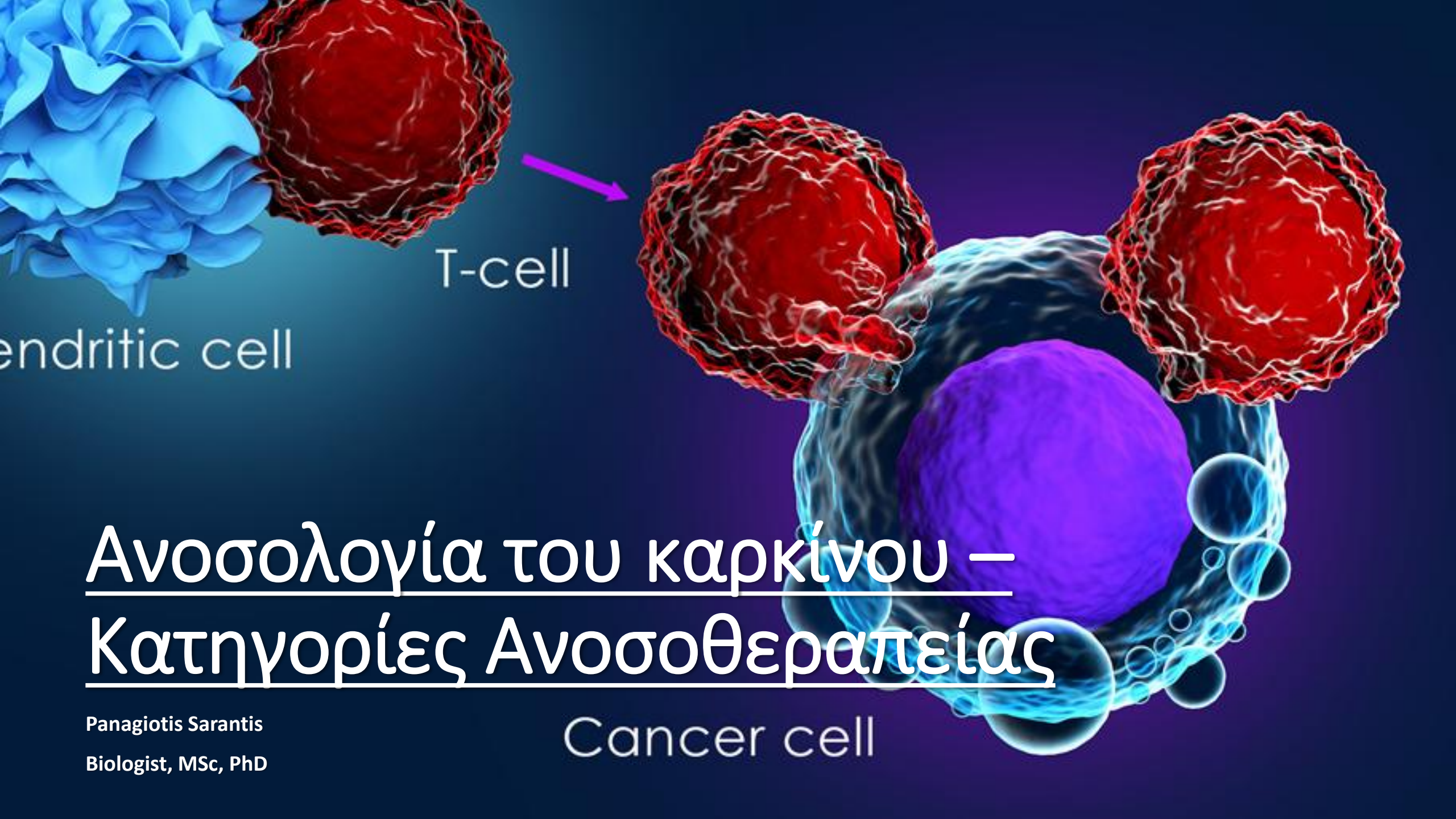
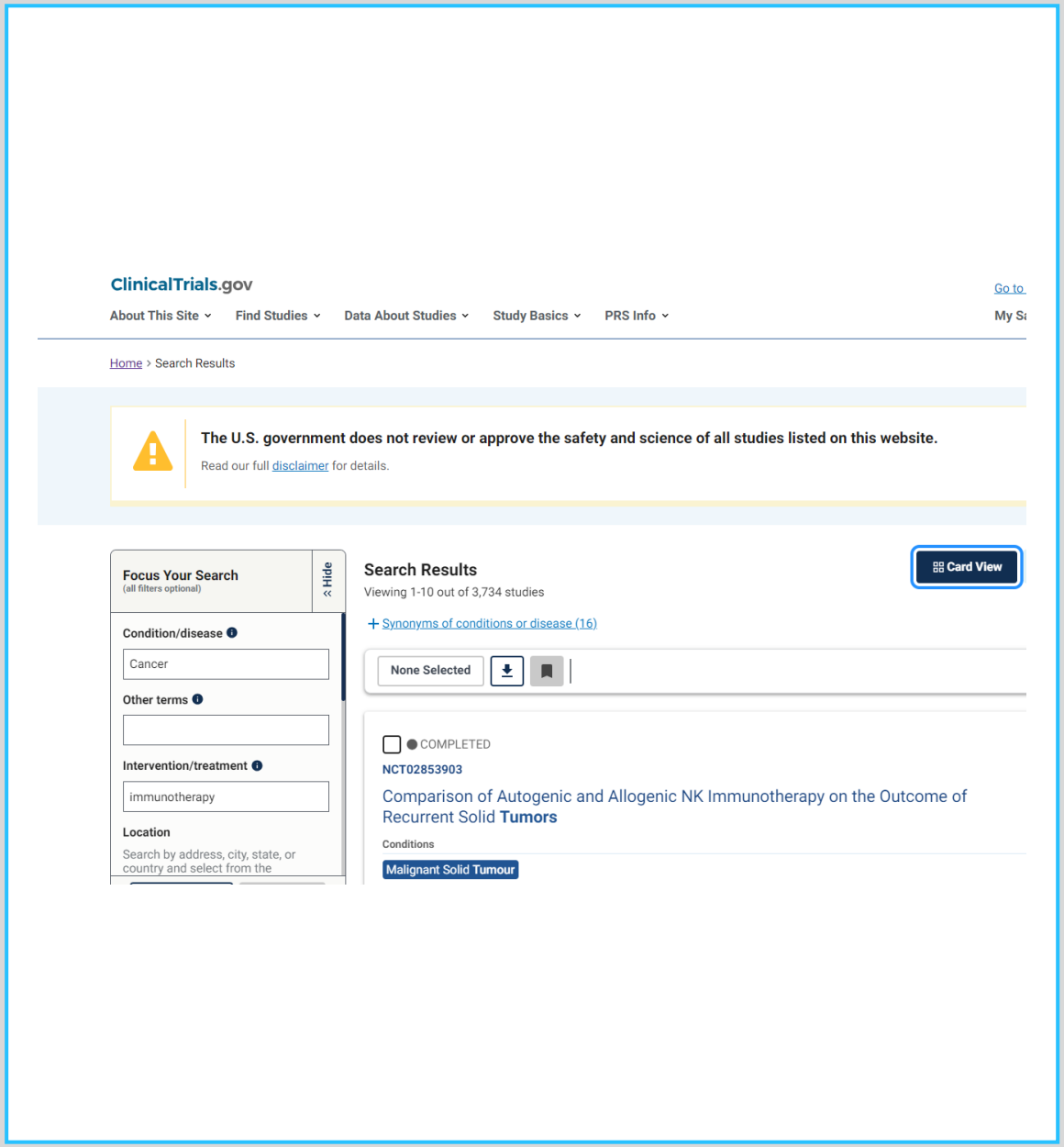
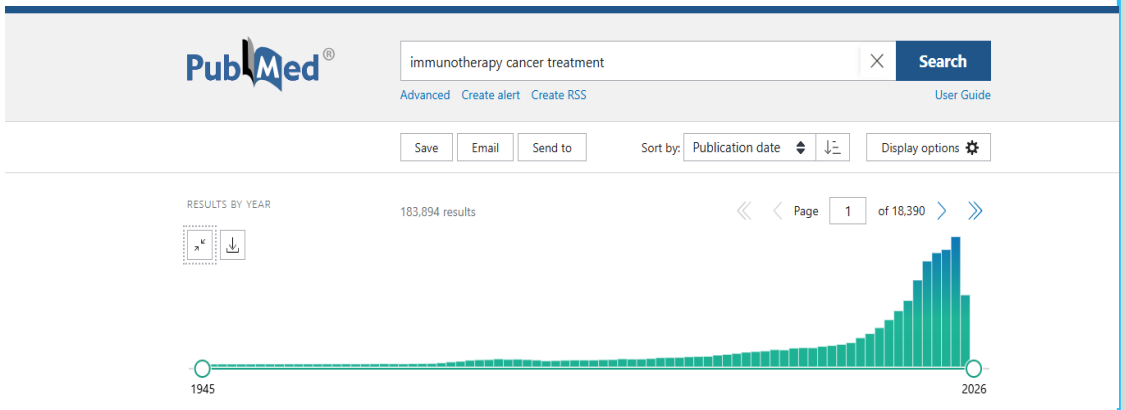


Ανοσολογία του καρκίνου – Κατηγορίες Ανοσοθεραπείας

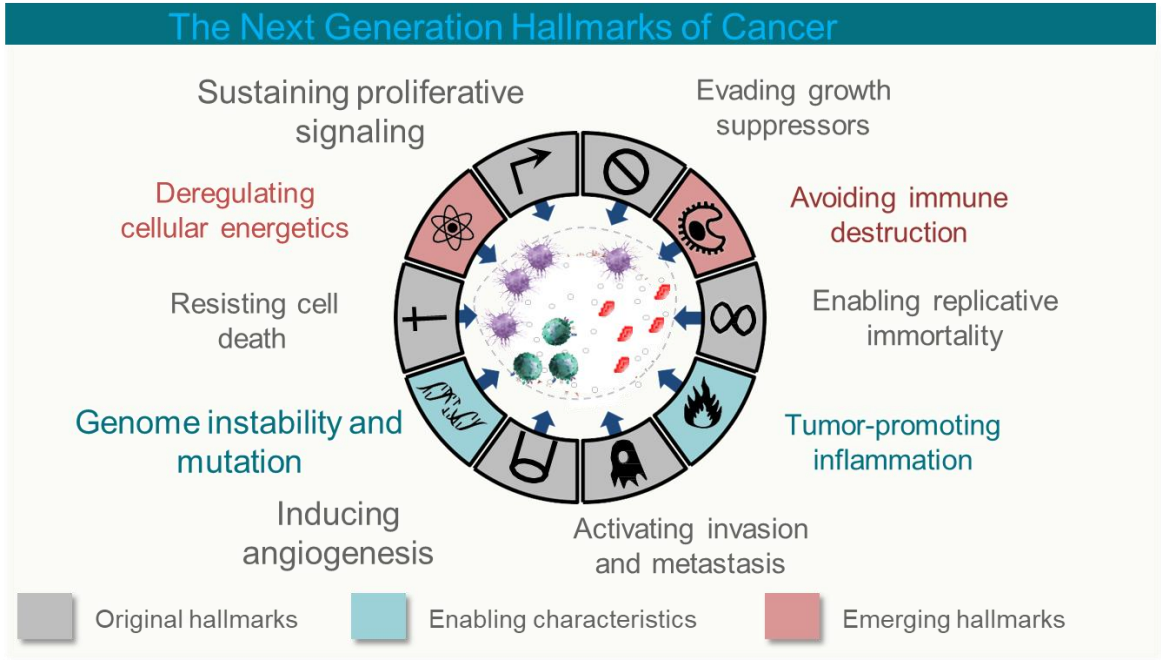
Panagiotis Sarantis

Biologist, MSc, PhD


ClinicalTrials.gov
Go to
About This Site
Find Studies
Data About Studies
Study Basics
PRS Info
My Sa
Home › Search Results
The U.S. government does not review or approve the safety and science of all studies listed on this website.
Read our full disclaimer for details.
Focus Your Search
(all filters optional)
Hide
Condition/disease
Cancer
Other terms
Intervention/treatment
immunotherapy
Location
Search by address, city, state, or country and select from the
Search Results
Viewing 1-10 out of 3,734 studies
Card View
Synonyms of conditions or disease (16)
None Selected
COMPLETED
NCT02853903
Comparison of Autogenic and Allogenic NK Immunotherapy on the Outcome of Recurrent Solid Tumors
Conditions
Malignant Solid Tumour

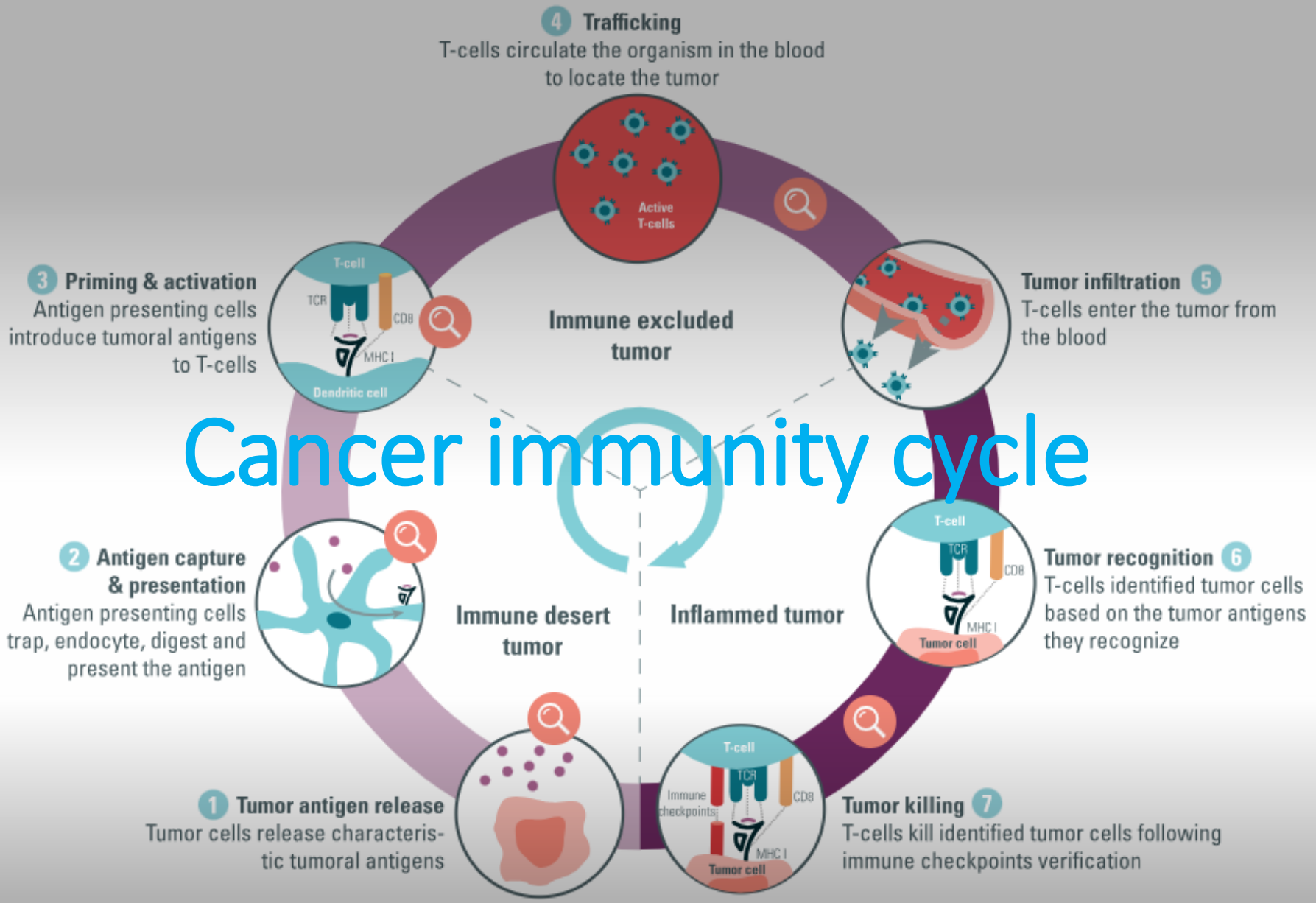

PubMed®
immunotherapy cancer treatment
Search
Advanced
Create alert
Create RSS
User Guide
Save
Email
Send to
Sort by: Publication date
Display options
RESULTS BY YEAR
183,894 results
Page 1 of 18,390
1945
2026

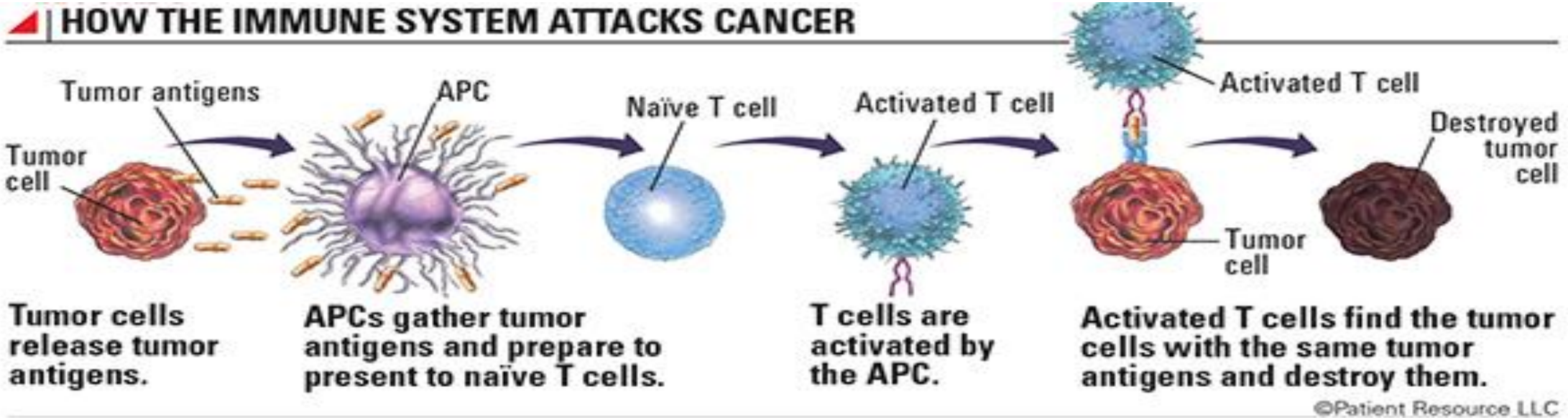
Avoiding "immuno-surveillance" is a key feature of cancer cells



Hanahan & Weinberg, Cell 2011;144:646

Cancer immunity cycle





Τα καρκινικά κύτταρα δημιουργούνται από το σώμα

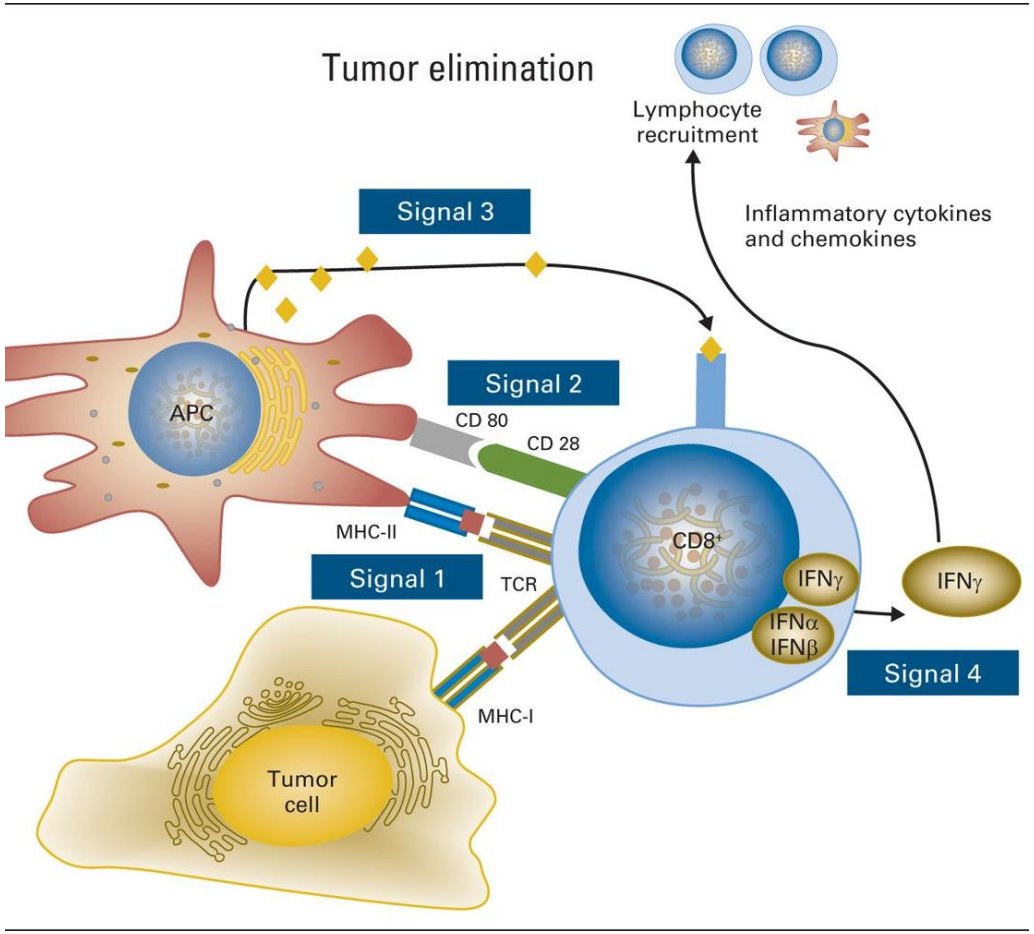
Σε πρώιμα στάδια, τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να ρίξουν πρωτεΐνες στο σώμα

Οι αλλαγές στο DNA (μεταλλάξεις) που προκαλούν τον καρκίνο μπορεί να είναι αρκετά διαφορετικές ώστε να διεγείρουν μια ανοσολογική απόκριση παρόμοια με την απόκριση για τα κύτταρα του ιού που εισβάλλουν

Εάν το ανοσοποιητικό σύστημα ανιχνεύσει τον καρκίνο, τα APC πρέπει να μοιραστούν τις πληροφορίες με τα Τ κύτταρα, τα οποία είναι οι κύριοι παίκτες στη μάχη κατά του καρκίνου

Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να δημιουργήσουν κυτοκίνες, πράγμα που σημαίνει ότι τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να επικοινωνήσουν και να μπερδέψουν άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού, επιτρέποντας στον καρκίνο να αναλάβει τον έλεγχο ορισμένων τμημάτων της διαδικασίας που χρησιμοποιεί το σώμα για να ρυθμίσει την ανοσολογική απόκριση. Έτσι, ακόμα κι αν το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίσει τον καρκίνο, μπορεί να μην είναι σε θέση να ξεκινήσει ή να διατηρήσει με επιτυχία μια επίθεση για αρκετό καιρό ώστε να σκοτώσει τα καρκινικά κύτταρα

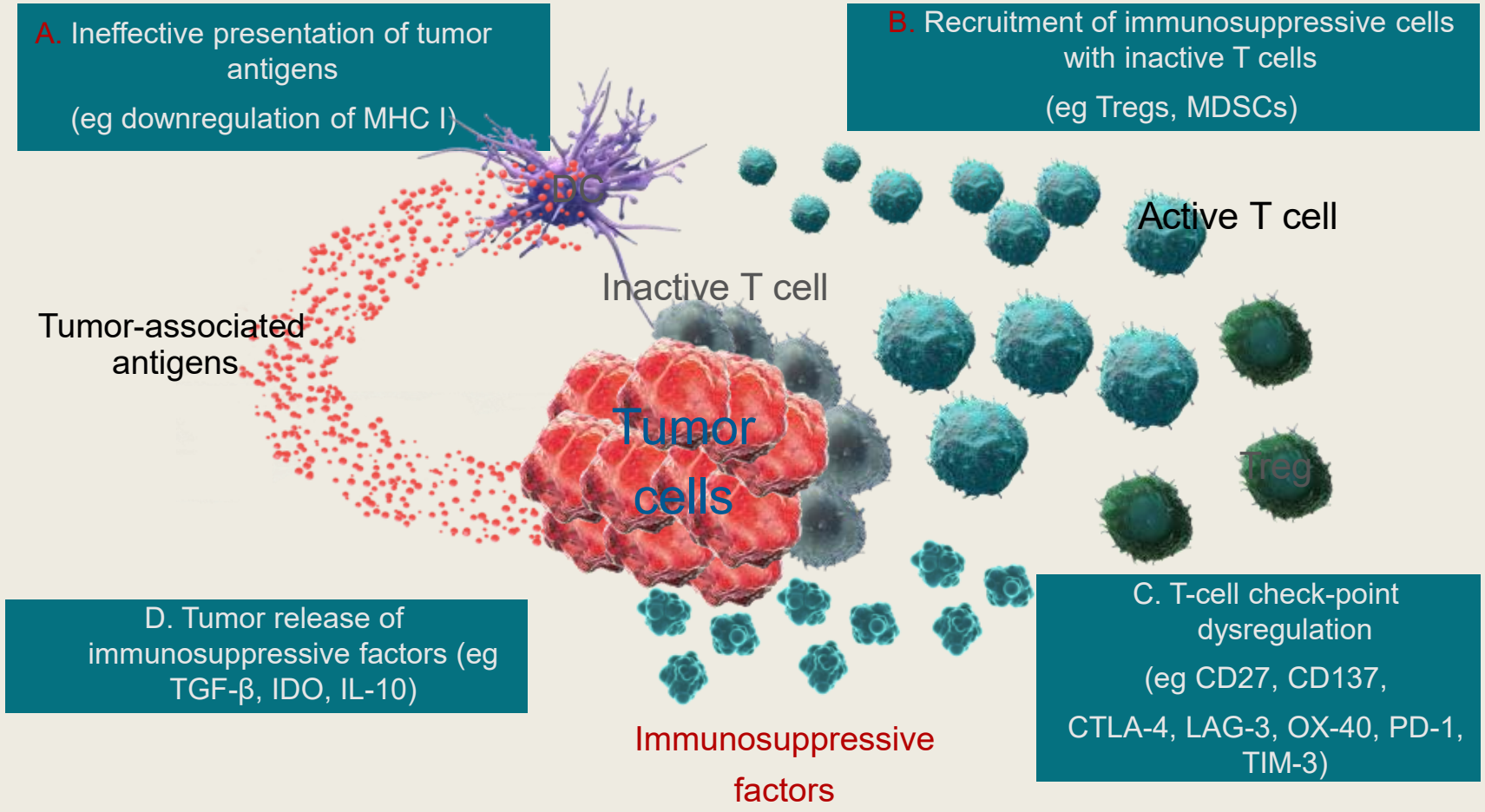
Steps required for the development of strong antitumor immunity



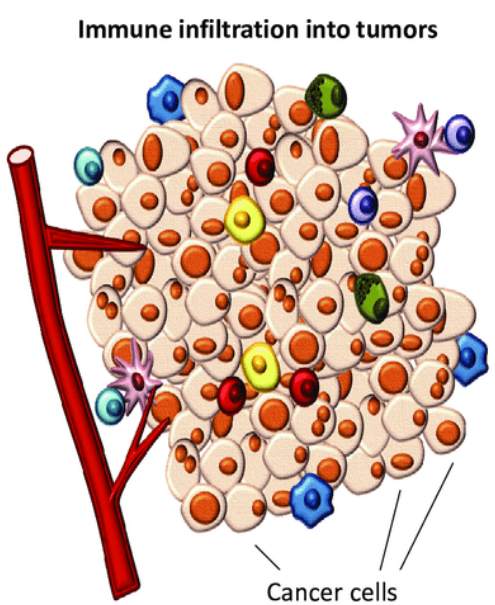
- **Το σήμα 1 αντιπροσωπεύει αλληλεπιδράσεις TCR:HLA-πεπτιδικού αντιγόνου, το σήμα 2 αντιπροσωπεύει συνδιεγερτικά (ή συν-ανασταλτικά) σήματα, το σήμα 3 υποδεικνύει έκκριση κυτοκίνης, η οποία μπορεί να είναι προφλεγμονώδης, αντικαρκινικοί μεσολαβητές τύπου 1 (Th1) ή κυτοκίνες τύπου 2 (Th2) που λείπουν από όγκο. Το σήμα 4 αντιπροσωπεύει κυτταρικά εξωγενή σήματα χημειοκίνης που προσελκύουν για τη στρατολόγηση κυτταρικών ανοσοποιητικών πληθυσμών στο μικροπεριβάλλον του όγκου και την αύξηση/ενίσχυση ή καταστολή της αντικαρκινικής ανοσίας.**

RL Ferris JCO 2015;33:3293

Mechanisms to avoid "immuno-surveillance" by cancer cells

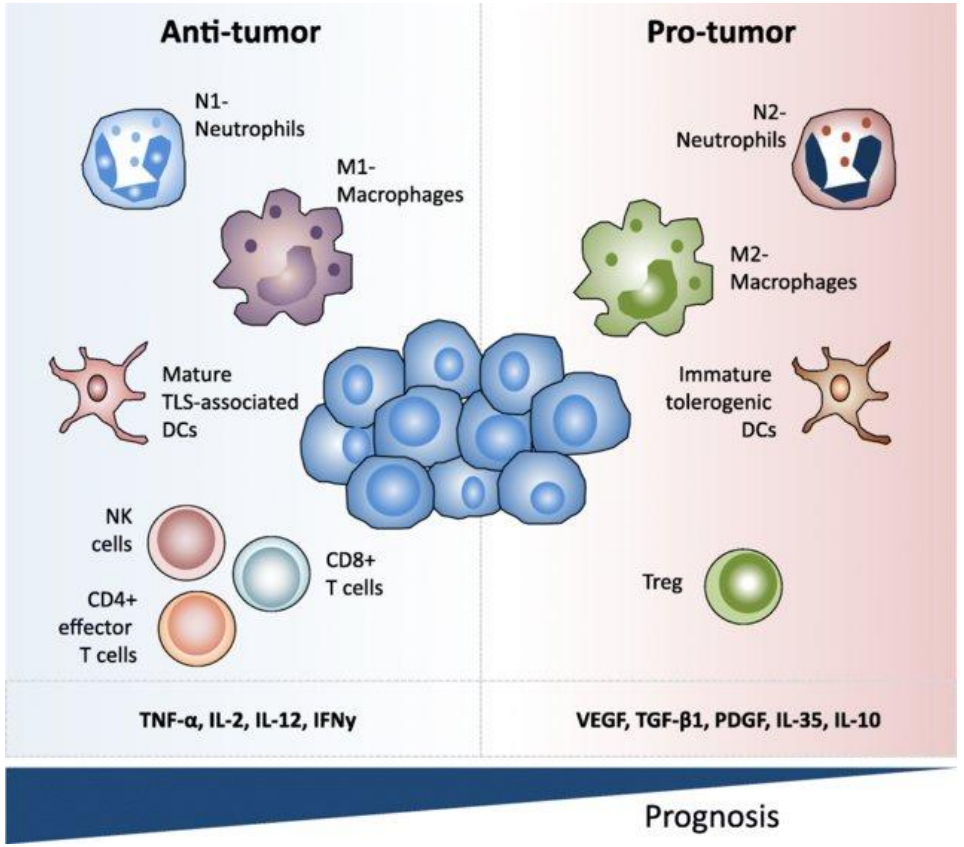


The double-edged sword of the tumor immune microenvironment



Immune Cell		Roles in cancer
	Dendritic cell (DC)	Release cytotoxic cytokines Antigen presentation to T cells
		Suppress T cell functions Promote tumor growth and progression
	T cell (CD8+, CD4+)	Directly lyse cancer cells Release cytotoxic cytokines
		Release tumor promoting cytokines
	Treg	Restore homeostasis to reduce chronic inflammation
		Suppress anticancer immune responses Stimulate inflammatory cytokine production
	Macrophage	Release cytotoxic cytokines Antigen presentation to T cells
		Promote angiogenesis, tumor proliferation, chemotaxis, invasiveness, and metastasis
	Myeloid derived suppressor cell (MDSC)	Limited
		Suppress T cell functions Recruit immunosuppressive immune cells
	NK cell	Release cytotoxic cytokines Directly cytotoxic to cancer cells
		Limited

Anti-tumorigenic
Pro-tumorigenic



5 Types of Cancer Immunotherapy Treatments

VS Hospitals™
Care. Cure. Compassion.



Monoclonal Antibodies (MABS)

01

- Immune system can recognize cancer cells that it wasn't able to previously.
- Over 75 drugs approved to date.



Immune - Checkpoint Inhibitors

02

- Releases immune system's molecular brakes called "checkpoints".
- At least 6 drugs approved so far.



Cancer Vaccines

03

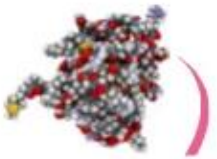
- Two types; Preventative and treatment.
- Possibly will use artificial intelligence for personalized medicine.



Adoptive Cell Transfer (ACT)

04

- Pretty new with only two drugs approved.
- Uses gene editing.



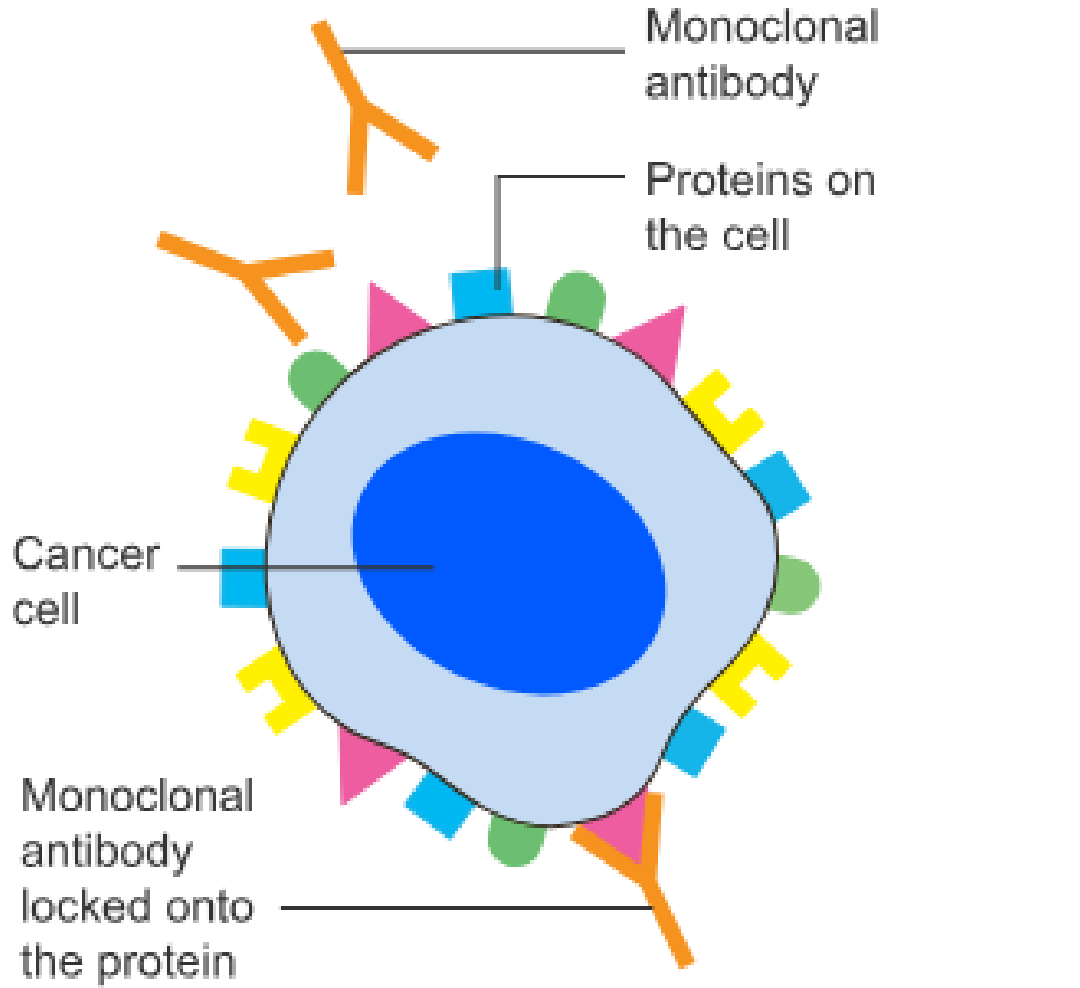
Cytokines

05

- Man made versions of some proteins that boost immune system.
- Kind of complicated stuff.

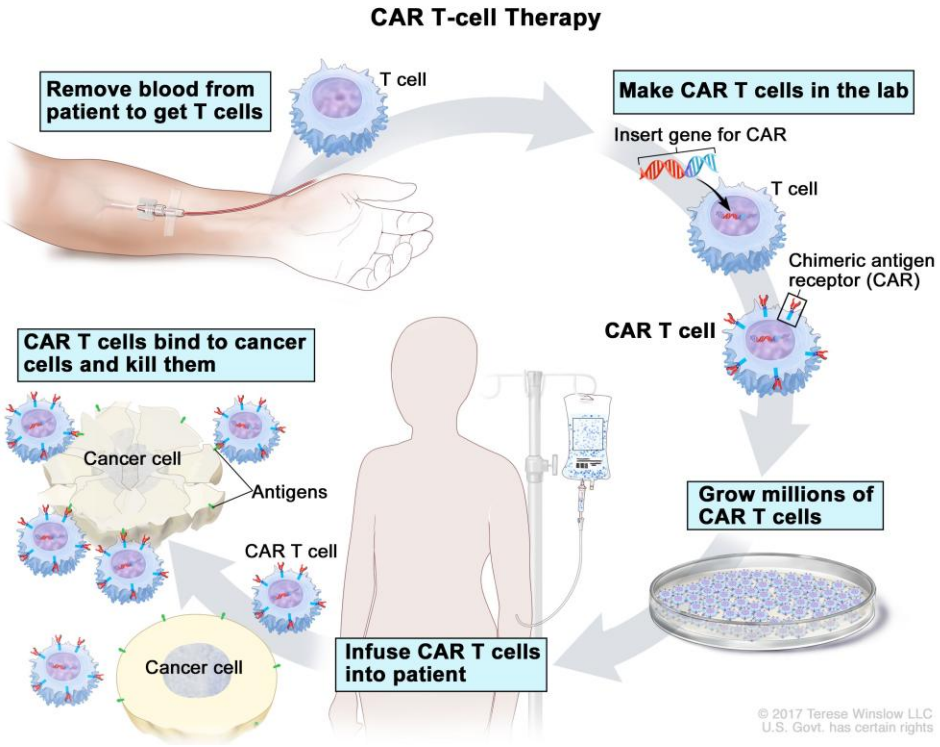
Monoclonal Antibodies (MABs)

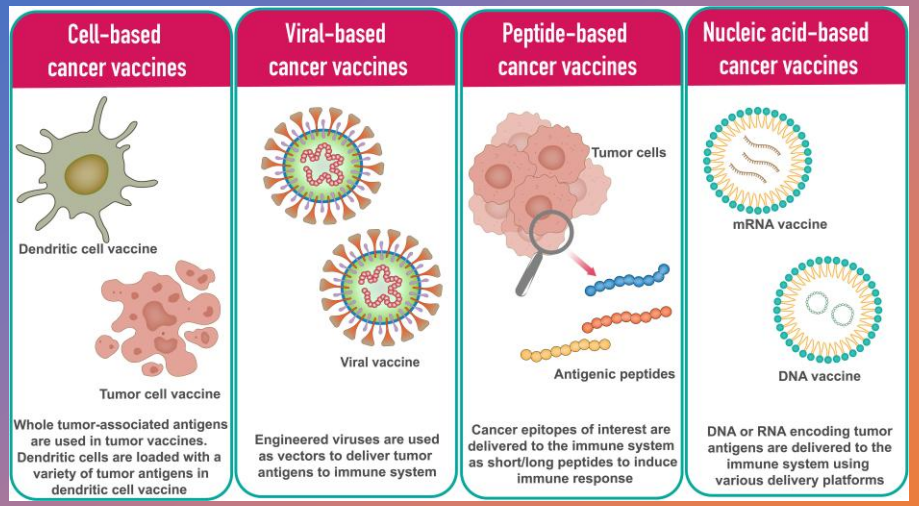
- Ένα MAB λειτουργεί αναγνωρίζοντας και βρίσκοντας συγκεκριμένες πρωτεΐνες στα κύτταρα. Ορισμένα λειτουργούν σε καρκινικά κύτταρα, άλλα στοχεύουν πρωτεΐνες σε κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.
- Κάθε MAB αναγνωρίζει μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη. Λειτουργούν με διαφορετικούς τρόπους ανάλογα με την πρωτεΐνη που στοχεύουν.
- Τα MABs λειτουργούν ως ανοσοθεραπεία με διαφορετικούς τρόπους. Ορισμένα MAB λειτουργούν με περισσότερους από έναν τρόπους.
- Αυτοί μπορούν:
- να ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα να επιτεθεί και να σκοτώσει τα καρκινικά κύτταρα
- να δράσει στα κύτταρα για να βοηθήσετε το ανοσοποιητικό σύστημα να επιτεθεί στα καρκινικά κύτταρα
- Αν και τα καρκινικά κύτταρα είναι μη φυσιολογικά, αναπτύσσονται από φυσιολογικά κύτταρα, επομένως μπορεί να είναι δύσκολο να εντοπιστούν από το ανοσοποιητικό σύστημα.
- Ορισμένα MABs προσκολλώνται σε καρκινικά κύτταρα, διευκολύνοντας τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος να τα βρουν. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται εξαρτώμενη από αντίσωμα κυτταροτοξικότητα ή ADCC.
- ριτουξιμάμπη (Mabthera) – μια θεραπεία για τη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ) και ορισμένους τύπους λεμφώματος non Hodgkin
- cetuximab (Erbitux) – μια θεραπεία για προχωρημένο καρκίνο του εντέρου και καρκίνο κεφαλής και τραχήλου
- τραστουζουμάμπη (Herceptin) – χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού και του καρκίνου του στομάχου

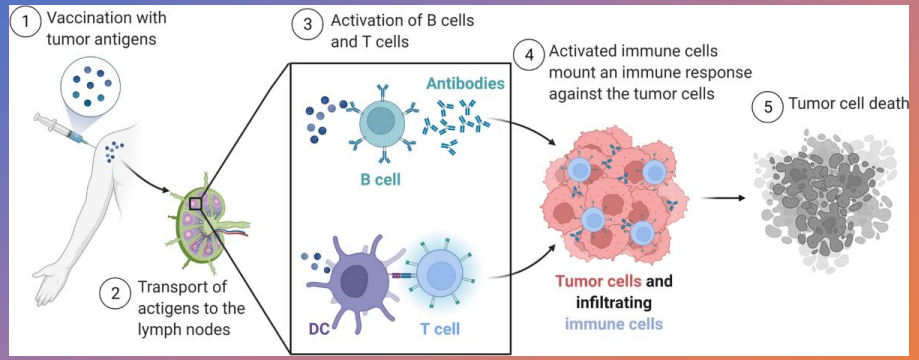


Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy

- **Η θεραπεία με χιμαιρικούς υποδοχείς αντιγόνου (CAR) με Τ-κύτταρα είναι ένας τρόπος για να αποκτήσουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που ονομάζονται Τ κύτταρα για να καταπολεμήσουν τον καρκίνο αλλάζοντας τα στο εργαστήριο, ώστε να μπορούν να βρουν και να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα. Η θεραπεία με Τ-κύτταρα CAR αναφέρεται επίσης μερικές φορές ως ένας τύπος γονιδιακής θεραπείας με βάση τα κύτταρα, επειδή περιλαμβάνει την αλλαγή των γονιδίων μέσα στα Τ κύτταρα για να τα βοηθήσει να επιτεθούν στον καρκίνο.**





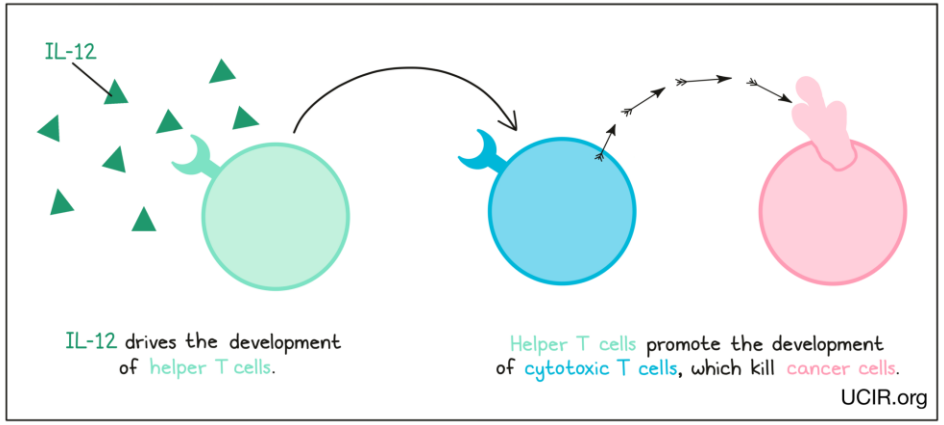


Cancer vaccines

- Τα αντιγόνα που σχετίζονται με τον όγκο είναι πρωτεΐνες που βρίσκονται στα καρκινικά κύτταρα. Τα φυσιολογικά κύτταρα είτε δεν έχουν αυτά τα αντιγόνα, είτε αν έχουν, έχουν πολύ μικρότερη ποσότητα.
- Τα εμβόλια για τη θεραπεία του καρκίνου στοχεύουν να βοηθήσουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα να αναγνωρίσει αυτά τα αντιγόνα. Και να επιτεθούν και να καταστρέψουν τα καρκινικά κύτταρα που τα έχουν.
- Talimogene laherparepvec (T-VEC): Αυτό το εμβόλιο έχει εγκριθεί για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του δέρματος μελανώματος. Είναι κατασκευασμένο από έναν ιό του έρπητα που έχει τροποποιηθεί στο εργαστήριο για να παράγει μια ουσία που παράγει κανονικά το σώμα, που ονομάζεται κυτοκίνη. Αυτή η κυτοκίνη ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα και μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη για μικρό χρονικό διάστημα.

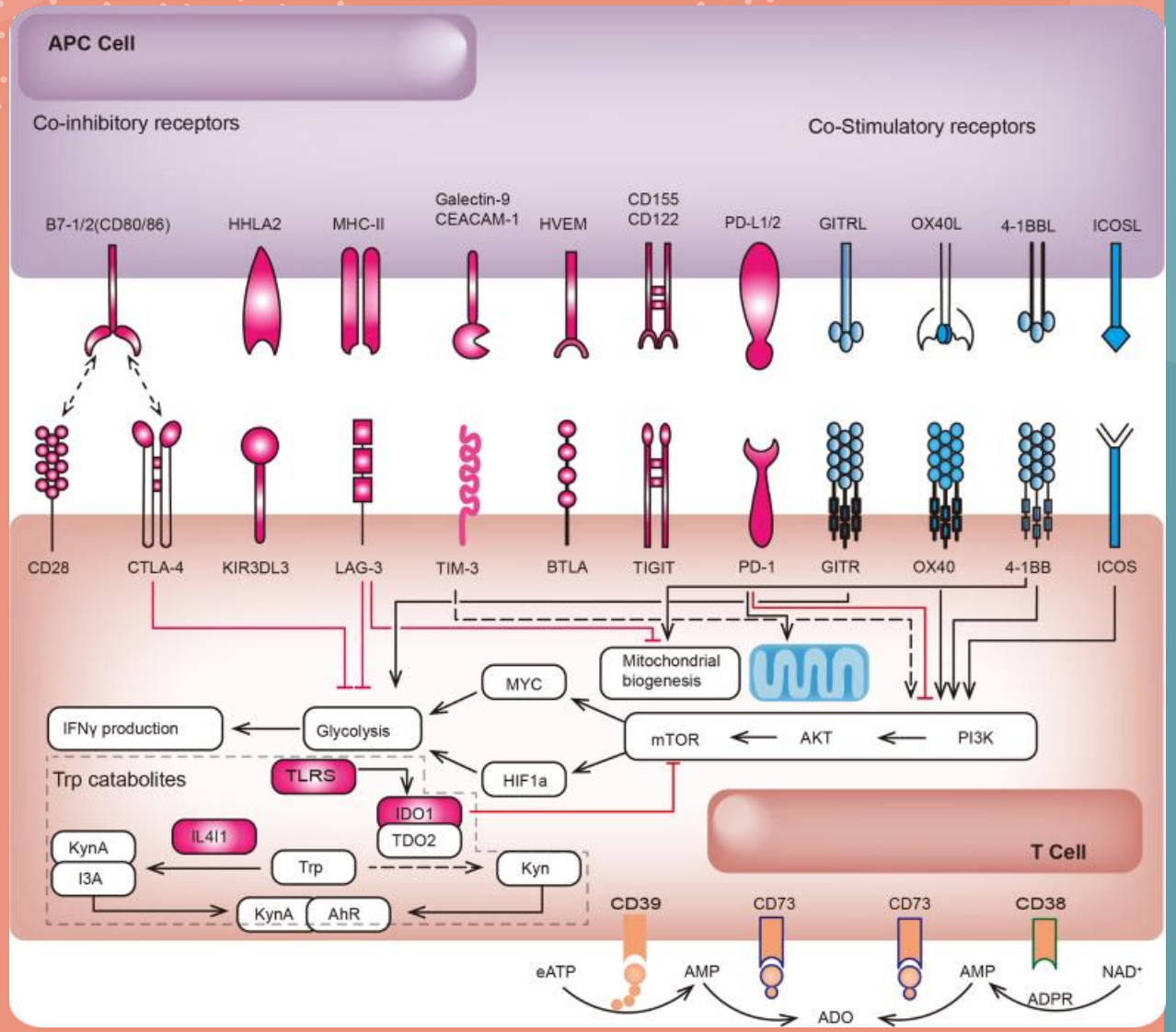
Cytokines

- Οι κυτοκίνες είναι μικρές πρωτεΐνες που είναι ζωτικής σημασίας για τον έλεγχο της ανάπτυξης και της δραστηριότητας άλλων κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος και των κυττάρων του αίματος. Όταν απελευθερώνονται, δίνουν σήμα στο ανοσοποιητικό σύστημα να κάνει τη δουλειά του. Οι κυτοκίνες επηρεάζουν την ανάπτυξη όλων των κυττάρων του αίματος και άλλων κυττάρων που βοηθούν τις ανοσολογικές και φλεγμονώδεις αποκρίσεις του σώματος. Βοηθούν επίσης στην ενίσχυση της αντικαρκινικής δραστηριότητας στέλνοντας σήματα που μπορούν να βοηθήσουν τα μη φυσιολογικά κύτταρα να πεθάνουν και τα φυσιολογικά κύτταρα να ζήσουν περισσότερο.
- Για παράδειγμα, η ιντερλευκίνη 2 (IL-2) ανακαλύφθηκε αρχικά ως αυξητικός παράγοντας Τ κυττάρων και βοηθά στην ανάπτυξη και διαίρεση των κυττάρων του ανοσοποιητικού.
- Μια εμπορική έκδοση της IL-2 έχει εγκριθεί για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου των νεφρών και του μεταστατικού μελανώματος.

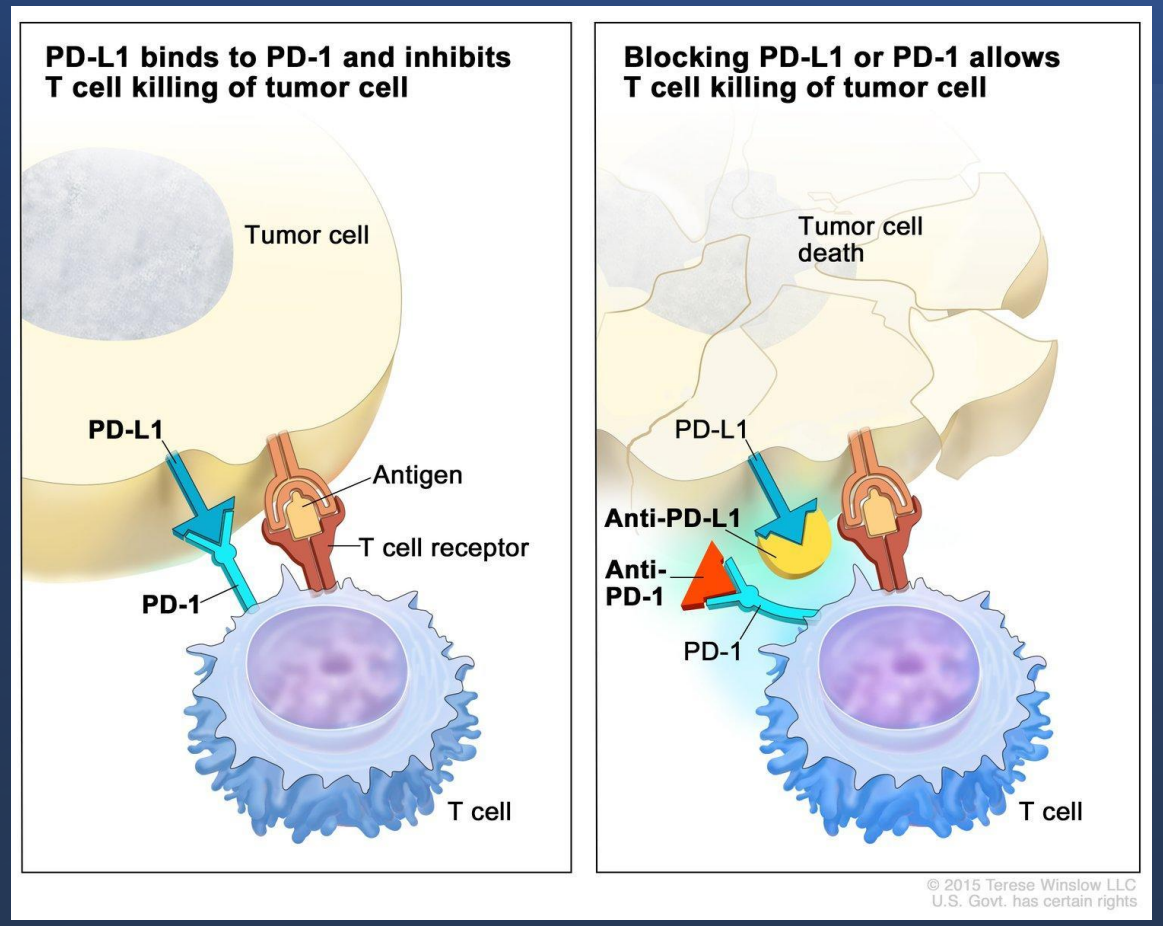


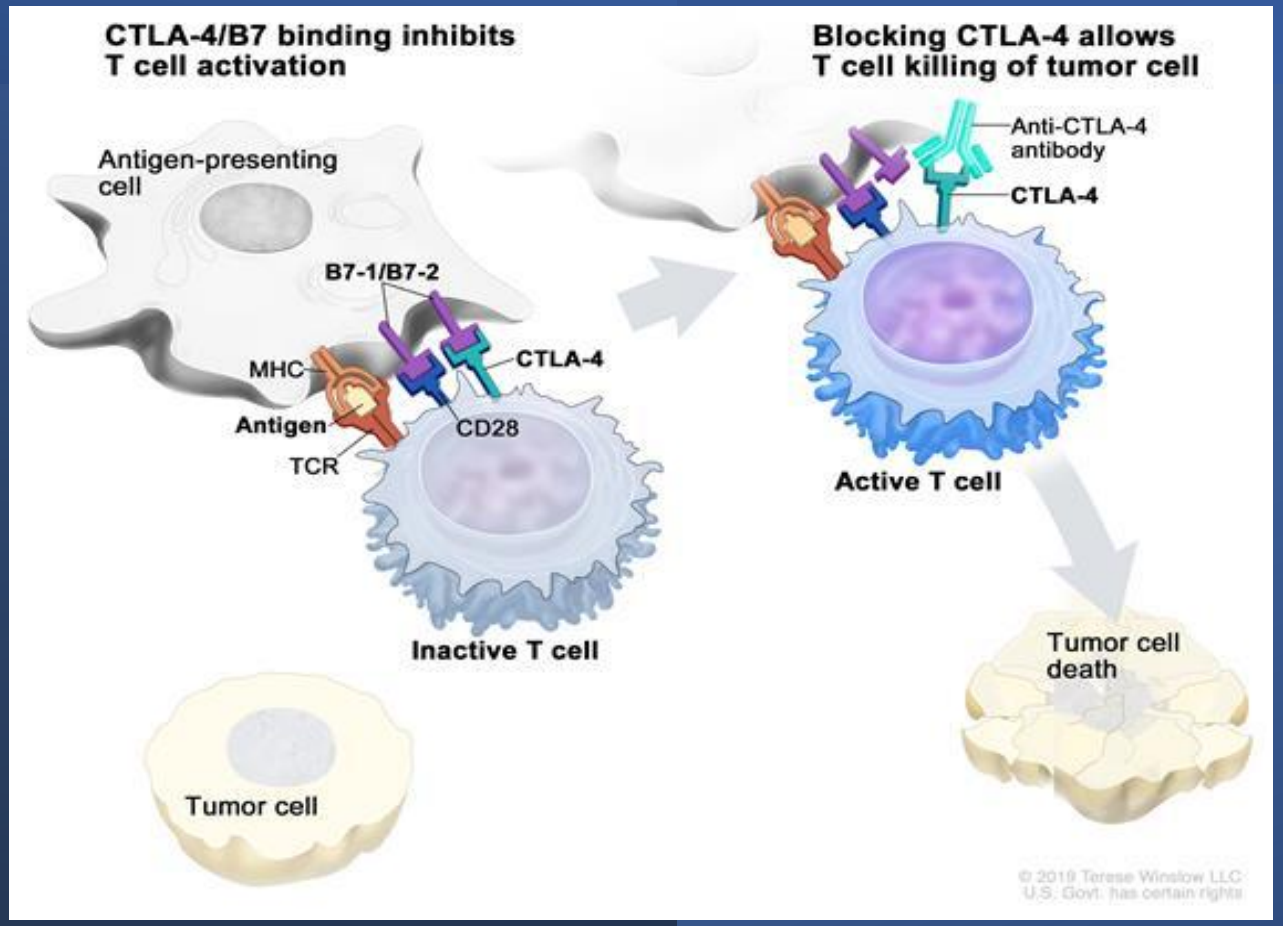
Immuno-oncology pathways

- Οι ανοσο-ογκολογικές οδοί είναι οι μοριακοί μηχανισμοί που ρυθμίζουν την αλληλεπίδραση μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος και των καρκινικών κυττάρων. Μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες:
- Μονοπάτια ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού
- οδοί ανοσοκαταστολής
- Οι οδοί ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού είναι αυτές που διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα να αναγνωρίσει και να εξαλείψει τα καρκινικά κύτταρα. Περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση υποδοχέων στα κύτταρα του ανοσοποιητικού, όπως τα Τ κύτταρα και τα φυσικά φονικά κύτταρα, που ενισχύουν τον πολλαπλασιασμό, την επιβίωση και τις τελεστικές λειτουργίες τους. Μερικά παραδείγματα οδών ανοσολογικής ενεργοποίησης είναι οι οδοί CD28, OX40, 4-1BB, GITR και ICOS.
- Οι οδοί καταστολής του ανοσοποιητικού είναι αυτές που αναστέλλουν το ανοσοποιητικό σύστημα να επιτεθεί στα καρκινικά κύτταρα. Περιλαμβάνουν την έκφραση προσδεμάτων σε καρκινικά κύτταρα ή στο μικροπεριβάλλον του όγκου που συνδέονται με υποδοχείς στα κύτταρα του ανοσοποιητικού, όπως τα Τ κύτταρα και τα ρυθμιστικά Τ κύτταρα, που προκαλούν την εξάντληση, την απόπτωση ή την ανοχή τους. Μερικά παραδείγματα οδών ανοσοκαταστολής είναι οι οδοί PD-1/PD-L1, CTLA-4, TIM-3, LAG-3 και TIGIT.



Immune Checkpoint Inhibitors





https://www.youtube.com/watch?v=23O8rRHgluA

https://www.youtube.com/watch?v=pWaHAxZUmFY&list=LL&index=1

- **PD-1 inhibitors**

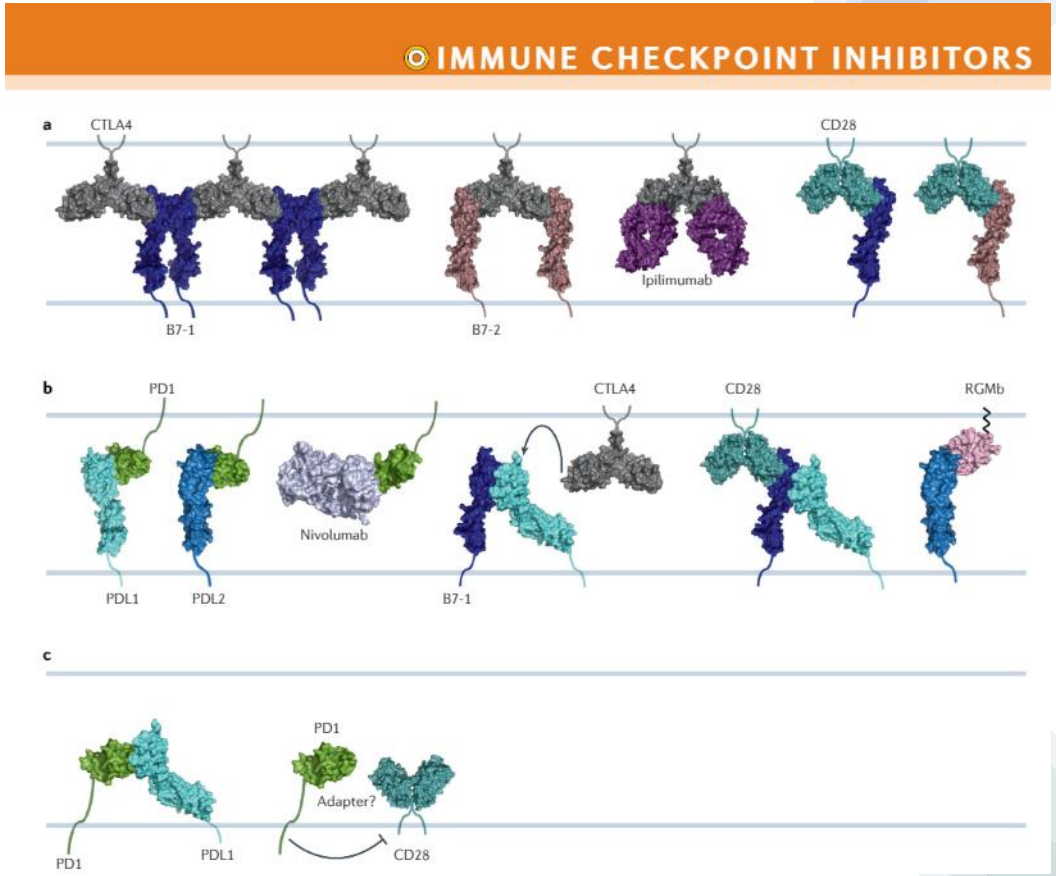
- Pembrolizumab (Keytruda)
- Nivolumab (Opdivo)
- Cemiplimab (Libtayo)

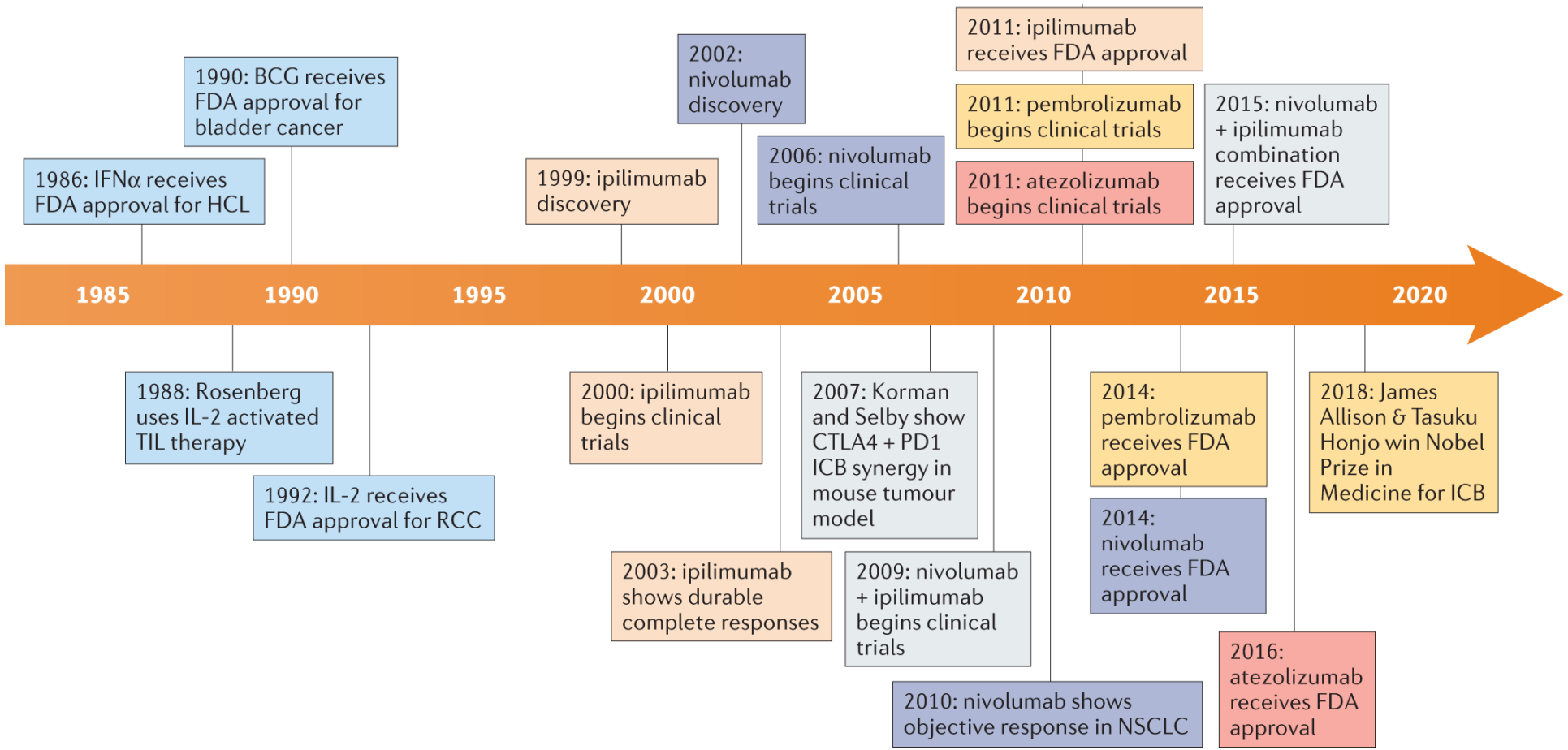
- **PD-L1 inhibitors**

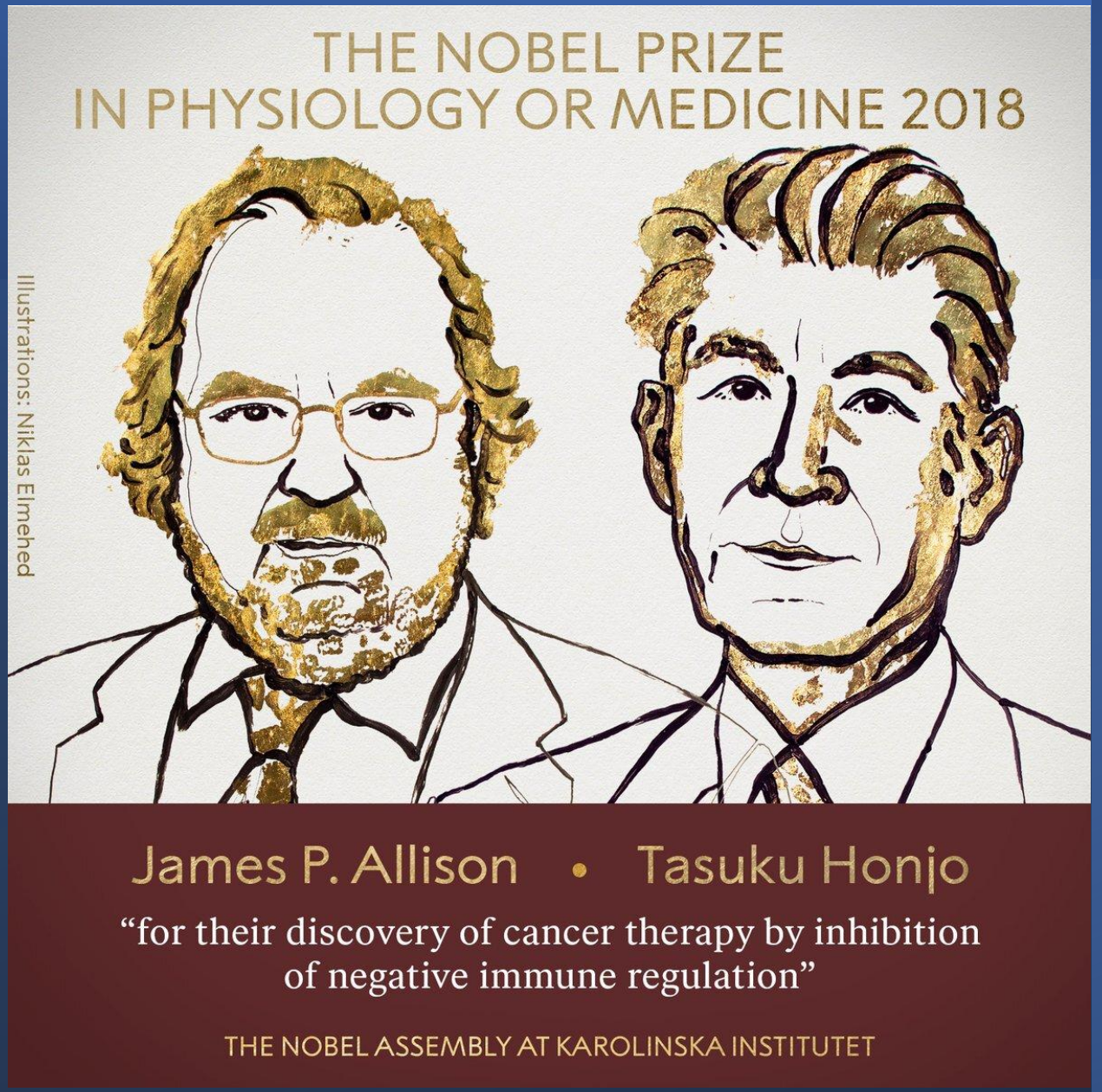
- Atezolizumab (Tecentriq)
- Avelumab (Bavencio)
- Durvalumab (Imfinzi)

- **CTL-4 inhibitors**

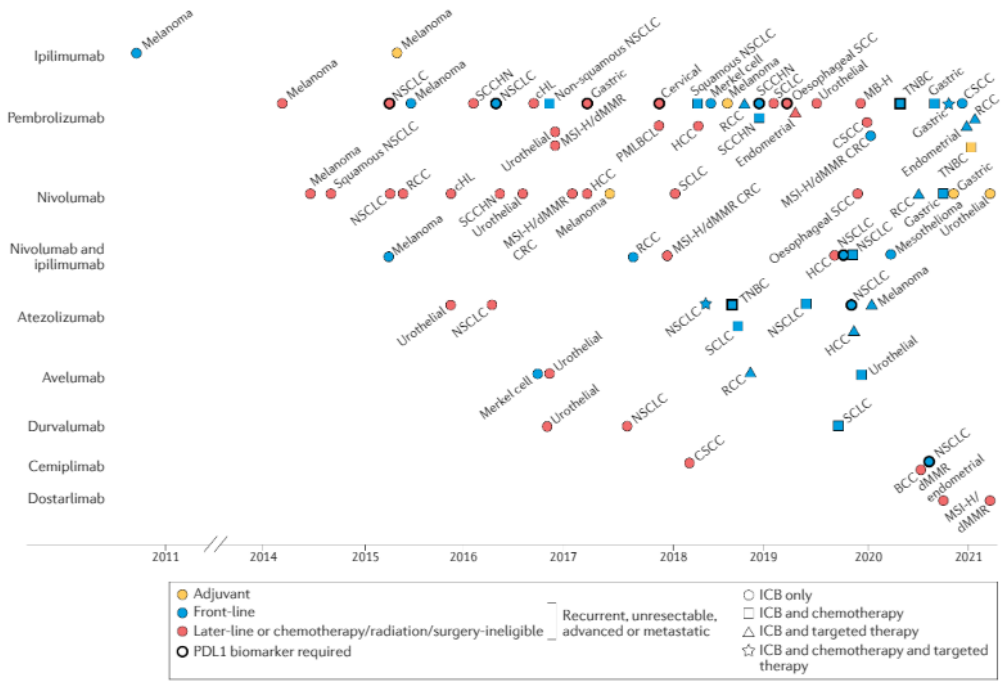
- Ipilimumab (Yervoy)
- Tremelimumab (Imjuno)




1985
1990
1995
2000
2005
2010
2015
2020
1986: IFNα receives FDA approval for HCL
1990: BCG receives FDA approval for bladder cancer
1988: Rosenberg uses IL-2 activated TIL therapy
1992: IL-2 receives FDA approval for RCC
1999: ipilimumab discovery
2002: nivolumab discovery
2000: ipilimumab begins clinical trials
2003: ipilimumab shows durable complete responses
2006: nivolumab begins clinical trials
2007: Korman and Selby show CTLA4 + PD1 ICB synergy in mouse tumour model
2009: nivolumab + ipilimumab begins clinical trials
2010: nivolumab shows objective response in NSCLC
2011: ipilimumab receives FDA approval
2011: pembrolizumab begins clinical trials
2011: atezolizumab begins clinical trials
2014: pembrolizumab receives FDA approval
2014: nivolumab receives FDA approval
2015: nivolumab + ipilimumab combination receives FDA approval
2016: atezolizumab receives FDA approval
2018: James Allison & Tasuku Honjo win Nobel Prize in Medicine for ICB

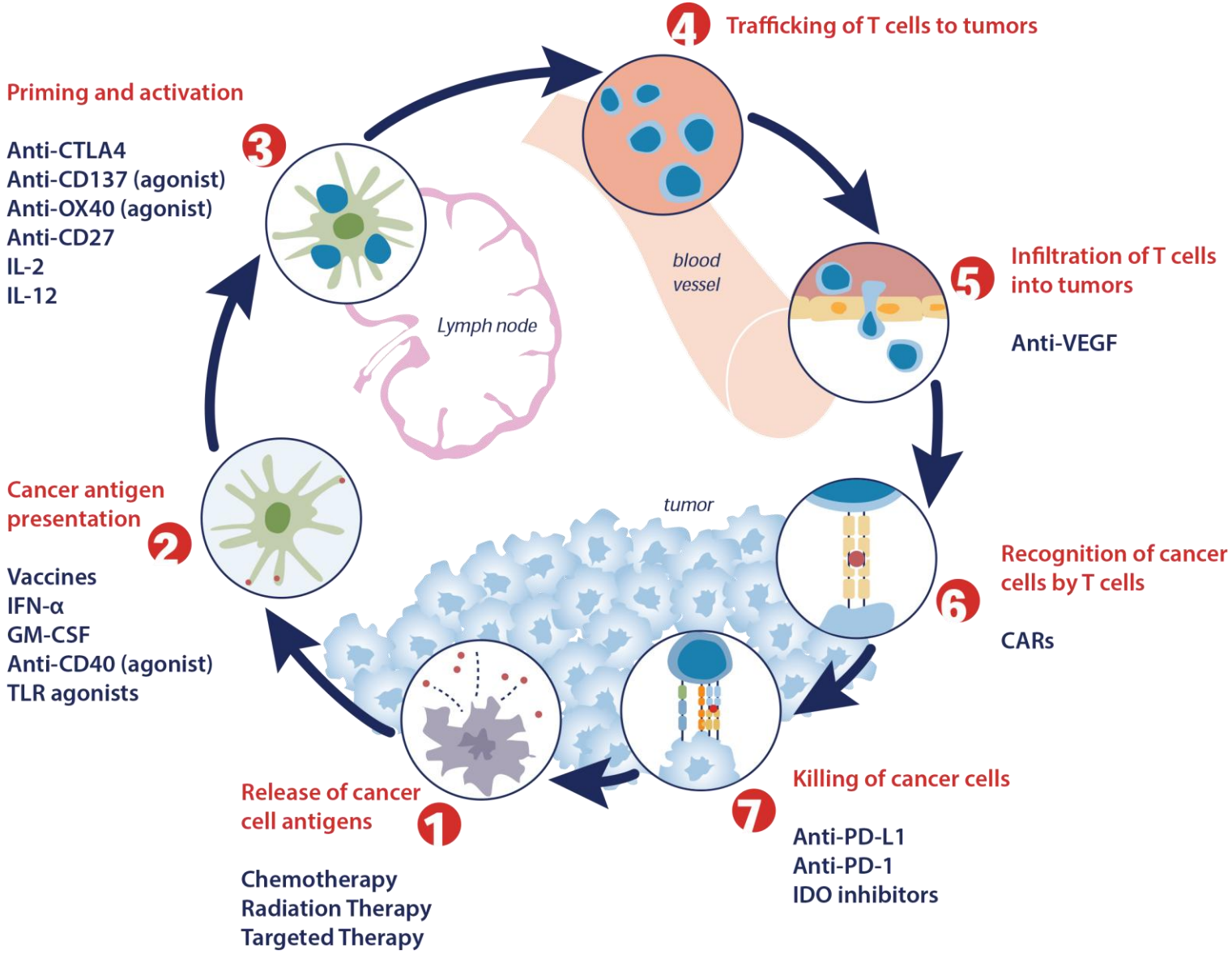

THE NOBEL PRIZE
IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE 2018
Illustrations: Niklas Elmehed
James P. Allison • Tasuku Honjo
“for their discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation”
THE NOBEL ASSEMBLY AT KAROLINSKA INSTITUTET

ICI and Cancers



Drug (Trade name)	Company	Date of approval	Indication
CTLA-4 inhibitors			
Ipilimumab (Yervoy®)	Bristol-Myers Squibb	2011	Melanoma colorectal cancer Renal cell carcinoma
PD-1 inhibitors			
Nivolumab (Opdivo®)	Bristol-Myers Squibb	2014	Melanoma Hodgkin's lymphoma Diffuse large B-cell lymphoma Urothelial cancer Colorectal cancer Hepatocellular carcinoma Non-small cell lung cancer Small cell lung cancer Renal cell carcinoma Squamous cell carcinoma
Pembrolizumab (Keytruda®)	Merck	2014	Melanoma Cervical cancer Hodgkin's lymphoma Diffuse large B-cell lymphoma Gastric cancer Urothelial cancer Colorectal cancer Hepatocellular carcinoma Non-small cell lung cancer Small cell lung cancer Renal cell carcinoma Squamous cell carcinoma Esophageal cancer Merkel cell carcinoma
Cemiplimab (Libtayo®)	Sanofi	2018	Cutaneous squamous cell carcinoma
PD-L1 inhibitors			
Atezolizumab (Tecentriq®)	Roche, Genentech	2016	Non-small cell lung cancer Triple negative breast cancer
Avelumab (Bavencio®)	Merck, Pfizer	2017	Merkel cell carcinoma Renal cell carcinoma Urothelial cancer
Durvalumab (Imfinzi®)	AstraZeneca	2017	Bladder cancer Non-small cell lung cancer

Treatments- Cancer immunity cycle



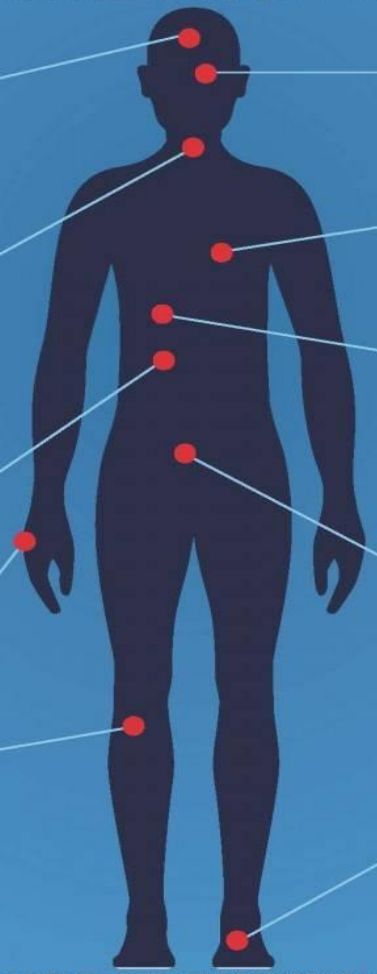
National Comprehensive Cancer Network®

UNDERSTANDING IMMUNOTHERAPY SIDE EFFECTS

ASCO® AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY MAKING A WORLD OF DIFFERENCE IN CANCER CARE

Immune checkpoint inhibitors (a type of immunotherapy) offer a promising new way to treat cancer for some patients. But these medicines can occasionally cause your immune system to attack normal organs and tissues in your body, affecting the way they work. Serious side effects typically occur in less than **5%** of patients, but certain mild side effects can occur in up to **30% – 50%** of patients.

Contact your health care professional right away if you think you may be experiencing . . .



Brain inflammation (encephalitis)
Fever; confusion; changes in mood or behavior; neck stiffness; seizures; extreme sensitivity to light.

Hormone gland problems (especially the thyroid, pituitary, adrenal glands, pancreas)
Persistent or unusual headaches; extreme tiredness; weight loss or gain; rapid heartbeat; increased sweating; hair loss; constipation; dizziness or fainting.

Kidney problems
Decrease in the amount of urine; blood in the urine.

Skin problems
Rashes; itching; blistering; painful sores or ulcers.

Joint or muscle problems
Severe or persistent muscle or joint pain; severe muscle weakness.

Eye problems
Blurry or double vision or other vision problems; eye pain or redness.

Lung problems (pneumonitis)
New or worsening cough; shortness of breath.

Liver problems (hepatitis)
Yellowing of the skin or the whites of the eyes; severe nausea or vomiting; pain on the right side of the stomach area; dark urine; bleeding or bruising more easily than normal.

Intestinal problems (colitis)
Diarrhea or more bowel movements than usual; stools that have blood or are dark, tarry, or sticky; severe stomach-area pain.

Nerve problems
Numbness or tingling in hands or feet; unusual weakness in legs, arms, or face.

© National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 2018. All Rights Reserved.

https://www.youtube.com/watch?v=K09xzIQ8zsg



- **Ο καρκίνος μπορεί να εξαπατήσει το ανοσοποιητικό σύστημα, καθιστώντας το ανίκανο να αναγνωρίσει και να επιτεθεί στα καρκινικά κύτταρα.**
- **Η ανοσοθεραπεία «ξεμπλοκάρει» το ανοσοποιητικό σύστημα, ιδιαίτερα μέσω αναστολέων του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου όπως το PD-1/PD-L1 και το CTLA-4.**
- **Δεν σκοτώνει άμεσα τον καρκίνο - εκπαιδεύει το σώμα να το κάνει μόνο του.**
- **Έχει οδηγήσει σε αξιοσημείωτες αντιδράσεις σε ορισμένους καρκίνους (π.χ. μελάνωμα, καρκίνος του πνεύμονα).**
- **Αντιπροσωπεύει το μέλλον της εξατομικευμένης ογκολογίας, με βάση τη μοναδική βιολογία κάθε ασθενούς.**



- Thank you for your attention!