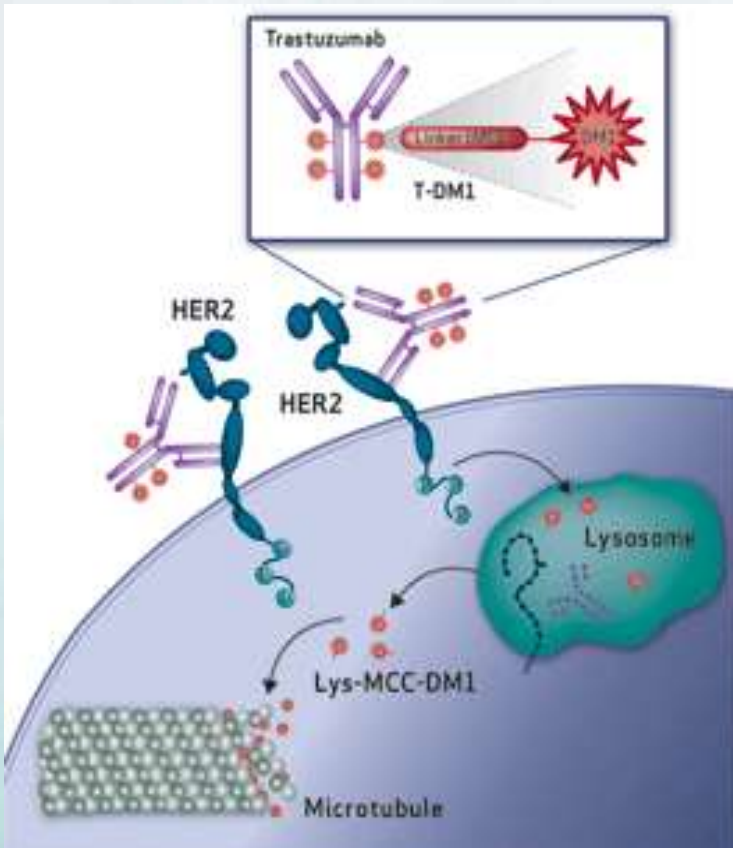
Ενδείξεις:

- Μεταστατικός καρκίνος του μαστού
- Πρώιμος καρκίνος του μαστού
- Μεταστατικός γαστρικός καρκίνος

- Αναγνωρίζει τη περιοχή IV του εξωκυττάριου τμήματος του υποδοχέα HER2/neu:
 - ✓ Υπερέκφραση σε νεοπλασματικά κύτταρα (x100)
- Μηχανισμοί δράσης:
 - ✓ Στάση στη G1 φάση, αναστολή πολλαπλασιασμού
 - ✓ Επαγωγή αντι-αγγειογενετικών παραγόντων και καταστολή προ-αγγειογενετικών παραγόντων
 - ✓ Αναστολή διάσπασης του εξωκυττάριου τμήματος του Her2/neu
 - ✓ ADCC



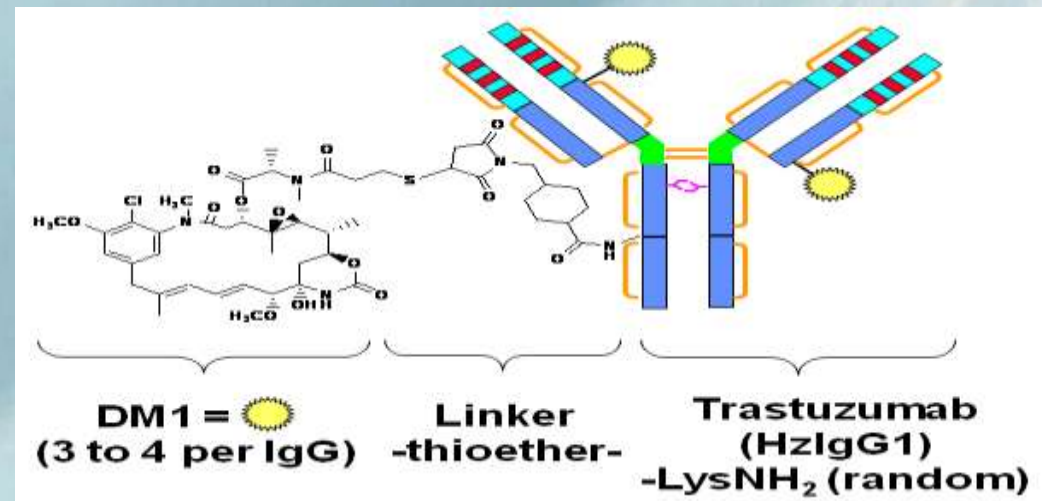
Trastuzumab emtansine (Kadcyla[®])



- Recognises the IV region of the extracellular domain of the HER2/neu receptor
 - ✓ Overexpressed in tumour cells (x100)
- Modes of action:
 - ✓ Mertansine binds to tubulin: inhibition of mitosis
 - ✓ G₁ arrest, proliferation inhibition
 - ✓ Induction of anti-angiogenic factors and suppression of pro-angiogenic factors
 - ✓ Inhibition of cleavage of Her2/neu extracellular domain
 - ✓ ADCC

Indications:

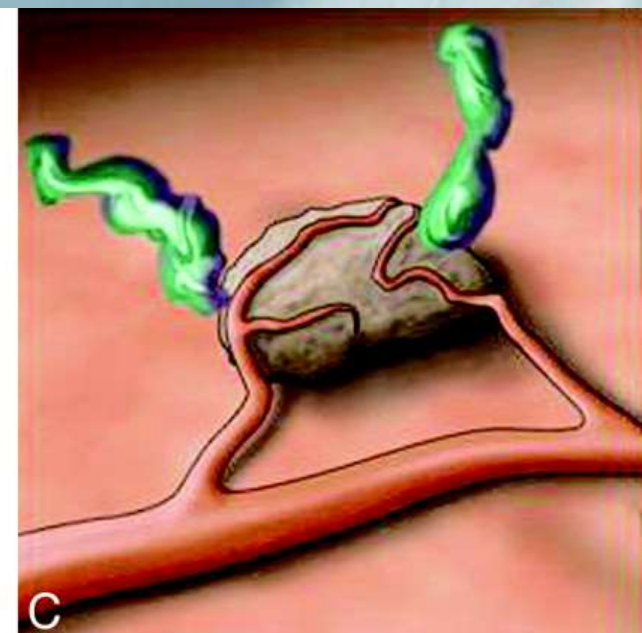
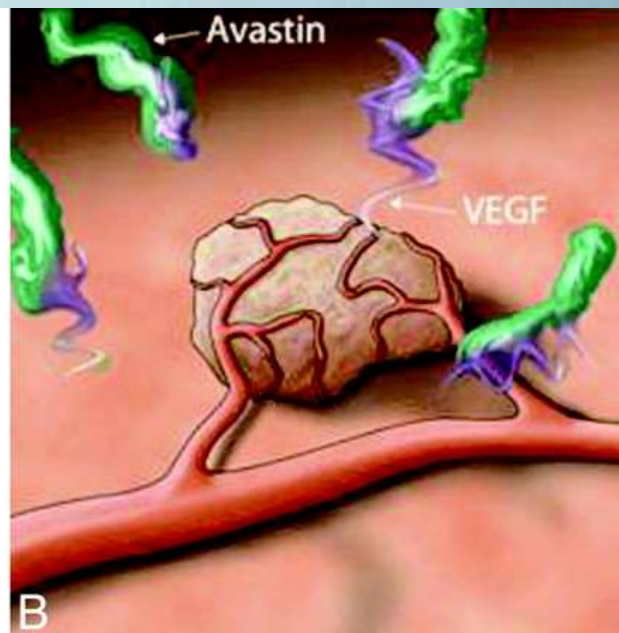
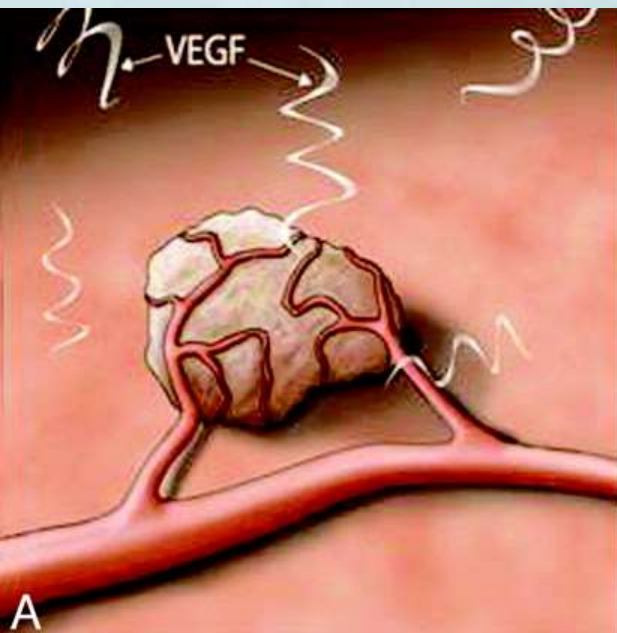
- Her2⁺ inoperable locally advanced or metastatic breast cancer, following trastuzumab and/or taxane therapy



Bevacizumab (Avastin®)

Ενδείξεις:

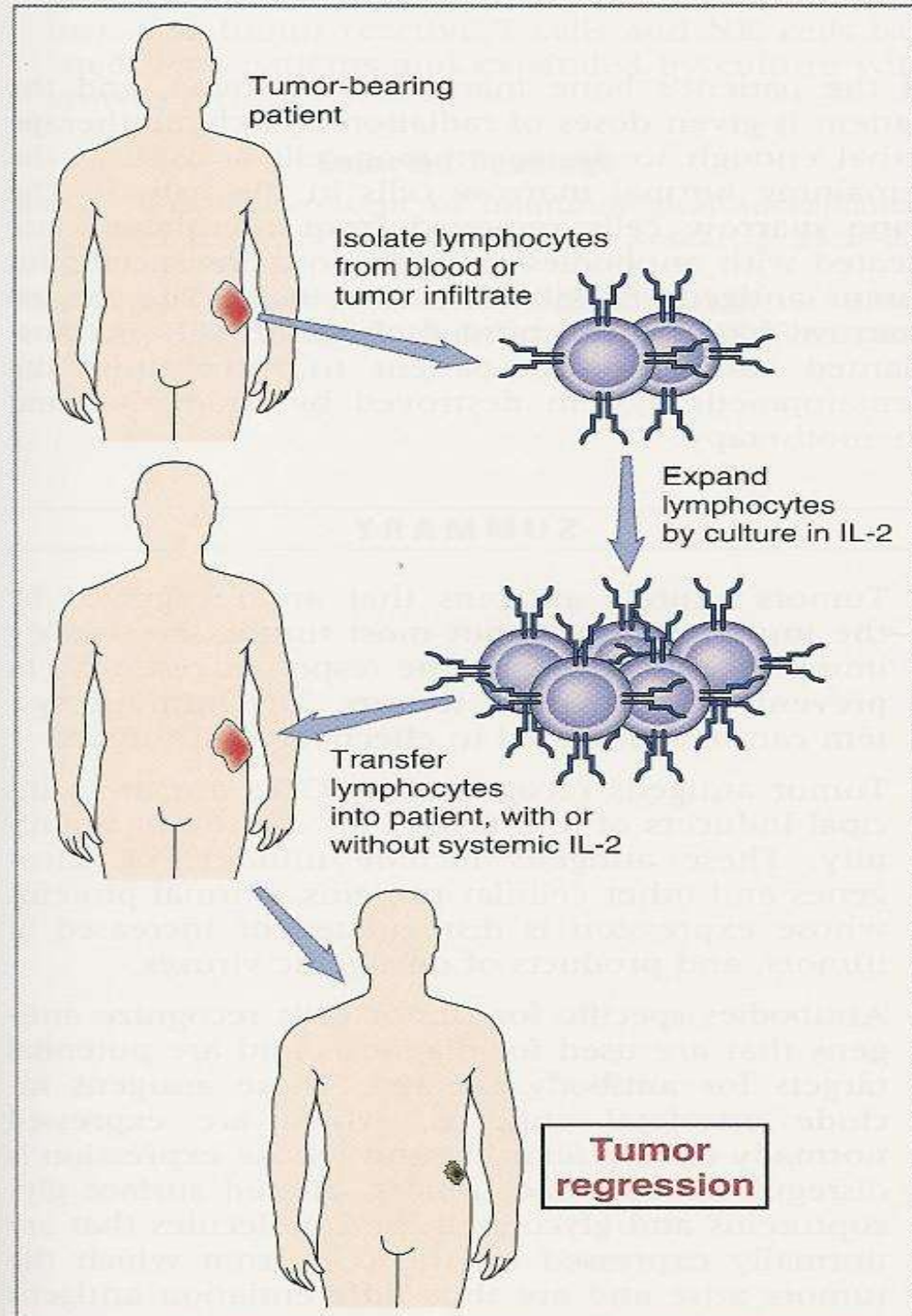
- Μεταστατικός καρκίνος ορθού & παχέος εντέρου
 - Μεταστατικός καρκίνος του μαστού
 - Μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (προχωρημένος, μεταστατικός, όχι πλακώδης)
 - Καρκίνος του νεφρού (προχωρημένος, μεταστατικός)
 - Καρκίνος των ωοθηκών (προχωρημένος)
 - Καρκίνος των σαλπίνγων
 - Καρκίνος του περιτοναίου (πρωτοπαθής)
- Αναγνωρίζει τον VEGF
 - Μηχανισμοί δράσης:
 - ✓ Αναστολή αγγειογένεσης



Θετή κυτταρική ανοσοθεραπεία (adoptive cell transfer)

T κύτταρα ασθενούς → in vitro πολλαπλασιασμός → επιστροφή στον ίδιο ασθενή → καταστολή του όγκου

Μετά τη συλλογή, τα T κύτταρα τροποποιούνται γενετικά για να παράγουν ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνειά τους που ονομάζονται χιμαιρικοί υποδοχείς αντιγόνου (CARs). Τα CARs είναι πρωτεΐνες που επιτρέπουν στα T κύτταρα να αναγνωρίζουν μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη (αντιγόνο) σε κύτταρα όγκου. Αυτά τα επεξεργασμένα κύτταρα CAR αναπτύσσονται έπειτα στο εργαστήριο μέχρι να αριθμούν δισεκατομμύρια. Ο εκτεταμένος πληθυσμός των CAR T κυττάρων έπειτα εγχέεται στον ασθενή. Μετά την έγχυση, αν όλα πάνε όπως έχει προγραμματιστεί, τα T κύτταρα πολλαπλασιάζονται στο σώμα του ασθενούς και με καθοδήγηση από τον κατασκευασμένο υποδοχέα τους, αναγνωρίζουν και σκοτώνουν τα καρκινικά κύτταρα που φέρουν το αντιγόνο στις επιφάνειές τους.



Εγγεκριμένες CAR-T Θεραπείες

Kymriah™ (tisagenlecleucel, Novartis) is for the treatment of pediatric patients and young adults with refractory or relapse (R/R) B cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL)

Yescarta™ (axicabtagene ciloleucel, Kite Pharma/Gilead) is for the treatment of adult patients with R/R large B cell lymphoma

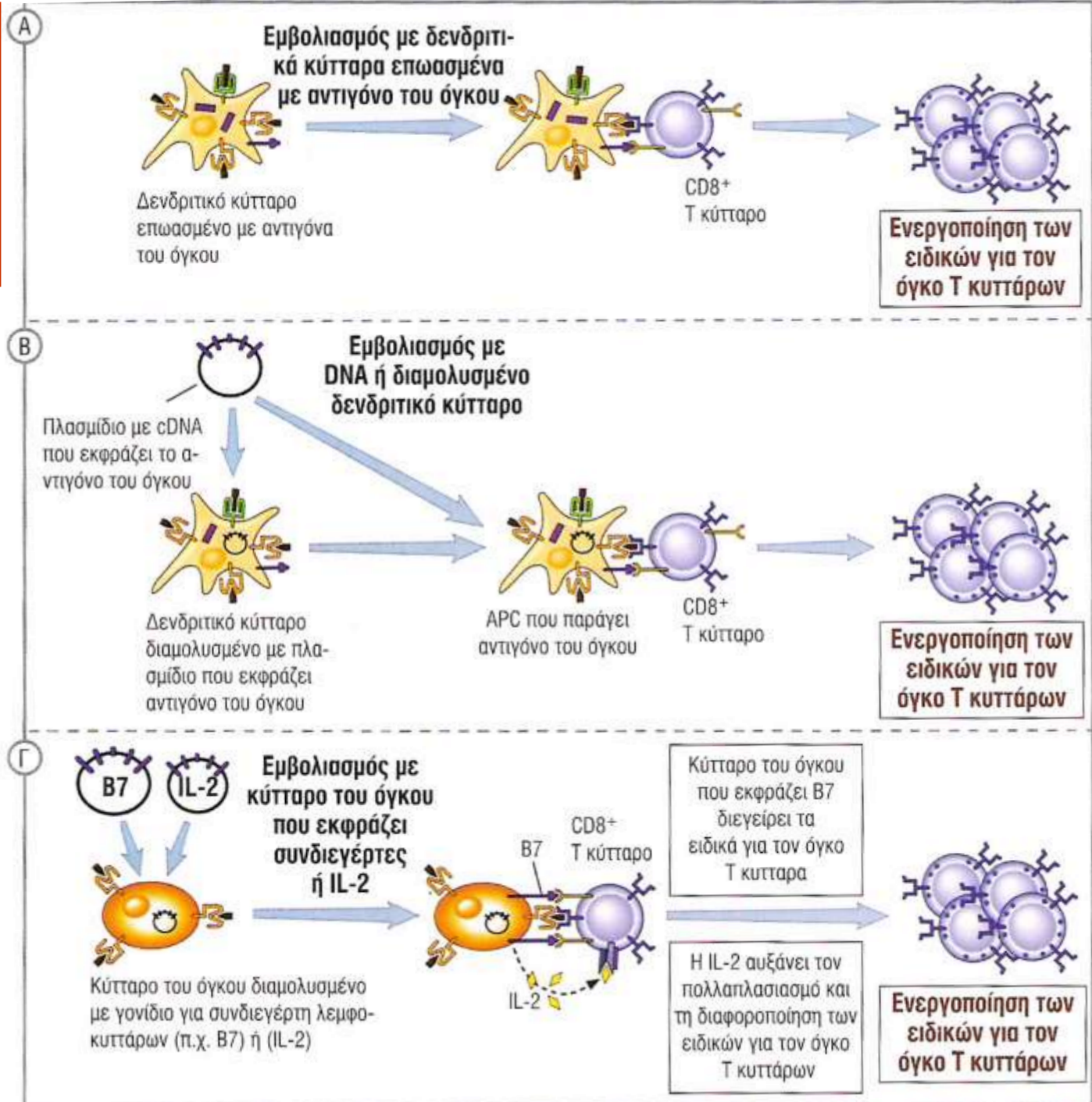
Ανοσοθεραπεία του καρκίνου

A. Παθητική ανοσοποίηση (αντισώματα ή T κύτταρα)

B. Ενεργός ανοσοποίηση και ενίσχυση της εγγενούς ανοσοαπάντησης

B. Ενεργός
ανοσοποίηση και
ενίσχυση της
εγγενούς
ανοσοαπάντησης

Εμβολιασμός



B. Ενεργός

**ανοσοποίηση και
ενίσχυση της
εγγενούς
ανοσοαπάντησης**

**Παρεμπόδιση του
σημείου ελέγχου**

**Θεραπεία με
κυτταροκίνες**

**Ενίσχυση των ανοσοαποκρίσεων του ασθενούς
μπλοκάροντας τα φυσιολογικά ανασταλτικά
σήματα: μονοκλωνικά αντισώματα εναντίων
των CTLA4, PD1 & PDL1**

**Θεραπεία των ασθενών με κυτταροκίνες οι
οποίες επάγουν την ενεργοποίηση
αντικαρκινικών λεμφοκυττάρων. Η κυτταροκίνη
που κυρίως χρησιμοποιήθηκε για αυτό το σκοπό
είναι η IL2.**

EMA Approved Monoclonal Antibodies 3/2019: oncology

➤ **Ipilimumab (Yervoy®), 13/7/2011 (BMS) [FDA 25/3/2011]**

Anti CTLA-4 (IgG1κ). Advanced melanoma.

➤ **Pembrolizumab (Keytruda®), 7/2015 (MSD) [FDA 4/9/2014]**

Anti-PD1 Receptor (IgG4κ). Unresectable or metastatic melanoma and disease progression following ipilimumab or BRAF inhibitor

➤ **Nivolumab (Opdivo®), 19/6/2015 (BMS) [FDA 22/12/2014]**

Anti-PD1 (IgG4). Unresectable or metastatic melanoma, metastatic squamous NSCL cancer (conditional approval by FDA)

➤ **Durvalumab (Imfinzi®), 21/9/2018 (MedImmune/Astra Zeneca) [FDA 1/5/2017]**

Anti-PD-L1/CD274 (IgG1κ). Locally advanced or metastatic urothelial carcinoma.

Under EMA evaluation:

Cemiplimab, anti-PD1, Libtayo® (Regeneron). Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) or locally advanced CSCC [FDA 28/11/2018]



10. Ανοσοαπαντήσεις κατά **όγκων** και **μοσχευμάτων**

Ανοσία κατά μη λοιμωδών κυττάρων: μετασχηματισμένων ή ξένων

I. Ανοσοαπαντήσεις κατά όγκων

- Τα **αντιγόνα** των όγκων
- Ανοσιακοί **μηχανισμοί** της απόρριψης του όγκου
- **Διαφυγή** των όγκων από τις ανοσοαπαντήσεις
- Ανοσολογικές προσεγγίσεις για τη **θεραπεία** του καρκίνου

II. Ανοσοαπαντήσεις κατά μοσχευμάτων

- Τα **αντιγόνα** των μεταμοσχεύσεων
- Η **επαγωγή** των ανοσοαπαντήσεων έναντι των μοσχευμάτων
- Οι ανοσιακοί **μηχανισμοί** της απόρριψης του μοσχεύματος
- Πρόληψη και **θεραπεία** της απόρριψης του μοσχεύματος
- Μεταμόσχευση κυττάρων του αίματος και του μυελού των οστών

Γενετικοί φραγμοί στη μεταμόσχευση

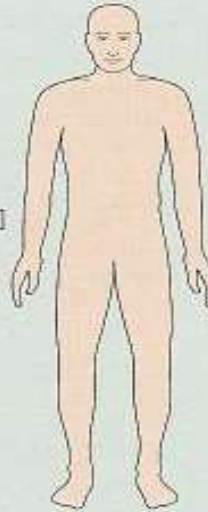
αυτομόσχευμα

από ένα σημείο του σώματος σε ένα άλλο (π.χ. από τον κορμό στο χέρι)



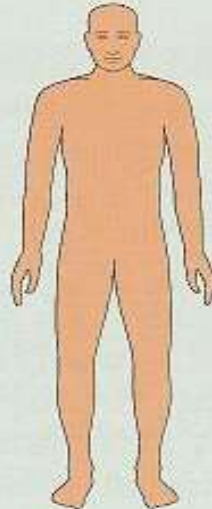
ισομόσχευμα

μεταξύ γενετικώς ομοίων ατόμων, π.χ. μονοζυγωτικά δίδυμα ή άτομα αιμομικτικού στελέχους



αλλομόσχευμα

μεταξύ διαφορετικών ατόμων του ίδιου είδους (π.χ. από *H. sapiens* σε *H. sapiens*, ή από *M. musculus* σε *M. musculus*)



ξеноμόσχευμα

μεταξύ ατόμων διαφορετικών ειδών (π.χ. από πίθηκο σε άνθρωπο)

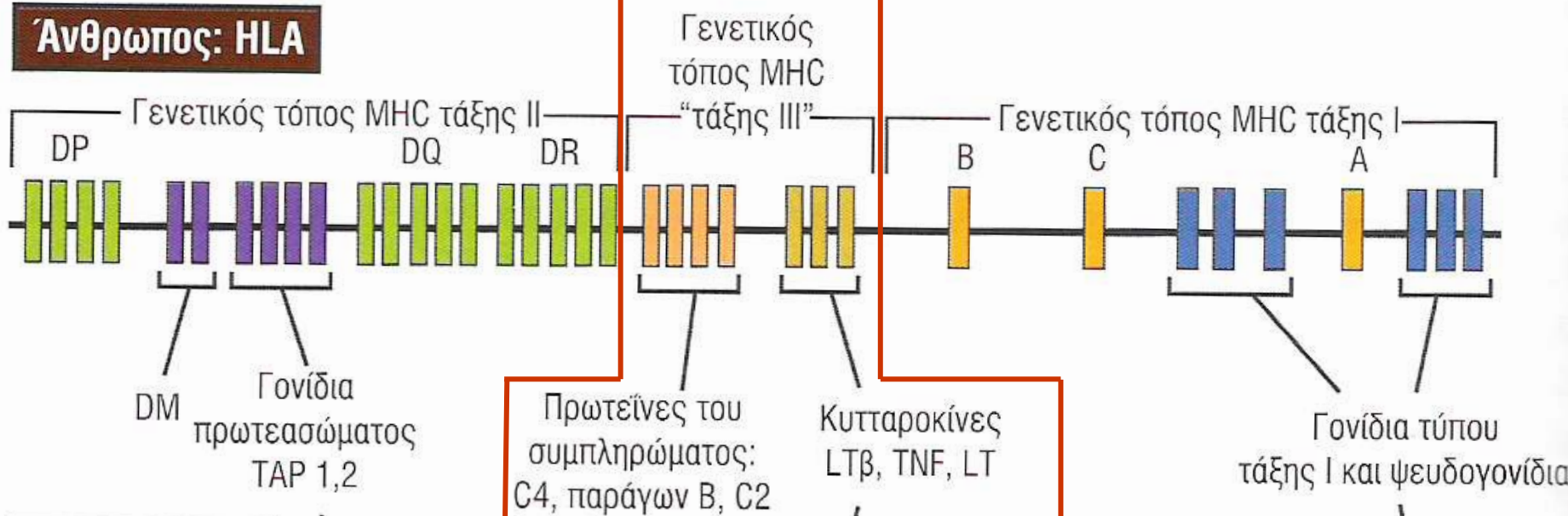


- **Ζώα και μοσχεύματα:**
Ισογενή/συγγενετικά, αλλογενή, ξενογενή
- **Αντιγόνα:**
Αλλοαντιγόνα και ξενοαντιγόνα
- **Αντισώματα και T κύτταρα:**
Αλλοδραστικά και ξενοδραστικά

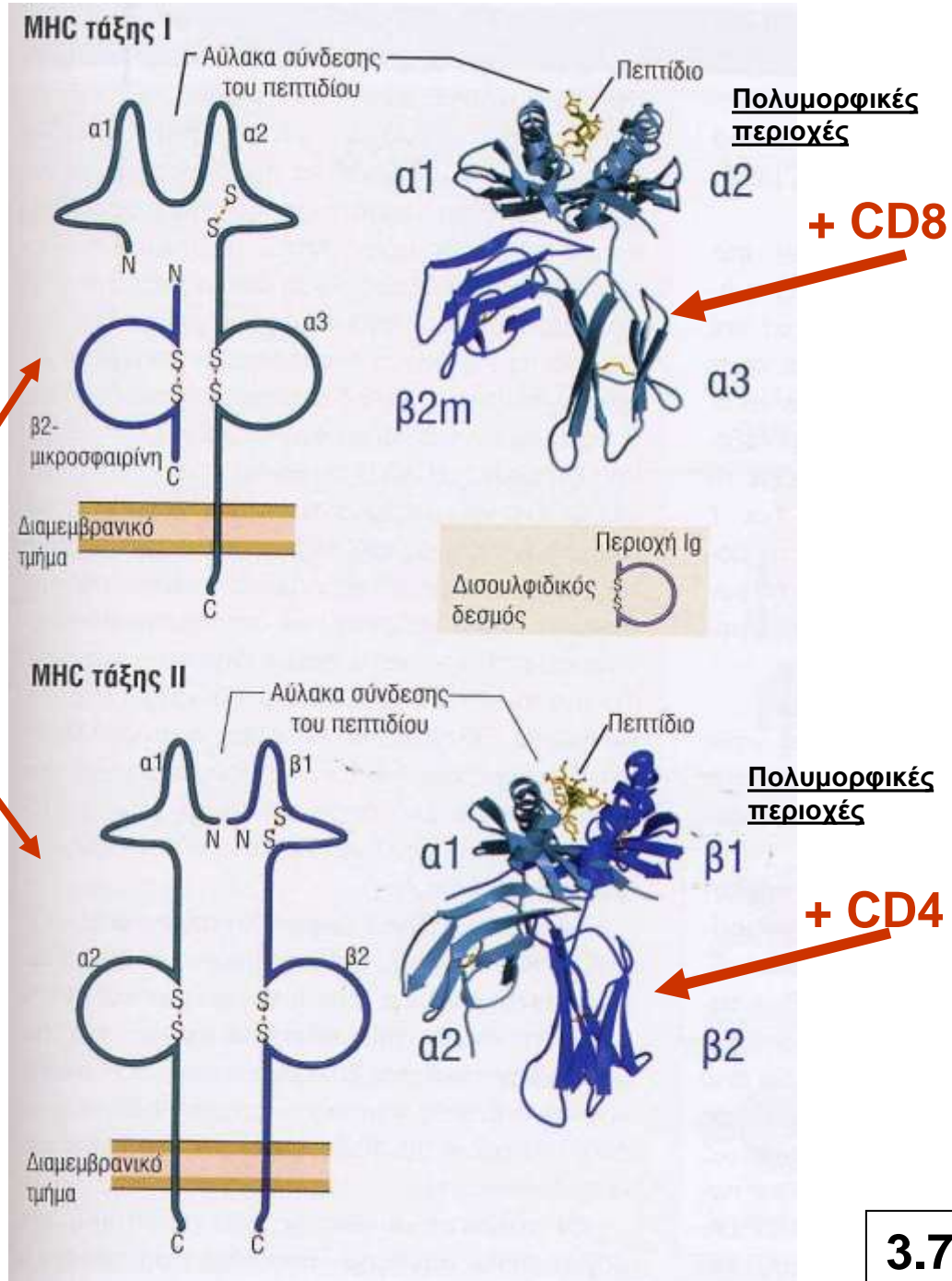
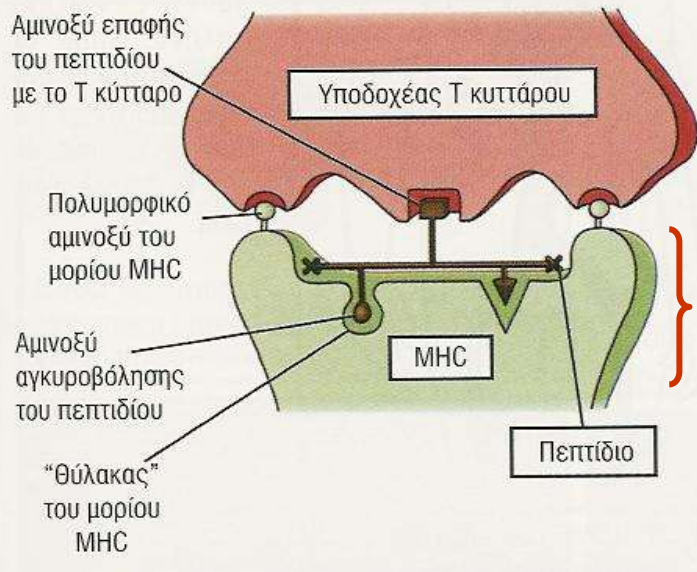
Τα αντιγόνα των μεταμοσχεύσεων (αντιγόνα ιστοσυμβατότητας)

- Οι MHC πρωτεΐνες είναι τα βασικά αντιγόνα που διεγείρουν την απόρριψη των μοσχευμάτων

Τα γονίδια του MHC



Δομή των μορίων MHC τάξης I και II



Αναγνώριση αλλογενών μορίων ΜHC από Τ κύτταρα

Α Φυσιολογικό

Αμινοξέα επαφής του πεπτιδίου με το Τ κύτταρο

Πολυμορφικά κατάλοιπα του ΜHC
Ξένο πεπτίδιο

Υποδοχέας Τ κυττάρου

Εαυτό ΜHC

Το εαυτό μόριο ΜHC παρουσιάζει ξένα πεπτίδια σε ένα Τ κύτταρο επιλεγμένο να αναγνωρίζει συμπλέγματα εαυτού ΜHC-ξένου πεπτιδίου

Β Αλλοαναγνώριση

Υποδοχέας Τ κυττάρου

Πεπτίδιο δότη

Αλλογενές ΜHC

Το Τ κύτταρο αναγνωρίζει ένα αλλογενές μόριο ΜHC η δομή του οποίου μοιάζει με το σύμπλεγμα εαυτού ΜHC-ξένου πεπτιδίου

Γ Αλλοαναγνώριση

Υποδοχέας Τ κυττάρου

Πεπτίδιο δότη

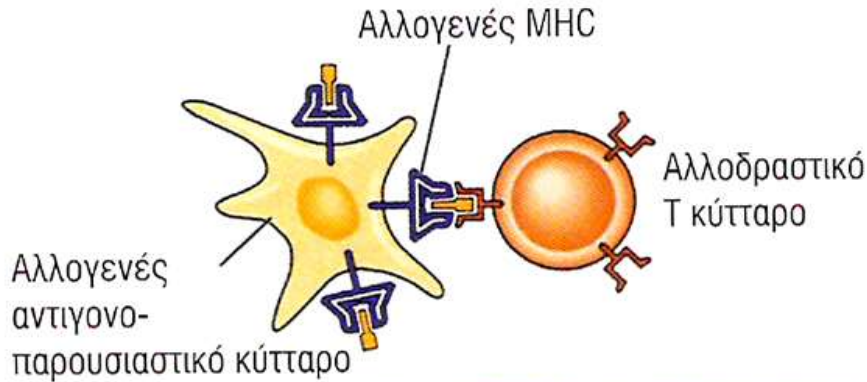
Αλλογενές ΜHC

Το Τ κύτταρο αναγνωρίζει μία δομή που σχηματίζεται και από το αλλογενές μόριο ΜHC και το συνδεδεμένο πεπτίδιο

Η **επαγωγή** των ανοσοαπαντήσεων έναντι των μοσχευμάτων

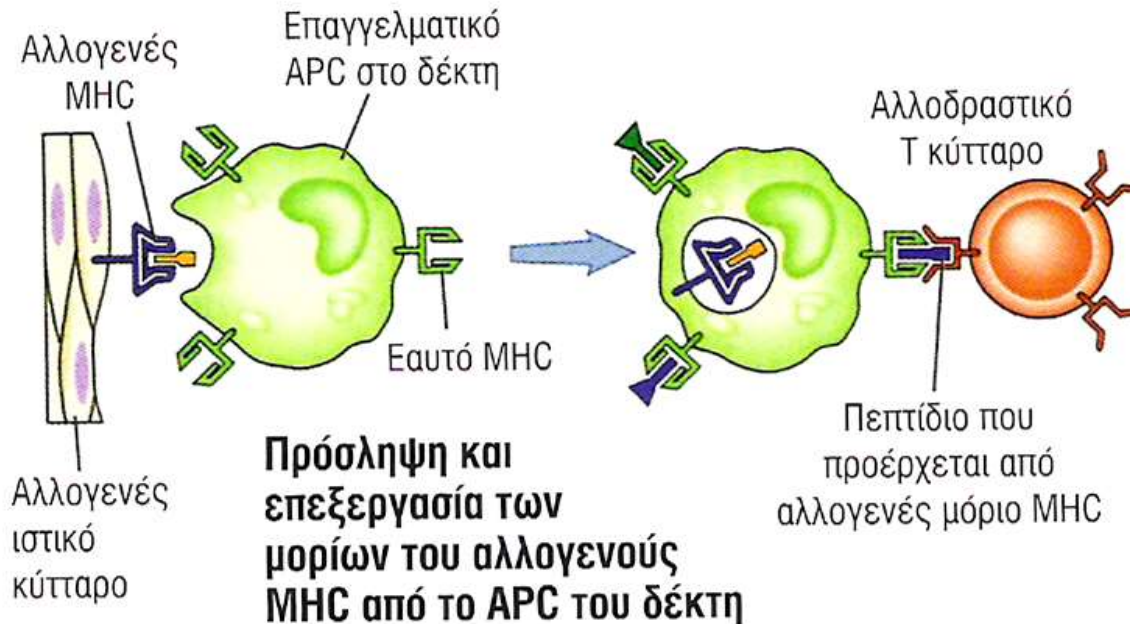
Άμεση και έμμεση αναγνώριση των αλλοαντιγόνων

A Άμεση αλλοαναγνώριση



Το T κύτταρο αναγνωρίζει μη επεξεργασμένο αλλογενές μόριο MHC στα APCs του μοσχεύματος

B Έμμεση αλλοαναγνώριση



Το T κύτταρο αναγνωρίζει επεξεργασμένο πεπτίδιο του αλλογενούς μορίου MHC συνδεδεμένο με εαυτό μόριο MHC στα APC του ξενιστή

Η επαγωγή των ανοσοαπαντήσεων έναντι των μοσχευμάτων

- Μικτή λεμφοκυτταρική αντίδραση (mixed lymphocyte reaction, MLR)
 - In vitro μοντέλο της αναγνώρισης των αλλοαντιγόνων από τα T-λεμφοκύτταρα

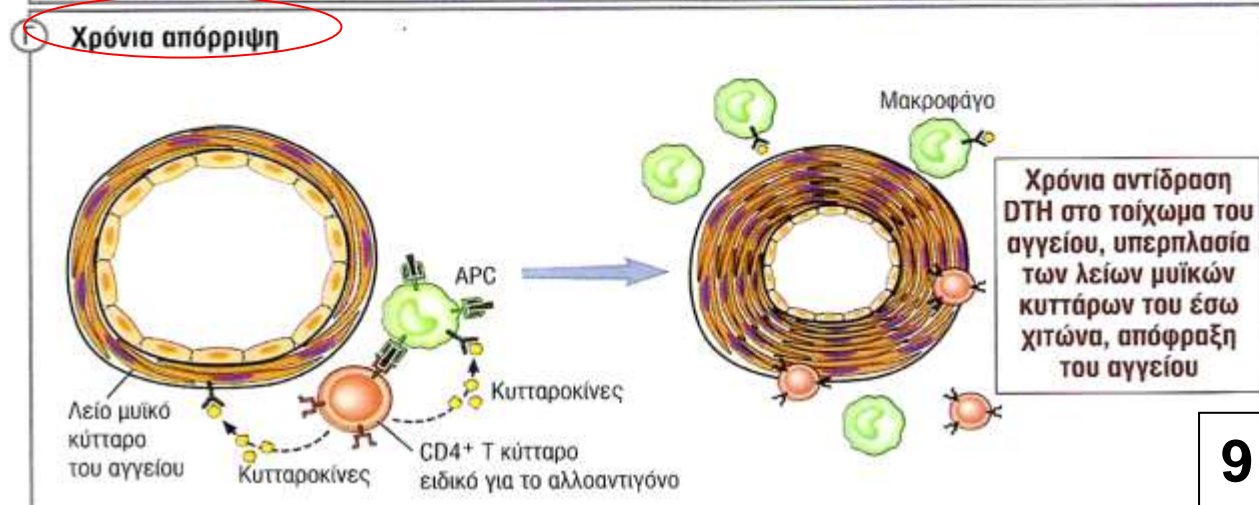
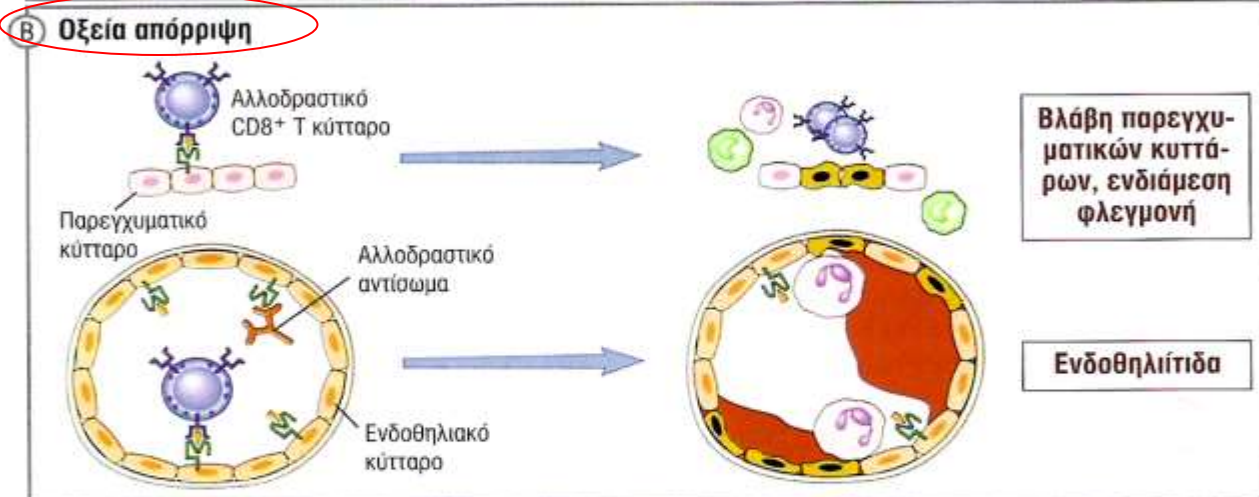
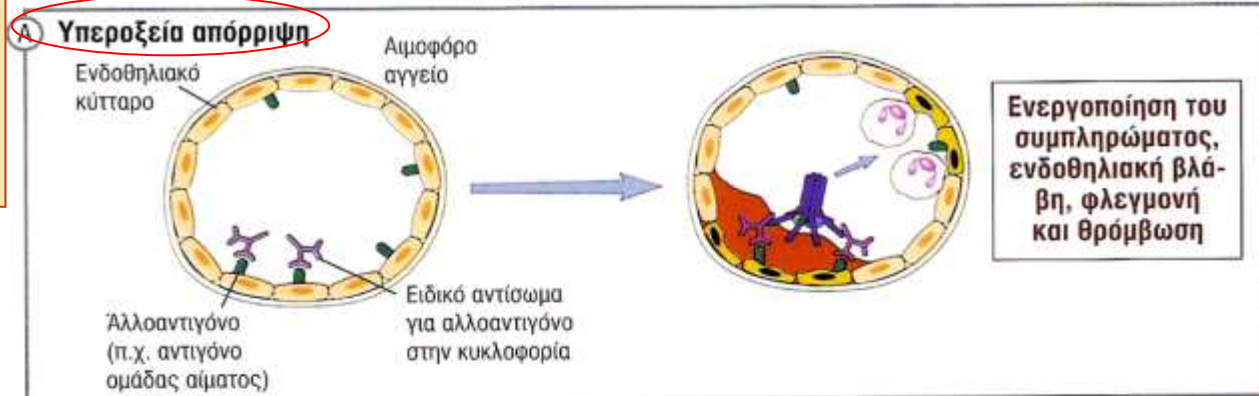
Οι μηχανισμοί απόρριψης του μοσχεύματος

Προϋπάρχοντα αντισώματα

(Ξενομοσχεύματα)

T κύτταρα (CTL)
(και αντισώματα)

T κύτταρα (CD4⁺)



Ανοσοκαταστολή στη μεταμόσχευση (ανοσοκαταστολή T κυττάρων)

Φάρμακο	Μηχανισμός δράσεως
Κυκλοσπορίνη και FK506 (τακρόλιμους)	Διακόπτει την παραγωγή κυτταροκινών από τα T κύτταρα (αναστέλλοντας την αδρανοποίηση του NFAT)
Mycophenolate mofetil	Διακόπτει τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων (αναστέλλοντας τη σύνθεση νουκλεοτιδίων)
Ραπαμυκίνη	Διακόπτει τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων (αναστέλλοντας τα σήματα της IL-2)
Κορτικοστεροειδή	Μειώνουν τη φλεγμονή (αναστέλλοντας την έκκριση κυτταροκινών από τα μακροφάγα)
Αντί-CD3 μονοκλωνικό	Εξαλείφει τα T κύτταρα
Αντι-IL-2R	Αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων
CTLA4-Ig	Αναστέλλει την ενεργοποίηση των T κυττάρων
Αντί-CD40L	Αναστέλλει την ενεργοποίηση των μακροφάγων και των ενδοθηλιακών κυττάρων

Τα αντιγόνα των μεταμοσχεύσεων (αντιγόνα ιστοσυμβατότητας)

- Οι MHC πρωτεΐνες είναι τα βασικά αντιγόνα που διεγείρουν την απόρριψη των μοσχευμάτων
- Ελάχισσα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας
 - Μετάγγιση αίματος
 - Μεταφύτευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων

Κρίσιμα “ελάσσονα” αντιγόνα ιστοσυμβατότητας

- Μετάγγιση αίματος
- Μεταφύτευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων

Πέντε κύρια συστήματα ομάδων αίματος εμπλέκονται στις αντιδράσεις μετάγγισης

σύστημα	γενετική θέση	αντιγόνα	συχνότητες φαινοτύπων
ABO	1	A, B ή O	A 42% B 8% AB 3% O 47%
Rhesus	2 στενά συνδεδεμένες γενετικές θέσεις: μείζον αντιγόνο=RhD	C ή c D ή d E ή e	RhD ⁺ 85% RhD ⁻ 15%
Kell	1	K ή k	K 9% k 91%
Duffy	1	Fy ^a , Fy ^b ή Fy	Fy ^a Fy ^b 46% Fy ^a 20% Fy ^b 34% Fy 0.1%
MN	1	M ή N	MM 28% MN 50% NN 22%

Κρίσιμα “ελάσσονα” αντιγόνα ιστοσυμβατότητας

- Μετάγγιση αίματος
- Μεταφύτευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων

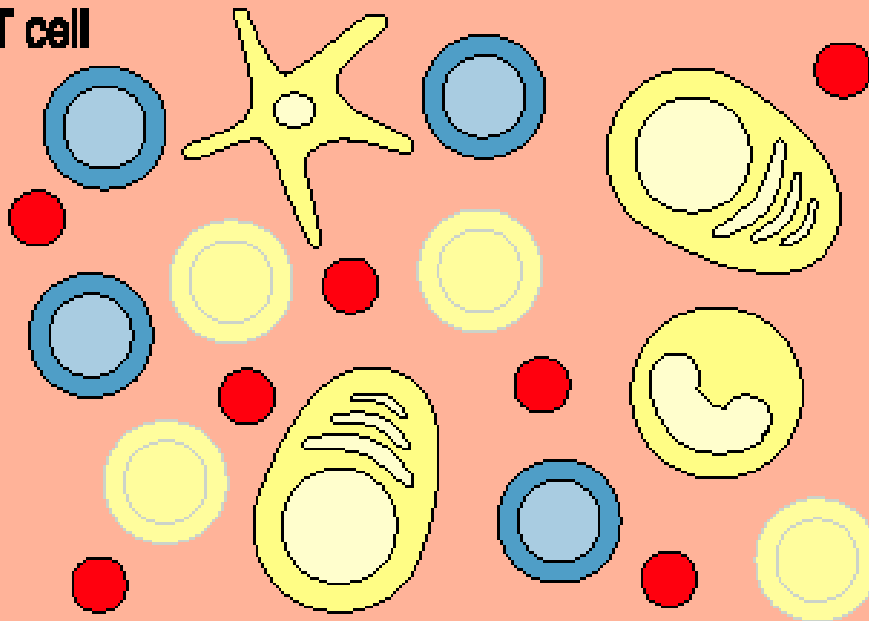
Μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Πρόβλημα:

Νόσος του «μοσχεύματος κατά του ξενιστή»
(GVHD)

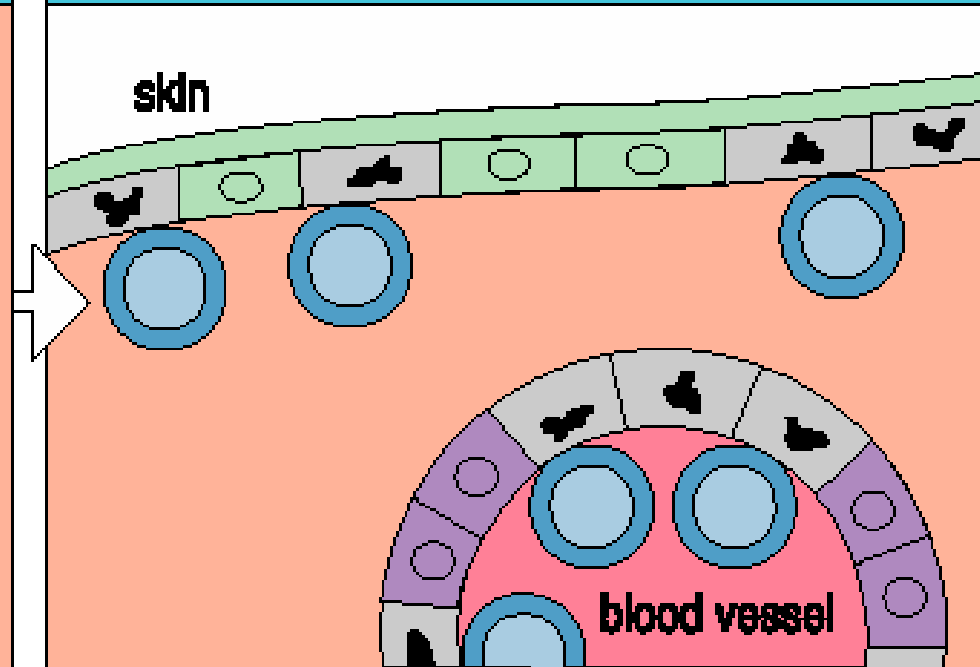
Mature donor T cells in graft

T cell



Donor T cells reactive against recipient's self-antigens attack recipient's tissues

skin



blood vessel