

Protinádorové terapeutické vakcíny

# Vakcíny z nádorových buněk

V. Vonka, ÚHKT, Praha

# Výhody vakcín z nádorových buněk

1. Nabízejí imunitnímu systému pacienta celé spektrum nádorových antigenů.
2. Jejich účinnost není omezena HLA ustrojením pacienta.

# *Výhody a nevýhody autologních protinádorových vakcín*

## *Výhody*

*1. Vysoká pravděpodobnost, že odvozená buněčná linie bude antigenně identická s nádorovými buňkami daného pacienta.*

## *Nevýhody*

*1. Izolace a charakterizace nové buněčné linie je zdlouhavý a nákladný proces a není záruka, zda se podaří.*

*2. Každá vakcína je unikátním biologickým preparátem a jako taková musí projít náročným schvalovacím řízením.*

# Výhody a nevýhody *allogenních* vakcín

## *Výhody*

- 1. Jsou neomezeným zdrojem imunizačních antigenů.*
- 2. Lze je snadno geneticky modifikovat.*
- 3. Jejich přípravu lze snadno standardizovat.*
- 4. Jsou velmi levné.*
- 5. Jsou k dispozici, kdykoli je jich třeba.*

## *Nevýhody*

- 1. Nemusí obsahovat antigen, který je pro dosažení imunizačního efektu u daného pacienta zvláště důležitý.*
- 2. Existuje riziko autoimunních reakcí.*

# Imunizace geneticky modifikovanými buňkami transformovanými virem HPV16

*Imunizace*

*Bez nádoru*

*N2A*

*0/6*

*N2A/GM-CSF*

*6/6*

*N2A/IL2*

*4/6*

*PBS*

*0/6*

*Myši byly imunizovány subkutánně dvěma dávkami inaktivovaných 10(6) buněk  
podaných v dvoutýdenním intervalu a čelenžovány 10(5) buněk N2A za dva  
týdny po druhé dávce*

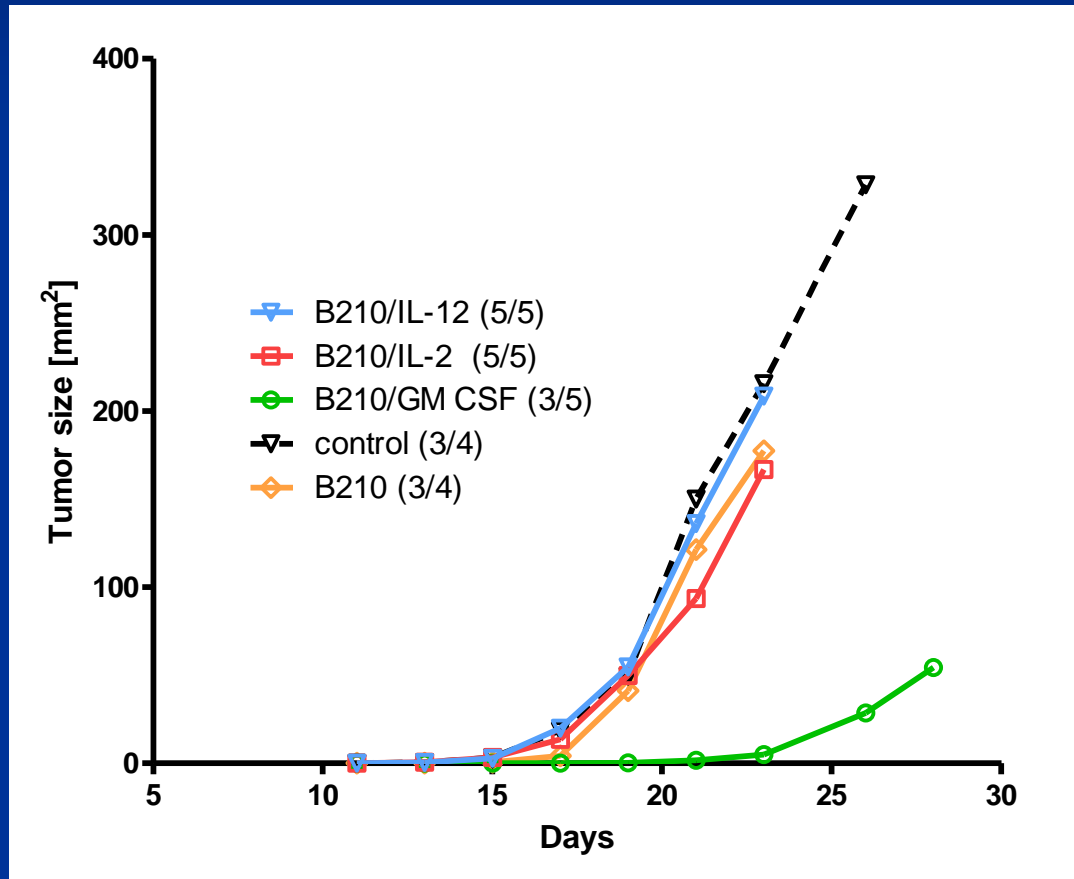
# Proč je chronická myeloidní leukemie vhodná pro imunoterapii (1)

- 1. Existují důkazy, že se v průběhu choroby a její léčby uplatňují specifické i nespecifické imunitní mechanismy.*
- 2. Buňky obsahují specifický nádorový antigen nesený fúzním proteinem BCR-ABL. Fúzí vzniklý neoantigen není imunodominantním, ale díky aktivitě BCR-ABL se tvoří několik desítek proteinů, které se nevyskytují v normálních buňkách buď vůbec anebo jen v malém množství. Právě ty by se měly stát hlavním cílem imunoterapeutických zásahů.*

# Proč je chronická myeloidní leukemie vhodná pro imunoterapii (2)

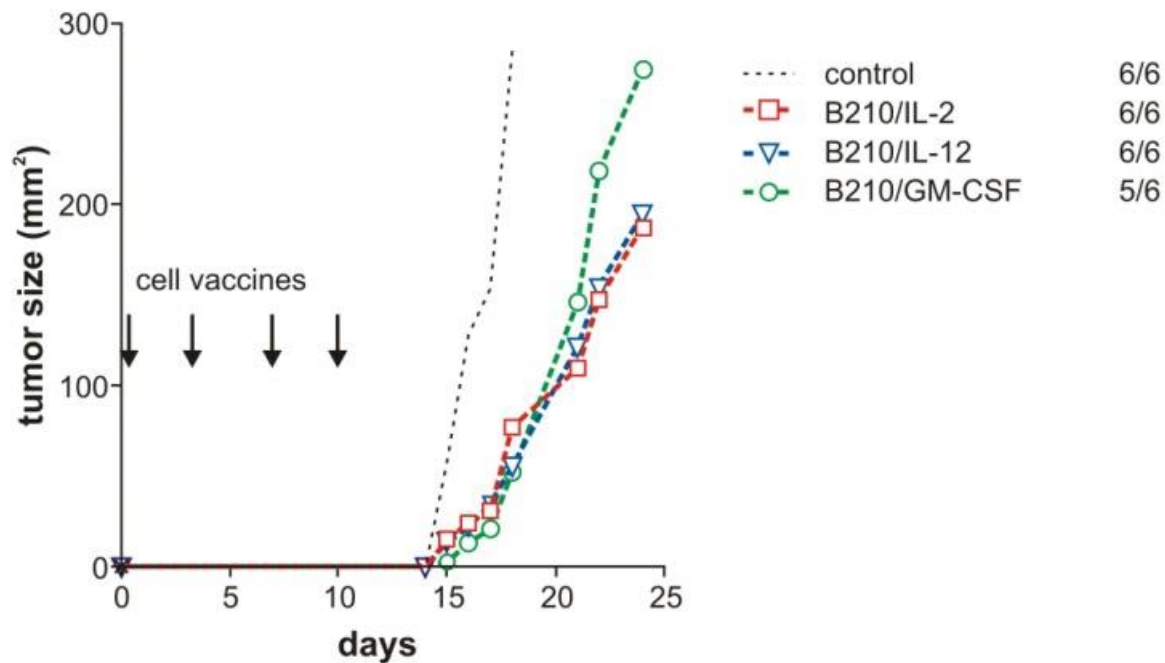
- 3. Nádorové buňky cirkulují v krevním a lymfatickém řečišti, kde se dostávají do častého kontaktu s buňkami imunitního systému.*
- 4. Existuje velmi účinná terapie nemoci, která v důsledku redukce nádorové masy podstatně snižuje produkci imunosupresivních faktorů tvořených nádorem.*
- 5. Aberace imunitního systému zjišťované před zahájením, léčby se při dosažení hematologické remise normalizují.*
- 6. Nemoc se vyvíjí pomalu, což poskytuje dost času pro imunoterapeutické zásahy*

# Imunizace myši geneticky modifikovanými buňkami B210 transformovanými fúzním genem bcr-abl a čelenžovanými buňkami 12B1

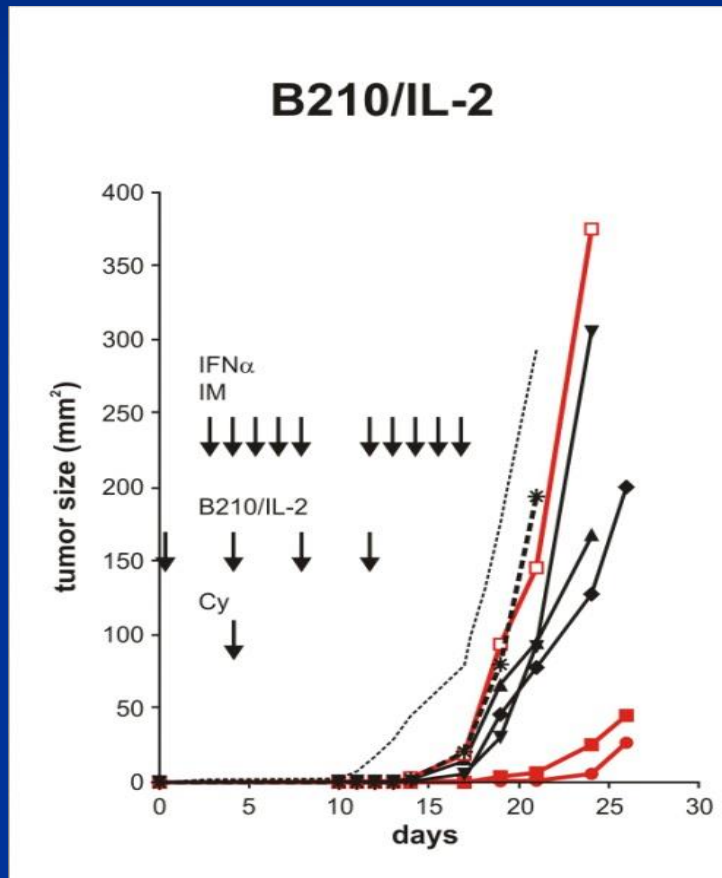




# Tvorba nádorů u myši očkovaných buňkami 12B1 a léčených geneticky modifikovanými buňkami B210



# Tvorba nádorů u myši očkovaných buňkami 12B1 léčených geneticky modifikovanými buňkami B210 a pomocí chemoterapie



-----	control	6/6
*--*	Cy	6/6
▼--▼	Cy + IM	6/6
▲--▲	Cy + IFN $\alpha$	6/6
◆--◆	Cy + IM + IFN $\alpha$	5/6
□--□	Cy + B210/IL-2	6/6
■--■	Cy + IM + B210/IL-2	4/6
●--●	IM + IFN $\alpha$ + B210/IL-2	2/6

# Plán vývoje vakcíny k terapii chronické myeloidní leukemie (1)

- 1. Protein BCR-ABL není imunodominantním antigenem nádorových buněk, ale indukuje v nich syntézu několika desítek neoantigenů. Žádný z nich není přítomen v buňkách všech pacientů s CML. Z toho vyplývá, že se nádorové buňky různých pacientů antigenně liší.*
- 2. Pokusíme se rozdělit pacienty do několika antigenních subtypů.*
- 3. Podobná analýza bude provedena u cca 15 kontinuálních buněčných linií odvozených v minulosti od pacientů s CML.*

# Plán vývoje vakcíny k terapii chronické myeloidné leukemie (2)

- 4. Podle výsledků antigenních analýz vybereme ty nádorové linie, které budou nejlépe odpovídat předpokládaným antigenním subtypům pacientů s CML.*
- 5. Vybrané buněčné linie budou klonovány, geneticky modifikovány, namnoženy a uloženy v tekutém dusíku. Ty budou představovat výchozí materiály pro přípravu personalizovaných inaktivovaných vakcín.*
- 6. Získání souhlasu k zahájení klinických zkoušek.*