

MIRACLE Academy

قال تعالى (يَزِفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ)

تفريغ المناة
زميلتكم يقين خليل

- اللهم لا سهل الا ما جعلته
سهل وانك تجعل العزن
اذا شئت سهل ...
- بسم الله



لجان الدفعات

Tumor Immunology

← جهاز المناعة يكتشف Tumor detection في الجسم غريب
Tumor يكتسب من هذه Mechanism الكافية في To overcome immune system

Objectives:

- Introduction to tumors types and aetiology
- Tumors associated antigens and markers
- Evidence for immune reactivity to tumors
- Discuss immune protection against tumors and immune surveillance system
- Discuss immune mediated tumor growth
- Provide an overview of experimental cancer therapies

Introduction

السرطان هو عبارة عن خلايا تنقسم انقسامات سريعة وغير منتظمة وما ينجم السيطرة عليها من الجسم

بصير Clonal expansion لخلية واحدة بطريقة غير طبيعية والخلايا التي تنشأ يكون عليها Antigen مختلف عن الموجود بالخلية الطبيعية لهذا يتعرف جهاز المناعة عليها ويجادل يقضي عليها لكي الخلاياها تكون مقاومة للموت Immortal

- Pathological cell masses derived by abnormal and uncontrollable clonal expansion of single cell
 - Cells that continue to replicate, fail to differentiate into specialized cells, and become immortal. differentiation فالتجمل يكون سريع فالتجمل
 - Cells become antigenically different from normal cells. مثل ما يمكنها عليها Antigen وتنتجها.
 - They are recognized and destroyed by immune system
 - Tumors can be: - انواع السرطان
1. **Malignant**: A tumor that grows indefinitely and spreads (metastasis)--also called cancer: kills host. هاد النوع يكون ينمو بشكل مستمر ويتشرب ويكون خطير وقاتل [غالبا ما يتم علاجه]
 2. **Benign**: A tumor that is not capable of metastasis: does not kill host. هاد النوع ما يتشرب وبنعله resection وينشئ منه الرضخ.

Types of Cancer

- The names of different cancer types depend on from where they arise.

- **Carcinoma:** arising from epithelial tissue, such as glands, breast, skin, and linings of the urogenital, digestive, and respiratory systems (89.3% of all cancers) → معظم انواع السرطان
يعني من اي مكان فيه epithelial tissue
- **Sarcoma:** solid tumors of muscles, bone, and cartilage that arise from the embryological mesoderm (1.9% of all cancers) → اقل نسبة من انواع السرطان
- **Leukemia:** disease of bone marrow causing excessive production of leukocytes (3.4% of all cancers) → تتميز انوعه في انتاج بكميات كبيرة من كريات الدم البيضاء
- **Lymphoma, Myeloma:** diseases of the lymph nodes and spleen that cause excessive production of lymphocytes (5.4% of cancers)

Etiology of Tumor

- أسباب السرطان

بالدرجة الأولى

Inherited :

- Expression of **inherited oncogene** →
- e.g. **viral gene** incorporated into host gene →

وجود جينات بالهائلة و history
بإصابة أحد أفراد العائلة .

حين يدخل الفيروس على الخلية يدفع الخلية
أن تنتج الحمض الأصبغ لتهاد الفيروس

Viral:

- **Human papilloma, herpes type 2, HBV, EBV (DNA)**
- **Human T-cell leukemia virus (RNA)**

بيجوا مع طريق استنساخ الإبر
الملوثة والعلاقات غير الشرعية

Chemical:

- **Poly cyclic hydrocarbons** cause **sarcomas**
- **Aromatic amines** cause **mammary carcinoma**
- **Alkyl nitroso amines** cause **hepatoma**

سرطان الثدي

سرطان الكبد

• كحان الأشياء والأكل

المحروق أو المحمص
زيادة عن اللزوم يدخل الجسم
وتحول لمواد مسرطنة

• والناسه يلب بيشتغلوا

بالمناجم والغصم تكون احتمالية

اصابهم اغلب خاصة في الرئتين

Radiological: Ultraviolet & ionizing irradiation

Spontaneous: failure in the cellular growth control

بدون سبب قد

التعرض المستمر
والإشعاع الشمسي

Tumor Associated Antigens

- هذا جدول الخلايا السرطانية مثل ما كتبنا
يكون عليها Antigen فتتلف عن الخلايا
الطبيعية فتشوه طبيعة لها Antigen ؟

ممكن يكون الفيروس هو الذي صنعها

- **Viral Antigen:** Viral proteins and glycoproteins

New antigens produced by virally infected host cells under control of viral nucleic acid
الخلية المصابة بالفيروس الغرسة يصنعها Antigen معينة

- **Tumor specific antigens:** Tumor cells develop new antigen specific to their carcinogen
ممكن يكون Antigen خاص من نوع معين من Tumor وهذا يساعد بال diagnosis

- **Tumor specific transplantation antigens:** Tumor cells express new MHC antigens due to alteration of normally present MHC antigens

- **Oncofetal antigens:** Tumor يصنع New MHC Antigen وبالتالي يتحكم بخلية
ممكن Tumor presenting

1. **Carcino-embryonic antigens (CEA)** → يكون الجنين حامل لجين

Normally expressed during fetal life on fetal gut سرطان ويظهر تأثيره

Reappearance in adult life: به يكرر بالتمر

GIT, pancreas, biliary system and cancer breast

2. **Alpha fetoprotein:** → مكان يكون موجود عند الجنين
ويظهر بال Adult

Normally expressed in fetal life

Reappearance in adult life; hepatoma

Evidence for Immune Reactivity to Tumors

الأدلة التي تبين ان جهاز المناعة يتفاعل مع هذه الورم :-

- Tumors that have **severe lympho-reticular infiltration** have a **better prognosis** than those that do not.
- Certain tumors **regress spontaneously**
- There is an **increased incidence** of **primary and secondary malignancies** (particularly lympho-reticular tumors) in **immunodeficient patients**
- Antibodies and immune T lymphocytes have been detected in patients with tumors.
- The **young and the very old** have an **increased occurrence of tumors**.
- Finally, animals can be specifically immunized against various types of tumors

هون معناها ان الورم يلي بنلاقي فيه عدد كبير من الخلايا المناعية هاد بيدل انو المناعة بتتخرف على الورم وتبحاول تقضي عليه وبالتالي معدل نجاح هذون الأشخاص الجير

نسبة حدوث سرطان (تدبر الليمفاوية) يتكون الجرم عند الأشخاص يلي مناعهم ضعيفه

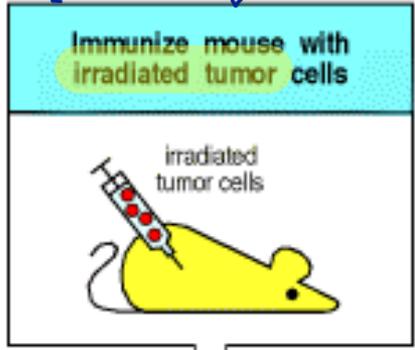
تم اكتشاف اجسام مضادة وخلايا T عند مرضى السرطان وهذا دليل على استجابة الجهاز المناعي وقاوتة للقضاء عليها

لانها الجها المناعي الهم ضعيف

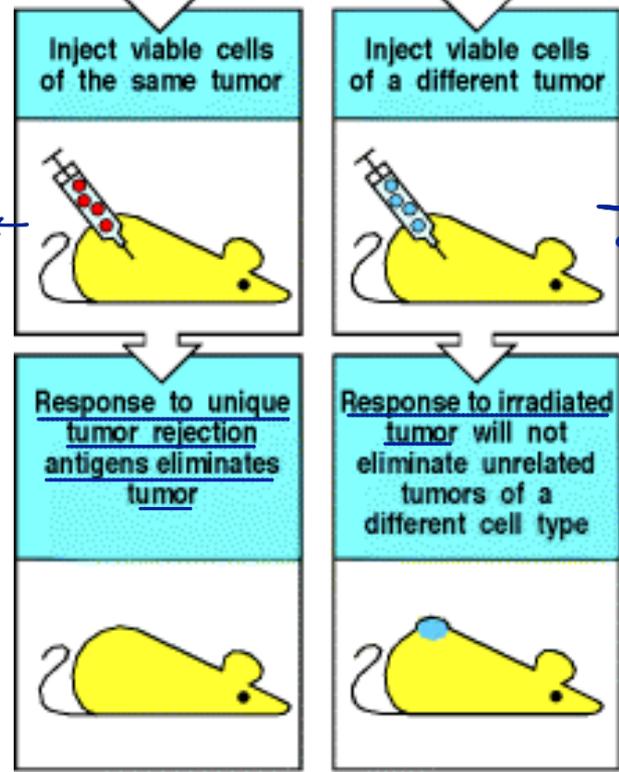
التجارب على الحيوانات اثبتت انه يمكن تدريب الجهاز المناعي لمحاربة خلايا سرطانية معينة (الصورة يلي هو بتوضيح)

بعض الورم
تقترب
لها

- هون مخصنا فأرنا بجلاديا سرطانية ميتة واحد جهازه المناعي قوي عملنا تفعيل



Animal models showed that pre-treatment of mice with killed tumour material could protect against a subsequent challenge.



ها. جهازه المناعي قوي

قاوم Tumor

هاد الخار ما قدر يقاوم لأنه جهازه المناعي ضعيف

ها، عنده Tumor

T cell ablation or T-cell deficient mice removed this protection.

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

عملية نقل T cells من الجلاديا السرطانية من فا، مقاوم لغا، ضعيف، لا يتحلى الغا، الضعيف كمان مقاوم.

Immune Surveillance System

قدرة الجسم انويصل يتابع و يقضي على
New arising neoplastic cells

- During neoplastic transformation, **new antigen develop**
- The **host recognize them** as nonself antigens
- **Cell mediated immune reactions attack** these nonself tumor cells
- **Immune response act as surveillance system** to **detect** and **eliminate** newly arising neoplastic cells

مثل ما حكينا ان الخلايا السرطانية
خلال انقسامها يتكون Antigen جديد
يتعرف عليهم الجسم

- ميسه الخديا ياي بتشغل بال surveillance ؟

This system include :

1) Natural killer (NK) cells

They kill directly tumor cells, helped by interferon, IL-2

تقتل مباشرة على الورم

2) Cytotoxic T-cells

They also kill directly tumor cells

3) Cell mediated T-cells (effector T-cells)

They produce and release a variety of lymphokines :

شوي يتلوا

a-Macrophage activation factor that activate macrophage

b-Gamma interferon and interleukin-2 that activate NK

c-Tumor necrosis factor alpha (cachectine)

4) B-cells: → Antibodies إنتاج اذاع مختلفه من

- Tumor associated antigens stimulate production of specific antibodies by host B-cells
- These specific antibodies bind together on tumor cell surface leading to destruction of tumor through:

1. Antibody mediated-cytotoxicity: Cytotoxic T-cells kill IgG-coated tumor cells. ← ترتبط بالخلايا السرطانية بـ IgG وتقتل عليها

2. Activation of macrophages: Sensitized T-cells release macrophage activating factor which activate macrophages

3. Activation of classical pathway of complement leading to lysis of tumor cells

كما يرتبط Antibody بال Antigen ويربط مع Complement و يتحيز cell lysis

Tumor Escape

To escape immune system.

يكي بصير اناو cancer بصير تيجال على الجسم

Mechanisms by which tumor escape immune defenses:

- 1) Reduced levels or absence of MHC I molecule on tumor so that they can not be recognized by CTLs
بصير يخال او ما يكون عفاه MHC يكي يكون مرهم بخلية presentation
بعضها بيطل رصيح Antigen على السطح بالتالي الخلايا ما بتشوفه
و Cytotoxic T.cell Activation
- 2) Some tumors stop expressing the antigens

These tumors are called "antigen loss variants"

- 3) Production of immunosuppressive factors by tumor e.g. transforming growth factor (TGF- β)
بالتالي بيطل جهاز المناعة
- 4) Tumor antigens may induce specific immunologic tolerance
هون جهاز المناعة بيتعود على Antigen وبيطل يتحاوره
- 5) Tumor cells have an inherent defect in antigen processing and presentation
- 6) Blocking of receptors on T-cells by specific antigen antibodies complex (after shedding of tumor Ag) prevents them from recognizing and attacking tumor cells
يعني Tumor بيطلع receptors تبعه T.cell عن طريقه (او بيطلع Antigen) او الخارج ا بيطل ربط cells فيه وبيروج بيرتبه بال Antibody و بيطلع receptor تابع T.cell بالتالي بتصير غير قادرة على التعرف او القضاء على السرطان
نضلل Ag من الخلية
- 7) Antigens on the surface of tumors may be masked by sialic acid-containing mucopolysaccharides
Antigen بيغطي Polysaccharide

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

Tumor Markers

العلامات

- Tumor markers : They are either

1. Tumor antigens *بصير في زياده في تومور*
2. Tumor products (enzymes and hormones)

- Tumor products are released in the serum of patients

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

- Pancreatic cancer → ↑ Amylase

Tumor Antigens

انواع Ag من سرطان
بأنواع مختلفة من cancer

- 1) Alpha fetoprotein antigen (AFP) in cases of hepatoma
- 2) Carcinoembryonic antigen (CEA) in gastrointestinal tumors, tumors of biliary system and cancer breast
- 3) Cancer antigen 125 (CA 125) in ovarian carcinoma
- 4) Cancer antigen 15-3 (CA15-3) in breast cancer
- 5) Cancer antigen 19-9 in colon and pancreatic tumor
- 6) Prostatic specific antigen (PSA) in prostatic tumors

Tumor Products

a) Hormones:

- Human chorionic gonadotrophins (HCG) are secreted in cases of choriocarcinoma ↗
- Thyroxin (T3 & T4) is secreted in cases of cancer of thyroid gland

b) Enzymes:

- Acid phosphatase enzymes in cases of cancer prostate
- Alkaline phosphatase, lipase and amylase enzymes in cases of cancer pancreas

Applications of Tumor Immunology

• Diagnosis: كيف يتم تشخيص السرطان؟

- Monoclonal antibodies labeled with radioisotope have been used for in vivo detection of relatively small tumor foci.
- Antibodies have also been used in vitro to identify the cell origin of undifferentiated tumors, particularly of lymphocytic origin.
- Immuno-histological staining is used to confirm suspected metastatic foci, especially in bone marrow

← يستخدم Monoclonal Antibodies مربوطة مع نظير مشع لما يندخلها للدم ومن ثم التصوير بيها ووجود الأورام الصغيرة
عن طريق انبعاثها ↑ يرتبط مع خلايا الورم

• Treatment (immune therapy):

- vaccination with tumor cells
- costimulators and cytokines

← استخدام Antibodies في المختبر لاختد اصل الخلايا السرطانية
في الأورام غير المتمايزة [شعارية شواهد]

- block inhibitory pathways
- nonspecific stimulation of the immune system

← (التلوين المناعي المناعي) يستخدم لتأكيد وجود بؤر سرطانية
منتشرة خاصة في نخاع العظم ويكون صبغة يرتبط بمكونات
خلايا الورم وتبين تحت المجهر

تنشيط جهاز المناعة الشامل (غير محدد)

بعض الأورام توقف استجابة المناعة
ببروتينات مثل PD-1 و CTLA-4 تستخدم

ادوية توقف هياي المشطبات
Immune checkpoint inhibitors

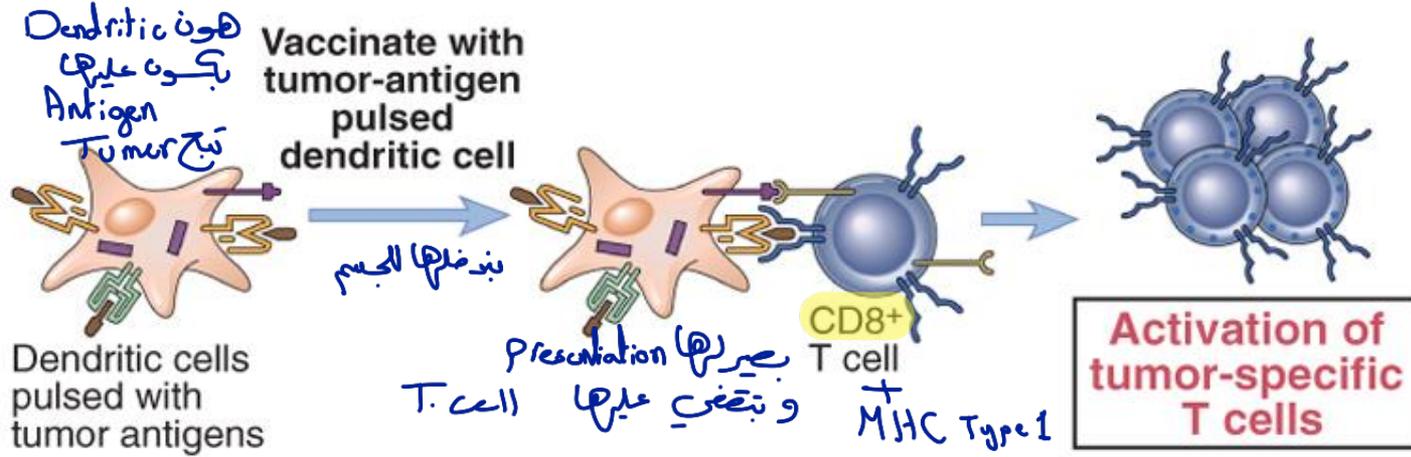
فقط الـ
الطوب
↓

Tumor vaccines

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

(A)

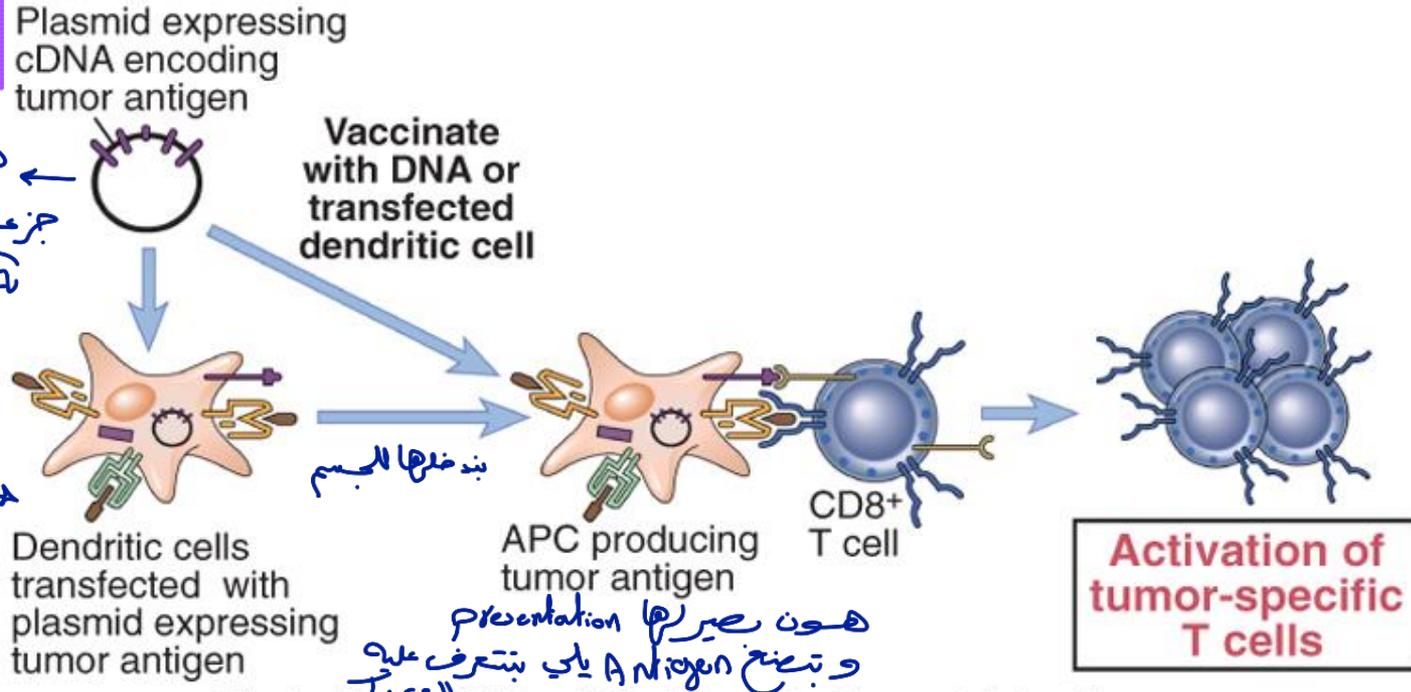
الطريقة 2



(B)

الطريقة 1

DNA plasmid
هو جزء منه
بكون فيه
Tumor Antigen
بنطه في
Dendritic cell



Monoclonal antibodies

↓ مطلوب

↓ مطلوب

↓ مطلوب

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

CEA-antibody (Arcitumomab) for in vivo diagnostics of colorectal carcinoma

CA125 antibody (Oregovomab) in clinical trial for ovarian cancer

بالعادة يستخرج اكثر من علاج مع بعض وبنبدأ restriction

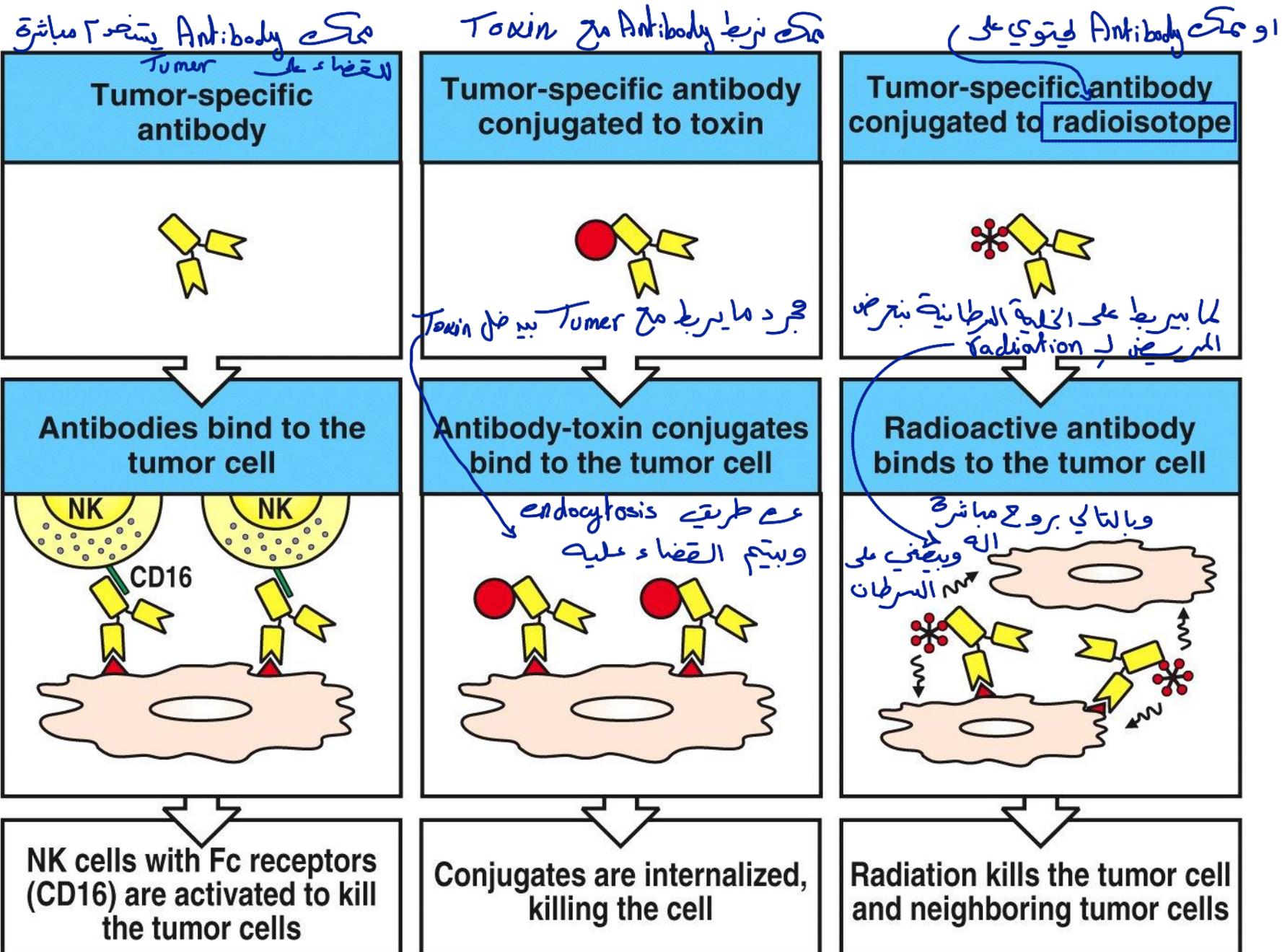


Figure 14-17 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)