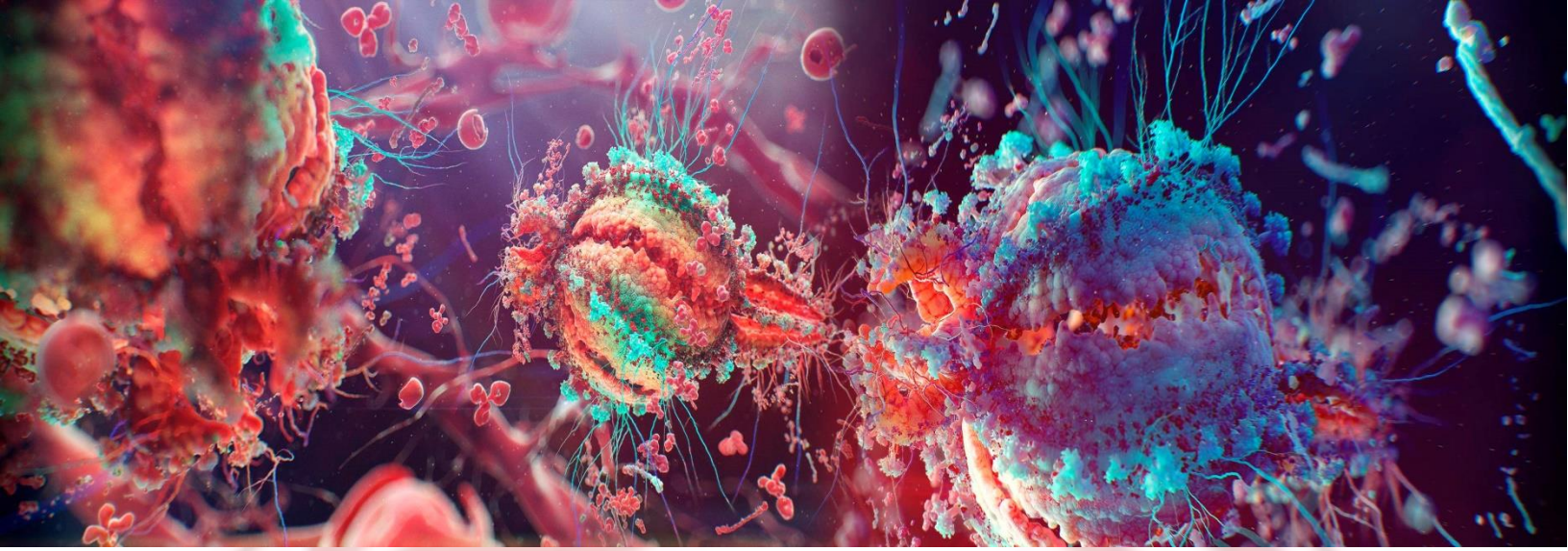


Immunology

Lecture (14)

Part 1

Done by:
Noor Alkhawaldah

Tumor Immunology

one part of immune function is compete tumor

why we consider tumor as part of immunology?
Because our body recognize tumor as foreign body and try to eliminate it.
So it is a good thing if your immunity is well and if it is not then it will be a problem.

اذا جهاز المناعه مسك الخلايا من اول ما بلشت تحتلف عن الطبيعيه هاد الشخص ما رح يصير عنده Tumor لكن اذا جهاز المناعه ما قدر يسيطر على هاي الخليه من البدايه رح تتطور ويصير عندي Tumor

طيب هسا بشو تختلف الـ Tumor cell عن الـ normal cell ؟
الـ Tumor cell بتنقسم كثير (continue to replicate) وبصير عددها جداً كبير وما بتكون متمايزه منيح(fail to differentiate) كمية خلايا كبيرة بس للأسف ما بتقوم بوظيفتها 💔 وكمان عندها اشياء بتخليها تهرب من الـ apoptosis لهيك بتصير هادي الخلايا immortal بتعيش لمده كثير كبيره .
كمان الـ structure للـ Tumor cell والانتيجن اللي عليها بصير يختلف عن الخليه الاصليه —— >> هاد الانتيجن الغريب اللي يطلع على الـ tumor cell هو اللي يستخدمه جهاز المناعه لحتى يتعرف على هادي الخلايا ويقاومها .

Tumors can be:
Malignant(خبيث): A tumor that grows indefinitely and spreads (metastasis)--also called cancer: kills host

الـ Malignant الخلايا بتعيش لمدة طويله كثير وطبعاً الشي اللي بميزها هو الـ Metastasis (the development of secondary malignant growths at a distance from a primary site of cancer) وطبعاً هادي الخلايا aggressive بتقتل الـ Host .

2.Benign(حميدي): A tumor that is not capable of metastasis: does not kill host

هلا بشكل عام احنا بنميز بين الـ Benign والـ Malignant عن طريق الـ Metastasis بس بالـ Early stage ما بكون فيه Metastasis فكيف بدي اميز بينهم ؟ هون بيجي دور الـ Histopathology بوخذ عينة وبشوف الـ structure وعن طريق الاختلافات فيه بقدر اميز اذا هاد السرطان خبيث او حميد (يعني الحَكَم الاساسي هو الـ Histopathology) .

Types of Cancer

Carcinoma:arising from epithelial tissue, such as glands, breast, skin, and linings of the urogenital, digestive, and respiratory systems (89.3% of all cancers) ***اكثر نوع شائع Most Common

Sarcoma: solid tumors of muscles, bone, and cartilage that arise from the embryological mesoderm (1.9% of all cancers)

Leukemia: disease of bone marrow causing excessive production of leukocytes (3.4% of all cancers)

Lymphoma: diseases of the lymph nodes and spleen that cause excessive production of lymphocytes (5.4% of cancers)

ممكن الـ Lymphoma تنتقل للـ BM وممكن برضو الـ Leukemia تنتقل للـ LN .

Myeloma it is proliferation of plasma cells , then formation of abnormal antibodies (high amount, nonfunctional)

عدد كبير من الـ AB بس بدون فائدة لانو الـ structure والـ function مش طبيعيه .

Etiology of Tumor:

1)Inherited : familial congenital trait but not absolute.

هون بحكيلنا انو بتلعب دور وبتزيد الـ Risk لكن مش شرط انو الشخص ينصاب بالـ Tumor الدكتور حكى مثلاً كانت الام مصابة بالـ Breast cancer مش شرط انو بتكون بنتها مصابه لكن بكون خطر الاصابة اعلى عندها من غيرها .

2)Environmental : radiation,chemical,viral,pollution

Viral:

Human papilloma virus (HPV) cause cervical cancer

HBV high risk of hepato cellular carcinoma

EBV (DNA) Hodgkin's lymphoma ,Burkett's lymphoma ,nasopharyngeal carcinoma

صار فيه ڤاكسين ضد الفايروسات اللي بتسبب الـ cancer واشهر هو الڤاكسين ضد الـ cervical cancer .

Carcinogenic chemicals: Lead in benzene , alkyl nitroso amines , Aromatic amines .

الدول المتقدمة بتحاول تقلل كمية الـ lead بالبنزين لهيك صار فيه بنزين 95,99

Radiological Ultraviolet , X-ray—> is not very dangerous because it is of low dose.

3)Spontaneous

(Idiopathic) لسا فيه جزء كبير من الـ cancer ما بنعرف شو سببه

Tumor Associated Antigens :

Viral antigen: is formed by the effect of the virus on the cell and make it produce the virus protein.

جهاز المناعه بستخدم هادي البروتينات كـ marker للـ viral infected cell اللي بتتحول لـ tumor

Tumor specific Ag : new Ag for the tumor cell

Tumor specific transplantation Ag:new MHC

الـ tumor ممكن بغير الـ structure للخلية كامل ومن الاشياء اللي بغيرها هو الـ MHC هون بس تتغير رح تقل قدرة الخليه على الـ peptide presentation

Oncofetal antigen: antigens that are normally found on the fetal cell and should disappear when he grown up.

1)Carcino-embryonic antigens (CEA)
:GIT, pancreas, biliary system and cancer breast
2)Alpha fetoprotein: hepatoma

من اسمها Oncofetal يعني بتكون موجودة بالـ fetal life وبختفوا بعدين لهيك بقدر استخدمهم كـ marker لبعض انواع السرطانات لكن الـ specificity اله قليلة يعني حتى لو طلع التيست + احتمال بكون عنده كانسر احتماال مش اكييد ...

Evidence for Immune Reactivity to Tumors :

شو الشي اللي بدل انو جهاز المناعه يلعب دور بالـ Tumor

1)Tumors that have severe lympho -reticular infiltration (leukemia, lymphoma) have a better prognosis than those that do not.

الـ tumor اللي بكون بالـ lymphatic tissue بكون الـ prognosis الها افضل لانه هي اكثر شي بكون فيه الخلايا المناعيه ..

2)Certain tumors regress spontaneously

هون جهاز المناعه بمسك الـ tumor وخاصة اذا كان فبدايته ويعمله regression .

3)There is an increased incidence of malignancies (particularly lympho-reticular tumors) in immunodeficient patients .

لاحظوا انو الاشخاص اللي عندهم ضعف بالمناعه بصيبهم الـ cancer بنسبة اكثر من اللي مناعتهم منيحه وهاد بعطيني دليل انو المناعه تلعب دور بمقاومة الـ tumor

Immunodeficient patients (HIV) have higher chance to develop cancer like Kaposi sarcoma.

4)Antibodies and immune T lymphocytes have been detected in patients with tumors.

5)The young and the very old have an increased occurrence of tumors

young : immature immune system

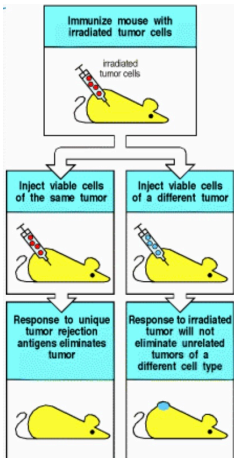
Old people : have a weak immunity .

***common cancer in young people is leukemia.**

6)Animals can be specifically immunized against various types of tumors

بهاي النقطه بحكي انو ممكن نعمل ڤاكسين للـ Tumor وجربناها بالحيوانات وزبطت بس بالانسان الموضوع معقد اكثر ☹️

كانت عبارة انو بجيب خلايا سرطانيه مضعّفه وبعطيها للحيوان وبتركه فترة من الزمن لحتى يكوّن الها ميموري سيل ومثلاً بعد شهر برجع اعطيه خلايا سرطانيه مثل ما هي (مش مضعّفه) فبلاحظ انو ما بصير عنده سرطان وهاد دلالة انو جهاز المناعه عنده صار يقدر يتعرف عهاد النوع ويقاومه .



هادي الصوره بتوضح انو لما بحقن الفأر بخلايا سرطانيه killed انا عرضت جسمه لألها من قبل بس طبعاً كانت tumor cell or weak tumor cell that cannot metastasis ما بصير عنده cancer صار عنده مقارمة (لهاد النوع) بينما لو حقنت فيه خلايا سرطانيه انا ما عرضت الها من قبل رح يتطور لسرطان

Transfer of T cells from an immunized mouse could protect a naïve mouse from tumor challenge.

Immune Surveillance System:

neoplastic transformation —> new Ag —> recognized as non self Ag —>immune attack —>detection & elimination neoplastic cell .

كل ما كان الـ Ag اللي على الـ cancer cell يختلف عن اللي على الخلية الاصلية كل ما كان اسهل على جهاز المناعه انه يتعرف عليه.

هلا شو الخلايا اللي تلعب دور بالـ tumor immunity :

1)Natural killer (NK) cells: They kill directly tumor cells

2)Cytotoxic T cell : also direct killing

3)Effector T cell : lymphokins 1-Macrophage activation 2-TNF (cachectine) 3- INF-y & IL2 —> activate NK

4)B cell: 1- Ab mediated toxicity —> cytoT > killing IgG 2- classical pathway killing 3- sensitize T cell —> activate macrophage

Tumor Escape:

هلا الـ tumor cell شو تعمل لحتى تهرب من هادي الخلايا

1)Reduced levels or absence of MHCI molecule on tumor so that they can not be recognized by CTLs

الـ MHC هو مصيبه بالنسبة للـ tumor cell لانه بمسك الـ Ag وبطلعه على سطح الخليه ويتعرف عليه جهاز المناعه لهيك هي رح تختلص منه لحتى تقدر تهرب من جهاز المناعه

2)Some tumors stop expressing the antigens These tumors are called “antigen loss variants”

هلا هادي النقطه بتحكي انو الـ tumor cell طلعت الـ Ag وتعرف عليه جهاز المناعه وصار يقاومه هون راحت غيرت الـ Ag اللي كانت بتطلعه وصارت تطلع نوع جديد يعني الـ Ag اللي بسبب مشكلة للـ tumor cell مع جهاز المناعه بتبطل تنتجه وتصير تنتج نوع اخر .

3)Production of immunosuppressive factors by tumor e.g. transforming growth factor (TGF-β) IL 10 , IL 35

4)Tumor antigens may induce specific immunologic tolerance (like chronic infection)

هون نفس مبدأ الـ chronic infection جهاز المناعه تنشط واشتغل اول اسبوع ثاني شهر ثالث سنه ... بعدين بشوف انو هاد الانفيكشن طولت فببطل يستجيب الها ونفس الشي بالنسبه للـ tumor

5)Tumor cells have an inherent defect in antigen processing and presentation

No presentation --> no T-cell functioning

6) Blocking of receptors on T-cells by specific antigen antibodies complex (after shedding of tumor Ag) prevents them from recognizing and attacking tumor cells

هون خلايا الـ tumor بتقص الـ Ag عنها وتفرزه الى بلادما الدم فبتيجي خلايا T ترتبط فيه وبتكون Ag-Ab complex بعيد عن الـ Tumor cell فهيك يتكون عملت على حماية نفسها من الخلايا المناعيه بالجسم

7)Antigens on the surface of tumors may be masked by sialicacid-containing mucopolysaccharides

هون الـ tumor cell بتغطي الـ Ag تاعها بنسيج من انسجة الجسم مثل الـ sialicacid-containing mucopolysaccharides لحتى جهاز المناعه ما يتعرف عليه .

8)Immune suppression of the host as in transplant patients who show a higher incidence of malignancy

هون الشخص اصلاً بكون عنده ضعف بالمناعه بالخلية السرطانيه تستغل هاد الضعف وتبلش تتكاثر .

Tumor Markers:

They are either

1.Tumor antigens

2.Tumor products (enzymes and hormones)

Tumor products are released in the serum of patients

They are used to confirm diagnosis and follow up the response to therapy

الكانسر فبدايته ما بيعطي اعراض محدده لهيك بندور على سبيسفك ماركرز لحتى نكتشفه من بدايته

Tumor Antigens

مش موجودين بالشخص الطبيعي بس باللي عندهم cancer

1)Alpha fetoprotein antigen (AFP) in cases of hepatoma

وجوده او عدم وجوده لا يؤكد او ينفي وجود cancer

2)Carcinoembryoinicantigen (CEA) in gastrointestinal tumors, tumors of biliarysystem and cancer breast

3)Cancer antigen 125 (CA 125) in ovarian carcinoma

4)Cancer antigen 15-3 (CA15-3) in breast cancer

5)Cancer antigen 19-9 in colon and pancreatic tumor

6)Prostatic specific antigen (PSA) in prostatic tumors (the most common one)

Tumor Products:

All tumor Products —>are not specific —> can be produced physiologically

Hormones:

Human chorionic gonadotrophins(HCG) are secreted in cases of choriocarcinoma
HCG: are secreted normally at the pregnancy period
Thyroxin (T3 & T4) is secreted in cases of cancer of thyroid glandb)

Enzymes:

لما بكون انتاجهم اكثر من الطبيعي بكون دلالة على الـ cancer

Acid phosphataseenzymes in cases of cancer prostateAlkaline phosphatese, lipase and amylase enzymes in cases of cancer pancreas

Amylase: is a normal enzyme produced by pancreas, High percentage of amylase indicates either inflammation or pancreatic tumor.

((Tumor products & ag الـ مش سبيسفك للـ cancer))

Applications of Tumor Immunology:

Diagnosis:

السرطان ببدا بخلية وتصير تنقسم بشكل كبير وتتحول بعدين لـ mass ، الكشف الميكر بكون على مستوى الخليه قبل ما تصير mass وهون بكون السرطان كثير صغير لهيك بستخدم هادي التقنية ⬇️

Monoclonal antibodies labeled with radioisotope have been used for in vivo detection of relatively small tumor foci.
بالفحص المبكر بتكون الـ ab سبيسفك للـ ag

Antibodies have also been used in vitro to identify the cell origin of undifferentiated tumors, particularly of lymphocytic origin.

المورفولجي هون ما بساعد فحسب الـ CD marker بشخص .

So tumor immunology is useful in diagnosis using CD marker :

All B lymphocyte has CD3

All T lymphocyte has CD45

Immuno-histological staining is used to confirm suspected metastatic foci, especially in bone marrow

Treatment (immune therapy):

vaccination with tumor cells

costimulators and cytokines

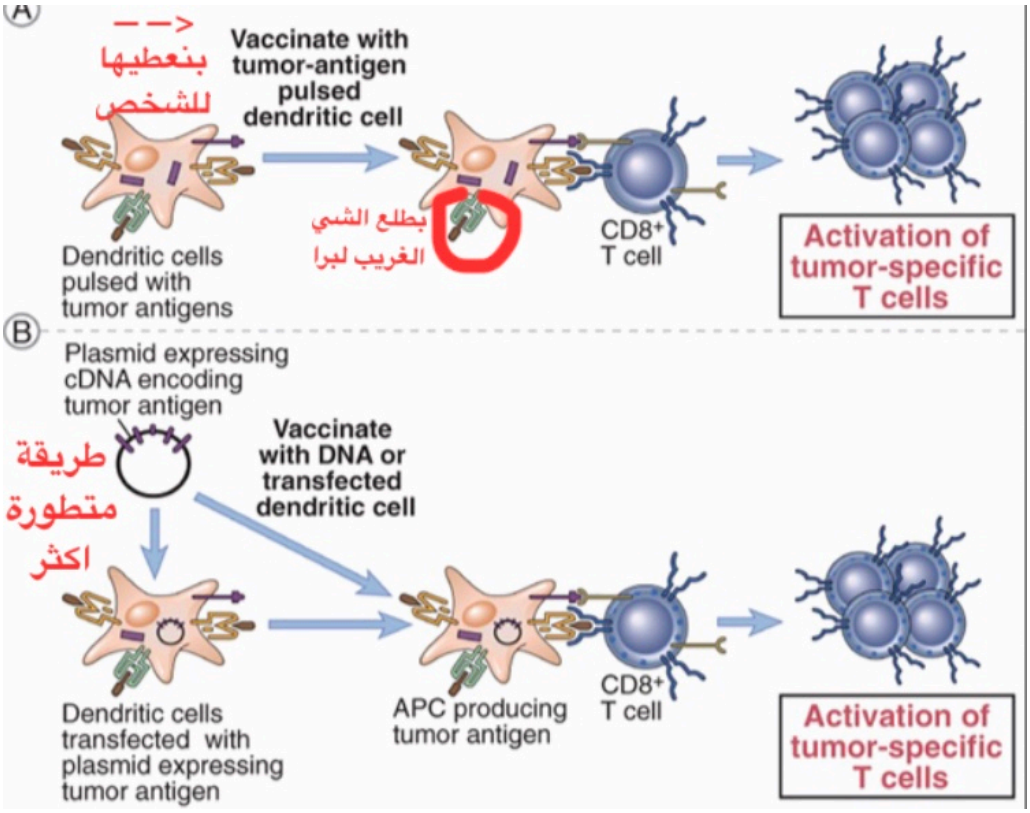
block inhibitory pathways

nonspecific stimulation of the immune system

الجدول مش مطلوب حفظ بس بوخذ فكره انهم بعملوا ڤاكسين للـ Melanoma

Type of vaccine	Vaccine preparation	Clinical trials
Killed tumor	killed tumor cells + adjuvants	Melanoma, colon cancer
	tumor cell lysates + adjuvants	Melanoma
Purified tumor antigens	Melanoma antigens	Melanoma
	Heat shock proteins	Melanoma, renal cancer, sarcoma
APC based	DC pulsed with TAA	Various
	DC transfected with TAA	
Cytokine and costimulator-enhanced	Cytokine or B7 gene transfected tumor cells	Various
	APC transfected with cytokines and pulsed with TAA	
DNA	plasmids encoding TAA	Melanoma
Viral vectors	Adenovirus, vaccinia virus encoding TAA +/- cytokines	Melanoma

طريقتين بستخدمهم لعلاج الـ cancer ⬇️



Monoclonal antibodies is a selective treatment

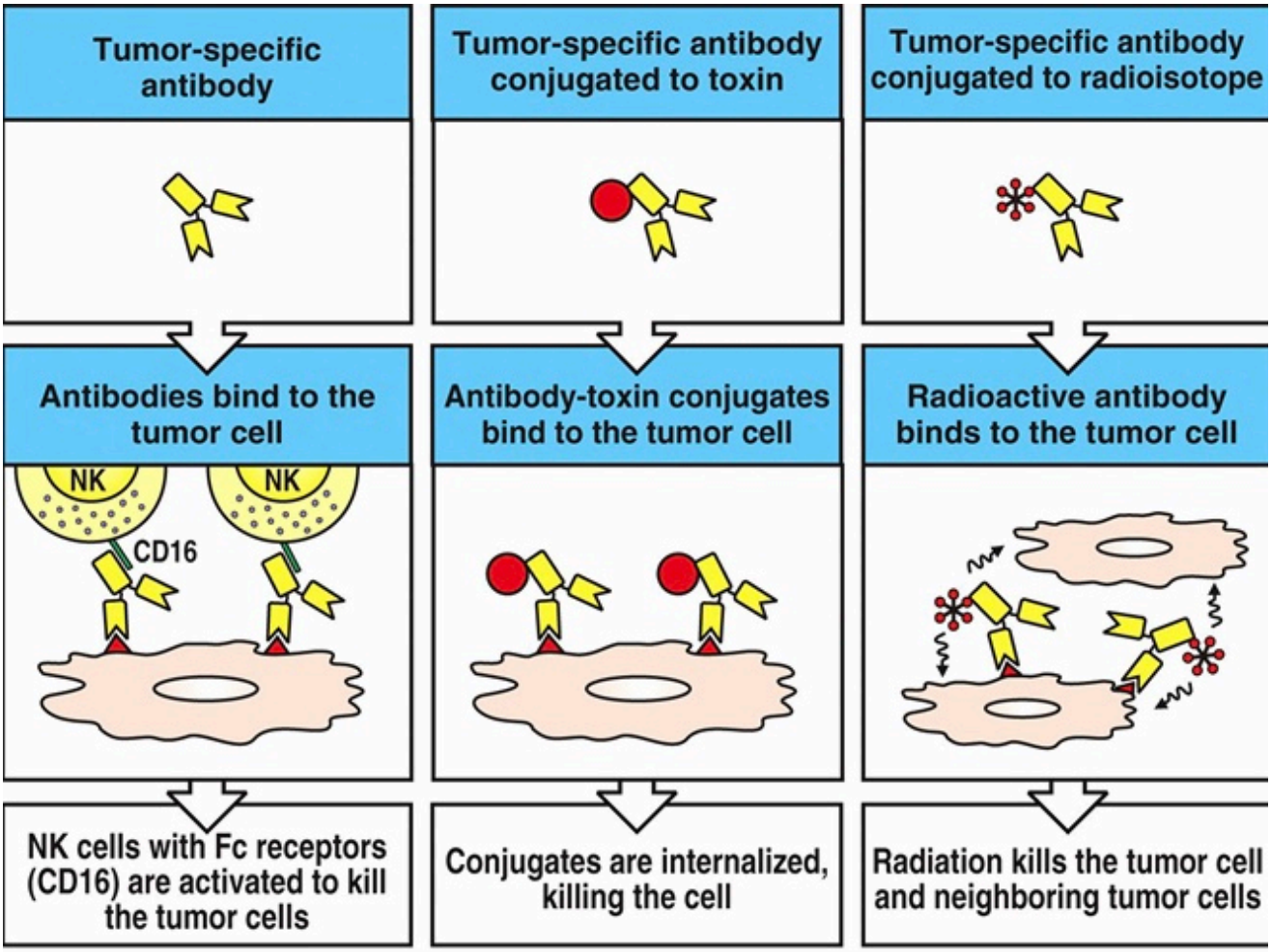
مطلوب بس خط الـ Rituximab

Name	Product	Type	Target	Condition	Approv
Alemtuzumab	MabCampath	humanized	CD52	CLL, T-cell lymphoma, ALL	2001
Bevacizumab	Avastin	humanized	VEGF	colon, breast, NSC lung cancer	2004
Cetuximab	Erbitux	chimeric	EGFR	colon, head and neck	2004
Gemtuzumab ozogamicin	Mylotarg	humanized, toxin-linked	CD33	AML	2000
Ibritumomab tiuxetan	Zevalin	murine	CD20-^{90}Y	non-Hodgkin	2002
Rituximab	MabThera	chimeric	CD20	non-Hodgkin	1997
Trastuzumab	Herceptin	humanized	HER-2/neu	breast	1998

Rituximab is the first effective drug in targeting CD20 Lymphoma. -mab: monoclonal antibody

The problem in Using Chemotherapy or radiotherapy in cancer treatment is that it is not selectivity –cause damage to tumor cell & host cell.

بعض اشكال الـ AB اللي ممكن من خلالها اقتل الـ cancer cell . ⬇️



Good luck Wateen