

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:

**«ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΣΥΓΧΡΟΝΗ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ»**

ΘΕΜΑ

«ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ»



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ

ΑΝΤΩΝΙΟΥ Ε. ΜΑΡΙΑ

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΝΙΟΣ 2019

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
ΑΝΔΡΕΑΣ Χ.ΛΑΖΑΡΗΣ (Επιβλέπων)	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
ΝΙΚΗΤΑΚΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ	ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	
ΤΟΣΙΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ	ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ	

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ σελ.6

ΣΚΟΠΟΣ σελ.9

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: Εισαγωγή στην Ανοσολογία

1.1. Ορισμός της Ανοσολογίας σελ.10

1.2. Γενικά στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος σελ.10

1.3. Είδη ανοσίας σελ.11

1.3.1 Φυσική ανοσία σελ.12

1.3.2 Ειδική ανοσία σελ.13

1.4 Βασικά χαρακτηριστικά της ειδικής ανοσιακής απάντησης..... σελ.14

1.5 Οι φάσεις της ειδικής ανοσιακής απάντησης..... σελ.16

1.6 Παράγοντες που επηρεάζουν τους ανοσιακούς μηχανισμούς..... σελ.17

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: Ανοσιακή απάντηση και ανοχή

2.1. Όργανα που συμμετέχουν στην ανοσιακή απάντηση..... σελ.19

2.2. Κύτταρα που συμμετέχουν στην ανοσιακή απάντηση..... σελ.19

2.3. Ανοσολογική ανοχή σελ.21

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: Ανοσολογία και ανοσοθεραπεία του καρκίνου

3.1. Εισαγωγή στην ανοσολογία και ανοσοθεραπεία του καρκίνου..... σελ.22

3.2. Ο ρόλος των βιοδεικτών και της παθολογίας του όγκου στην
ανοσο-ογκολογία..... σελ.25

3.3 Ανοσοδιάγνωση- Ανοσολογική τυποποίηση των όγκων σελ.27

3.4 Ανοσοθεραπεία σελ.28

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: Ανοσολογία του βλεννογόνου του στόματος

4.1 Ανοσολογία της στοματικής κοιλότητας	σελ.30
4.2 Στοματικός βλεννογόνος	σελ.30
4.3 Λεμφικός ιστός	σελ.31
4.4 Σάλιας	σελ.32
4.5 Το εκκριντικό ανοσιακό σύστημα.....	σελ.32
4.6 Μηχανισμοί βλάβης του στοματικού βλεννογόνου και πιθανή αιτιολογία της ανοσολογικά προκαλούμενης βλάβης	σελ.33

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο: Ανοσολογία του καρκίνου του στόματος

5.1 Εισαγωγή στην ανοσολογία του καρκίνου του στόματος.....	σελ.35
5.2 Ανοσολογία του καρκίνου του στόματος.....	σελ.36
5.2.1 Τα ρυθμιστικά Τ-λεμφοκύτταρα στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου.....	σελ.36
5.2.2 Ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος στον HPV θετικό καρκίνο κεφαλής και τραχήλου	σελ.37
5.2.3 Καρκινικά βλαστοκύτταρα	σελ.38
5.2.4 Ανοσοδιαφυγή στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου.....	σελ.39
5.2.5 Ανοσολογικά σημεία ελέγχου στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου.....	σελ.40

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο: Ανοσοθεραπεία στον καρκίνο του στόματος

6.1 Θεραπεία του καρκίνου του στόματος	σελ.42
6.2 Ανοσοθεραπεία στον HPV θετικό καρκίνο του στόματος	σελ.43
6.3 Ανοσοθεραπεία στον HPV αρνητικό καρκίνο του στόματος	σελ.44
6.3.1 Μονοκλωνικά αντισώματα (monoclonal antibodies)	σελ.44
6.3.2 Αναστολείς σημείων ελέγχου (immune checkpoint inhibitors)	σελ.48
6.3.3 Εμβόλια δενδριτικών κυττάρων (DC vaccines)	σελ.52
6.3.4 Παθητική μεταφορά T-λεμφοκυττάρων (adaptive T-cell therapy) ..	σελ.52
6.3.5 Συνδυασμός ανοσοθεραπειών	σελ.53
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	σελ.54
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	σελ.55
SUMMARY	σελ.57
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	σελ.59

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του στόματος (ΚΣ) αποτελεί τον 6^ο συχνότερο καρκίνο παγκοσμίως και παρόλη την πρόοδο στους τομείς της έρευνας, της διάγνωσης και θεραπευτικής του αντιμετώπισης, η πρόγνωσή του παραμένει πτωχή. Η ανοσολογία του ΚΣ παρουσιάζει μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον, ενώ η ανοσοθεραπεία φαίνεται να αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο είδος θεραπείας.

Πρακτικές μέθοδοι ανοσοποίησης και εμβολιασμού για την πρόληψη των λοιμωδών νοσημάτων εφαρμόζονταν από την εποχή του Θουκυδίδη (430 π.Χ.), ο οποίος παρατήρησε ότι κατά τη διάρκεια του Πελοποννησιακού πολέμου ασθενείς που είχαν νοσήσει από πανώλη δεν εμφάνιζαν ξανά τη νόσο έπειτα από επαφή με νέους ασθενείς. Πολλά είναι τα παραδείγματα από την αρχαιότητα της «πρωτοανοσολογίας», όπως στην αρχαία Κίνα όπου πραγματοποιούνταν «εμβολιασμός» του πληθυσμού με υγρό από φυσαλίδες ασθενών με ευλογιά.

Η έννοια της ανοσίας γίνεται αντιληπτή όταν ο Jenner το 1798 ανακάλυψε το εμβόλιο κατά της ευλογιάς. Στη συνέχεια ακολούθησε μία πραγματική έκρηξη στην έρευνα της ανοσολογίας, κυρίως κατά το 2ο μισό του 20^{ου} αιώνα, με κυριότερους σταθμούς σε αυτήν την εξέλιξη, την ανακάλυψη: της δομής και λειτουργίας των αντισωμάτων, της σημασίας του θύμου αδένος για τη διαφοροποίηση των Τ-κυττάρων, της εξασφάλισης της ανοχής στο «ίδιο», του “ρεπερτορίου” αναγνώρισης αντιγόνων που παράγεται από τις αναδιατάξεις των γονιδίων των Igs και TCR, των μονοκλωνικών αντισωμάτων και της σημασίας του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC). Τα εν λόγω επιτεύγματα οδήγησαν τους σπουδαίους ερευνητές τους στην απονομή βραβείων Nobel με πρώτο τον Γερμανό E. Von Behring (1901) για τις εφαρμογές της οροθεραπείας, ενώ ακολούθησαν οι συνεργάτες του I. Mechnikov και P. Ehrlich (1908) για τις εργασίες τους στους μηχανισμούς της ανοσίας, φτάνοντας στους πιο πρόσφατους τιμηθέντες ερευνητές J. Murray και E. Thomas (1990) για τις ανακαλύψεις τους στη μεταμόσχευση οργάνων και κυττάρων στον άνθρωπο και τους P.C.Doherty-Rolf M. Zinkernagel (1996) για τη μελέτη της ειδικότητας της κυτταροεξαρτώμενης ανοσιακής άμυνας (Πίνακας 1).

Πριν τη δεκαετία του 1960, στην πρώτη φάση ανάπτυξης της ανοσολογίας, πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις αντιδράσεις αντιγόνου – αντισώματος θέτοντας τις βάσεις της κυτταρικής ανοσίας. Τις τελευταίες δεκαετίες η ανοσολογία επεκτάθηκε σε καινούριους τομείς και αποκτήθηκε καινούρια γνώση που συνέλαβε στη λύση πολλών σύνθετων προβλημάτων. Στους τομείς αυτούς περιλαμβάνονται η ανοσοπαθολογία, η ανοσογεννητική, η ανοσολογία των όγκων και η ανοσολογία των μεταμοσχεύσεων. Επίσης περιλαμβάνεται η ανοσογήρανση καθώς ένα μεγάλο τμήμα της έρευνας

στρέφεται στη μελέτη των μηχανισμών της. Η καθημερινή πρόοδος της ανοσολογίας οδηγεί σε σημαντικές ανακαλύψεις. Η συνεργασία της με τη μοριακή βιολογία, τη βιοχημεία και τη γενετική αποτελούν σήμερα την αιχμή της έρευνας για την κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών διάφορων νοσημάτων, του τρόπου προσβολής του οργανισμού από μικρόβια και ιούς και της βελτίωσης των εμβολιασμών.

Η παρούσα εργασία αποτελεί βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με την ανοσολογία και την ανοσοθεραπεία στον καρκίνο του στόματος. Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση της βιβλιογραφίας σε έντυπα, επιστημονικά συγγράμματα, καθώς και στις ηλεκτρονικές βιβλιοθήκες PubMed, Google Scholar και Science Direct. Η εργασία αυτή αποτελείται από 6 κεφάλαια. Αναλυτικότερα, στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στα χαρακτηριστικά του ανοσολογικού συστήματος και της ανοσολογικής απάντησης. Επιπλέον γίνεται αναφορά στα δύο είδη ανοσίας τα οποία είναι η ειδική (επίκτητη) και μη ειδική (φυσική), στα χαρακτηριστικά τους, στους μηχανισμούς που συμμετέχουν σε κάθε μια εξ αυτών και στους ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες που τις επηρεάζουν. Το δεύτερο κεφάλαιο αφορά τα κεντρικά και περιφερικά λεμφικά όργανα και τις κατηγορίες κυττάρων που συμμετέχουν στην ανοσιακή απάντηση, καθώς και την ανοσολογική ανοχή που αποτελεί θεμελιώδη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Το τρίτο κεφάλαιο περιλαμβάνει γενικά στοιχεία για την ανοσολογία και την ανοσοθεραπεία του καρκίνου. Γίνεται αναφορά στην ανοσοεπιτήρηση του καρκίνου που αποτελεί τη βάση της ανοσοθεραπείας. Επίσης περιγράφονται οι τρόποι αλληλεπίδρασης του όγκου με το ανοσολογικό σύστημα, οι τρόποι ανοσοδιαφυγής του όγκου και τα συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος που χρησιμοποιούνται στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου. Στο τέταρτο κεφάλαιο γίνεται εκτενής αναφορά στην ανοσολογία του βλεννογόνου του στόματος (κύτταρα, κυτταροκίνες, λεμφικός ιστός, σιάλος και εκκριτικό ανοσιακό σύστημα). Στο πέμπτο κεφάλαιο αναλύεται ο ρόλος του ανοσολογικού συστήματος στην ανάπτυξη και εξέλιξη του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος κεφαλής-τραχήλου (ΑΚΚΤ), στον HPV θετικό καρκίνο του στοματοφάρυγγα και στον ρόλο των ρυθμιστικών T λεμφοκυττάρων στο ΑΚΚΤ. Ακόμα γίνεται αναφορά στους μηχανισμούς ανοσοδιαφυγής του ΑΚΚΤ και στα ανοσολογικά σημεία ελέγχου (συνδέτης της PD1 πρωτεΐνης / PD-L1 και πρωτεΐνη CTLA-4). Τέλος στο έκτο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στα είδη της ανοσοθεραπείας και στον ρόλο τους στον HPV θετικό και αρνητικό καρκίνο του στόματος. Πιο συγκεκριμένα στον HPV θετικό καρκίνο κεφαλής τραχήλου εφαρμόζεται στοχευμένη HPV ανοσοθεραπεία, ενώ στον HPV αρνητικό μονοκλωνικά αντισώματα, αναστολείς σημείων ελέγχου, εμβόλια δένδριτικών κυττάρων, παθητική μεταφορά T λεμφοκυττάρων και συνδυασμός ανοσοθεραπειών.

Πίνακας 1: Βραβεία Nobel Ανοσολογίας

Ερευνητές	Θέμα	Χρονολογία
Emil Adolf von Behring	Οροθεραπεία	1901
Ilya Ilyich Mechnikov Paul Ehrlich	Ανοσία	1908
Charles Robert Richet	Αναφυλαξία	1913
Jules Bordet	Ανοσία	1919
Karl Landsteiner	Ομάδες αίματος	1930
Max Theiler	Εμβόλιο για τον κίτρινο πυρετό	1951
Daniel Bovet	Θεραπεία της αλλεργίας με αντιισταμίνες	1957
Sir Frank Macfarlane Burnet Sir Peter Brian Medawar	Επίκτητη ανοσιακή ανοχή	1960
Rodney R.Porter Gerald M.Edelman	Δομή των αντισωμάτων	1972
Rosalyn Yalow	Ραδιοανοσολογική μέτρηση των πεπτιδικών ορμονών	1977
Baruj Benacerraf Jean Dausett George D.Snell	HLA - αντιγόνα	1980
Georges J.F.Koehler Cesar Milstein	Μονοκλωνικά αντισώματα	1984
Niels K.Jerne	Θεωρία για την ειδικότητα της εξέλιξης και του ελέγχου του ανοσιακού συστήματος	1984
Susumu Tonegawa	Γονίδια των ανοσοσφαιρινών	1987
Joseph E.Murray E.Donnall Thomas	Μεταμόσχευση	1990
Peter C.Doherty Rolf M.Zinkernagel	Ειδικότητα της κυτταροεξαρτώμενης ανοσιακής άμυνας	1996

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η παρουσίαση των βασικών χαρακτηριστικών του ανοσοποιητικού συστήματος και της ανοσολογίας του καρκίνου, με ιδιαίτερη έμφαση στην ανοσολογία του καρκίνου του στόματος, καθώς και στον ρόλο της ανοσοθεραπείας στην αντιμετώπισή του.

Θα αναλυθούν οι έννοιες της φυσικής και ειδικής ανοσίας και τα κυριότερα χαρακτηριστικά τους τα οποία συμβάλλουν στην εύρυθμη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.

Επιπρόσθετα, θα περιγραφούν οι αλληλεπιδράσεις των καρκινικών κυττάρων με το ανοσολογικό σύστημα και οι μηχανισμοί διαφυγής του καρκίνου από την επιτήρηση της άμυνας του οργανισμού.

Τέλος, θα γίνει αναφορά σε μια σειρά μελετών που αφορούν τη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του στόματος, επισημαίνοντας τα ελπιδοφόρα αποτελέσματα εφαρμογής της ανοσοθεραπείας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο: Εισαγωγή στην Ανοσολογία

1.1 Ορισμός της Ανοσολογίας

Ανοσολογία είναι ο κλάδος της βιοϊατρικής επιστήμης που ασχολείται με την απάντηση του οργανισμού στην αντιγονική πρόκληση, την αναγνώριση του «δικού» του από το «ξένο» και όλες τις βιολογικές (in vivo), ορολογικές (in vitro), φυσικές και χημικές παραμέτρους των ανοσιακών φαινομένων.[1]

1.2 Γενικά στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος

Το σύνολο των κυττάρων, μορίων και οργάνων που συνεργάζονται προκειμένου να επιτευχθεί η προστασία του οργανισμού κατά των βλαπτικών παραγόντων ονομάζεται **ανοσοποιητικό σύστημα** (ανοσολογικό ή ανοσιακό) και η συνδυασμένη αντίδρασή τους, την οποία προκαλεί η επαφή με ξένες ουσίες, συνιστά την **ανοσολογική απάντηση**.[2] Όταν το ανοσοποιητικό σύστημα δυσλειτουργεί, τότε είναι δυνατό το ίδιο να προκαλέσει ιστική βλάβη και νόσο κάτι που αποτελεί αντικείμενο μελέτης της ανοσοπαθολογίας.[3] Το ανοσοποιητικό σύστημα, δεύτερο σε πολυπλοκότητα μετά το νευρικό σύστημα, αποτελεί ένα σύνολο μηχανισμών που συμμετέχουν στην προστασία ενός οργανισμού από ασθένειες μέσω της αναγνώρισης διάφορων παθογόνων οργανισμών (ιοί, βακτήρια κ.λπ.) και εξαλλαγμένων κυττάρων. Αποτελείται από ένα δίκτυο κυττάρων της **ειδικής (adaptive)** και της **μη ειδικής ανοσίας (innate immunity)**, τα οποία βρίσκονται σε συνεχή αλληλεπίδραση και αλληλεξάρτηση, τόσο μεταξύ τους όσο και με τους περιβάλλοντες ιστούς. Η αλληλεπίδραση και αλληλεξάρτηση γίνεται είτε με άμεση κυτταρική επικοινωνία (cell-to-cell contact) ή μέσω διαλυτών παραγόντων που παράγουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος ή οι περιβάλλοντες ιστοί.[4] Το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται από ένα τρισεκατομμύριο κύτταρα κυρίως τα λεμφοκύτταρα και περίπου 100.000.000 μόρια κυρίως τα αντισώματα, που παράγονται και εκκρίνονται από τα λεμφοκύτταρα. Ειδική ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος είναι η αναγνώριση των συστατικών του οργανισμού και των ξένων προς αυτόν στοιχείων, ενώ αποστολή του είναι η επιτήρηση των οργάνων του σώματος και η προστασία τους από βλαπτικούς παράγοντες. Τα μόρια και τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος φτάνουν κυρίως στους ιστούς με την αιματική κυκλοφορία και εισχωρούν σε αυτούς από το τοίχωμα των τριχοειδικών αγγείων. Στη συνέχεια τα λεμφοκύτταρα μαζί με τα αντισώματα και άλλα στοιχεία εισέρχονται στο λεμφικό σύστημα. Τα λεμφικά αγγεία συλλέγουν τα λεμφοκύτταρα και τα υπόλοιπα κυτταρικά ή άλλα στοιχεία από το μεσοκυττάριο υγρό και το περιεχόμενο μεταφέρεται στις υποκλείδιες φλέβες επιστρέφοντας έτσι στην αιματική κυκλοφορία. Τα λεμφοκύτταρα βρίσκονται

σε υψηλές συγκεντρώσεις στους λεμφαδένες και στους τόπους παραγωγής και εξέλιξης τους που είναι ο μυελός των οστών, ο θύμος αδένας και ο σπλήνας. Το ανοσοποιητικό σύστημα βρίσκεται σε συνεχή φθορά και ανανέωση με την αναγνώριση, τη μνήμη και την ειδικότητα να είναι τα κύρια χαρακτηριστικά του.[5]

1.3 Είδη Ανοσίας

Η ανοσία διακρίνεται στη **φυσική** (μη ειδική ή έμφυτη) και στην **επίκτητη** (ειδική ή προσαρμοστική).[7]

Ως φυσική ανοσία ορίζεται το σύνολο των αμυντικών μηχανισμών του οργανισμού (κύτταρα, βιοχημικοί, φυσικοί φραγμοί), μηχανισμοί οι οποίοι ενεργοποιούνται άμεσα και γρήγορα μετά την επαφή του οργανισμού με μικρόβια, μεταλλαγμένα κύτταρα και γενικότερα ξένα παθογόνα μακρομόρια μέχρι να αναπτυχθεί η ειδική ανοσιακή απάντηση.

Τα κυριότερα κύτταρα της φυσικής ανοσίας είναι :

- τα δενδριτικά κύτταρα (ΔΚ)
- τα μακροφάγα
- τα κοκκιοκύτταρα
- τα μαστοκύτταρα
- τα NK-κύτταρα
- τα γδΤ κύτταρα
- τα ουδετερόφιλα
- τα NKT κύτταρα (Natural Killer T κύτταρα)

Τα κύτταρα αυτά συνιστούν την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού έναντι παθογόνων παραγόντων από το εξωτερικό περιβάλλον ενώ σημαντικά επίσης στοιχεία της είναι οι φυσικοί φραγμοί (δέρμα, βλεννογόνοι) και διαλυτοί παράγοντες (συμπλήρωμα).[6]

Σε αντίθεση με τη μη-ειδική ανοσία, η ειδική βασίζεται σε λιγότερους τύπους κυττάρων:

- τα Β κύτταρα (B cells)
- τα Τ κύτταρα (T cells)

Τόσο τα Β όσο και τα Τ κύτταρα είναι λεμφοκύτταρα που προέρχονται από συγκεκριμένους τύπους βλαστικών κυττάρων που ονομάζονται πολυδύναμα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα. Αφού παραχθούν στον μυελό των οστών,

ωριμάζουν και διαφοροποιούνται. Κάθε τύπος κυττάρων ακολουθεί διαφορετική πορεία ωρίμανσης. Για την επίτευξη της ειδικής ανοσίας εκτός από τα T και B λεμφοκύτταρα υπάρχουν και οι χυμικοί τους μεσολαβητές, κυτταροκίνες και αντισώματα.

1.3.1 Φυσική Ανοσία

Η λειτουργία της φυσικής ανοσίας εξελίσσεται σε δύο φάσεις:[7]

α) Άμεση ανοσία

Ευθύνεται για την άμυνα του οργανισμού κατά τις τέσσερις πρώτες ώρες από την εισβολή του παθογόνου και σε αυτήν πρωταγωνιστούν κυρίως τα επιθήλια. Το δέρμα και οι επιθηλιακοί ιστοί που καλύπτουν τις κοιλότητες του σώματος αποτελούν τον πρώτο φραγμό προστασίας του οργανισμού από τους λοιμώδεις παράγοντες του εξωτερικού περιβάλλοντος. Η εμφάνιση λοίμωξης είναι δυνατή μόνο αν τα παθογόνα καταφέρουν να αποικήσουν ή να διέλθουν τον επιθηλιακό φραγμό. Απουσία τραύματος, η δίοδος του επιθηλιακού φραγμού από τα παθογόνα επιτυγχάνεται μέσω ειδικής προσκόλλησής τους πάνω σε επιφανειακά μόρια των επιθηλίων των βλεννογόνων, η οποία συνεπάγεται τη μόλυνση και την καταστροφή των επιθηλιακών κυττάρων. Εκτός της ιδιότητας τους σαν απλοί φυσικοί φραγμοί, πολλά επιθήλια εκκρίνουν χημικές ουσίες με μικροβιοκτόνο δράση ή ουσίες που αναστέλλουν την ανάπτυξη των μικροβίων. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η λυσοζύμη που υπάρχει στον σάλιο, στα δάκρυα και σε διάφορες άλλες εκκρίσεις.

β) Πρώιμη ανοσία / επαγωγική φυσική ανοσία

Τα παθογόνα που επιτυγχάνουν να διαπεράσουν τον επιθηλιακό φραγμό, αναγνωρίζονται από τους υποδοχείς της φυσικής ανοσίας με αποτέλεσμα την επαγωγή της μη προσαρμοστικής δράσης τόσο της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος, όσο και των αντίστοιχων κυτταρικών στοιχείων (φαγοκύτταρα, κύτταρα φυσικοί φονείς). Το σύνολο των μηχανισμών αυτής της φάσης συνιστούν την πρώιμη ανοσία ή επαγωγική φυσική ανοσία (early induced immunity) και σε πολλές περιπτώσεις είναι ικανοί να αντιμετωπίσουν οριστικά τη λοίμωξη. Κατά κύριο λόγο όμως, κατά τη διάρκεια αυτής της φάσης παράγονται προϊόντα που επηρεάζουν και καθορίζουν την εξέλιξη της ειδικής έναντι του συγκεκριμένου παθογόνου ανοσιακής απάντησης, ενώ παράλληλα επιτυγχάνεται η προσωρινή αναχαίτιση της λοίμωξης, ώστε να δοθούν στον οργανισμό τα απαραίτητα χρονικά περιθώρια για την ανάπτυξη του ειδικού λεμφοκυτταρικού κλώνου.

1.3.2 Ειδική ανοσία

Αν η φυσική ανοσία δεν κατορθώσει να εξουδετερώσει την έκθεση του οργανισμού στις ξένες ουσίες, κινητοποιούνται άλλοι μηχανισμοί που είναι εξαιρετικά ειδικοί για ορισμένες από αυτές και οι οποίοι αυξάνουν σημαντικά την αμυντική ικανότητα του οργανισμού κατά τις πιθανές μελλοντικές επαφές του με τα ίδια μακρομόρια.[9] Οι μηχανισμοί αυτοί συνιστούν την επίκτητη ή ειδική ανοσία (acquired or specific or adaptive immunity) στην οποία συμμετέχουν τα λεμφοκύτταρα και τα προϊόντα που εκκρίνουν (π.χ. αντισώματα). Επειδή τα κύτταρα και τα μόρια που συμμετέχουν στην ειδική ανοσία δεν βρίσκονται σε κατάσταση να ανταποκρίνονται άμεσα στην παρουσία των αντιγόνων, η ειδική ανοσιακή απάντηση εκδηλώνεται περίπου 4 μέρες μετά από την επαφή του οργανισμού με τις ξένες ουσίες.

- Φυσιολογικά η ειδική ανοσολογική απάντηση εκδηλώνεται όταν ο οργανισμός εκτεθεί σε κάποιο ξένο αντιγόνο. Η διαδικασία αυτή καλείται ανοσοποίηση και η ανοσία που επάγεται, φέρεται ως **ενεργητική ανοσία**. Χαρακτηριστικό παράδειγμα ενεργητικής ανοσοποίησης είναι οι εμβολιασμοί.
- Ο οργανισμός μπορεί να αποκτήσει ειδική ανοσία και με τη χορήγηση κυττάρων ή ορού από άλλο ειδικά ανοσοποιημένο άτομο (adoptive transfer), χωρίς δηλαδή να έχει έρθει ποτέ σε επαφή με το συγκεκριμένο αντιγόνο. Αυτός ο τύπος ανοσίας ονομάζεται **παθητική ανοσία**. Παράδειγμά της αποτελεί η χορήγηση αντιοφικού ορού.[8]

Ανάλογα με τα στοιχεία του ανοσοποιητικού συστήματος που συμμετέχουν στην εκδήλωση της ανοσιακής απάντησης, η ειδική ανοσία διακρίνεται σε:

α) Χυμική ανοσία (humoral immunity)

Μεσολαβείται από μόρια του αίματος που εξυπηρετούν την ειδική αναγνώριση και την εξουδετέρωση των αντιγόνων και ονομάζονται αντισώματα. Τα αντισώματα παράγονται από έναν ειδικό υποπληθυσμό των λεμφοκυττάρων, τα Β λεμφοκύτταρα, τα οποία αφού αναγνωρίσουν το αντιγόνο, μετατρέπονται σε πλασματοκύτταρα (ξεκινούν την παραγωγή αντισωμάτων). Αυτό το είδος ανοσίας είναι ο κατεξοχήν προστατευτικός μηχανισμός έναντι των εξωκυττάρων βακτηρίων και των τοξινών τους.

β) Κυτταρική ανοσία (cellular or cell-mediated immunity)

Μεσολαβητές της κυτταρικής ανοσίας είναι ένας άλλος υποπληθυσμός των λεμφοκυττάρων, τα Τ λεμφοκύτταρα, που συνήθως συνεργάζονται με τα φαγοκύτταρα. Οι σημαντικότεροι υποπληθυσμοί των Τ- κυττάρων είναι τα βοηθητικά Τ-κύτταρα (helper T cells), που κατά κανόνα φέρουν στην επιφάνειά τους το μόριο CD4 και τα κυτταρολυτικά ή κυτταροτοξικά Τ- κύτταρα (Cytolytic T Cells- CTLs) που χαρακτηρίζονται από το CD8. Οι αναγκαστικά

ενδοκυττάριοι μικροοργανισμοί όπως οι ιοί και ορισμένα βακτήρια, πολλαπλασιάζονται μέσα στα κύτταρα του ξενιστή, που είναι απροσπέλαστα από τα αντισώματα που κυκλοφορούν στον ορό. Η άμυνα έναντι αυτών των μικροοργανισμών εξυπηρετείται από την κυτταρική ανοσία, η οποία προκαλεί και προάγει την ενδοκυττάρια καταστροφή τους ή τη λύση των μολυσμένων κυττάρων.[9]

1.4 Βασικά χαρακτηριστικά της ειδικής ανοσιακής απάντησης

Η χυμική και η κυτταρική ανοσιακή απάντηση χαρακτηρίζονται από ορισμένα θεμελιώδη γνωρίσματα τα οποία είναι και απαραίτητες προϋποθέσεις για τη φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.[9]

- **Ειδικότητα (specificity)**

Η ανοσιακή απάντηση είναι ειδική για κάθε αντιγόνο. Τα τμήματα των αντιγονικών μορίων που αναγνωρίζονται από διαφορετικά λεμφοκύτταρα ονομάζονται αντιγονικοί καθοριστές ή επίτοποι. Αυτή η υψηλή ειδικότητα της ανοσιακής απάντησης οφείλεται στην ικανότητα των υποδοχέων που εκφράζονται στη μεμβράνη των Β και Τ κυττάρων, να διακρίνουν τις λεπτές δομικές διαφορές των διάφορων επίτοπων. Τα ειδικά για το κάθε αντιγόνο λεμφοκύτταρα παράγονται ανεξάρτητα από την προηγούμενη ύπαρξη συγκεκριμένου αντιγονικού ερεθίσματος. Επομένως, τα μη ανοσοποιημένα άτομα διαθέτουν λεμφοκυτταρικούς κλώνους με μεμβρανικούς υποδοχείς συγκεκριμένης και διαφορετικής μεταξύ των διαφόρων κλώνων ειδικότητας, που εξυπηρετούν την αναγνώριση και την αντιμετώπιση όλων των ξένων αντιγόνων.

- **Ετερογένεια (diversity) - προσαρμοστικότητα (adaptability)**

Ο οργανισμός διαθέτει μια τεράστια ποικιλία λεμφοκυττάρων διαφορετικής αντιγονικής ειδικότητας, η οποία ονομάζεται “ρεπερτόριο” λεμφοκυττάρων (lymphocyte repertoire). Υπολογίζεται ότι το ανοσοποιητικό σύστημα των θηλαστικών μπορεί να διακρίνει τουλάχιστον 1.000.000.000 διαφορετικούς αντιγονικούς επίτοπους. Αυτό είναι αποτέλεσμα της δομικής ποικιλομορφίας των θέσεων σύνδεσης που διαθέτουν οι υποδοχείς των λεμφοκυττάρων για τα αντιγόνα.

- **Ανοσιακή μνήμη (immunologic memory)**

Η έκθεση του ανοσοποιητικού συστήματος σε ένα ξένο αντιγόνο αυξάνει την ικανότητα της απάντησης του σε μια νέα επαφή με το ίδιο αντιγόνο. Επομένως η ανοσιακή απάντηση μετά από την επανειλημμένη έκθεση στο ίδιο αντιγόνο, που ονομάζεται και δευτερογενής ή αναμνηστική ανοσιακή απάντηση, είναι συνήθως ταχύτερη, ισχυρότερη και ποιοτικά διαφορετική από την πρώτη ή

πρωτογενή απάντηση. Η ιδιότητα αυτή οφείλεται σε μια σειρά λειτουργικών χαρακτηριστικών των λεμφοκυττάρων:

1. Η επαφή των λεμφοκυττάρων με το αντιγόνο πυροδοτεί τον πολλαπλασιασμό του, από τον οποίο προκύπτει ένας πληθυσμός λεμφοκυττάρων που έχουν τους ίδιους αντιγονικούς υποδοχείς και την ίδια ειδικότητα με το μητρικό κύτταρο.
2. Τα Β κύτταρα μνήμης απαντούν σε μικρότερες συγκεντρώσεις αντιγόνου και παράγουν αντισώματα μεγαλύτερης χημικής συγγένειας σε σύγκριση με τα Β κύτταρα που δεν έχουν έλθει ποτέ σε επαφή με το αντιγόνο.
3. Τα κύτταρα μνήμης, που είναι λεμφοκύτταρα τα οποία έχουν εκτεθεί και έχουν αντιδράσει σε προηγούμενη επαφή τους με το αντιγόνο, επιβιώνουν για μακρές περιόδους ακόμα και χωρίς την παρουσία του τελευταίου, επομένως είναι σε θέση να απαντήσουν γρήγορα σε ένα νέο αντιγονικό ερέθισμα.[9]

- **Αυτορρύθμιση**

Όλες οι φυσιολογικές ανοσιακές απαντήσεις εξασθενούν βαθμιαία, με την πάροδο του χρόνου, από τη στιγμή του αντιγονικού ερεθίσματος. Ο αυτοπεριορισμός των ανοσιακών απαντήσεων οφείλεται σε διάφορους λόγους:

1. Καθώς η ανοσιακή απάντηση επάγεται από το αντιγόνο, με στόχο την εξουδετέρωσή του, άμεσο αποτέλεσμα της εκδήλωσής της είναι η εξαφάνιση του ερεθίσματος που προκαλεί τη διέγερση των λεμφοκυττάρων. Αυτή είναι πιθανόν η κυριότερη αιτία αυτοπεριορισμού της ανοσιακής απάντησης.
2. Τα λεμφοκύτταρα ασκούν τη δράση τους για βραχύ χρονικό διάστημα μετά από τον αντιγονικό ερεθισμό. Μετά καθίστανται αδρανή, εξελίσσονται σε κύτταρα μνήμης ή διαφοροποιούνται προς τελικά κύτταρα με μικρό χρόνο ημιζωής. Κύριο γνώρισμα των μηχανισμών που κινητοποιεί ο αντιγονικός ερεθισμός και οι οποίοι συμμετέχουν στην ανοσιακή απάντηση, είναι η παλίνδρομη (feedback) ρύθμιση της ίδιας της ανοσιακής απάντησης.

- **Διάκριση του «ιδίου» από το «ξένο»**

Η ικανότητα των λεμφοκυττάρων να διακρίνουν, να αναγνωρίζουν και να απαντούν στα ξένα αντιγόνα και παράλληλα να μην αντιδρούν στο πλήθος των αντιγονικών ουσιών που απαντώνται στον ίδιο τον οργανισμό αποτελεί μια από τις σημαντικότερες ιδιότητες του ανοσοποιητικού συστήματος. Η

απουσία ανοσολογικής απάντησης ονομάζεται ανοσιακή ανοχή (immune tolerance).[8]

1.5 Οι φάσεις της ειδικής ανοσιακής απάντησης

Διακρίνονται 3 φάσεις εξέλιξης της ειδικής ανοσιακής απάντησης:[10]

- **Φάση αναγνώρισης**

Συνίσταται στη σύνδεση των ξένων αντιγόνων με τους ειδικούς υποδοχείς που εκφράζονται στην επιφάνεια των λεμφοκυττάρων, πριν από την ενεργοποίησή τους. Τα Β-κύτταρα φέρουν στη μεμβράνη τους μόρια αντισωμάτων, ικανά να συνδέονται με ξένες πρωτεΐνες, πολυσακχαρίτες ή λιπίδια, που βρίσκονται σε διαλυτή μορφή. Τα Τ-κύτταρα εκφράζουν υποδοχείς οι οποίοι αναγνωρίζουν μόνο μικρές πεπτιδικές αλληλουχίες των πρωτεϊνικών αντιγόνων. Χαρακτηριστικό επίσης των Τ-κυττάρων είναι ότι αναγνωρίζουν και αντιδρούν μόνο σε πεπτιδικά αντιγόνα που φέρονται στην επιφάνεια άλλων κυττάρων.

- **Φάση ενεργοποίησης**

Αντιπροσωπεύει την αλληλουχία των φαινομένων που επάγονται στα λεμφοκύτταρα ως επακόλουθο της ειδικής αναγνώρισης του αντιγόνου. Η διαφοροποίηση περιλαμβάνει τη μετατροπή των λεμφοκυττάρων από κύτταρα αναγνώρισης σε κύτταρα ικανά να εξουδετερώνουν τα ξένα αντιγόνα. Τα Β κύτταρα που αναγνωρίζουν το αντιγόνο, διαφοροποιούνται σε κύτταρα που παράγουν αντισώματα. Ορισμένα Τ-λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται σε κύτταρα που ενεργοποιούν τα φαγοκύτταρα για την καταστροφή των ενδοκυττάρων μικροβίων, ενώ άλλα Τ-κύτταρα προκαλούν άμεση λύση των κυττάρων που παράγουν ξένα αντιγόνα. Χαρακτηριστικό γνώρισμα της ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων είναι ότι συνήθως προϋποθέτει την ύπαρξη δύο μηνυμάτων, ενός που παρέχεται από το αντιγόνο και ενός δεύτερου που δίνεται από άλλα κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά είναι είτε τα λεγόμενα βοηθητικά κύτταρα (helper cells), που αποτελούν υποπληθυσμό των Τ-λεμφοκυττάρων, είτε τα συνοδά κύτταρα (accessory cells) που είναι κύτταρα μη λεμφικής προέλευσης.

- **Δραστική φάση**

Είναι το στάδιο της ανοσιακής απάντησης, κατά το οποίο τα ειδικά ενεργοποιημένα από το αντιγόνο λεμφοκύτταρα, εκδηλώνουν τη δράση τους προς εξουδετέρωση του αντιγόνου. Τα λεμφοκύτταρα που συμμετέχουν σε αυτή τη φάση ονομάζονται ανοσοδραστικά ή εκτελεστικά κύτταρα (effector cells). Πολλές από τις λειτουργίες της δραστικής φάσης απαιτούν τη συμμετοχή μη λεμφικών κυττάρων, τα οποία συχνά συγκαταλέγονται στα ανοσοδραστικά κύτταρα, καθώς και μηχανισμών της φυσικής άμυνας.[10]

1.6 Παράγοντες που επηρεάζουν τους ανοσιακούς μηχανισμούς

α) Γενετικοί παράγοντες

Η ανακάλυψη και η μελέτη του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC) και η έκφραση των HLA-αντιγόνων στα κύτταρα είναι από τις πιο πρόσφατες και υποσχόμενες εξελίξεις στην ανοσολογία.[11]

β) Ηλικία

Το ανοσοποιητικό σύστημα είναι σε κατάσταση υπολειτουργίας σε άτομα μικρής ή μεγάλης ηλικίας. Στα μικρής ηλικίας δεν βρίσκεται σε πλήρη ανάπτυξη, ενώ στα μεγάλης ηλικίας η υπολειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος συνδέεται με την αυξημένη συχνότητα αυτοάνοσων νοσημάτων και κακοηθειών.

γ) Ανατομικοί και μεταβολικοί παράγοντες

Το φυσιολογικό δέρμα και οι βλεννογόνοι αποτελούν την 1η γραμμή άμυνας του οργανισμού. Το δέρμα είναι ένας συνολικός μηχανικός φραγμός για την είσοδο των διάφορων βλαπτικών παραγόντων στον οργανισμό. Οι θανατηφόρες φλεγμονές που αναπτύσσονται μετά από εκτεταμένα εγκαύματα οφείλονται σε κοινούς μικροοργανισμούς που υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν προκαλούν εύκολα ανάλογες καταστάσεις. Ο υγιής βλεννογόνος είναι ένας ακόμη φραγμός για την είσοδο μικροοργανισμών. Η αντοχή των βλεννογόνων είναι μικρότερη από αυτή του υγιούς δέρματος. Η είσοδος κάποιων μικροοργανισμών δια μέσου του δέρματος ή των βλεννογόνων οδηγεί σε φλεγμονή, με ταυτόχρονη διόγκωση των επιχώριων λεμφαδένων. Διαταραχές του μεταβολισμού προκαλούν υπολειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και καθιστούν τον οργανισμό ευάλωτο στις λοιμώξεις.

δ) Τροφικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες

Από πρόσφατες μελέτες σε υποανάπτυκτες χώρες διαπιστώθηκε η αύξηση των λοιμώξεων στα παιδιά και η προδιάθεση σε μεγαλύτερες ηλικίες σε νοσήματα ως συνέπεια της κακής διατροφής.

ε) Εκκριτικοί παράγοντες

Η φυσιολογική λειτουργία των διάφορων ιστών και οργάνων του σώματος περιλαμβάνει και την έκκριση ουσιών με αντιμικροβιακή δράση (π.χ γαστρικό υγρό, γαλακτικό οξύ, λιπαρά οξέα). Η λυσοζύμη είναι ένα ένζυμο που απαντάται κυρίως στο σάλιο και στα δάκρυα και έχει βακτηριοκτόνες ιδιότητες που οφείλονται στη δυνατότητά της να συνδέεται με το τοίχωμα των μικροβίων το οποίο και καταστρέφει. Οι ιντερφερόνες, που παράγονται από διάφορα είδη κυττάρων και αποτελούν τον κύριο προστατευτικό μηχανισμό για τις ιικές λοιμώξεις. Έχουν απομονωθεί 3 τύποι ιντερφερονών, οι α, β, γ οι οποίοι παράγονται από τα Τ λεμφοκύτταρα, τους ινοβλάστες και τα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα αντίστοιχα. Το αίμα περιέχει επίσης έναν αριθμό προστατευτικών μη ειδικών ουσιών (φυσικά αντισώματα). Δεν είναι ειδικά αντισώματα γιατί υπάρχουν χωρίς προηγούμενη έκθεση σε ξένα στοιχεία και ο μηχανισμός παραγωγής τους είναι άγνωστος. Το σύνολο των φυσιολογικών λειτουργιών του σώματος μαζί με τα φυσικά αντισώματα εκφράζουν τη φυσική αντίσταση του οργανισμού.[11]

Συμπερασματικά, η άμυνα του οργανισμού είναι αποτέλεσμα στενής συνεργασίας των μηχανισμών της ειδικής ανοσίας με τους φυσικούς ανοσιακούς μηχανισμούς. Η ειδική ανοσιακή απάντηση ενισχύει, κατευθύνει και εστιάζει τους μηχανισμούς της φυσικής ανοσίας προς τα σημεία εισόδου του αντιγόνου κάνοντάς τους με αυτόν το τρόπο αποτελεσματικότερους. Οι δραστηριοί μηχανισμοί της φυσικής ανοσίας άλλωστε είναι πρακτικά ίδιοι με εκείνους που κινητοποιούνται για την καταστροφή των παθογόνων στα τελικά στάδια της ειδικής ανοσιακής απάντησης.[8]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο: Ανοσιακή απάντηση και ανοχή

2.1 Όργανα που συμμετέχουν στην ανοσιακή απάντηση

Τα όργανα που συμμετέχουν στην ανοσιακή απάντηση διακρίνονται στα κεντρικά και τα περιφερικά λεμφικά όργανα. Η άμυνα του οργανισμού συμπληρώνεται επίσης από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (ΔΕΣ). [12]

Τα κεντρικά λεμφικά όργανα είναι:

- α) ο μυελός των οστών (παράγει Β λεμφοκύτταρα)
- β) ο θύμος αδένας (παράγει Τ λεμφοκύτταρα)
- γ) ο θύλακος του Fabricius (για πτηνά)

Τα περιφερικά λεμφικά όργανα είναι:

- α) οι λεμφαδένες
- β) ο σπλήνας
- γ) συμπληρωματικά (δακτύλιος Waldeyer-λεμφαδένες, αμυγδαλές, αδενοειδείς εκβλαστήσεις, σκωληκοειδής απόφυση, πλάκες Payer)

Τα περιφερικά λεμφικά όργανα και οι ιστοί περιέχουν ώριμα Τ και Β λεμφοκύτταρα, καθώς επίσης και επικουρικά κύτταρα. Στον άνθρωπο τα Β λεμφοκύτταρα παράγονται από τον μυελό των οστών και το ήπαρ του εμβρύου. Οι λεμφαδένες υπάρχουν σε όλο το σώμα κυρίως στις διασταυρώσεις των λεμφικών αγγείων. Σε αυτούς συλλέγεται η λέμφος των ιστών και η ανοσιακή απάντηση στις περιοχές αυτές αφορά τα αντιγόνα της λέμφου, ενώ τα λεμφοκύτταρα του σπλήνα απαντούν σε αντιγονικούς ερεθισμούς προερχόμενους από αντιγόνα που εισέρχονται στην αιματική κυκλοφορία. Οι πλάκες του Payer είναι μάζες λεμφικού ιστού που βρίσκονται στο λεπτό έντερο.

2.2. Κύτταρα που συμμετέχουν στην ανοσιακή απάντηση

Διάφοροι κυτταρικοί πληθυσμοί συμμετέχουν στην ανοσιακή απάντηση του οργανισμού, όπως τα ειδικά λεμφοκύτταρα, καθώς και μη ειδικά κύτταρα που ενεργοποιούνται στο σκέλος της μη ειδικής ανοσιακής απάντησης, όπως τα μακροφάγα και τα ΝΚ κύτταρα.

- **Λεμφοκύτταρα**

Τα Τ λεμφοκύτταρα συμμετέχουν στην κυτταρική ανοσία, ενώ τα Β μετατρέπονται μετά από αντιγονικό ερεθισμό σε πλασματοκύτταρα και συμμετέχουν στη χυμική ανοσία. Τα λεμφοκύτταρα δρουν άμεσα ή έμμεσα στις λειτουργίες του ανοσοποιητικού συστήματος, είτε αυτοδύναμα, είτε σε συνεργασία μεταξύ τους ή σε συνεργασία με άλλα κύτταρα, όπως είναι τα μακροφάγα.

- **Φαγοκύτταρα**

Σε αυτά περιλαμβάνονται τα μακροφάγα, τα πολυμορφοπύρρηνα και τα ηωσινόφιλα. Διαφοροποιούνται στον μυελό των οστών, κυκλοφορούν στο αίμα για μικρό χρονικό διάστημα και μεταναστεύουν στους ιστούς με διαπίδυση από τα τριχοειδή αγγεία, όταν υπάρχουν οι κατάλληλοι χημειοτακτικοί παράγοντες που συνήθως απελευθερώνονται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις.

α) Μακροφάγα

Προέρχονται από τα μονοπύρρηνα του αίματος και έχουν κεντρικό ρόλο στην ανοσιακή απάντηση. Μετά από σύντομη κυκλοφορία στο αίμα εγκαθίστανται στους ιστούς. Επιτελούν σημαντικές λειτουργίες όπως η χημειοταξία, η φαγοκυττάρωση, η προετοιμασία και η παρουσίαση του αντιγόνου στα λεμφοκύτταρα, δεν είναι όμως ειδικά όπως οι λεμφοκυτταρικοί πληθυσμοί.

β) Πολυμορφοπύρρηνα – Ουδετερόφιλα

Είναι κύτταρα του αίματος και κύρια λειτουργία τους είναι η φαγοκυττάρωση και η καταστροφή των αντιγόνων.

γ) Ηωσινόφιλα

Συνήθως βρίσκονται σε φλεγμονώδεις καταστάσεις με μικρότερη φαγοκυτταρική ικανότητα από τα πολυμορφοπύρρηνα.

- **Βασεόφιλα και Μαστοκύτταρα**

Τα βασεόφιλα είναι τα μικρότερα σε μέγεθος κύτταρα της λευκής σειράς και στο κυτταρόπλασμά τους διακρίνονται άφθονα κοκκία που περιέχουν μεγάλες ποσότητες ηπαρίνης και ισταμίνης. Η φαγοκυτταρική τους ικανότητα είναι περιορισμένη αλλά η συμμετοχή τους σε αλλεργικές αντιδράσεις είναι έντονη.

Τα μαστοκύτταρα δεν κυκλοφορούν στο αίμα και τα κοκκία τους εμφανίζουν ομοιότητα στη λειτουργία με τα κοκκία των βασεόφιλων κυττάρων. Περιέχουν ηπαρίνη και ισταμίνη, που επιδρούν στην πήξη του αίματος και στις λείες μυϊκές ίνες, αντίστοιχα. Εκτός αυτού, η ισταμίνη προκαλεί διάταση των τριχοειδών αγγείων και έξοδο πλάσματος από αυτά. Τέλος τα μαστοκύτταρα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στις αναφυλακτικές αντιδράσεις, που προκαλούνται σε ορισμένες περιπτώσεις από την προσκόλληση IgE αντισωμάτων στην επιφάνεια τους.

- **Κύτταρα φυσικοί φονείς (natural killer cells)**

Είναι λεμφοκύτταρα χωρίς τα χαρακτηριστικά T ή B λεμφοκυττάρων, με δυνατότητα να φονεύουν διάφορα κύτταρα-στόχους χωρίς να απαιτείται παρέμβαση αντισώματος. Η δραστηριότητά τους αναπτύσσεται χωρίς διέγερση αλλά μπορεί να αυξηθεί με την παρουσία ιντερφερόνης.[12]

2.3 Ανοσολογική ανοχή

Ονομάζεται το φαινόμενο κατά το οποίο τα ίδια αντιγόνα που διεγείρουν τα T και τα B λεμφοκύτταρα οδηγώντας σε ανοσιακές απαντήσεις, μπορούν να προκαλέσουν αναστολή των ανοσιακών απαντήσεων. Τα αντιγόνα αυτά ονομάζονται ανοχογόνα (tolerogens). Η ανοσολογική ανοχή προς τα αυτοαντιγόνα (self antigens) του οργανισμού είναι μια θεμελιώδης λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και η απώλεια της ανοχής αυτής οδηγεί στη δημιουργία αυτοάνοσων νοσημάτων.

Όσον αφορά τη θεραπεία των όγκων, η δυνατότητα αναστολής της περιφερικής ανοχής σε ένα στοιχείο π.χ. προϊόν ογκογονιδίου, θα μπορούσε να βοηθήσει τον οργανισμό να απαντήσει ανοσολογικά περιορίζοντας την αύξηση του όγκου.[13]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο: Ανοσολογία και ανοσοθεραπεία του καρκίνου

3.1 Εισαγωγή στην ανοσολογία και ανοσοθεραπεία του καρκίνου

Τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν αντιγονικές ιδιότητες, αναγνωρίζονται από το ανοσοποιητικό σύστημα και εγείρουν την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού. Ο καρκίνος υπόκειται σε **ανοσοεπιτήρηση (immune surveillance)** και η ιδιότητά του αυτή αποτελεί τη βάση της ανοσοθεραπείας, της χρήσης δηλαδή του ανοσοποιητικού συστήματος για τον περιορισμό και τον έλεγχο της εξάπλωσής του.[14]

Οι κακοήθεις όγκοι περιέχουν πρωτεΐνες των μικροβίων που τους αποικίζουν, καθώς και μεταλλαγμένες πρωτεΐνες και πρωτεΐνες σύντηξης.[15] Κατά την εξέλιξη ενός όγκου, τα Τ-λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, τα οποία παρουσιάζουν αντιγόνα σχετιζόμενα με τον όγκο. Τα κύτταρα αυτά είναι συνδεδεμένα με αντιγόνα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) και αλληλεπιδρούν με υποδοχείς των Τ-λεμφοκυττάρων. Τα καρκινικά κύτταρα τροποποιούν ένα σύνολο συν-διεγερτικών και συν-ανασταλτικών μονοπατιών (co-stimulatory and co-inhibitory pathways), τα οποία φυσιολογικά διαδραματίζουν κυρίαρχο ρόλο στην πρόληψη της αυτοανοσίας με στόχο να διαφύγουν της ανοσοεπιτήρησης. Οι συν-διεγερτικοί ή ενεργοποιητικοί υποδοχείς περιλαμβάνουν τα μόρια DC28, CD137, CD40 και OX-40.[16]

Με την έκκριση συγκεκριμένων κυτταροκινών, ένα ποσοστό των Τ-λεμφοκυττάρων διαφοροποιείται σε CD8 κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα τα οποία μεταφέρονται στο μικροπεριβάλλον του όγκου και επιτίθενται στα καρκινικά κύτταρα. Η μελέτη της γονιδιακής έκφρασης σε κακοήθη μελανώματα οδήγησε στην ταυτοποίηση δύο διαφορετικών ανοσοφαινότυπων στο μικροπεριβάλλον του όγκου.[17] Αναλυτικότερα, ο «φλεγμονώδης» ανοσοφαινότυπος του όγκου χαρακτηρίζεται από τη στρατολόγηση των Τ-λεμφοκυττάρων, κυτταροκινών και ανοσιακών σημάτων και η εξέλιξή του είναι αποτέλεσμα αρνητικών ανοσιακών ρυθμιστών. Αντίθετα, ο «μη φλεγμονώδης» ανοσοφαινότυπος στερείται άμεσης διήθησης από τα Τ-λεμφοκύτταρα και τους άλλους ανοσοτροποποιητές και η ανάπτυξη του όγκου αποδίδεται στην πτωχή μετακίνηση των εκτελεστικών Τ-λεμφοκυττάρων στην περιοχή του.[18,19]

Η αυξημένη επίπτωση των κακοήθων νεοπλασμάτων σε ασθενείς με πρωτογενή ανοσολογική ανεπάρκεια υποστηρίζει σθεναρά τον ρόλο της στην ανάπτυξη κακοήθειας. Σε ασθενείς με πρωτογενή ανοσολογική ανεπάρκεια, η επίπτωση των κακοήθων νεοπλασιών είναι εκατό φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, με συχνότερες τις κακοήθειες του λεμφικού συστήματος. Επίσης, στα άτομα μεγαλύτερων ηλικιών παρατηρείται αυξημένη

επίπτωση κακοηθειών, γεγονός το οποίο μπορεί να σχετίζεται με υποβόσκουσα ανοσοκαταστολή.[20]

Η δυνατότητα ενός νεοπλασματος να διαφύγει από τον έλεγχο του ανοσολογικού μηχανισμού εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ της αποτελεσματικότητας του ανοσοποιητικού συστήματος και μιας ποικιλίας παραγόντων που προάγουν την ανοσολογική διαφυγή.[21] Τρία θεωρούνται τα βασικά στάδια αλληλεπίδρασης ανοσοποιητικού συστήματος και καρκίνου (Cancer Immunoediting):

- **Εξάλειψη (elimination)**

Αναγνώριση του καρκίνου από το ανοσοποιητικό σύστημα και απόρριψη.

- **Ανοσοέλεγχος / ισορροπία**

Έλεγχος και περιορισμός της εξάλειψης του καρκίνου.

- **Ανοσοδιαφυγή (escape)**

Διαφυγή του όγκου από την ανοσοεπιτήρηση και ανεξέλεγκτη επέκτασή του.

Δύο είναι οι βασικοί μηχανισμοί που χρησιμοποιεί ο καρκίνος για την ανοσοδιαφυγή:

- συνεχής αλλαγή των κυτταρικών του ιδιοτήτων (αλλαγή φαινοτύπου)
- παραγωγή προϊόντων που ενισχύουν, άμεσα ή έμμεσα, τους ανοσοκατασταλτικούς μηχανισμούς

Επιπλέον το μικροπεριβάλλον/«στρώμα» του όγκου βοηθάει την ανοσοδιαφυγή: αποτελείται από διάφορους τύπους κυττάρων τα οποία αφενός έχουν ανοσοκατασταλτική δράση, αφετέρου ευνοούν τη νεοαγγειογένεση (απαραίτητη για την επιβίωση και περαιτέρω ανάπτυξη του όγκου) και επιπλέον δεν επιτρέπουν τη διείσδυση στον όγκο των ειδικών κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων, αποτρέποντας έτσι την καταστροφή του.

Στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου μέχρι σήμερα έχουν χρησιμοποιηθεί πολλά συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος όπως:

- τα μονοκλωνικά αντισώματα
- οι κυτταροκίνες
- τα κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα (CTL)
- τα λεμφοκύτταρα φυσικοί φονείς (NK)
- ο εμβολιασμός με καρκινικά αντιγόνα (cancer vaccines)

Τα μονοκλωνικά αντισώματα και οι κυτταροκίνες (π.χ. ιντερφερόνη IFN α και ιντερλευκίνη IL-2) χρησιμοποιούνται ευρέως στην κλινική πράξη. Η αντικαρκινική δράση των μονοκλωνικών αντισωμάτων γίνεται με διάφορους τρόπους:

1. Με απευθείας δράση στα καρκινικά κύτταρα, με αποκλεισμό της σηματοδότησης (signaling) σημαντικών για την επιβίωση των κυττάρων υποδοχέων.
2. Με στόχευση του περιβάλλοντος του όγκου.
3. Με ενεργοποίηση μηχανισμών του ανοσοποιητικού συστήματος (π.χ. κυτταροτοξικότητα μέσω συμπληρώματος (CDC)).
4. Με απευθείας στόχευση στο ανοσοποιητικό σύστημα (immunomodulatory antibodies) είτε για την αναστολή των ανοσοκατασταλτικών μηχανισμών (checkpoint blockade) είτε των ανοσοδιεγερτικών αντισωμάτων.[14]

Η ανάπτυξη των μονοκλωνικών αντισωμάτων κατέστη δυνατή μετά την κατανόηση του μοριακού μηχανισμού που καταστέλλει την ανοσολογική απόκριση του ανθρώπινου οργανισμού εναντίον του καρκίνου. Βρέθηκε ότι ένα βασικό μονοπάτι της καταστολής σχετίζεται με τον παράγοντα PD-1. Η PD-1 είναι μια πρωτεΐνη υποδοχέας του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (Programmed Death Protein 1). Εκφράζεται σε ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα, B κύτταρα, δενδριτικά κύτταρα, κύτταρα φυσικούς φονείς και σε μακροφάγα ιστών (όπως πνεύμονες, νεφροί, ήπαρ, καρδιά και πλακούντας). Ενώνεται με τους συνδέτες της, τις πρωτεΐνες PD-L1 (B7-H1) και PD-L2 (B7-DC) που εκφράζονται στα καρκινικά κύτταρα και καταστέλλει την ανοσιακή απόκριση από τα T-λεμφοκύτταρα.

Τα αντισώματα anti-PD-1 παρεμβαίνουν σε αυτήν τη διαδικασία μπλοκάροντας τη σύνδεση, με αποτέλεσμα την επανενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων εναντίον των όγκων. Ωστόσο χρειάζεται προσοχή, καθώς η υπερενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος που επιτυγχάνεται με τη νέα θεραπευτική στρατηγική μπορεί να οδηγήσει σε αυτοάνοσες παρενέργειες για τον οργανισμό.[22]

Η εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με HIV-1 λοίμωξη έχει συσχετιστεί με την αύξηση της έκφρασης της PD-1 πρωτεΐνης στα HIV-ειδικά CD8 T-λεμφοκύτταρα, σε αντίθεση με ασθενείς στους οποίους η νόσος παραμένει σε μακροχρόνια ύφεση, όπου δεν διαπιστώθηκε ανάλογη έκφραση. Στα κύτταρα αυτά έχει διαπιστωθεί μειωμένη αντιική δράση και μπορεί να οδηγηθούν σε στάδιο «εξόντωσης» (exhaustion). Παρόμοιος ρόλος της PD-1 σε T-λεμφοκύτταρα έχει ανακαλυφθεί σε προχωρημένους συμπαγείς όγκους, όπως σε όγκους της κεφαλής και του τραχήλου, του νεφρού, του πνεύμονα, στο μελάνωμα και το Hodgkin λέμφωμα.[23]

3.2 Ο ρόλος των βιοδεικτών και της παθολογίας του όγκου στην ανοσο-ογκολογία

Η μελέτη των χαρακτηριστικών των καρκινικών κυττάρων συνέβαλε στην αναγνώριση μετρήσιμων παραμέτρων, των βιοδεικτών, οι οποίοι καθορίζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ή την παρουσία της νόσου και προκαθορίζουν την επιθετική συμπεριφορά του όγκου. Οι συγκεκριμένοι προγνωστικοί δείκτες, μπορεί να σχετίζονται με τον ίδιο τον πάσχοντα και το γενετικό του υλικό ή και με τον ίδιο τον όγκο, τον ρυθμό ανάπτυξης του και την ικανότητα του για μεταστατική επέκταση. Οι βιοδείκτες καθορίζουν την ευαισθησία ή την αντοχή του όγκου σε φάρμακα (προβλεπτικοί βιοδείκτες) και η χρήση τους επιτρέπει την εφαρμογή ορθότερων θεραπευτικών πρωτοκόλλων, εξατομικευμένων κατά ασθενή και κατά στάδιο νόσου του (εντοπισμένη ή εκτεταμένη νόσος με απομακρυσμένες μεταστάσεις). Οι μοριακές μεταβολές (μεταλλάξεις) των καρκινικών κυττάρων, είναι χαρακτηριστικές και διαφορετικές για τα κύτταρα διάφορων υποτύπων καρκίνων, γεγονός που οδήγησε στη δημιουργία φαρμάκων απόλυτα εξειδικευμένων στην αναγνώριση των κυττάρων συγκεκριμένου καρκίνου και προγραμματισμένων για την καταστροφή τους με απόλυτη ακρίβεια, ανεξάρτητα της θέσης τους στο ανθρώπινο σώμα (στοχευμένη θεραπεία).[84]

Επιπλέον, μετά τη μικροσκοπική καταγραφή των αλληλεπιδράσεων του καρκινικού κυττάρου με το μικροπεριβάλλον του και το αμυντικό σύστημα, κατανοήθηκαν οι μηχανισμοί διαφυγής του καρκίνου από την επιτήρηση της άμυνας. Έτσι αναπτύχθηκε η ανοσο-ογκολογία, που στοχεύει στην ανάπτυξη θεραπευτικών εφαρμογών που βελτιώνουν εκ των έσω την αποτελεσματικότητα της ανοσιακής απάντησης στον καρκίνο. Ακολούθησε η αναγνώριση των μηχανισμών και των διάφορων κατηγοριών κυττάρων άμυνας του οργανισμού κατά εξειδίκευσή τους και αναπτύχθηκε η φαρμακογενωμική, επιστήμη η οποία συνέβαλε στην προαγωγή αποτελεσματικότερων στοχευμένων θεραπειών με συνδυασμό φαρμάκων ή ανοσοθεραπευτικών πρωτοκόλλων. Στο μεταξύ, η χορήγηση διαμεσολαβητών άμυνας (ιντερφερόνες) και η ενίσχυση των αμυντικών T-λεμφοκυττάρων στα σημεία ελέγχου της άμυνας με φάρμακα - αναστολείς των CTLA-4, PDL-1 ή PD-1, έχει συμβάλει στην ανάπτυξη θεραπειών που υπόσχονται παρατεταμένη αναστολή της εξέλιξης του καρκίνου.[84]

Παράγοντες διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF)

Ο GM-CSF βοηθά στην προσέλκυση και ωρίμανση αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (DC) οδηγώντας σε αποτελεσματικές αντιγονοειδικές ανοσολογικές αποκρίσεις. Γι' αυτόν τον λόγο χρησιμοποιείται σαν ανοσοενισχυτικό σε κλινικές μελέτες εμβολιασμού με καρκινικά αντιγόνα.[14]

- **Παθητική μεταφορά T- λεμφοκυττάρων (adaptive T-cell therapy)**

Η χορήγηση αντιγονοειδικών T- λεμφοκυττάρων, CD4 ή CD8, μετά από ex vivo ανάπτυξη και κατάλληλη διέγερση σε ασθενείς στους οποίους έχει προηγηθεί αφαίρεση/μείωση των ενδογενών λεμφοκυττάρων, με παράλληλη χορήγηση του αυξητικού παράγοντα για τα λεμφοκύτταρα (IL-2), αποτελεί μια υποσχόμενη προσέγγιση για την επαγωγή επίκτητης αντικαρκινικής ανοσολογικής απόκρισης. Η μέθοδος αυτή έχει επιδείξει σε κλινικές μελέτες, σημαντική αποτελεσματικότητα εναντίον του μελανώματος.[14]

- **Λεμφοκύτταρα φυσικοί φονείς (NK)**

Τα κύτταρα φυσικοί φονείς είναι σημαντικά για την άμυνα του οργανισμού ενάντια στις ιικές λοιμώξεις και στα νεοπλάσματα, μέσω κυτταρολυτικής δράσης και έκκρισης ανοσορρυθμιστικών παραγόντων. Τα NK κύτταρα παράγουν διάφορες ανοσορρυθμιστικές κυτταροκίνες (IFN- γ , TNF- α κ.ά.) και χημειοκίνες, έχουν άμεση κυτταροτοξική δράση ενάντια σε μολυσμένα με ιούς, λευχαιμικά ή άλλα καρκινικά κύτταρα, καθώς και εξαρτώμενη από τα αντισώματα κυτταροτοξικότητα, μέσω του υποδοχέα Fc γ R3 (CD16), ο οποίος δεσμεύει ειδικά το Fc τμήμα του αντισώματος. Επίσης αλληλεπιδρούν άμεσα με λεμφοκύτταρα αλλά και δενδριτικά κύτταρα κ.α. Η δυνατότητα τους να παράγουν κυτταροκίνες σε συνδυασμό με την κυτταροτοξική τους δράση τα καθιστούν σημαντικά τόσο για τη μη ειδική ανοσία, για τη ρυθμιστική τους επίδραση στην ειδική ανοσολογική απάντηση.

Η κυτταρική θεραπεία με κύτταρα φυσικούς φονείς είναι ιδιαίτερα υποσχόμενη για την ανοσοθεραπεία του καρκίνου εδώ και 4 δεκαετίες, αν και μέχρι σήμερα έχει επιτευχθεί μέτρια κλινική επιτυχία από την έγχυση NK κυττάρων σε ασθενείς με κακοήθειες. Δεδομένα που προέκυψαν από τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, μετά από την αφαίρεση των T-λεμφοκυττάρων, από μερικώς συμβατούς δότες, σε ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία, έδειξαν ότι τα αλλοδραστικά κύτταρα φυσικοί φονείς προστατεύουν από την υποτροπή της νόσου, υποδηλώνοντας τον θεραπευτικό ρόλο των αλλογενών κυττάρων φυσικών φονέων στην οξεία μυελογενή λευχαιμία. Η ικανότητα τους αυτή να επάγουν ειδικές ανοσολογικές απαντήσεις σε καρκινικά αντιγόνα, τα καθιστά χρήσιμα για κλινική εφαρμογή ως «αυτόλογα εμβόλια» κατά του καρκίνου.[14]

- **Εμβόλια κατά του καρκίνου**

Κύριο βήμα στην πρόοδο της ανοσολογίας είναι ο καθορισμός της αντιγονικής βάσης της αναγνώρισης και καταστροφής καρκινικών κυττάρων από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Όπως και τα φυσιολογικά κύτταρα, τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν σύμπλοκα MHC-πεπτιδίων προκαλώντας ειδικές ανοσολογικές αποκρίσεις περιοριζόμενες από τον απλότυπο του HLA μορίου. Το αποτέλεσμα τέτοιων αποκρίσεων είναι η παραγωγή αντιγονειδικών T λεμφοκυττάρων αλλά και B λεμφοκυττάρων, ειδικών για τους πεπτιδικούς επίτοπους που προέρχονται από καρκινικά αντιγόνα. Τα καρκινικά αντιγόνα διακρίνονται σε 4 κατηγορίες: μεταλλαγμένα αντιγόνα (προέρχονται κυρίως από σημειακές μεταλλάξεις), καρκινικά αντιγόνα όρχεων (παράγονται από την επαναδραστηριοποίηση εμβρυικών γονιδίων), αντιγόνα διαφοροποίησης (εκφράζονται σε μεταγενέστερα αναπτυξιακά στάδια) και υπερεκφραζόμενα αντιγόνα (εκφράζονται σε υψηλότερα επίπεδα απ' ό,τι στα φυσιολογικά κύτταρα). Επιπλέον υπάρχουν και ιικά αντιγόνα (π.χ HPV) που σχετίζονται άμεσα με τη δημιουργία καρκίνου.[14]

Ο εμβολιασμός γίνεται με καρκινικά αντιγόνα, είτε με τη μορφή πεπτιδίων, πρωτεϊνών ή αδρανοποιημένων καρκινικών κυττάρων, είτε με τη μεταφορά αντιγονοπαρουσιαστικών δενδριτικών κυττάρων «φορτωμένων» με τα καρκινικά αντιγόνα.[14]

3.3 Ανοσοδιάγνωση - Ανοσολογική τυποποίηση των όγκων

Οι ορολογικές τεχνικές που έχουν σχεδιαστεί για την ανίχνευση ενός αντιγόνου που είναι ειδικό για κάποιον τύπο όγκου μπορούν να βοηθήσουν στην πρώιμη διάγνωση του (π.χ. η ανίχνευση του PSA - Prostate Specific Antigen- στον ορό είναι ασφαλέστερη μέθοδος στον καρκίνο του προστάτη από την κλινική ψηλάφηση του αδένα). Ακόμα πολλά αντισώματα χρησιμοποιούνται για την ανοσοδιάγνωση του καρκίνου όταν οι νεοπλασματικές μεταβολές προκαλούν σημαντικές παρεκκλίσεις από τη φυσιολογική κατάσταση. Αντισώματα για τα T και T_H αντιγόνα χρησιμοποιούνται στον καθορισμό της επιθηλιακής προέλευσης ορισμένων όγκων, όταν αυτός δεν μπορεί να ταυτοποιηθεί με τις γνωστές ιστολογικές μεθόδους.[24]

Η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων αποτελεί μια ευρέως εφαρμοσμένη τεχνική για να την αναγνώριση νεοπλασμάτων. Στηρίζεται στην ανίχνευση πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται από τα γονίδια των αντιγόνων των όγκων. Μια άλλη διαγνωστική μέθοδος είναι ο υβριδισμός του DNA. Η μέθοδος αυτή στηρίζεται στον υβριδισμό του DNA από καρκινικά κύτταρα με ειδικούς DNA ανιχνευτές που ανιχνεύουν ογκογονίδια ή άλλες σταθερές γενετικές αλλαγές. Τα νοσήματα του λεμφικού ιστού ταξινομούνται ανάλογα με το ποιο αντιγόνο

διαφοροποίησης βρίσκεται στην επιφάνεια των κακοήθων κυττάρων. Οι μελέτες με νεοπλασματικούς βιοδείκτες χρησιμοποιούνται όχι μόνο για την ταξινόμηση των νοσημάτων του λεμφικού συστήματος αλλά και για τη μελέτη εξατομικευμένων χημειοθεραπευτικών σχημάτων. Επιπλέον τα ίδια τα μονοκλωνικά αντισώματα που χρησιμοποιούνται για την τυποποίηση κακοήθων νεοπλασιών του λεμφικού συστήματος, χορηγούνται και για θεραπευτικούς σκοπούς.[24]

3.4 Ανοσοθεραπεία

Η ανοσοθεραπεία αξιοποιεί τις μοναδικές ιδιότητες του ανοσοποιητικού συστήματος: την ειδικότητα, την προσαρμοστικότητα και τη μνήμη. Η σύγχρονη αντιμετώπιση του καρκίνου θέτει ως πρωταρχικό στόχο την ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος, ώστε αυτό να πολεμήσει τον καρκίνο εξαλείφοντας τον όγκο ή καταστέλλοντας την αύξησή του μακροπρόθεσμα. Οι ανοσοθεραπευτικές τεχνικές που θα αναπτυχθούν στο μέλλον εμφανίζουν ενδιαφέρον για πολλές μορφές και τύπους νεοπλασμάτων. Στόχος όλων των τεχνικών αυτών είναι η παραγωγή εμβολίων εναντίον των διάφορων τύπων νεοπλασμάτων. Δυστυχώς μέχρι σήμερα δεν είναι δυνατή η αναστολή ανάπτυξης ενός νεοπλασματος με εμβολιασμό. Παρά το γεγονός ότι ο εμβολιασμός αποβλέπει στην προφύλαξη από την ανάπτυξη ενός νεοπλασματος, ο κύριος στόχος της ανοσοθεραπείας είναι να ενισχυθεί η ανοσιακή απάντηση σε έναν ήδη σχηματισμένο όγκο. Επειδή τα ειδικά καρκινικά αντιγόνα δεν έχουν αναγνωρισθεί ή απομονωθεί για το σύνολο των κακοήθων νεοπλασμάτων, οι περισσότερες μορφές ανοσιακής παρέμβασης αντανάκλουν την πρώιμη προσπάθεια της ενίσχυσης των μη ειδικών ανοσιακών μηχανισμών του οργανισμού.

Η χρήση ανοσοενισχυτικών φαρμάκων για ανοσοθεραπευτικούς σκοπούς βασίστηκε στην παρατήρηση ότι η έκθεση σε έναν αριθμό διαφορετικών μικροοργανισμών κυρίως του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης, αυξάνει την ανοσιακή απάντηση και ενισχύει σημαντικά την αντίσταση στον σχηματισμό όγκων σε διάφορα πειραματόζωα. Ανοσοενισχυτικές ουσίες που παράγονται από τους μικροοργανισμούς που προαναφέρθηκαν, προκαλούν ενεργοποίηση των μακροφάγων είτε απευθείας, είτε διαμέσου των νεοπλασμάτων. Παρόλα αυτά η χρήση βακτηριακών ανοσοενισχυτικών με σκοπό την αύξηση της ανοσιακής απάντησης εναντίον των βακτηρίων με μη ειδικό τρόπο, εγκυμονεί και κινδύνους (π.χ. μπορεί να προκαλέσει αύξηση των όγκων ή συστηματικές λοιμώξεις).

Η ανοσοθεραπεία με μεταφορά κυττάρων για τη θεραπεία κακοήθων νεοπλασμάτων έχει μελετηθεί εκτενώς σε πειραματόζωα, αλλά έχει χρησιμοποιηθεί σπάνια σε ανθρώπους. Η οροθεραπεία των καρκινωμάτων με ένεση ομόλογου ή ετερόλογου αντιορού δεν ήταν επιτυχής, η ανάλογη όμως

οροθεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα έχει ικανοποιητικά αποτελέσματα.
[24]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο: Ανοσολογία του βλεννογόνου του στόματος

4.1 Ανοσολογία της στοματικής κοιλότητας

Η υγεία του στοματικού βλεννογόνου εξαρτάται κυρίως από την ακεραιότητα του, η οποία αποτελεί έναν φυσικό φραγμό που δεν επιτρέπει την είσοδο μικροοργανισμών. Οι πλούσιες φυσικοχημικές ιδιότητες του σάλιου εξουδετερώνουν με ποικίλους τρόπους τη δράση των μικροοργανισμών.[25]

Άλλοι παράγοντες υπεύθυνοι για τη διατήρηση της στοματικής υγείας είναι το υγρό της ουλοδοντικής σχισμής και η φυσιολογική χλωρίδα του στόματος. Ο στοματικός βλεννογόνος βρίσκεται σε άμεση σχέση τόσο με το συστηματικό ανοσολογικό σύστημα του οργανισμού όσο και με το εκκριτικό. Η εκκριτική ανοσοσφαιρίνη Α (sIgA) είναι η κύρια ανοσοσφαιρίνη που απαντάται στον βλεννογόνο του στόματος.

4.2 Στοματικός βλεννογόνος

Το πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο του στοματικού βλεννογόνου αποτελεί μηχανικό φραγμό στους μικροοργανισμούς του στόματος.[25] Το επιθήλιο έχει τις εξής στιβάδες: κερατίνη, κοκκώδης, ακανθωτή και βασική. Λιπίδια τα οποία αποβάλλονται στον εξωκυττάριο χώρο της κοκκώδους στιβάδας, μετακίνηση αντισωμάτων μέσα στον βλεννογόνο και ο φραγμός της βασικής μεμβράνης συμβάλλουν στην άμυνα του στοματικού βλεννογόνου.

Στη βασική και τις παραβασικές στιβάδες του επιθηλίου βρίσκονται τα δενδριτικά κύτταρα ή κύτταρα του Langerhans. Τα κύτταρα αυτά είναι περιφερικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, τα οποία μπορούν να επεξεργαστούν τα αντιγόνα στα πολλαπλά ενδοκυττάρια διαμερίσματά τους. Με τη συνδρομή των Τ βοηθητικών λεμφοκυττάρων, μεταναστεύουν στους επιχώριους λεμφαδένες, για να παρουσιάσουν αντιγονικά πεπτίδια τα οποία είναι συζευγμένα με μόρια μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC).

Τα κύτταρα του επιθηλίου του στόματος παράγουν διάφορες κυτταροκίνες, όπως ιντερλευκίνες IL-1β, IL-6 και IL-8, τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α), παράγοντες κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF) και τον αυξητικό παράγοντα μετασχηματισμού-β (TGF-β) πολλές φορές ως απάντηση σε βακτηριακή προσβολή. Αντιστρόφως, εξωγενείς κυτταροκίνες, όπως η IL-8, μπορεί να αυξήσουν την έκφραση αντιγόνων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξεως I και II στα επιθηλιακά κύτταρα με αποτέλεσμα να λειτουργούν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Οι κυτταροκίνες μπορούν επίσης να εκκρίνονται από μακροφάγα, ινοβλάστες, δενδριτικά κύτταρα,

μαστοκύτταρα και ενδοεπιθηλιακά λεμφοκύτταρα του στοματικού βλεννογόνου.[25]

4.3 Λεμφικός ιστός

Το λεμφικό υγρό της στοματικής κοιλότητας παράγουν εξωστοματικοί λεμφαδένες και ενδοστοματικοί λεμφικοί σχηματισμοί.[25] Κάθε μικροοργανισμός που θα περάσει τους διάφορους ανατομικούς φραγμούς θα καταλήξει τελικά στους επιχώριους λεμφαδένες προκαλώντας την ανοσιακή απάντηση.

Ανάλογα με την εντόπιση, υπάρχουν τέσσερις ομάδες λεμφικών σχηματισμών στην περιοχή του στόματος:

- **Αμυγδαλές**

Οι αμυγδαλές χωρίζονται σε υπερώιες, γλωσσικές και φαρυγγικές. Κυριότερες είναι οι υπερώιες που καλύπτονται από πλακώδες επιθήλιο και διαθέτουν μόνο απαγωγά λεμφαγγεία.

- **Υποβλεννογόνιος λεμφικός ιστός**

Η ομάδα αυτή ιστολογικά μοιάζει με τις αμυγδαλές.

- **Λεμφικός ιστός των σιαλογόνων αδένων**

Τα λεμφοκύτταρα και τα πλασματοκύτταρα των σιαλογόνων αδένων παράγουν ανοσοσφαιρίνες τοπικά. Η κυριότερη ανοσοσφαιρίνη που παράγεται είναι η IgA, σε διμερή μορφή (και όχι μονομερή σαν του ορού). Σχηματίζεται από δύο μόρια IgA τα οποία συνδέονται μεταξύ τους με μία J-αλυσίδα. Μέσω της αλυσίδας αυτής, το διμερές IgA συνδέεται με έναν υποδοχέα για πολυμερή ανοσοσφαιρίνη (pIgR) στη μεμβράνη των κυττάρων του επιθηλίου των σιαλογόνων αδένων. Το σύμπλοκο αυτό μεταφέρεται μέσω των επιθηλιακών κυττάρων σε κενοτόπιο και εισέρχεται στον εκφορητικό πόρο του σιαλογόνου αδένου, ενώ η διάσπαση του υποδοχέα pIgR οδηγεί σε απελευθέρωση εκκριτικής IgA στον σialo. Από τους δύο υποτύπους της ανοσοσφαιρίνης IgA, τους IgA1 και IgA2, ο IgA2 κυριαρχεί στις εκκρίσεις, όπως στον σialo [25]

- **Λεμφικός ιστός ούλων**

Τα πλασματοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και πολυμορφοπύρρηνα λεμφοκύτταρα είναι κύρια για την αντιμετώπιση των μικροβίων που συσσωρεύονται από τη μικροβιακή πλάκα (με φαγοκυττάρωση, ανοσοσυμπλέγματα κ.λπ.).

Η στοματική κοιλότητα επίσης είναι πλούσια σε διάσπαρτες άλλες λεμφικές «ομάδες», δομικά ίδιες με τις πλάκες του Peyer, που προστίθενται στο λεμφικό σύστημα του στόματος.

4.4 Σίαλος

Είναι ένας «δυναμικός φραγμός» του στόματος που με τη συνεχή του ροή προς τον οισοφάγο, μεταφέρει τα μικρόβια προς το όξινο γαστρικό περιβάλλον του στομάχου.[25] Η ροή του είναι συνεχής και σταθερή αλλά μπορεί να αυξηθεί (με την επίδραση φυσικών και χημικών ερεθισμών) ή να μειωθεί (π.χ. σε εμπύρετα νοσήματα προκαλώντας φλεγμονή στον βλεννογόνο του στόματος και των ούλων). Περιέχει διάφορες ουσίες με μη ειδική αντιμικροβιακή δράση, όπως λυσοζύμη, υπεροξειδάση, λακτοφερίνη και συμπλήρωμα, καθώς και ανοσοσφαιρίνες, με κύρια την εκκριτική ανοσοσφαιρίνη A (s-IgA).

Η s-IgA, μέσω ανοσιακού αποκλεισμού (immune exclusion), εμποδίζει την προσκόλληση μικροοργανισμών στο επιθήλιο του στοματικού βλεννογόνου και τα δόντια. Η s-IgA έχει επίσης την ικανότητα οψωνινοποίησης μέσω των πολυμορφοπύρρηνων, ενώ μπορεί επίσης να ενεργοποιήσει το συμπλήρωμα μέσω εναλλακτικού μονοπατιού και να εξουδετερώσει άμεσα ορισμένους ιούς. Οι ανοσοσφαιρίνες IgA και IgE βρίσκονται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στον σίαλο ασθενών με ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του στόματος. Τέλος, μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του *streptococcus mutans*, ενός τερηδονοπαθογόνου μικροοργανισμού, αναχαιτίζει τον αποικισμό του μικροοργανισμού και προσφέρει παθητική ανοσιακή προστασία από την οδοντική τερηδόνα.[25]

4.5 Το εκκριτικό ανοσιακό σύστημα

Το εκκριτικό ανοσιακό σύστημα αποτελεί μηχανισμό τοπικής ανοσίας που προστατεύει τις βλεννογόνιες επιφάνειες και μπορεί να «διεγερθεί» ανεξάρτητα από τη συστηματική ανοσοδιέγερση.[26] Συμπεριλαμβάνει τις εκκρίσεις των βλεννογόνιων επιφανειών και τους αντίστοιχους αδένες. Τα συμμετέχοντα όργανα είναι οι οφθαλμοί, οι σιαλογόνοι αδένες, οι πνεύμονες, η γαστρεντερική οδός, η ουρογεννητική οδός και οι μαζικοί αδένες.

Εξειδικευμένος λεμφικός ιστός συνδέεται με το εκκριτικό ανοσιακό σύστημα στο γαστρεντερικό σωλήνα (MALT, Mucosa-Associated Lymphoid Tissue), στο έντερο (GALT, Gut-Associated Lymphoid Tissue) και στους πνεύμονες (BALT, Bronchus-Associated Lymphoid Tissue).

Αντισώματα μπορούν να παραχθούν σε εκκρίσεις, με τοπική ανοσοποίηση ή εναλλακτικά με διέγερση του GALT, μετά την κατάποση ενός αντιγόνου και την εναπόθεση του στο λεπτό έντερο. Η παρουσία αντιγόνου στο έντερο οδηγεί στην απελευθέρωση πρόδρομων μορφών κυττάρων από τις πλάκες του Peyer, τα οποία παράγουν ανοσοσφαιρίνη A (IgA). Τα πρόδρομα αυτά πλασματοκύτταρα τα οποία παράγουν IgA, πριν μεταναστεύσουν στον βλεννογόνο του εντέρου και σε άλλους εκκριτικούς ιστούς συμπεριλαμβανομένων των μαζικών αδένων, απελευθερώνονται επίσης στα τοπικά λεμφαγγεία και στη συνέχεια μεταναστεύουν στα μεσεντέρια λεμφογάγγλια, στον θωρακικό πόρο και στην αιματική κυκλοφορία. Η τοπική ανοσοποίηση οδηγεί σε πολλαπλασιασμό των κυττάρων αυτών, στρατολόγηση άλλων και τελικά σε μια ενισχυμένη τοπική απάντηση εκκριτικής ανοσοσφαιρίνης A (IgA), η οποία διαφέρει από την μονομερή IgA του ορού.

4.6 Μηχανισμοί βλάβης του στοματικού βλεννογόνου και πιθανή αιτιολογία της ανοσολογικά προκαλούμενης βλάβης

Η διαδικασία καταστροφής του βλεννογόνου μπορεί να είναι άμεση διαμέσου του αντισώματος και κυτταροτοξικών αντιδράσεων τύπου 2 ή έμμεση με αντισωματοεξαρτώμενους κυτταρικούς κυτταροτοξικούς μηχανισμούς.[26] Βλάβη στον βλεννογόνο μπορεί να συμβεί και σαν αποτέλεσμα φλεγμονωδών αντιδράσεων που συνδέονται με την ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Η βλάβη αυτή που διέπεται από τη δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων μπορεί να συσχετίζεται άμεσα με το αντιγόνο που προκάλεσε την ανοσιακή απάντηση. Επιπλέον πολλά αντιγόνα βακτηριδίων μπορούν να προκαλέσουν μια μη ειδική μονοκλωνική ενεργοποίηση των B κυττάρων, με αποτέλεσμα τη μη ειδική και δια της εναλλακτικής οδού ενεργοποίηση του συμπληρώματος. Οι κυτταρικοί μηχανισμοί βλάβης περιλαμβάνουν άμεση κυτταροτοξικότητα από τα T-λεμφοκύτταρα και έμμεση κυτταρικά καθοδηγούμενη από κύτταρα φυσικούς φονείς που έχουν διεγερθεί από ειδικά T-λεμφοκύτταρα.

Οι μηχανισμοί αυτοί μπορούν να ενεργοποιηθούν από έναν ικανό αριθμό αντιγονικών παραγόντων (π.χ. μικροοργανισμοί της στοματικής χλωρίδας, αντιγόνα από τις τροφές, τραυματισμός ή φλεγμονή του βλεννογόνου). Η διασταυρούμενη αντίδραση των αντιγόνων των ιστών του ξενιστή με μικροβιακά στοιχεία σχετίζεται με την παθογένεια κάποιων νοσημάτων του βλεννογόνου. Η ενεργοποίηση μιας φυσιολογικής ανοσιακής απάντησης επακόλουθα μπορεί να καταλήξει σε βλάβη των ιστών του ξενιστή. Αν το

αντιγόνο δεν εξαλειφθεί από την επιφάνεια του βλεννογόνου ή αν έχουμε αύξηση της ποσότητας των εισερχόμενων αντιγόνων, τα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα της περιοχής, καθώς και τα Β-λεμφοκύτταρα, απελευθερώνουν διάφορους αυξητικούς και λεμφοδιεγερτικούς παράγοντες με τη βοήθεια των μακροφάγων και των πολυμορφοπύρηνων κυττάρων, με συνέπεια την πρόκληση τοπικών φλεγμονωδών φαινομένων που με τη σειρά τους προκαλούν βλάβη στον ιστό του ξενιστή σαν υποπροϊόν της προσπάθειας της εξάλειψης του αντιγόνου από τη συγκεκριμένη περιοχή.[26]

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο: Ανοσολογία του καρκίνου του στόματος

5.1 Εισαγωγή στην ανοσολογία του καρκίνου του στόματος

Ο καρκίνος του στόματος (ΚΣ) είναι ο έκτος συχνότερος καρκίνος, ανήκει στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου και περιλαμβάνει τις κακοήθεις νεοπλασίες που αναπτύσσονται στην περιοχή της στοματικής κοιλότητας. [27,28] Η στοματική κοιλότητα περιλαμβάνει το κινητό μέρος της γλώσσας, το έδαφος του στόματος, τη σκληρή υπερώα, τα ούλα, τις παρειές και τα χείλη. Στη στοματική κοιλότητα αναπτύσσονται πάνω από 40 είδη κακοήθων νεοπλασμάτων, τα οποία αποτελούν το 3-5% περίπου όλων των καρκίνων. Τα νεοπλάσματα αυτά περιλαμβάνουν κακοήθεις όγκους του επιθηλιακού και αδενικού ιστού καθώς και σαρκώματα, μελανώματα, λεμφώματα και άλλα κακοήθη νεοπλάσματα του λεμφοδικτυωτού ιστού. Ο ΚΣ ευθύνεται για περισσότερους από 220.000 θανάτους παγκοσμίως σε ένα έτος, με ποσοστά πενταετούς επιβίωσης περίπου 50%. Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του στόματος (ΑΚΣ) αναπτύσσεται από το πολύστιβο πλακώδες επιθήλιο το οποίο επενδύει τη στοματική κοιλότητα και το ερυθρό κράσπεδο των χειλέων. Αποτελεί το συχνότερο κακοήθες νεόπλασμα (ποσοστό 90% περίπου) εξ αυτών που αναπτύσσονται στο στόμα. [27,28]

Οι καρκινικές βλάβες στο στόμα αποκαλύπτονται με την κλινική εξέταση κυρίως με τη μορφή όγκου ή έλκωσης και μπορεί να αποτελούν εξέλιξη προκαρκινικών βλαβών (λευκοπλακία, ερυθροπλακία, ερυθρολευκοπλακία, ακτινική χειλίτιδα).[29]

Η στοματική καρκινογένεση χαρακτηρίζεται από διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της διαφοροποίησης, του πολλαπλασιασμού και του προγραμματισμένου θανάτου των κυττάρων. Η διαταραχή αυτή είναι αποτέλεσμα ενεργοποίησης ειδικών ογκογονιδίων (πρώτο-ογκογονιδίων) ή αδρανοποίησης ογκοκατασταλτικών γονιδίων και οφείλεται στην παρέμβαση ενδογενών και εξωγενών παραγόντων. Τους ενδογενείς παράγοντες μπορεί να αποτελούν ενζυματικοί μηχανισμοί, ορμόνες ή ανοσολογικοί μηχανισμοί. Στους εξωγενείς ή περιβαλλοντικούς παράγοντες ανήκουν κυρίως τα καρκινογόνα, τα οποία προκαλούν αλλοιώσεις στο DNA οδηγώντας σε νεοπλασματική εκτροπή. Κυριότεροι μέχρι σήμερα καρκινογόνοι παράγοντες είναι: μεταλλαξιόγόνες χημικές ουσίες, ακτινοβολίες, ιοί, χρόνιοι ερεθιστικοί τραυματικοί παράγοντες, στερητικές καταστάσεις (σύνδρομο Plummer-Vinson), έλλειψη βιταμινών Α, C, Κ, ριβοφλαβίνης) και η ατροφική γλωσσίτιδα ως εκδήλωση της τριτόγονου σύφιλης. Από τις χημικές ουσίες, ο κυριότερος παράγων που ενοχοποιείται για τον καρκίνο του στόματος είναι οι αρωματικοί πολυκυκλικοί υδρογονάνθρακες, οι οποίοι αποτελούν το σημαντικότερο συστατικό της σωματιδιακής φάσης του καπνού (κάπνισμα). Το οινόπνευμα επίσης, σε συνδυασμό με το κάπνισμα παίζει σημαντικό ρόλο στην αύξηση

της συχνότητας των προκαρκινικών βλαβών και των καρκινωμάτων του βλεννογόνου του στόματος. Η ηλιακή ακτινοβολία έχει ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη του καρκίνου των χειλέων.[30]

Η έρευνα για τη στοματική καρκινογένεση μεταξύ άλλων έχει εστιάσει στα ογκογονίδια που συμμετέχουν σε συστήματα μετάδοσης σημάτων μιτωτικής διέγερσης των κυττάρων. Η αποσαφήνιση των μηχανισμών κλωνικού πολλαπλασιασμού των κυττάρων θα απαντήσει σε πολλά ερευνητικά ερωτήματα χαράσσοντας τη στρατηγική νέων θεραπειών.[21]

5.2 Ανοσολογία του καρκίνου του στόματος

Σε πολλές μελέτες [79] υποστηρίζεται ο βασικός ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος στο ΑΚΚΤ. Η λειτουργία ή δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος μπορεί να επηρεάσει σε σημαντικό βαθμό την ανάπτυξη και εξέλιξη του ΑΚΚΤ λόγω της δυσλειτουργίας των ανοσοεπαρκών κυττάρων και της μειωμένης έκκρισης κυτταροκινών.[32]

Ανοσοκατασταλμένα άτομα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης ΑΚΚΤ και πτωχότερη πρόγνωση. Το γεγονός αυτό οφείλεται στη μειωμένη αντικαρκινική ανοσιακή απόκριση ενώ η εξέλιξη ή η υποτροπή του καρκίνου πιστεύεται ότι συσχετίζεται με την ανοσολογική δυσλειτουργία.[33]

5.2.1 Τα ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου

Η παρουσία των ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων (Tregs) θεωρείται πιθανός μηχανισμός ανοσοτροποποίησης στο ΑΚΚΤ.[37] Τα λεμφοκύτταρα αυτά απορρυθμίζουν την επαγωγή και τον πολλαπλασιασμό των εκτελεστικών T-λεμφοκυττάρων και έχουν παρατηρηθεί σε μεγάλη συχνότητα στον ορό των ασθενών. Παραδόξως, σε αντίθεση με άλλους συμπαγείς κακοήθεις όγκους, (καρκίνος του πνεύμονα και του νεφρού), η παρουσία των ρυθμιστικών T-κυττάρων έχει συσχετιστεί με καλύτερη κλινική έκβαση της νόσου. [34,35,36] Το παράδοξο αυτό εξηγείται από τις πολλαπλές λειτουργίες των κυττάρων αυτών, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η καταστολή της προκαλούμενης από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος φλεγμονής, η εξάλειψη των σχετιζόμενων με τον όγκο μακροφάγων και η επαγωγή της απόπτωσης. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν την παρουσία διαφορετικών υποτύπων ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων με λειτουργική ετερογένεια.[37]

Όσον αφορά τα CD4 και τα CD8 T-λεμφοκύτταρα, έχουν ανιχνευθεί χαμηλά επίπεδα στους ασθενείς με ΑΚΚΤ και ειδικά σε εκείνους με ενεργή νόσο. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει μειωμένη λειτουργία των εκτελεστικών T-

λεμφοκυττάρων σε αυτούς τους ασθενείς. Ωστόσο, ακόμα και σε ασθενείς με ίαση της νόσου, οι ανοσολογικές ανωμαλίες μπορεί να εμμένουν εβδομάδες έως και χρόνια από το πέρας της θεραπείας.[38]

5.2.2 Ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος στον HPV θετικό καρκίνο κεφαλής και τραχήλου

Μια σημαντική διάκριση όγκων σχετιζόμενους με τον ιό HPV είναι σε αυτούς που εμπλέκεται ο ιός HPV και σε εκείνους όπου δεν εμπλέκεται ο HPV.[80] Στην πρώτη περίπτωση, η κλινική συμπεριφορά της νόσου και η πρόγνωση είναι σαφώς καλύτερες. Αν και η λοίμωξη με τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV), έχει αποδειχθεί σημαντικός παράγοντας καρκινογένεσης στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, δεν είναι σαφής η συμβολή της στην ανάπτυξη ΑΚΚΤ. Ελάχιστα στελέχη του ιού είναι ογκογόνα (υπάρχουν >100 στελέχη του HPV), μεταξύ αυτών τα στελέχη 16 και 18. Τα ποσοστά ανίχνευσης HPV σε φυσιολογικό βλεννογόνο του στόματος κυμαίνονται στο 0–81,1%, επομένως δεν οδηγούν όλες οι HPV-λοιμώξεις απαραίτητα σε καρκινογένεση.

Σύμφωνα με έρευνες, τα καρκινώματα του στοματοφάρυγγα αποτελούν ξεχωριστή κλινική οντότητα που συνδέεται με τον HPV και εμφανίζουν καλύτερη πρόγνωση από τους αντίστοιχους HPV-αρνητικούς καρκίνους. Αυξημένα ποσοστά ογκογόνων στελεχών του HPV ανιχνεύονται επίσης στη γλώσσα, στο φάρυγγα και στις παρίσθμιες αμυγδαλές σε ασθενείς με ΑΚΚΤ. Η πιθανότητα εμπλοκής του HPV βρέθηκε να είναι 2–3 φορές μεγαλύτερη σε προκαρκινικές βλάβες του στόματος και 4–5 φορές μεγαλύτερη σε στοματικό διηθητικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, απ' ότι σε φυσιολογικό βλεννογόνο. Στην καρκινογένεση των HPV-θετικών ΑΚΚΤ έχει προταθεί ότι συμμετέχουν διάφορα μοριακά μονοπάτια. Ένα από αυτά είναι η έκφραση των E6 και E7 ογκογονιδίων σε συνδυασμό με την απενεργοποίηση των πρωτεϊνών p53 και pRb. Οι πρωτεΐνες E6 και E7 του ιού συνδέονται με τις ογκοκατασταλτικές πρωτεΐνες p53 και pRb του ξενιστή και τις φωσφορυλιώνουν, απενεργοποιώντας αυτές και αφαιρώντας την ικανότητά τους να επιδιορθώνουν το DNA ή να επάγουν απόπτωση. Επιπρόσθετα, η παρουσία των ογκογόνων στελεχών του ιού απορρυθμίζει πολλά γονίδια, ανάμεσά τους την p18, τις ιντερλευκίνες και τις επαγόμενες από ιντερφερόνες πρωτεΐνες. Μια ακόμα σημαντική λειτουργία των E7 πρωτεϊνών είναι η απενεργοποίηση των αναστολέων των κυκλινοζαρτώμενων κινασών p21CIP-1 και p27KIP-1. Συνεπώς θεωρείται δεδομένη η ικανότητα των ογκογόνων στελεχών του HPV να διαταράσσουν την κυτταρική διαίρεση και την απόπτωση σε βλάβες του βλεννογόνου του στόματος. Ωστόσο, επιδημιολογικά και μοριακά στοιχεία επιβεβαιώνουν την παρουσία HR-HPV σε ένα μικρό τμήμα των περιπτώσεων προκαρκινικών (ποσοστό που κυμαίνεται περίπου στο 33%) και καρκινικών βλαβών του στόματος (στο 43% περίπου). Τα ποσοστά διακύμανσης και στις

δύο περιπτώσεις είναι εξαιρετικά ευρέα (0–85,2% για τις προκαρκινικές και 0–100% για τις καρκινικές) και εξαρτώνται από τη γεωγραφική προέλευση του δείγματος και την ευαισθησία της μεθόδου ανίχνευσης. Εκτός από την πιθανότητα τυχαίας συνύπαρξης ΑΚΚΤ και HPV, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ενεργοποίησης της λοίμωξης από την κακοήγη νόσο παρά το αντίστροφο.[80]

Ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος είναι επίσης σημαντικός στον HPV θετικό καρκίνο του στοματοφάρυγγα. Η λοίμωξη από στελέχη του HPV είναι συνήθης, ωστόσο ένα μικρό ποσοστό των προσβεβλημένων ατόμων θα εμφανίσει καρκίνο. Η εμμένουσα HPV λοίμωξη στον λεμφικό ιστό της περιοχής της κεφαλής και του τραχήλου μπορεί να σχετίζεται με αυτορρυθμιστικούς μηχανισμούς οι οποίοι επιτρέπουν στους ιστούς αυτούς να ελέγχουν το στοματικό περιβάλλον χωρίς συνεχόμενη ανοσολογική ενεργοποίηση.[39] Μετά την εγκατάσταση της HPV λοίμωξης, ειδικά εκτελεστικά Τ-λεμφοκύτταρα είναι υπεύθυνα για την εξάλειψη του ιού και η σχετιζόμενη με αυτόν καρκινογένεση φαίνεται να έχει σχέση με πτωχή απόκριση των κυττάρων αυτών.

Η πρωτεΐνη PD-1 έχει βρεθεί στις παρίσθημες καμάρες και λεμφοκύτταρα που εκφράζουν αυξημένη PD-1 έχουν ταυτοποιηθεί σε HPV θετικό καρκίνο στοματοφάρυγγα. Επομένως, το μονοπάτι της PD-1 μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο στην HPV σχετιζόμενη καρκινογένεση του στοματοφάρυγγα. Λεμφοκύτταρα που εκφράζουν αυξημένη PD-1 έχουν συσχετιστεί με καλύτερα κλινικά αποτελέσματα. Μέχρι σήμερα, λίγες μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση των ογκο-διηθητικών Τ-λεμφοκυττάρων με το HPV θετικό ΑΚΚΤ.[40,41,42] Σε πολλές μελέτες βρέθηκε αυξημένος αριθμός CD8 και ρυθμιστικών Τ-λεμφοκυττάρων, καθώς και αυξημένη αναλογία CD8 / ρυθμιστικών Τ-λεμφοκυττάρων σε ασθενείς με HPV θετικό καρκίνο στοματοφάρυγγα, τα οποία συσχετίστηκαν με βελτιωμένη πρόγνωση της νόσου.[43,44]

5.2.3 Καρκινικά βλαστοκύτταρα

Η θεωρία των καρκινικών βλαστοκυττάρων υποστηρίζει την ιδέα ότι σε έναν ετερογενή όγκο, ο πληθυσμός των καρκινικών βλαστοκυττάρων έχει την ικανότητα της έναρξης και επέκτασης του όγκου.[32] Όσον αφορά το ΑΚΚΤ, τα αργά αναπτυσσόμενα καρκινικά βλαστοκύτταρα διαφεύγουν των συμβατικών θεραπειών και επαναδημιουργούν τον όγκο. Ενδείξεις υπάρχουν σχετικά με την ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή να αναγνωρίζει τα κύτταρα αυτά και να οδηγείται σε ανοσιακή απάντηση. Πρόσφατες μελέτες στο ΑΚΚΤ έδειξαν ότι περισσότερο τα κύτταρα φυσικοί φονείς στοχεύουν στα καρκινικά βλαστοκύτταρα. Επιπροσθέτως, τα βλαστοκύτταρα αυτά αλληλεπιδρούν με το μικροπεριβάλλον του όγκου. Τα καρκινικά βλαστοκύτταρα έχουν συσχετιστεί με ακανθοκυτταρικά καρκινώματα

κεφαλής και τραχήλου ανθεκτικά στην ακτινοβολία και τη σισπλατίνη, ενώ υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα αναφορικά με την παρουσία των κυττάρων αυτών στον HPV θετικό καρκίνο.[32]

5.2.4 Ανοσοδιαφυγή στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου

Στο ΑΚΚΤ ο κυρίαρχος μηχανισμός της ανοσοδιαφυγής είναι η παρεμπόδιση της παρουσίασης των καρκινικών αντιγόνων. Αυτή μπορεί να επιτευχθεί με τους εξής τρόπους: α) μείωση ή απουσία έκφρασης μορίων τάξης Ι συμπλέγματος μείζονος ιστοσυμβατότητας, β) διάσπαση των συμμετεχόντων στην επεξεργασία του αντιγόνου πρωτεϊνών, όπως TAP1, LMP2, LMP7 και γ) καταστολή της λειτουργίας και ωρίμανσης των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Διάφορες μεταλλάξεις σε αλληλόμορφα γονίδια των ανθρωπίνων λεμφοκυτταρικών αντιγόνων έδειξαν ότι τα καρκινικά κύτταρα αποφεύγουν την πλήρη έκφραση των αντιγόνων αυτών, για να αποφευχθεί η αναγνώριση από τα κύτταρα φυσικούς φονείς.[45,46]

Επιπρόσθετα, το μικροπεριβάλλον του όγκου περιέχει διάφορους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες τους οποίους χρησιμοποιεί ως άμυνα έναντι του ανοσοποιητικού συστήματος. Το μικροπεριβάλλον του ΑΚΚΤ χαρακτηρίζεται από την προαγωγή της έκκρισης ανοσοκατασταλτικών κυττάρων διεγείροντας τη δράση των κυτταροκινών. Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), μία φλεγμονώδης κυτταροκίνη η οποία απελευθερώνεται από τα καρκινικά κύτταρα, αναχαιτίζει τη λειτουργία των δενδριτικών κυττάρων. Ο VEGF έχει βρεθεί σε μεγάλες συγκεντρώσεις σε ασθενείς με ΑΚΚΤ και έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα υποτροπής.[47,48]

Αύξηση της ιντερλευκίνης IL-6 ενεργοποιεί το μονοπάτι της πρωτεΐνης STAT3, το οποίο με τη σειρά του αναστέλλει την ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων και την ενεργοποίηση των κυττάρων φυσικών φονέων, των T-λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων, ενώ αυξάνει την παραγωγή της ιντερλευκίνης IL-10 και του παράγοντα TGF-β. Ο παράγοντας TGF-β έχει ανοσοκατασταλτική δράση στα εκτελεστικά T-λεμφοκύτταρα και στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, ενώ η IL-10 μειώνει την έκφραση των συν-διεγερτικών μορίων και των αντιγόνων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας. Επιπλέον, η υπερέκφραση των κυτταροκινών από τα κύτταρα του ακανθοκυτταρικού καρκινώματος οδηγεί στη στρατολόγηση μυελοειδικών κατασταλτικών κυττάρων (MDSCs) και μακροφάγων σχετιζόμενων με τον όγκο (TAMs). Η απορρύθμιση της στρατολόγησης των ανοσιακών κυττάρων περιορίζει την ανοσιακή απόκριση.[49,50]

Η στρατολόγηση ανοσοκατασταλτικών κυττάρων στο μικροπεριβάλλον του όγκου παίζει σημαντικό ρόλο στην ανοσοδιαφυγή του ΑΚΚΤ. Τα μυελοειδικά κατασταλτικά κύτταρα αποτελούν ανώριμους κυτταρικούς πληθυσμούς οι οποίοι στρατολογούνται στους όγκους μετά την έκκριση διαλυτών ανοσοκατασταλτικών παραγόντων, όπως PGE2, ιντερλευκίνες IL-6 και IL-10, GM-CSF, VEGF και TGF- β 1 και προκαλούν καταστολή της ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων.[51] Μετά την απελευθέρωση των κυτταροκινών, παράγεται το ένζυμο αργινάση-1, το οποίο μεταβολίζει την L-αργινίνη, ενεργοποιεί την προκλητή σύνθεση νιτρικού οξειδίου και οδηγεί στον καταβολισμό του σημαντικού για τη διαφοροποίηση των T-λεμφοκυττάρων αμινοξέος τρυπτοφάνη με συνέπεια την ανοσοκαταστολή της απόκρισης των T-λεμφοκυττάρων. Επίσης, τα TAMs έχουν χαρακτηριστεί ως κυρίαρχοι ρυθμιστές της ανοσοκαταστολής και μετάστασης του όγκου. Τα TAMs διακρίνονται φαινοτυπικά σε δύο είδη, τα M1 και M2. Τα M1 μακροφάγα συμβάλλουν στην ανοσιακή απάντηση έναντι των καρκινικών κυττάρων μέσω της ενεργοποίησης των Th1 κυττάρων, ενώ τα M2 μακροφάγα παράγουν μία αντιφλεγμονώδη απόκριση μέσω της απελευθέρωσης των κυτταροκινών, η οποία προάγει την αύξηση του όγκου.[52] Στο ΑΚΚΤ, τα TAMs συνδέονται με χειρότερη πρόγνωση μετά τη χειρουργική εξαίρεση, την ακτινοθεραπεία και τη χημειοθεραπεία.[53,54] Τέλος, τα ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα μπορούν να καταστείλουν την ανοσιακή απόκριση μέσω της παραγωγής IL-10 και TGF- β και της απορρύθμισης των τοπικών T-λεμφοκυττάρων.[55]

5.2.5 Ανοσολογικά σημεία ελέγχου στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου

Η έκφραση της PD-1 ανιχνεύεται στα CD8 T-λεμφοκύτταρα στο ΑΚΚΤ σε μεγάλα επίπεδα. Έτσι παρά την παρουσία των CD8 T-λεμφοκυττάρων στο μικροπεριβάλλον του όγκου, η σήμανση της PD-1 φανερώνει τη διαφυγή του όγκου από την ανοσολογική απάντηση του ξενιστή.[56,57] Επιπλέον ο συνδέτης της πρωτεΐνης PD-1, PD-L1, εκφράζεται στο ΑΚΚΤ, οδηγώντας σε απενεργοποίηση και διακοπή του πολλαπλασιασμού των T-λεμφοκυττάρων μετά τη δημιουργία του συμπλόκου. Η συγκέντρωση των T-λεμφοκυττάρων του όγκου είναι αντιστρόφως ανάλογη της έκφρασης του συνδέτη PD-L1 στα καρκινικά κύτταρα. Σε πρόσφατη μελέτη των Weber και συν. (2017) με 45 ασθενείς με ΑΚΣ και 36 υγιείς στην ομάδα ελέγχου, βρέθηκε αυξημένη έκφραση του PD-L1 σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ($p < 0,001$). Επίσης, οι ασθενείς με νόσο πιο προχωρημένου σταδίου και με λεμφαδενικές μεταστάσεις είχαν αυξημένη έκφραση του PD-L1 στο περιφερικό αίμα σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ($p < 0,05$).[58]

Σε μία άλλη πρόσφατη μελέτη των Maruse και συν. (2018) με 97 ασθενείς με ΑΚΣ βρέθηκε αυξημένη έκφραση του συνδέτη PD-L1 στο 64,9% των ασθενών και της πρωτεΐνης PD-1 στο 61,9% των ασθενών. Πολυπαραγοντική ανάλυση

αποκάλυψε ότι η αυξημένη έκφραση των PD-1 και PD-L1 συσχετιζόταν θετικά με τη μετάσταση σε τραχηλικούς λεμφαδένες. Οι ασθενείς με τη θετική έκφραση των δύο αυτών μορίων είχαν χειρότερη πρόγνωση σε σύγκριση με τους ασθενείς με αρνητική έκφραση. Βάσει αυτών των δεδομένων, φαίνεται ότι η αυξημένη έκφραση των PD-1 και PD-L1 μπορεί να αποτελέσει προγνωστικό παράγοντα για πτωχή πρόγνωση και μετάσταση στους λεμφαδένες, ενώ συντελεί στην εξέλιξη του καρκίνου.[59]

Η πρωτεΐνη CTLA-4 αποτελεί ένα άλλο σημείο ελέγχου, το οποίο εδράζεται στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων το οποίο συνδέεται με τους B7 συνδέτες των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Τα Τ-λεμφοκύτταρα έχουν τους υποδοχείς CD28, οι οποίοι συμμετέχουν στη διέγερση των CTLA-4 και στην επακόλουθη ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων. Οι CTLA-4 ανταγωνίζονται τους CD28 για τη σύνδεση με τον συνδέτη B7, οδηγώντας σε κατασταλτική ή διεγερτική δράση των Τ-λεμφοκυττάρων.[16]

Κεφάλαιο 6^ο: Ανοσοθεραπεία στον καρκίνο του στόματος

6.1 Θεραπεία του καρκίνου του στόματος

Η θεραπεία του καρκίνου του στόματος (ΚΣ) εξαρτάται από το στάδιο της νόσου. Σε αρχικά στάδια, η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει τη χειρουργική εξαίρεση ή και την ακτινοθεραπεία. Σε προχωρημένα στάδια η θεραπευτική αντιμετώπιση συμπληρώνεται και με χημειοθεραπεία. Η χημειοθεραπεία ως συμπληρωματική θεραπεία βελτίωσε τη συνολική αντιμετώπιση των ασθενών με ΚΣ σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, ενώ αντίθετα η συνολική επιβίωση δεν βελτιώθηκε σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν χημειοθεραπεία ως κύρια θεραπεία. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα χημειοθεραπευτικά φάρμακα είναι η σισπλατίνη (CDDP) και η 5-φλουοουρακίλη (5-FU). Άλλα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα είναι η καρβοπλατίνη, η πακλιταξέλη, η δοσεταξέλη και η μεθοτρεξάτη.[60,61]

Η χημειοθεραπεία οδηγεί σε πολλές ανεπιθύμητες παρενέργειες και σε πολλαπλή φαρμακευτική ανθεκτικότητα (multi-drug resistance), με συνέπεια την πτωχή θεραπευτική απόκριση σε διάφορες περιπτώσεις. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της χημειοθεραπείας αποδίδονται στη μη ειδική κατανομή των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων και διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή ανάλογα με το είδος της θεραπείας (φάρμακο, διάρκεια, δοσολογία). Για παράδειγμα, οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της σισπλατίνης είναι η νεφροτοξικότητα, η νευροτοξικότητα και οι γαστρεντερικές διαταραχές. Επίσης, η πολλαπλή φαρμακευτική ανθεκτικότητα συναινεί στην τοξικότητα της χημειοθεραπείας μέσω της έκθεσης των υγείων κυττάρων σε υψηλές δόσεις του φαρμάκου. Οι μηχανισμοί πολλαπλής φαρμακευτικής αντίστασης στον ΚΣ είναι ακόμα υπό έρευνα και έχουν ευθύνη σε αποτυχία της θεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο ΑΚΣ. Ο κυρίαρχος μηχανισμός βασίζεται σε υπερέκφραση μεταφορέων πολλαπλών φαρμάκων, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την εκροή του φαρμάκου (drug efflux) από τα κύτταρα του όγκου, με αποτέλεσμα τη μείωση της αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας. Μελέτες έχουν δείξει την αυξημένη έκφραση της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), της πρωτεΐνης πολλαπλής φαρμακευτικής αντίστασης 1 (MDR1) και της πρωτεΐνης ανθεκτικότητας στον καρκίνο του μαστού (ABCG2) σε σειρές κυττάρων ανθεκτικών στη σισπλατίνη και στην 5-φλουοουρακίλη, αλλά και σε υποτροπιάζον ΑΚΣ.[62]

6.2 Ανοσοθεραπεία στον HPV θετικό καρκίνο του στόματος

Ο HPV θετικός καρκίνος κεφαλής και τραχήλου έχει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, τα οποία απαιτούν διαφορετική και ηπιότερη θεραπεία σε σύγκριση με τον καρκίνο σχετιζόμενο με το κάπνισμα. Η HPV-στοχευμένη ανοσοθεραπεία αποτελεί μία θεραπευτική προσέγγιση η οποία επιτρέπει στους κλινικούς να εφαρμόζουν τις συμβατικές θεραπείες σε χαμηλότερες δόσεις και να μειώνεται έτσι και η σχετιζόμενη με τη θεραπεία τοξικότητα. Οι ιικές ογκοπρωτεΐνες E6 και E7 αντιπροσωπεύουν ικανοποιητικούς στόχους για την ανοσοθεραπεία, καθώς εκφράζονται συνέχεια από τα κύτταρα του όγκου και έχουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση του μετασχηματισμού των HPV θετικών καρκινικών κυττάρων.[63]

Ο πρωταρχικός στόχος του προφυλακτικού εμβολιασμού είναι η επαγωγή ανοσολογικής απάντησης, ώστε να παραχθεί υψηλός τίτλος αντισωμάτων κατά του HPV, τα οποία έχουν την ικανότητα να προλαμβάνουν αρχικές λοιμώξεις. Τα κύτταρα στόχος των προληπτικών εμβολιασμών είναι η ενεργοποίηση των Β-λεμφοκυττάρων κατά των HPV-αντιγόνων. Αντιθέτως, ο θεραπευτικός εμβολιασμός στοχεύει στην ανοσολογική απάντηση των HPV σχετιζόμενων CD8 T-λεμφοκυττάρων.[64]

Επομένως, οι ανοσολογικές στρατηγικές μέσω των εμβολίων είναι είτε προφυλακτικές ενάντια των αρχικών λοιμώξεων, είτε θεραπευτικές σε περιπτώσεις HPV θετικού καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, στοχεύοντας κυρίως στις E6 και E7 ογκοπρωτεΐνες. Τα προληπτικά εμβόλια βασίζονται σε τμήματα του ιού HPV και αποτελούνται από ανασυνδυασμένη HPV πρωτεΐνη που περιέχει τις ανενεργές L1 πρωτεΐνες που βρίσκονται στο καψίδιο του ιού. Δρουν επάγοντας την ανοσιακή απάντηση η οποία προλαμβάνει την αρχική λοίμωξη. Το Gardasil (Merck) και το Cervarix (GlaxoSmithKline) είναι δύο εμπορικά σκευάσματα εμβολίων αποτελεσματικά στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Ο ρόλος τους στην πρόληψη του HPV θετικού καρκίνου του στοματοφάρυγγα είναι υπό αξιολόγηση, ενώ διάφορες τυχαίοποιημένες μελέτες δείχνουν θετικά αποτελέσματα.[65,66]

Η διακοπή της έκφρασης της πρωτεΐνης L1 μετά την εγκατάσταση της HPV λοίμωξης έχει σαν αποτέλεσμα τα προληπτικά εμβόλια να μην είναι αποτελεσματικά στον HPV θετικό καρκίνο κεφαλής και τραχήλου.[67,68] Διάφορες θεραπείες με θεραπευτικά εμβόλια για τον HPV θετικό καρκίνο κεφαλής και τραχήλου είναι υπό έρευνα. Τα DNA εμβόλια παράγουν ανενεργά αντιγόνα ικανά να επάγουν την ανοσιακή απάντηση από τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα, τα Th λεμφοκύτταρα και τα Β-λεμφοκύτταρα. Η ασφάλεια, η εύκολη παραγωγή τους και το χαμηλό κόστος συγκαταλέγονται στα πλεονεκτήματά τους. Μία μελέτη φάσης I εξέτασε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα ενός pNFGL4a-CRT/E7 DNA εμβολίου σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη, σε HPV θετικό καρκίνο του στοματοφάρυγγα. Το εμβόλιο αυτό περιέχει το πλασμίδιο pNFGL4a-A, το οποίο κωδικοποιεί την

καλρετικουλίνη, πρωτεΐνη που συνδέεται με μία μορφή E7 πρωτεΐνης-αντιγόνου του HPV 16, εγείροντας την ανοσιακή απάντηση.

Τα εμβόλια πεπτιδίων περιέχουν αλληλουχίες αμινοξέων τα οποία σχηματίζουν ένα πεπτιδικό μόριο που αντιπροσωπεύει έναν επίτοπο, ο οποίος συνδέεται με αντιγόνα HLA. Μετά την ενεργοποίηση των κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων από το εμβόλιο, αναγνωρίζονται πεπτίδια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξεως I στα κύτταρα του όγκου οδηγώντας σε ανοσιακή απάντηση. Διάφορα εμβόλια πεπτιδίων είναι υπό έρευνα για τον HPV θετικό καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Σε μία μελέτη φάσης I, χορηγήθηκαν σε πέντε ασθενείς με προχωρημένο ΑΚΚΤ εμβόλια τα οποία αποτελούνταν από HLA-I και HLA-2 σχετιζόμενο με μελάνωμα αντιγόνο E (MAGE)-A3 ή πεπτίδια προερχόμενα από τον HPV 16. Τα αποτελέσματα έδειξαν ικανοποιητική ανοσιακή απάντηση και αποδεκτή τοξικότητα.[67,68]

Υπό αξιολόγηση είναι και στρατηγικές εμβολιασμού με συμμετοχή των δενδριτικών κυττάρων. Τα εμβόλια αυτά προκύπτουν από την *ex vitro* καλλιέργεια των δενδριτικών κυττάρων τα οποία προέρχονται από ασθενείς με HPV αντιγόνα. Μετά την ωρίμανση και την ενεργοποίησή τους, τα δενδριτικά κύτταρα επαναχορηγούνται στον ασθενή και έτσι ενεργοποιείται η ανοσοαπόκριση. Τέλος, η παθητική μεταφορά T-λεμφοκυττάρων (*adoptive cell transfer*) μπορεί να αποτελέσει υποσχόμενη ανοσοθεραπευτική προσέγγιση. Απαιτεί τη συλλογή και την *ex vitro* καλλιέργεια των ειδικών T-λεμφοκυττάρων με τα αντιγόνα του όγκου. Στη συνέχεια, τα T-λεμφοκύτταρα επιστρέφονται στον ασθενή με σκοπό την ενίσχυση της ανοσίας και τη βελτίωση της ανοσιακής απάντησης.[69]

6.3 Ανοσοθεραπεία στον HPV αρνητικό καρκίνο του στόματος

Στην ανοσοθεραπεία για τον HPV αρνητικό καρκίνο του στόματος συμπεριλαμβάνονται τα μονοκλωνικά αντισώματα, οι αναστολείς σημείων ελέγχου, τα εμβόλια, η παθητική μεταφορά T-λεμφοκυττάρων και ο συνδυασμός ανοσοθεραπειών.[70]

6.3.1 Μονοκλωνικά αντισώματα (monoclonal antibodies)

Το **cetuximab** αποτελεί ένα μονοκλωνικό αντίσωμα και είναι η πρώτη εγκεκριμένη στοχευμένη θεραπεία στο υποτροπιάζον ή μεταστατικό ΑΚΚΤ. Χορηγείται επίσης σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία στον τοπικά προχωρημένο καρκίνο. Το cetuximab είναι μία ανοσοσφαιρίνη IgG1 που στοχεύει στον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), προλαμβάνοντας την ενεργοποίηση και τον διμερισμό από τον συνδέτη του και συνεπώς αναχαιτίζοντας τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του όγκου με

την ενεργοποίηση προαποπτωτικών μονοπατιών.[70] Τα AKKT επηρεάζονται σε μεγάλο βαθμό από την απορρύθμιση του μονοπατιού του EGFR ενώ η αυξημένη έκφραση του EGFR σχετίζεται με χειρότερη έκβαση της νόσου.

Το cetuximab περιορίζει τη δυνατότητα του EGFR να μεταφέρεται στον πυρήνα του κυττάρου και οδηγεί στην παρεμπόδιση της επιδιόρθωσης της διπλής θραύσης DNA προλαμβάνοντας την ενεργοποίηση της DNA-εξαρτώμενης πρωτεϊνικής κινάσης. Η δραστηριότητα αυτή μπορεί να έχει δράση και σε μονοπάτια της μετάστασης.[71] Στον πίνακα 2 φαίνονται οι θεραπευτικές επιλογές για το cetuximab.[72] Υπάρχουν ενδείξεις ότι η προσθήκη του cetuximab στην κλασική θεραπεία μπορεί να προκαλέσει δερματοτοξικότητα και εξάνθημα.[73]

Επιπροσθέτως, ο IgG1 ισότυπος επιτρέπει στο cetuximab να προάγει την οφειλόμενη σε αντιγόνο κυτταροτοξικότητα (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity), μία διαδικασία κατά την οποία τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος στοχεύουν και φονεύουν κύτταρα συνδεδεμένα με IgG1 ή άλλους ισότυπους αντισωμάτων. Το cetuximab κατευθύνει τον μηχανισμό της οφειλόμενης σε αντιγόνο κυτταροτοξικότητας στα κύτταρα του όγκου χρησιμοποιώντας κύτταρα φυσικούς φονείς για τη μεγιστοποίηση της αντικαρκινικής δράσης. Η αποτελεσματικότητα αυτή του cetuximab έχει δειχθεί σε πολλές μελέτες. In vitro έρευνες δείχνουν ότι το cetuximab μπορεί να κινητοποιήσει τα κύτταρα φυσικούς φονείς και να ενεργοποιήσει τα ουδετερόφιλα και την ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων. Επιπλέον, σύμφωνα με κλινικές μελέτες, η θεραπεία με cetuximab οδηγεί σε αύξηση των κυτταροτοξικών CD8 T-λεμφοκυττάρων στο περιφερικό αίμα ασθενών με AKKT, οι οποίοι λαμβάνουν εβδομαδιαίως cetuximab μαζί με χημειοθεραπεία. [72]

Άλλα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του EGFR τα οποία μελετώνται στο υποτροπιάζον ή μεταστατικό AKKT, είναι το **panitumumab**, το **nimotuzumab** και το **zalutumumab**. Το panitumumab είναι ένα IgG2 αντίσωμα με χαμηλή οφειλόμενη σε αντιγόνο κυτταροτοξικότητα αλλά και πτωχά αποτελέσματα όταν χορηγήθηκε συμπληρωματικά της χημειοθεραπείας βασισμένης στην πλατίνα.[74] Το zalutumumab είχε ως αποτέλεσμα 5,3 μήνες συνολική επιβίωση και 2,1 επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου όταν χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία σε ανθεκτικό στην πλατίνα AKKT.[75] Τέλος, το nimotuzumab σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία σε τοπικά προχωρημένο AKKT έδειξε βελτίωση ως προς την επιβίωση σε όγκους με υπερέκφραση του EGFR.[76]

Μελέτη	Αγωγή	Μέση 5ετής επιβίωση (μήνες)	Μέση συνολική επιβίωση (μήνες)	Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (%)	Δοσολογία
EXTREME (n=442)	Cetuximab + σισπλατίνη/καρβοπλατίνη + 5-FU	5,6	10,1	36	<p>Σισπλατίνη (100 mg/m² την 1^η ημέρα) ή καρβοπλατίνη (AUC 5 mg/mL/min ενδοφλεβίως την 1^η ημέρα) and 5-FU (1,000 mg/m² την ημέρα για 4 ημέρες) κάθε 3 εβδομάδες ή για 6 κύκλους το μέγιστο</p> <p>Cetuximab (αρχική δόση 400 mg/m² ενδοφλεβίως, μετά 250 mg/m² ενδοφλεβίως κάθε εβδομάδα) για 6 κύκλους το μέγιστο</p>
PCE(n=45)	Cetuximab + καρβοπλατίνη + πακλιταξέλη	6,2	14,7	40	<p>Πακλιταξέλη (100 mg/m² την 1^η και 8^η ημέρα) και καρβοπλατίνη (AUC 2.5 την 1^η και 8^η ημέρα) κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους το μέγιστο</p> <p>Cetuximab (αρχική δόση 400 mg/m², μετά 250 mg/m² κάθε εβδομάδα) μέχρι εξέλιξης της νόσου ή μη ανεκτής τοξικότητας</p>

TPEX (n=54)	Cetuximab+ σισπλατίνη+ δοσεταξέλη	5,2	14	44,4	Δοσεταξέλη και σισπλατίνη (75 mg/m ² both) την 1 ^η ημέρα Cetuximab εβδομαδιαίως 250 mg/m ² (αρχική δόση 400 mg/m ²) Επανάληψη θεραπείας κάθε 21 ημέρες για 4 κύκλους, μετά διατήρηση cetuximab (500 mg/m ²) κάθε 2 εβδομάδες μέχρι εξέλιξης της νόσου ή μη ανεκτής τοξικότητας
Burtness et al. (n=117)	Cetuximab+ σισπλατίνη	4,2	9,2	26	Cetuximab (200 mL/m ²) ενδοφλεβίως την 1 ^η ημέρα για 1 μόνο κύκλο, μετά κύκλοι με 125 mL/m ² την εβδομάδα ενδοφλεβίως Σισπλατίνη (100 mg/m ²) κάθε 4 εβδομάδες
Hittet et al. (n=46)	Cetuximab+ πακλιταξέλη	4,2	8,1	54	Πακλιταξέλη (80 mg/m ²) και cetuximab (αρχική δόση 400 mg/m ² , μετά 250 mg/m ²) κάθε εβδομάδα μέχρι εξέλιξης της νόσου ή μη ανεκτής τοξικότητας

Πίνακας 2: Θεραπευτικές επιλογές με το cetuximab για θεραπεία πρώτης γραμμής σε επίμονο ή μεταστατικό ΑΚΚΤ
(Τροποποιημένο από: Athanassios Argiris, Kevin J. Harrington, Makoto Tahara, Jeltje Schulten, Pauline Chomette, Ana Ferreira Castro and Lisa Licitra., 2017. Evidence-Based Treatment Options in Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Frontiers in Oncology*)

6.3.2 Αναστολείς σημείων ελέγχου (immune checkpoint inhibitors)

Είναι πλέον ξεκάθαρο ότι τα κύτταρα του όγκου επιλέγουν συγκεκριμένα μονοπάτια σημείων ελέγχου ως κυρίαρχο μηχανισμό διαφυγής από την ανοσολογική επιτήρηση του ξενιστή.[32] Πολλά από τα σημεία ελέγχου ξεκινούν με αλληλεπιδράσεις μεταξύ των υποδοχέων και των συνδετών, γι' αυτό μπορούν να αποκλειστούν από αντισώματα ή να διαμορφωθούν από ανασυνδυασμένες μορφές υποδοχέων και συνδετών. Οι μοριακοί στόχοι των αναστολέων σημείων ελέγχου στα T-λεμφοκύτταρα περιλαμβάνουν την πρωτεΐνη 4 σχετιζόμενη με κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα (CTLA-4) και τον υποδοχέα της πρωτεΐνης 1 προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (PD-1). Στόχος των αναστολέων σημείων ελέγχου αποτελεί επίσης και ο συνδέτης PD-L1 της PD-1, ο οποίος βρίσκεται τόσο στα κύτταρα του όγκου, όσο και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος.[32]

Το **ipilimumab** είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της πρωτεΐνης 4 σχετιζόμενης με κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα. Έχει λάβει έγκριση για τη χορήγηση του σε μεταστατικό μελάνωμα, ενώ αξιολογείται σε κλινικές δοκιμές σε συνδυασμό με το cetuximab και την ακτινοθεραπεία διαβαθμισμένης έντασης (intensity-modulated radiotherapy IMRT) σε ασθενείς με προχωρημένο ΑΚΚΤ. Το **tremelimumab** είναι ένα ακόμα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της CLA-4, το οποίο αξιολογείται σε κλινικές μελέτες. Επιπλέον, το **enoblituzumab** αποτελεί μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης CD276 (B7-H3), το οποίο μελετάται σε συνδυασμό με το ipilimumab σε ασθενείς με ΑΚΚΤ, καθώς και άλλους συμπαγείς όγκους.

Η πρωτεΐνη PD-1 αλληλεπιδρά με δύο συνδέτες: τον PD-L1, ο οποίος εκφράζεται κυρίως στα κύτταρα του όγκου και τον PD-L2, ο οποίος εκφράζεται κυρίως στα μακροφάγα και στα δένδριτικά κύτταρα. Το **pembrolizumab** αποτελεί μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της PD-1 και έχει δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα κατά του ΑΚΚΤ, ενώ έχει αξιολογηθεί σε αρκετές μελέτες. Αρχικά αποτελέσματα της μελέτης KEYNOTE-012 για την αποτελεσματικότητα του pembrolizumab σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή μεταστατικό ΑΚΚΤ έδειξαν ποσοστό ανταπόκρισης 20% σε PD-L1 θετικούς όγκους. Το 78% των όγκων είχε βρεθεί PD-L1 θετικό. Η ανταπόκριση παρατηρήθηκε τόσο σε HPV θετικούς, όσο και σε HPV αρνητικούς ασθενείς, αλλά η συνολική επιβίωση ήταν καλύτερη στους HPV θετικούς ασθενείς. Η έκφραση του PD-L1 σχετιζόταν θετικά σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης ($p=0,018$) και το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης ($p=0,024$). Μία μεγαλύτερης επέκτασης μελέτη κοορτής έδειξε ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης 18,2 % και σε ασθενείς με σταθερή νόσο 31,3%, ενώ τα ποσοστά ήταν παρόμοια μεταξύ των HPV θετικών και αρνητικών ασθενών. Η τοξικότητα του pembrolizumab ήταν καλώς ανεκτή, με το 7,6% των ασθενών να έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού μεγαλύτερου του 3 σχετιζόμενες με το φάρμακο (drug-related events).[32, 82]

Στη μελέτη KEYNOTE-048 το pembrolizumab εξετάζεται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και συγκρίθηκε σε σχέση με την κλασσική χημειοθεραπεία σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή μεταστατικό ΑΚΚΤ. Σε μία άλλη μελέτη (KEYNOTE-040), το pembrolizumab συγκρίνεται με τη χημειοθεραπεία και με το cetuximab. Επιπροσθέτως, σε αρκετές κλινικές μελέτες αξιολογείται σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία και ως μέρος της κύριας θεραπείας.[32,81]

Ένα άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα κατά της πρωτεΐνης PD-1 είναι το **nivolumab**. Σε μελέτη φάσης III αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητά του έναντι του cetuximab, της μεθοτρεξάτης και της δοσεταξέλης σε ασθενείς με ανθεκτικό στην πλατίνη ΑΚΚΤ. Η βελτίωση στη συνολική επιβίωση επιτεύχθηκε με τη λήψη nivolumab.

Το **durvalumab** αποτελεί μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του PD-L1. Έχει δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα σε μία μελέτη φάσης I (NCT01693562), όπου το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν περίπου 14% και σε ασθενείς με PD-L1 θετικούς όγκους το ποσοστό ήταν 24%. Σε μελέτη φάσης III (EAGLE 720) σε ασθενείς με προχωρημένο ΑΚΚΤ αξιολογείται το durvalumab μόνο του και σε συνδυασμό με το tremelimumab, σε σύγκριση με την κλασσική θεραπεία. [32,79]

Άλλες ομάδες υποδοχέων σημείων ελέγχου, οι οποίοι έχουν ρυθμιστική δράση στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, είναι οι υποδοχείς της πρωτεΐνης 3 ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων (LAG-3) και οι υποδοχείς των ανοσοσφαιρινών των κυττάρων φονέων (KIRs). Ρυθμίζουν την ανοσιακή απόκριση με αλληλεπίδραση με μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξεως I. Οι περισσότεροι από τους υποδοχείς καταστέλλουν την κυτταροτοξικότητα κυρίως μέσω της απενεργοποίησης των κυττάρων φυσικών φονέων όταν τα αντιγόνα HLA εκφράζονται στα κύτταρα του όγκου. Σε μελέτες εξετάζεται η αποτελεσματικότητα ενός μονοκλωνικού αντισώματος κατά του υποδοχέα KIR σε συνδυασμό με το ipilimumab ή το nivolumab. Τέλος, μονοκλωνικά αντισώματα κατά της πρωτεΐνης PD-1 εξετάζονται σε διάφορους συνδυασμούς, όπως nivolumab μαζί με το **urelumab**, το οποίο αποτελεί μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του αντιγόνου CD317, cetuximab μαζί με urelumab και nivolumab μαζί με αντίσωμα κατά της πρωτεΐνης LAG-3. Στον πίνακα 3 φαίνεται η χρήση κάποιων από τους αναστολείς σημείων ελέγχου στο επίμονο ή μεταστατικό καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου.[32,72]

Αναστολέας σημείων ελέγχου	Ισότυπος	Στόχος	Φάση	Δοσολογία που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη	Αγωγή
Atezolizumab	IgG1	PD-L1	1	0,01-20mg/kg κάθε 3 εβδομάδες	Μονοθεραπεία
			½	1,200 mg	Συνδυασμός με αντίσωμα κατά του CD-27
Avelumab	IgG1	PD-L1	1	1-20mg/kg κάθε 2 εβδομάδες	Μονοθεραπεία
			1	Μη διαθέσιμο	Συνδυασμός με αντίσωμα κατά του OX40
			1	Μη διαθέσιμο	Συνδυασμός με αντίσωμα κατά του 4-1-BB
Durvalumab	IgG1	PD-L1	3	1,500 mg κάθε 4 εβδομάδες	Μονοθεραπεία
			3	1,500 mg κάθε 4 εβδομάδες	Συνδυασμός με αντίσωμα κατά του CTLA-4
			1	Μη διαθέσιμο	Συνδυασμός με αντίσωμα κατά του CTLA-4 και χημειοθεραπεία
Ipilimumab	IgG1	PD-L1	3	Μη διαθέσιμο	Συνδυασμός με αντίσωμα κατά της PD-1
			1	3mg/kg κάθε 3 εβδομάδες	Συνδυασμός με αντίσωμα κατά του B7-H3

Nivolumab	IgG4	CTLA-4	3	3mg/kg κάθε εβδομάδες	2	Μονοθεραπεία
			3	Μη διαθέσιμο		Συνδυασμός με αντίσωμα κατά του CTLA-4
Pembrolizumab	IgG4	PD-1	3	200mg κάθε εβδομάδες	3	Μονοθεραπεία
			3	200mg κάθε εβδομάδες	3	Συνδυασμός με χημειοθεραπεία
			1	2mg/kg κάθε εβδομάδες	3	Συνδυασμός με αντίσωμα κατά του B7-H3
			2	2mg/kg κάθε εβδομάδες	3	Συνδυασμός με αντίσωμα κατά του EGFR
Tremelimumab	IgG2	CTLA-4	2	Μη διαθέσιμο		Μονοθεραπεία
			3	75mg κάθε εβδομάδες	4	Συνδυασμός με αντίσωμα κατά του PD-L1
			1	Μη διαθέσιμο		Συνδυασμός με αντίσωμα κατά του PD-L1 και χημειοθεραπεία

Πίνακας 3: Η χορήγηση των αναστολέων σημείων ελέγχου σε επίμονο ή μεταστατικό ΑΚΚΤ (Τροποποιημένο από: Athanassios Argiris, Kevin J. Harrington, Makoto Tahara, Jeltje Schulten, Pauline Chomette, Ana Ferreira Castro and Lisa Licitra., 2017. Evidence-Based Treatment Options in Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Frontiers in Oncology*)

6.3.3 Εμβόλια δενδριτικών κυττάρων (DC vaccines)

Τα εμβόλια δενδριτικών κυττάρων παρουσιάζουν ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον λόγω της ικανότητάς τους να επάγουν έντονη ανοσολογική αντίδραση. Κατασκευάζονται μέσω της απομόνωσης δενδριτικών κυττάρων και της φόρτισής τους με αντιγόνα του όγκου *ex vivo*, ενώ στη συνέχεια τα δενδριτικά κύτταρα επανεισάγονται στον ασθενή ως κυτταρικό εμβόλιο συνήθως στον όγκο ή στους λεμφαδένες.[32,83]

Σε μία προκλινική μελέτη, παρασκευάστηκε εμβόλιο δενδριτικών κυττάρων με τη χρήση δερματικού κρημνού με ευαισθητοποιημένα δενδριτικά κύτταρα, σε μοντέλο όγκου σε αρουραίους. Στην ομάδα στην οποία χορηγήθηκε το εμβόλιο παρατηρήθηκε μείωση στο μέγεθος του όγκου και ενεργή ανοσολογική απάντηση χαρακτηριζόμενη από αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης IL-2 και ιντερφερόνης IFN- γ . Σε μελέτη φάσης I σε ασθενείς με ΑΚΚΤ σταδίου I χωρίς ενεργό νόσο χρησιμοποιήθηκε εμβόλιο δενδριτικών κυττάρων φορτισμένο με δύο p53 πεππίδια (T-cell-defined p53 peptides) μόνα τους ή σε συνδυασμό με ένα wild-type p53 βοηθητικό πεππίδιο ή με ένα μη ειδικό βοηθητικό πεππίδιο από ανατοξίνη τετάνου. Σε αυτήν τη μελέτη, η ελεύθερη νόσου επιβίωση ήταν 80%, ενώ οι συχνότητες των p53-ειδικών T-λεμφοκυττάρων αυξήθηκαν στο 70% περίπου των ασθενών, με ανεκτή τοξικότητα. Τέλος, σε άλλη μελέτη, αυτόλογα δενδριτικά κύτταρα φορτίστηκαν με αποπτωτικά κύτταρα του όγκου και εγχύθηκαν εντός των λεμφαδένων σε ασθενείς με προχωρημένο ΑΚΚΤ. Η ανοσολογική απόκριση των ασθενών χαρακτηρίστηκε ως ικανοποιητική.[32, 83]

6.3.4 Παθητική μεταφορά T-λεμφοκυττάρων (adaptive T-cell therapy)

Η παθητική μεταφορά T-λεμφοκυττάρων αποτελεί θεραπευτική τεχνική κατά την οποία T-λεμφοκύτταρα απομονώνονται από τα μονοπύρρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος ή από T-λεμφοκύτταρα του όγκου, πολλαπλασιάζονται *in vitro* και επανεγχύονται στον ασθενή με στόχο την ενίσχυση της ανοσιακής απόκρισης κατά του όγκου. Η γενετική τροποποίηση (genetic engineering) των T-λεμφοκυττάρων πριν την επανεισαγωγή στον ασθενή δυναμικά αυξάνει τη λειτουργικότητά τους μέσω διάφορων αυτόνομων μηχανισμών.[32]

Η αποτελεσματικότητα της παθητικής μεταφοράς των T-λεμφοκυττάρων ενισχύεται από την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία. Σε μία αναδρομική μελέτη, η παθητική μεταφορά T-λεμφοκυττάρων προστέθηκε ως πειραματική θεραπεία σε ασθενείς με εγχειρήσιμο ΑΚΚΤ, οι οποίοι ελάμβαναν χημειοθεραπεία ως κύρια θεραπεία. Η μέση συνολική επιβίωση και η πενταετής επιβίωση βελτιώθηκαν στους ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε η παθητική μεταφορά T-λεμφοκυττάρων.[77]

Τέλος, η θεραπεία αυτή μπορεί να εφαρμοστεί και σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή μεταστατικό καρκίνο του ρινοφάρυγγα. Σε μελέτη φάσης II, η παθητική μεταφορά EBV-ειδικών κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία έδειξε υποσχόμενα αποτελέσματα, με 62,9% ποσοστό συνολικής επιβίωσης στη διετία.[78]

6.3.5 Συνδυασμός ανοσοθεραπειών

Ο συνδυασμός των ανοσοθεραπειών αποτελεί πρόκληση και έχει ως στόχο την ενίσχυση της ανοσολογικής απάντησης κατά του όγκου, στοχεύοντας σε διάφορες παραμέτρους της.[72] Στο κακόηθες μελάνωμα, ο συνδυασμός του αντισώματος κατά της πρωτεΐνης PD-1 (nivolumab) και του αντισώματος κατά της πρωτεΐνης CTL4 (ipilimumab) έχει εγκριθεί για μελέτη φάσης III. Σε άλλη μελέτη φάσης III (KESTREL) αξιολογείται η ταυτόχρονη χορήγηση tremelimumab και durvalumab σε σύγκριση με το durvalumab ως μονοθεραπεία και το standard of care ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή και μεταστατικό ΑΚΚΤ. Στόχος αυτού του συνδυασμού δύο αναστολέων σημείων ελέγχου είναι η επαγωγή έντονης και με διάρκεια ανοσολογικής απάντησης κατά του καρκίνου, η οποία παρατηρείται μέχρι στιγμής στη μειονότητα των ασθενών που λαμβάνουν μονοθεραπεία.

Μελέτη φάσης I στην οποία αξιολογήθηκε το durvalumab και το tremelimumab σε προχωρημένους συμπαγείς όγκους έδειξε ποσοστό ανταπόκρισης 27% σε PD-L1 αρνητικούς ασθενείς και ποσοστό ελέγχου της νόσου 48%, 16 ή περισσότερες εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Η μονοθεραπεία με αντισώματα κατά της PD-1 ή του PD-L1 έχει ποσοστό ανταπόκρισης 5-10% περίπου σε PD-L1 αρνητικούς ασθενείς. Συνεπώς, η προσθήκη θεραπείας με αντισώματα κατά της πρωτεΐνης CTLA-4 σε χαμηλές δόσεις μπορεί να είναι επωφελής για τους ασθενείς αυτούς.[72]

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Ο καρκίνος του στόματος (ΚΣ) φαίνεται να αποτελεί ανοσοκατασταλτική νόσο. Το ανοσοποιητικό σύστημα διαδραματίζει κομβικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου του στόματος, τόσο του HPV θετικού, όσο και του HPV αρνητικού.
- Ο κυρίαρχος μηχανισμός της ανοσοδιαφυγής στον καρκίνο του στόματος είναι η παρεμπόδιση της παρουσίασης των καρκινικών αντιγόνων, η οποία μπορεί να επιτευχθεί με τη μείωση ή απουσία της έκφρασης μορίων τάξης I του συμπλέγματος μείζονος ιστοσυμβατότητας, τη διάσπαση των σχετιζόμενων με την επεξεργασία του αντιγόνου πρωτεϊνών ή λόγω καταστολής της λειτουργίας και της ωρίμανσης των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων.
- Στη φαρέτρα της θεραπευτικής αντιμετώπισης του ΚΣ, εκτός από τη συμβατική θεραπεία (χειρουργική εξαίρεση, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία), έχει προστεθεί και η ανοσοθεραπεία, η οποία επιδεικνύει μέχρι στιγμής υποσχόμενα αποτελέσματα είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με τη συμβατική θεραπεία. Οι κύριες κατηγορίες της ανοσοθεραπείας είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα, οι αναστολείς σημείων ελέγχου, τα εμβόλια και η παθητική μεταφορά T-λεμφοκυττάρων. Ωστόσο, χρειάζεται ακόμα μεγάλος αριθμός μελετών, ώστε να τεκμηριωθεί επαρκώς η αποτελεσματικότητά τους στη συνολική επιβίωση και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Λέξεις-κλειδιά

Καρκίνος του στόματος, καρκίνος κεφαλής και τραχήλου, ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, ανοσολογία, ανοσοθεραπεία

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του στόματος (ΚΣ) είναι ο έκτος συχνότερος καρκίνος παγκοσμίως. Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα αποτελεί τον συχνότερο καρκίνο του στόματος, σε ποσοστό που αγγίζει το 90%. Είναι ευρέως αποδεκτός ο σημαντικός ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος στην ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου και ο ΚΣ έχει μελετηθεί και ως προς το σκέλος του ανοσολογικού ελλείμματος. Η καθημερινή πρόοδος της ανοσολογίας οδηγεί σε σημαντικές ανακαλύψεις, με την ανοσοθεραπεία να αποτελεί ένα πολλά υποσχόμενο είδος θεραπείας. Στο σύνολο της εργασίας γίνεται αναφορά στα χαρακτηριστικά του ανοσοποιητικού συστήματος, της ανοσολογικής απάντησης, στα είδη ανοσίας και περιγράφονται οι τρόποι αλληλεπίδρασης του όγκου με το ανοσοποιητικό σύστημα.

Σκοπός

Σκοπός της εργασίας αυτής είναι η παρουσίαση των βασικών αρχών της ανοσολογίας του καρκίνου με έμφαση στην ανοσολογία και ανοσοθεραπεία του καρκίνου του στόματος. Αναλύονται οι έννοιες της φυσικής και ειδικής ανοσίας, περιγράφονται οι αλληλεπιδράσεις των καρκινικών κυττάρων με το ανοσοποιητικό σύστημα και γίνεται αναφορά σε μελέτες που αφορούν τη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του στόματος.

Υλικό-μέθοδος

Πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση στις βάσεις δεδομένων PubMed, Google Scholar και Science Direct.

Αποτελέσματα

Ο κυρίαρχος μηχανισμός της ανοσοδιαφυγής στον καρκίνο του στόματος είναι η παρεμπόδιση της παρουσίασης των καρκινικών αντιγόνων, η οποία μπορεί να επιτευχθεί με μείωση ή απουσία έκφρασης μορίων τάξης I συμπλέγματος

μείζονος ιστοσυμβατότητας, διάσπαση των σχετιζόμενων με την επεξεργασία του αντιγόνου πρωτεϊνών ή καταστολή της λειτουργίας και ωρίμανσης των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Η ανοσοθεραπεία στον καρκίνο του στόματος έχει δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα. Περιλαμβάνει μονοκλωνικά αντισώματα, αναστολείς σημείων ελέγχου, εμβόλια κατά του καρκίνου, παθητική μεταφορά T-λεμφοκυττάρων και συνδυασμό των παραπάνω.

Συμπεράσματα

Το ανοσοποιητικό σύστημα διαδραματίζει κομβικό ρόλο στην ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου του στόματος. Ο κυρίαρχος μηχανισμός της ανοσοδιαφυγής στον καρκίνο του στόματος είναι η παρεμπόδιση της παρουσίασης των καρκινικών αντιγόνων. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του στόματος συνίσταται στη συμβατική θεραπεία (χειρουργική εξαίρεση, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία) και στην ανοσοθεραπεία, είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με τη συμβατική θεραπεία. Τα χαμηλά ποσοστά επιβίωσης και η τοξικότητα από τη συμβατική θεραπεία του καρκίνου του στόματος τονίζουν την ανάγκη ανάπτυξης νέων θεραπειών στηριζόμενων στην ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος.

SUMMARY

Key words

Oral cancer, head and neck cancer, squamous cell carcinoma, immune system, immunotherapy

Introduction

Oral cancer is a life-threatening disease. It is the sixth most common malignancy worldwide. The most common oral cancer (90%) is squamous cell carcinoma. It has been widely accepted that the immune system plays a crucial role in cancer development and oral cancer has been intensively studied as an immunosuppressive disease. The daily advance of immunology leads to significant discoveries, with immunotherapy being a promising kind of treatment. Reference is made to the characteristics of the immune system, the immune response, the immune systems and the ways of interaction between the tumor and the immune system.

Purpose

The purpose of this paper is the presentation of immunology and immunotherapy in oral cancer. Physical and specific immunity are analyzed, the interaction of cancer cells with the immune system is described. In addition reference is made to studies concerning the treatment of oral cancer.

Methods

A literature review has been prepared. (Data bases of PubMed, Google Scholar and Science Direct)

Results

The dominant mechanism of immune-escape in oral cancer is inhibition of tumor antigen presentation. Disruption of antigen presentation can occur by down-regulation or loss of tumor Human Leukocyte Antigen (HLA) class I molecules expression, disruption of proteins involved in antigen processing, such as TAP1, LMP2, LMP7 and suppression of antigen-presenting cell function and maturation.

The immune system plays a key role in the development and progression of oral cancer. The predominant mechanism of immune-escape to oral cancer is to prevent the presentation of cancerous antigens. The treatment of oral

cancer consists of conventional therapy (surgical exclusion, radiotherapy, chemotherapy) and in immunotherapy, either as a single therapy or in combination with conventional therapy.

Low survival rates in combination with significant toxicities caused by current treatment strategies used in oral cancer underlines the urgent need for enhanced treatment options. Immunotherapy of oral cancer includes monoclonal antibodies, immune check point inhibitors, vaccines against cancer and adoptive T-cell therapy and has shown promising results.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Καγιάβης Ι.Γ. –Challacombe S.J, Γενική και κλινική ανοσολογία για τις παθήσεις του στόματος, University studio press,1998: σελ.24
2. Γερμενής Α.Ε. Ιατρική Ανοσολογία, Εκδόσεις Παπαζήση,2000:σελ.1
3. Βούλγαρη Π., Σημειώσεις Ανοσολογίας, Τομέας Παθολογίας Ιατρική σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, 2003:σελ.4
4. Ανοσολογία και Ανοσοθεραπεία Καρκίνου-Βιολογία Καρκίνου, Ινστιτούτο μοριακής ιατρικής και μοριακής έρευνας, <http://gr/page27.php>
5. Καγιάβης Ι.Γ.–Challacombe S.J, Γενική και κλινική ανοσολογία για τις παθήσεις του στόματος, University studio press,1998: σελ.24, 25
6. Narendra B.L., Reddy K.E., Shantikumar S. and Ramakrishna, S. Immune system: a double-edged sword in cancer. *Inflammation Research* 2013;62:823-834.
7. Γερμενής Α.Ε., Ιατρική Ανοσολογία, Εκδόσεις Παπαζήση, 2000: σελ 2,3,4
8. Γερμενής Α.Ε., Ιατρική Ανοσολογία, Εκδόσεις Παπαζήση, 2000: σελ.4,5
9. Γερμενής Α.Ε., Ιατρική Ανοσολογία, Εκδόσεις Παπαζήση, 2000: σελ.6,7
10. Γερμενής Α.Ε., Ιατρική Ανοσολογία, Εκδόσεις Παπαζήση, 2000: σελ.8-11
11. Καγιάβης Ι.Γ.–Challacombe S.J, Γενική και κλινική ανοσολογία για τις παθήσεις του στόματος, University studio press,1998: σελ.52-54
12. Καγιάβης Ι.Γ.–Challacombe S.J, Γενική και κλινική ανοσολογία για τις παθήσεις του στόματος, University studio press,1998: σελ.31-45
13. Καγιάβης Ι.Γ.–Challacombe S.J, Γενική και κλινική ανοσολογία για τις παθήσεις του στόματος, University studio press,1998 :σελ.60
14. Ινστιτούτο μοριακής ιατρικής και βιοιατρικής έρευνας, ανοσολογία και ανοσοθεραπεία του καρκίνου: <http://gr.imibe.gr/page27.php>
15. Vesely, M.D., Kershaw, M.H., Schreiber, R.D. and Smyth, M.J., Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annual review of immunology* 2011;29:235-271.
16. Pardoll, D.M., The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer* 2012:12.
17. Woo, S.R., Corrales, L. and Gajewski, T.F., The STING pathway and the T cell-inflamed tumor microenvironment. *Trends in immunology* 2015;36:250-256.
18. Spranger, S. and Gajewski, T., Rational combinations of immunotherapeutics that target discrete pathways. *Journal for immunotherapy of cancer* 2013;1:16.
19. Gajewski, T.F., August. The next hurdle in cancer immunotherapy: Overcoming the non-T-cell-inflamed tumor microenvironment. In *Seminars in oncology*, WB Saunders, 2015:663-671.
20. Sathiyasekar, A.C., Chandrasekar, P., Pakash, A., Kumar, K.G. and Jaishlal, M.S., Overview of immunology of oral squamous cell carcinoma. *Journal of pharmacy & bioallied sciences* 2016;8:8.
21. Καγιάβης Ι.Γ.– Challacombe S.J, Γενική και κλινική ανοσολογία για τις παθήσεις του στόματος, University studio press,1998: σελ.285
22. Τσώλη Θεοδώρα., Ανοσολογία :μαγικό κλειδί κατά του καρκίνου. Το βήμα science 2014; Print/Article/?aid=640135
23. Pai, S.I., Zandberg, D.P. and Strome, S.E., The role of antagonists of the PD-1: PD-L1/PD-L2 axis in head and neck cancer treatment. *Oral oncology* 2016;61:152-158.
24. Καγιάβης Ι.Γ. –Challacombe S.J, Γενική και κλινική ανοσολογία για τις παθήσεις του στόματος, University studio press,1998: σελ. 276-281
25. Walker, D.M., Oral mucosal immunology: an overview. *Annals-academy of Medicine Singapore* 2004;33:27-30.
26. Καγιάβης Ι.Γ.–Challacombe S.J, Γενική και κλινική ανοσολογία για τις παθήσεις του στόματος, University studio press,1998:133-144
27. Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E. and Forman, D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians* 2011;61:69-90.

28. Ferlay, J., Shin, H.R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C. and Parkin, D.M. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer* 2010;127:2893-2917
29. Αγγελόπουλος Α.Π., Παπανικολάου Σ., Αγγελοπούλου Ε. Σύγχρονη Στοματική και Γναθοπροσωπική Παθολογία, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 2013: σελ. 234-236
30. Αγγελόπουλος Α.Π., Παπανικολάου Σ., Αγγελοπούλου Ε. Σύγχρονη Στοματική και Γναθοπροσωπική Παθολογία, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 2013: σελ. 252-258
31. Καγιάβης Ι,Γ.–Challacombe S.J, Γενική και κλινική ανοσολογία για τις παθήσεις του στόματος, University studio press,1998: σελ.282
32. Economopoulou, P., Perisanidis, C., Giotakis, E.I. and Psyrris, A. The emerging role of immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): anti-tumor immunity and clinical applications. *Annals of translational medicine* 2016;4:9.
33. Chikamatsu K, Sakakura K, Whiteside TL, et al. Relationships between regulatory T cells and CD8+ effector populations in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*2007;29:120-127. 10.1002/hed.20490
34. Reichert, T.E., Strauss, L., Wagner, E.M., Gooding, W. and Whiteside, T.L. Signaling abnormalities, apoptosis, and reduced proliferation of circulating and tumor-infiltrating lymphocytes in patients with oral carcinoma. *Clinical cancer research* 2002;8:3137-3145.
35. Hoffmann, T.K., Dworacki, G., Tsukihira, T., Meidenbauer, N., Gooding, W., Johnson, J.T. and Whiteside, T.L.. Spontaneous apoptosis of circulating T lymphocytes in patients with head and neck cancer and its clinical importance. *Clinical Cancer Research* 2002;8:2553-2562.
36. Badoual, C., Hans, S., Rodriguez, J., Peyrard, S., Klein, C., Agueznay, N.E.H., Mosseri, V., Laccourreye, O., Bruneval, P., Fridman, W.H. and Brasnu, D.F. Prognostic value of tumor-infiltrating CD4+ T-cell subpopulations in head and neck cancers. *Clinical cancer research* 2006;12:465-472.
37. Sun, W., Li, W.J., Wu, C.Y., Zhong, H. and Wen, W.P. CD45RA-Foxp3 high but not CD45RA+ Foxp3 low suppressive T regulatory cells increased in the peripheral circulation of patients with head and neck squamous cell carcinoma and correlated with tumor progression. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2014; 33:35.
38. Schaefer, C., Kim, G.G., Albers, A., Hoermann, K., Myers, E.N. and Whiteside, T.L. Characteristics of CD4+ CD25+ regulatory T cells in the peripheral circulation of patients with head and neck cancer. *British journal of cancer* 2005;92:913.
39. Schoenfeld, J.D. Immunity in head and neck cancer. *Cancer immunology research* 2015;3:12-17.
40. Lyford-Pike, S., Peng, S., Young, G.D., Taube, J.M., Westra, W.H., Akpeng, B., Bruno, T.C., Richmon, J.D., Wang, H., Bishop, J.A. and Chen, L. Evidence for a role of the PD-1: PD-L1 pathway in immune resistance of HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer research* 2013
41. Badoual, C., Hans, S., Merillon, N., Van Ryswick, C., Ravel, P., Benhamouda, N., Levionnois, E., Nizard, M., Si-Mohamed, A., Besnier, N. and Gey, A. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV associated head and neck cancer. *Cancer research* 2012; canres-2606.
42. Vasilakopoulou, M., Velcheti, V., Rampias, T., Sasaki, C., Rimm, D., Fountzilias, G. and Psyrris, A., Effect of PDL-1 expression on prognosis in head and neck squamous cell carcinoma 2013;
43. Näsman, A., Romanitan, M., Nordfors, C., Grün, N., Johansson, H., Hammarstedt, L., Marklund, L., Munck-Wikland, E., Dalianis, T. and Ramqvist, T. Tumor infiltrating CD8+ and Foxp3+ lymphocytes correlate to clinical outcome and human papillomavirus (HPV) status in tonsillar cancer. *PLoS one* 2012;7:p.e38711.

44. Lukesova, E., Boucek, J., Rotnaglova, E., Salakova, M., Koslabova, E., Grega, M., Eckschlager, T., Rihova, B., Prochazka, B., Klozar, J. and Tachezy, R. High level of Tregs is a positive prognostic marker in patients with HPV-positive oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *BioMed research international* 2014
45. Drake, C.G., Jaffee, E. and Pardoll, D.M. Mechanisms of immune evasion by tumors. *Advances in immunology* 2006;90:51-81.
46. Ferris, R.L. Immunology and immunotherapy of head and neck cancer. *Journal of clinical oncology* 2015;33:3293.
47. Allen, C., Duffy, S., Teknos, T., Islam, M., Chen, Z., Albert, P.S., Wolf, G. and Van Waes, C. Nuclear factor- κ B-related serum factors as longitudinal biomarkers of response and survival in advanced oropharyngeal carcinoma. *Clinical Cancer Research* 2007;13:3182-3190.
48. Gildener-Leapman, N., Ferris, R.L. and Bauman, J.E., Promising systemic immunotherapies in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral oncology* 2013;49:1089-1096.
49. Sato, T., Terai, M., Tamura, Y., Alexeev, V., Mastrangelo, M.J. and Selvan, S.R., Interleukin 10 in the tumor microenvironment: a target for anticancer immunotherapy. *Immunologic research* 2011;51:170-182.
50. Melero, I., Rouzaut, A., Motz, G.T. and Coukos, G., T-cell and NK-cell infiltration into solid tumors: a key limiting factor for efficacious cancer immunotherapy. *Cancer discovery* 2014;4:522-526.
51. Nagaraj, S., Schrum, A.G., Cho, H.I., Celis, E. and Gabrilovich, D.I., Mechanism of T cell tolerance induced by myeloid-derived suppressor cells. *The Journal of Immunology* 2010; p.ji_0902661.
52. De Palma, M. and Lewis, C.E., Macrophage regulation of tumor responses to anticancer therapies. *Cancer cell* 2013; 23:277-286.
53. Balampas, P., Rödel, F., Liberz, R., Oppermann, J., Wagenblast, J., Ghanaati, S., Harter, P.N., Mittelbronn, M., Weiss, C., Rödel, C. and Fokas, E., Head and neck cancer relapse after chemoradiotherapy correlates with CD163+ macrophages in primary tumour and CD11b+ myeloid cells in recurrences. *British journal of cancer* 2014;111:1509.
54. Fujii, N., Shomori, K., Shiomi, T., Nakabayashi, M., Takeda, C., Ryoke, K. and Ito, H., Cancer-associated fibroblasts and CD163-positive macrophages in oral squamous cell carcinoma: their clinicopathological and prognostic significance. *Journal of oral pathology & medicine* 2012;41:444-451.
55. Kerkar, S.P. and Restifo, N.P., Cellular constituents of immune escape within the tumor microenvironment. *Cancer research* 2012.
56. Tsushima, F., Tanaka, K., Otsuki, N., Youngnak, P., Iwai, H., Omura, K. and Azuma, M., Predominant expression of B7-H1 and its immunoregulatory roles in oral squamous cell carcinoma. *Oral oncology* 2006;42:268-274.
57. Cho, Y.A., Yoon, H.J., Lee, J.I., Hong, S.P. and Hong, S.D., Relationship between the expressions of PD-L1 and tumor-infiltrating lymphocytes in oral squamous cell carcinoma. *Oral oncology* 2011;47:1148-1153.
58. Weber, M., Wehrhan, F., Baran, C., Agaimy, A., Büttner-Herold, M., Preidl, R., Neukam, F.W. and Ries, J., PD-L1 expression in tumor tissue and peripheral blood of patients with oral squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2017;8:112584.
59. Maruse, Y., Kawano, S., Jinno, T., Matsubara, R., Goto, Y., Kaneko, N., Sakamoto, T., Hashiguchi, Y., Moriyama, M., Toyoshima, T. and Kitamura, R., Significant association of increased PD-L1 and PD-1 expression with nodal metastasis and a poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2018;47:836-845.
60. Furness, S., Glenny, A.M., Worthington, H.V., Pavitt, S., Oliver, R., Clarkson, J.E., Macluskey, M., Chan, K.K. and Conway, D.I., Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database of*

Systematic Reviews 2010;13:CD006386.

61. Chi, A.C., Day, T.A. and Neville, B.W., Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma—an update. *CA: a cancer journal for clinicians* 2015;65:401-421.
62. Wang, C., Liu, X.Q., Hou, J.S., Wang, J.N. and Huang, H.Z., Molecular mechanisms of chemoresistance in oral cancer. *Chin J Dent Res* 2016;19:25-33.
63. Rampias, T., Sasaki, C., Weinberger, P. and Psyrris, A., E6 and E7 Gene Silencing and Transformed Phenotype of Human Papillomavirus 16–Positive Oropharyngeal Cancer Cells. *Journal of the National Cancer Institute* 2009;101:412-423.
64. Skeate, J.G., Woodham, A.W., Einstein, M.H., Da Silva, D.M. and Kast, W.M., Current therapeutic vaccination and immunotherapy strategies for HPV-related diseases. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2016;12:1418-1429.
65. Schiller, J.T., Castellsagué, X., Villa, L.L. and Hildesheim, A., An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results. *Vaccine* 2008;26:K53-K61.
66. Herrero, R., Quint, W., Hildesheim, A., Gonzalez, P., Struijk, L., Katki, H.A., Porras, C., Schiffman, M., Rodriguez, A.C., Solomon, D. and Jimenez, S., Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS one* 2013;8:68329.
67. Voskens, C.J., Sewell, D., Hertzano, R., DeSanto, J., Rollins, S., Lee, M., Taylor, R., Wolf, J., Suntharalingam, M., Gastman, B. and Papadimitriou, J.C., induction of mage-A3 and HPV-16 immunity by Trojan vaccines in patients with head and neck carcinoma. *Head & neck* 2012;34:1734-1746.
68. Sewell, D.A., Pan, Z.K. and Paterson, Y., Listeria-based HPV-16 E7 vaccines limit autochthonous tumor growth in a transgenic mouse model for HPV-16 transformed tumors. *Vaccine* 2008;26:5315-5320.
69. June, C.H., Adoptive T cell therapy for cancer in the clinic. *The Journal of clinical investigation* 2007; 117:1466-1476.
70. Trivedi, S., Srivastava, R.M., Concha-Benavente, F., Ferrone, S., Garcia-Bates, T.M., Li, J. and Ferris, R.L., Anti-EGFR targeted monoclonal antibody isotype influences anti-tumor cellular immunity in head and neck cancer patients. *Clinical Cancer Research* 2016;pp.clincanres-2971.
71. Mehra, R., Cohen, R.B. and Burtness, B.A., The role of cetuximab for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clinical advances in hematology & oncology: H&O*, 2008;6:742.
72. Argiris, A., Harrington, K.J., Tahara, M., Schulten, J., Chomette, P., Ferreira Castro, A. and Licitra, L., Evidence-based treatment options in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Frontiers in oncology* 2017;7:72.
73. Chan, K.K., Glenny, A.M., Weldon, J.C., Furness, S., Worthington, H.V. and Wakeford, H., Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: targeted therapy and immunotherapy 2015;
74. Vermorken, J.B., Stöhlmacher-Williams, J., Davidenko, I., Licitra, L., Winkvist, E., Villanueva, C., Foa, P., Rottey, S., Skladowski, K., Tahara, M. and Pai, V.R., Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *The lancet oncology* 2013;14:697-710.
75. Saloura, V., Cohen, E.E., Licitra, L., Billan, S., Dinis, J., Lisby, S. and Gauler, T.C., An open-label single-arm, phase II trial of zalutumumab, a human monoclonal anti-EGFR antibody, in patients with platinum-refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2014;73:1227-1239.

76. Basavaraj, C., Sierra, P., Shivu, J., Melarkode, R., Monte, E. and Nair, P., Nimotuzumab with chemoradiation confers a survival advantage in treatment-naive head and neck tumors over expressing EGFR. *Cancer biology & therapy* 2010;10:673-681.
77. Jiang, P., Zhang, Y., Archibald, S.J. and Wang, H., Adoptive cell transfer after chemotherapy enhances survival in patients with resectable HNSCC. *International immunopharmacology* 2015;28:208-214.
78. Chia, W.K., Teo, M., Wang, W.W., Lee, B., Ang, S.F., Tai, W.M., Chee, C.L., Ng, J., Kan, R., Lim, W.T. and Tan, S.H., Adoptive T-cell transfer and chemotherapy in the first-line treatment of metastatic and/or locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *MolecularTherapy*2014;22:132-139.
79. <http://atm.amegroups.com/article/viewFile/10325/html/61856>
80. Μ. Σιδέρη, Ν.Νικητάκης , Μοριακή βάση ακανθοκυτταρικού καρκινώματος κεφαλής τραχήλου Διαγνωστικές, προγνωστικές και θεραπευτικές εφαρμογές. ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2012, 29(6): 655-669
81. Fury M, Ou SH, Balmanoukian A, et al. Clinical activity and safety of MEDI4736, an Anti-PD-L1 Antibody, In Head and Neck Cancer. ESMO Meeting 2014. Poster # 988PD. Abstract ID 5656.
82. Schuler PJ, Harasymczuk M, Visus C, et al. Phase I dendritic cell p53 peptide vaccine for head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20:2433-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
83. Schuler PJ, Harasymczuk M, Visus C, et al. Phase I dendritic cell p53 peptide vaccine for head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20:2433-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
84. Κωνσταντίνα Φραγκιά-Τσίβου <https://www.onmed.gr/ygeia/story/338146/o-rolos-ton-viodeikton-kai-tis-pathologias-tou-ogkou-stin-anoso---ogkologia> , 2015