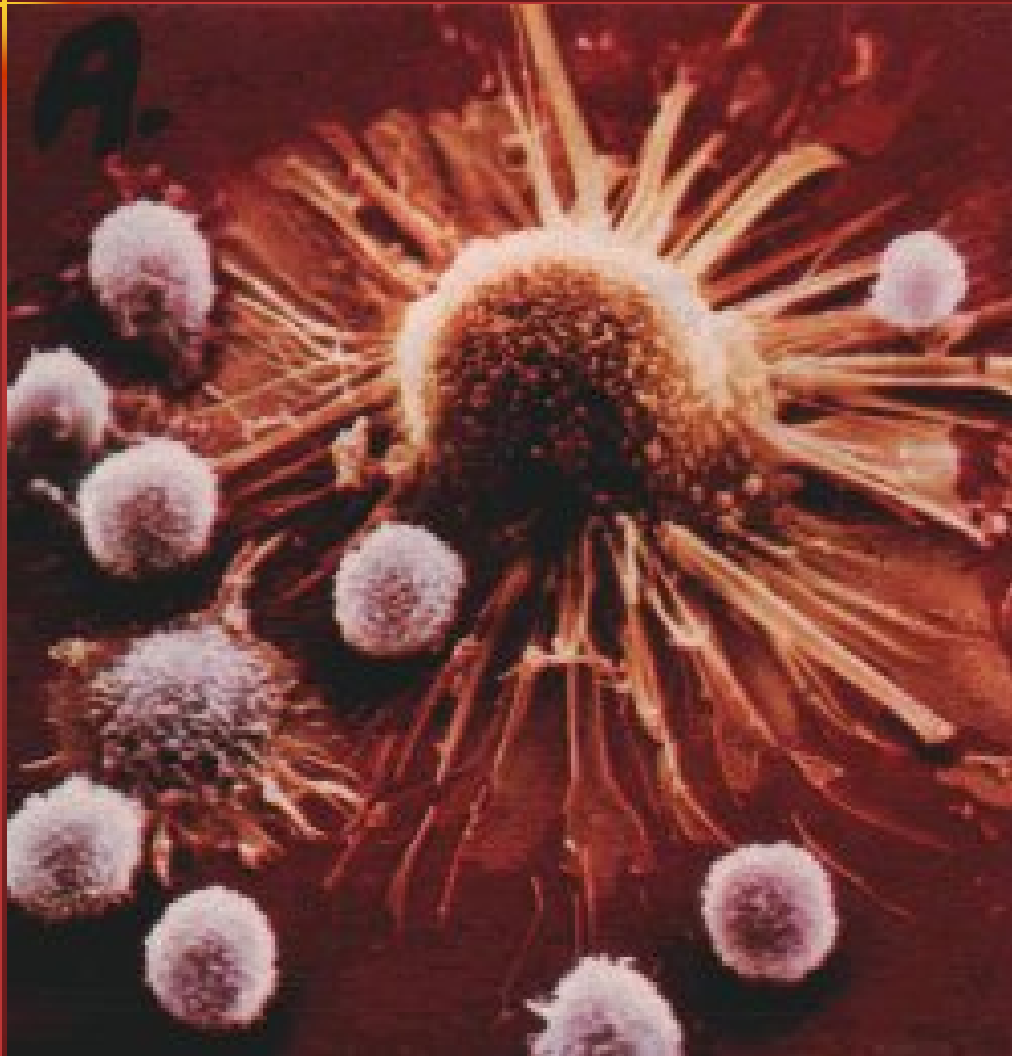


BIOΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΙΔΟ



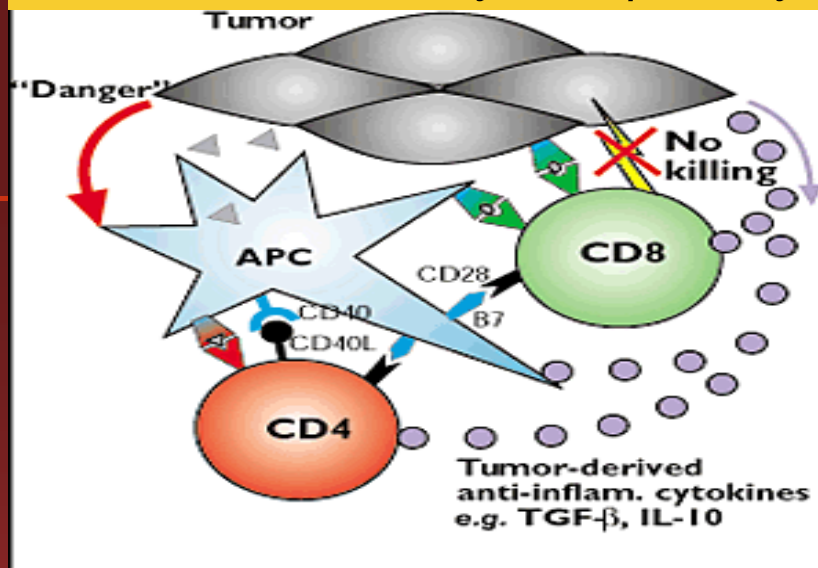
ΚΕΡΕΝΙΔΗ ΝΟΡΑ

- Η ύπαρξη του όγκου κινητοποιεί ανοσιακή απάντηση που περιλαμβάνει όλους τους ανοσοδραστικούς μηχανισμούς.
- Αυτόματη υποστροφή του καρκίνου είναι εξαιρετικά σπάνια –
Οι ανοσιακές απαντήσεις δεν είναι επαρκείς.

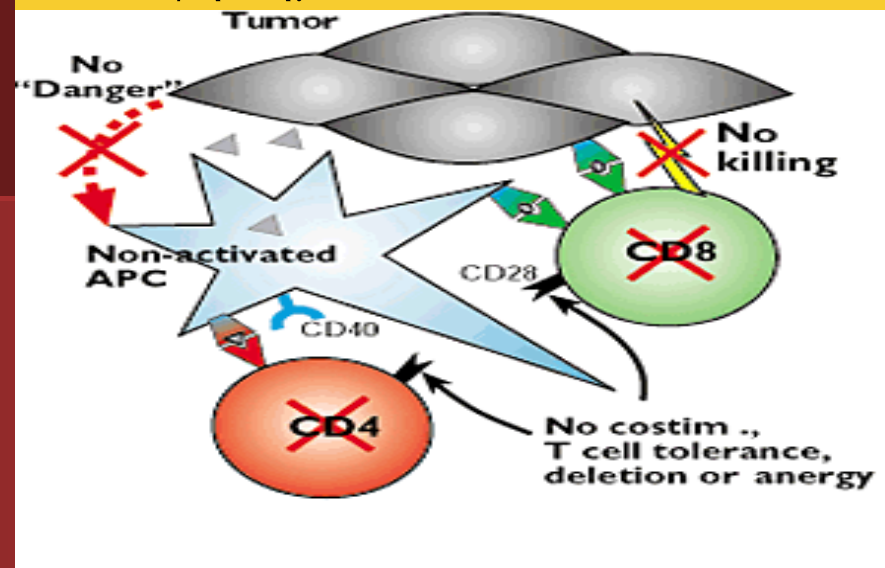
- Ο καρκίνος αναπτύσσει μηχανισμούς διαφυγής
- Οι μηχανισμοί διαφυγής από την ανοσιακή απάντηση όπως και η ίδια η ανοσιακή απάντηση αναφέρεται σε όλους τους ανοσιακούς μηχανισμούς που μπορεί να κινητοποιήσει.

Μηχανισμοί ανοσιακής διαφυγής

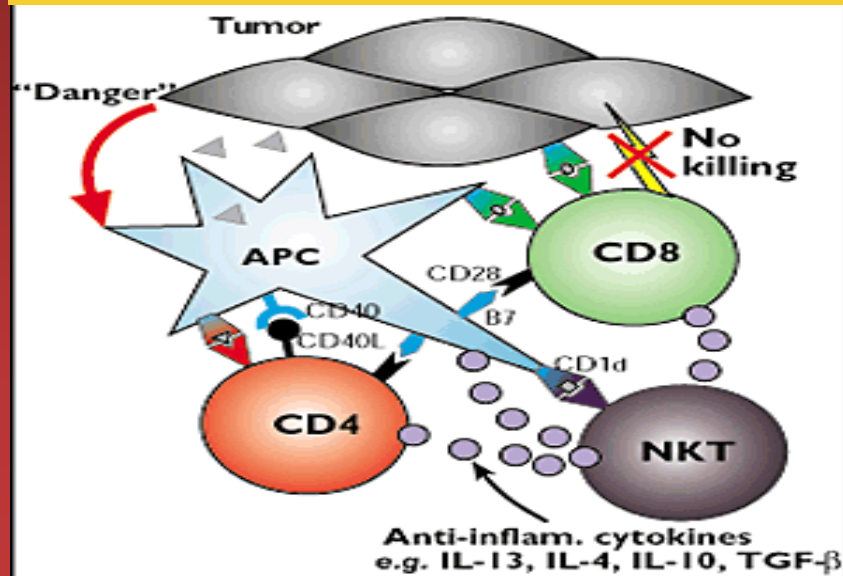
Ανοσοκατασταλτικές κυτταροκίνες



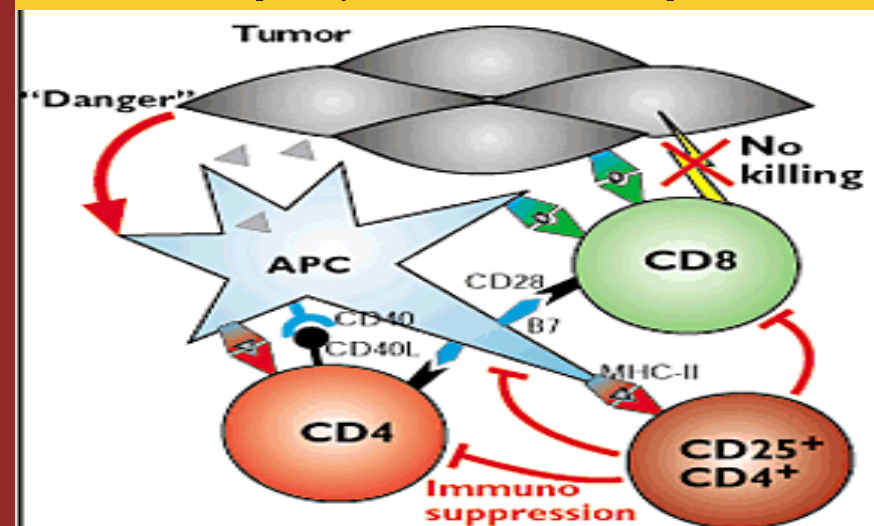
Έλλειψη σημάτων κινδύνου



NKT cells



Τ ρυθμιστικά κύτταρα

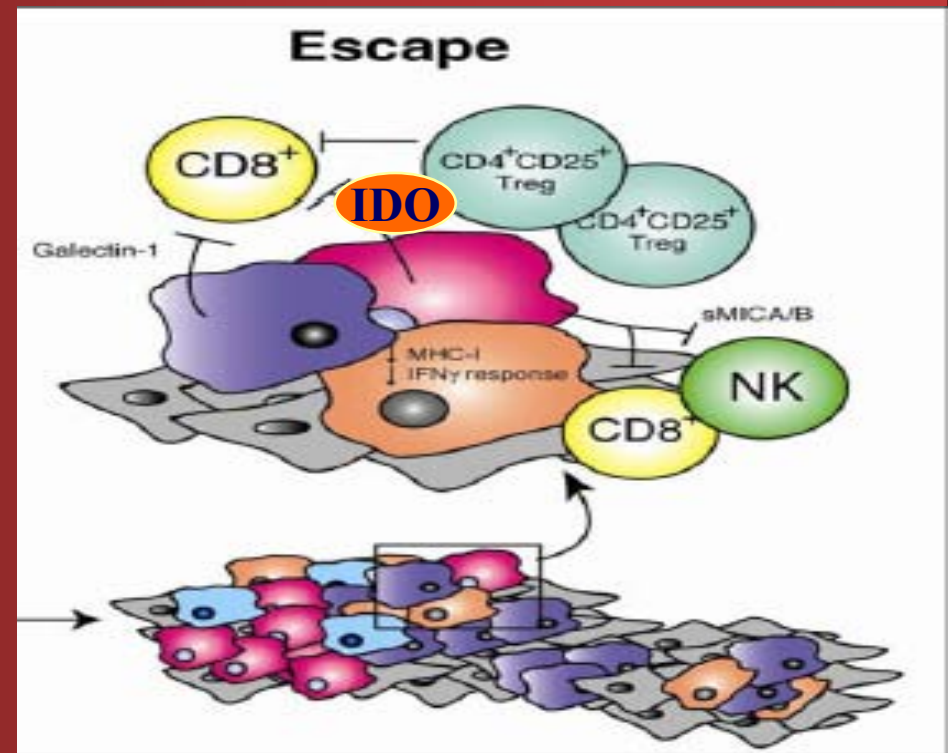


Μεταβολικοί περιορισμοί

Αμινοξέα βασικά συστατικά για
την ανάπτυξη των κυττάρων
Έλλειψη βασικών
αμινοξέων

- ✓ L- αργινίνη
(ARG1, ARG2 και
NOS από τα MSC)
- ✓ L- τρυπτοφάνη
(IDO)

↓ Αποτελεσματικότητας
Τ λεμφοκυττάρων



IDO – 2,3 διοξυγονάση της ινδολεαμίνης

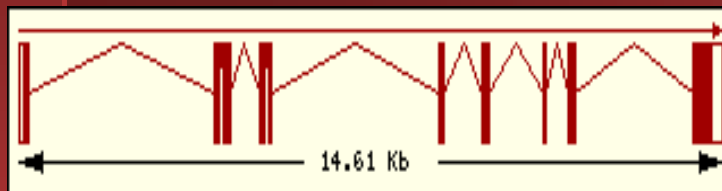
- ΔΟΜΗ
- ΕΚΦΡΑΣΗ
- ΡΟΛΟΣ
- ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ
- ΚΑΡΚΙΝΟΣ
- ΑΝΑΣΤΟΛΗ

Δομή

- Κυτοσολική μονομερής αιμοπρωτεΐνη
- 430 αμινοξέα (MB 45,324KD)

Tone 1989

Γονίδιο INDO



10 εξόνια

15Kb

1 αντίγραφο

8p11-q11

Burkin J et al.1993;Genomics 17:262-263

```

1  AATTTCCTCAGTCCCTCTGTGATAACTGTGGTCACTGGCTGTGGCAAGCAACTATTATAAG
61  ATGCTCTGAAACTCTCTTCAGACCTGAGGGGCAACAGAGGAGGAGAGCTACAGAAATGGCA
    .-M--A-
121  CACGCTATGGAAAACTCCTGGACAATCAATAAGAGTACCATATTGATGAGGAAGTGGGC
    3  -H--A--M--E--N--S--W--T--I--S--K--E--Y--H--I--D--E--E--V--G-
181  TTTCCTCTGCCAAATC CACAGGAAAAATC TAC CTGATTTTATATAATGAC TGGAT GTT CATT
    23  -F--A--L--P--N--P--Q--E--N--L--P--D--F--Y--N--D--W--M--F--I-
241  GCTAAACATCTCTGCTGATCTCATAAGCTCTGGCCAGCTTCGAGAGAAAGATTGAGAACTTA
    43  -A--K--H--L--P--D--L--I--E--S--G--Q--L--R--E--R--V--E--K--L-
301  AACATGCTCAGCATTGATCATCTCACAGACCACAACTACAGCCGCTTTGCACTGTAGTT
    63  -N--M--L--S--I--D--H--L--T--D--H--K--S--Q--R--L--A--R--L--V-
361  CTGGCATGCTATCACCATGGCATATGTGTGGGCCAAAGGTCATG GAGATGTC CGTAAAGTC
    83  -L--G--C--I--T--M--A--Y--V--W--G--K--G--H--G--D--V--R--K--V-
421  TTGC CAAAGAAATATTGCTGTTCTTTATCTGCCAACTCTCTC CAA GAAACTG GAA CTGCCCTC CT
    103  -L--P--R--N--I--A--V--P--Y--C--Q--L--S--K--K--L--E--L--P--P-
481  ATTTTGTTTATGCACTGTCTTTGGCAAAC TGGAA GAAAGAGGATCTTAATAGTAT
    123  -I--L--V--Y--A--D--C--V--L--A--N--W--K--K--K--D--P--N--K--Y-
541  GTAAACACTGGGAA CATGGAC GTTTTGTCTCATTTCTGTGATG GAGACTGCACTAAAGCA
    143  -V--N--T--G--N--M--D--V--L--F--S--F--R--D--G--D--C--S--K--G-
601  TTCTTC CTGCTCTCTCTTATTGCTGGAATAGCACTGCTTCTGCAATCAAATAATCTCT
    163  -F--F--L--V--S--L--L--V--E--I--A--A--A--I--K--V--I--P-
661  ACTGTATTCAAGGC AATGCAATGCAAGAAC GGGAACATTTGCTAAAGGCGCTGTTGGAA
    183  -T--V--F--K--A--M--Q--M--Q--E--R--D--T--L--L--K--A--L--L--E-
721  ATAGCTTCTTCTTCTTGGAGAAAGCCCTTC AAGTGTTC CCAAAATCCAC GGC AAGTATCAT
    203  -I--A--S--C--L--E--K--A--L--Q--V--F--H--Q--I--H--G--K--Y--H-
781  GTGAAC CCAAAAGCATTTTTCTAGTGTCTTTC GCATATATTTGTCTGCTGGAAAGGCAAC
    223  -V--M--P--K--A--F--F--S--V--L--R--I--Y--L--S--G--W--K--G--N-
841  CCCCAGCTATCAGACGCTCTGCTGTATGAAAGGTTCTG GGAAGACC CAAAGGAGTTTGC
    243  -P--Q--L--S--D--G--L--V--Y--E--G--F--W--E--D--P--K--E--F--A-
901  GGGGCGAGTGCAGGCCAAAGCAGCGCTCTTTCAGTGCCTTGA CCGTCTGCTGGCATCCAG
    263  -G--G--S--A--G--Q--S--S--V--F--Q--C--F--D--V--L--L--G--I--Q-
961  CAGACTGCTGGTGGAGGACATGCTGCTAGTTCTCTCAGGACATGAGAAATATATGCTCA
    283  -Q--T--A--G--G--G--H--A--A--Q--F--L--Q--D--M--R--R--Y--M--P-
1021  CCAGCTCAGAGGAACTTCTCTGCTCAATTAGAGTCAAATCCCTCAGTCCGTGAGTTTGT
    303  -P--A--H--R--N--F--L--C--S--L--E--S--N--P--S--V--R--E--F--V-
1081  CTTC CAAAAGGTGATGCTGCTCTGCTGGGAGCTTATGACGCTCTGCTGGAAGCTCTCTGCT
    323  -L--S--K--G--D--A--G--L--R--E--A--Y--D--A--C--V--K--A--L--V-
1141  TCCCCTGAGGAGCTACCATCTGCAAAATCTGTA CTAAGTACATCTGATTCCTGCCAAGCCAG
    343  -S--L--R--S--Y--H--L--Q--I--V--T--K--Y--I--P--A--S--Q--Q-
1201  CAGC CAAAGGAGAAATAGACCTCTGAGGACCTTC AAAAACTGGAGGCC AAGGAGCTGGA
    363  -Q--P--K--E--N--K--T--S--E--D--P--S--K--L--E--A--K--G--T--G-
1261  GGCCTGATTTAATGAATTTCTGAAAGCATGTAAGAAGTACAACTGAGAAATCCTTTTGT
    383  -G--T--D--L--M--N--F--L--K--T--V--R--S--T--T--E--K--S--L--L-
1321  AAGGAAAGT TATGTAACC CAACAGAGCACATTTTATCATAGCAGAGACATCTGTATGC
    403  -K--E--G--*--
1381  ATTCTGCTCATTACCATTTGTAACAGAGCCACAAAATATACTATGCAATGTTTACCAA
    423  -L--S--K--G--D--A--G--L--R--E--A--Y--D--A--C--V--K--A--L--V-
1441  TAATGC AATACAAAAGACCTCAAAATACCTGTGCTATTCTTGTAGGAAAACCAAAAAAG
    443  -L--S--K--G--D--A--G--L--R--E--A--Y--D--A--C--V--K--A--L--V-
1501  TAATTA TGTGAATTATATAGCAAGTTTGTAAATCTGTATCTTATCATTTGGAATAAATG
    463  -L--S--K--G--D--A--G--L--R--E--A--Y--D--A--C--V--K--A--L--V-
1561  ACATTC
    483  -L--S--K--G--D--A--G--L--R--E--A--Y--D--A--C--V--K--A--L--V-

```

ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΗΣ ΙΔΟ

ΙΣΤΟΙ

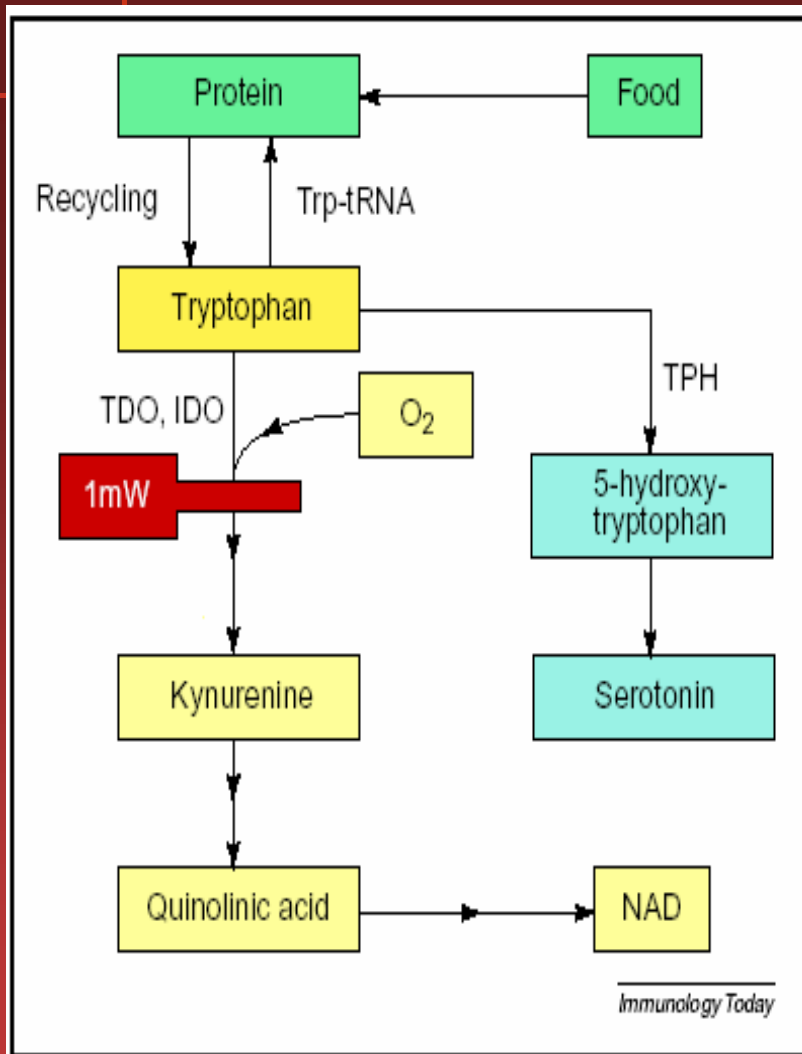
- Υψηλά επίπεδα:
πλακούντα, έντερο,
επιδιδυμίδα.
- Χαμηλότερα επίπεδα :
σπλήν, λεμφαδένες,
θύμο.

ΚΥΤΤΑΡΑ

- Μακρόφαγα
- DCs
- TILs
- Καρκινικά κύτταρα

Πνεύμονα

ΡΟΛΟΣ της IDO

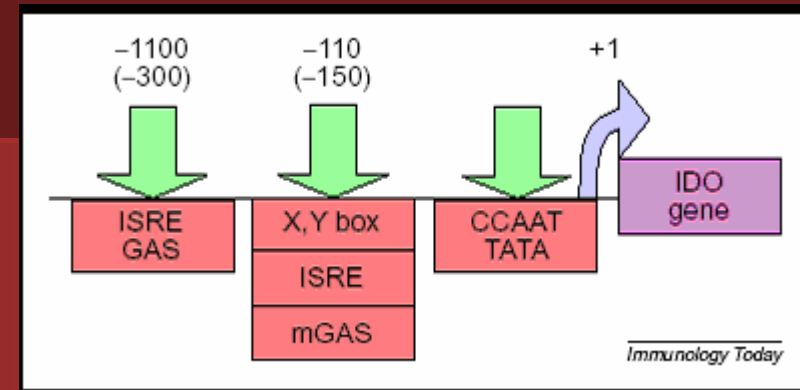


Ένζυμο που εμπλέκεται στο καταβολισμό της L- τρυπτοφάνης

- Φλεγμονή
- Ανοχή που εμφανίζει η μητέρα κατά την εγκυμοσύνη προς το αλλογενές έμβρυο
- Ανοσιακή διαφυγή των καρκινικών κυττάρων

IDO και φλεγμονή

Στην περιοχή του προαγωγέα υπάρχουν ρυθμιστικά στοιχεία που εξαρτώνται από κυτταροκίνες της φλεγμονής



IFN- γ
επάγει IDO

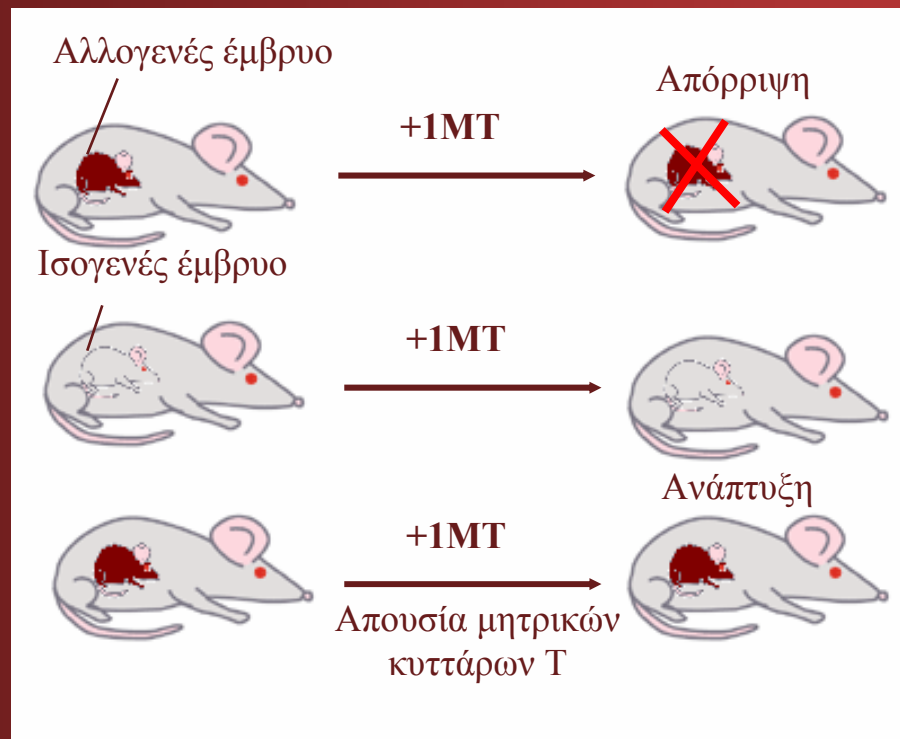
↓ τρυπτοφάνης
στο περιβάλλον

↓ του πολλαπλασιασμού των κυττάρων
Ενδοκυττάρια παθογόνα

IDO και εγκυμοσύνη

αλλογενές έμβρυο

απόρριψη από την μητέρα



Κύτταρα που παράγουν IDO στην επιφάνεια επαφής μητέρας-εμβρύου δημιουργούν τοπικό μικροπεριβάλλον που αναστέλλει την ενεργοποίηση των μητρικών κυττάρων T από τα εμβρυϊκά αλλοαντιγόνα

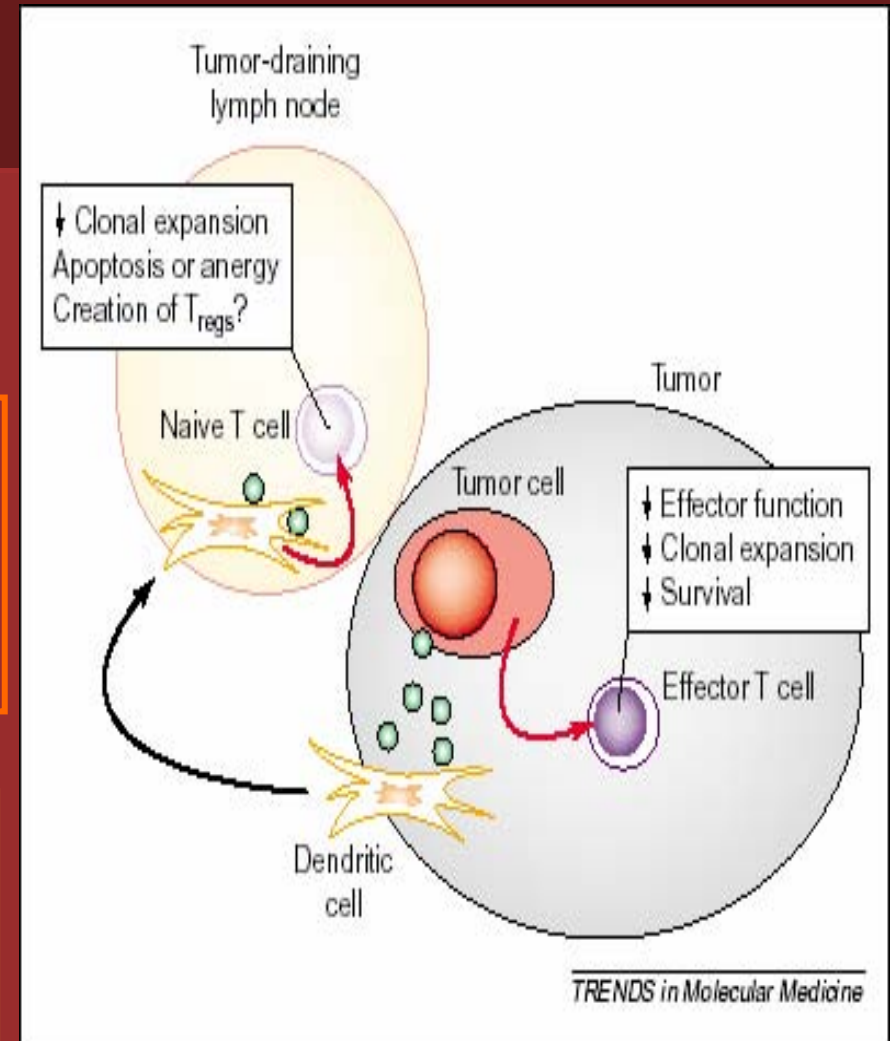
IDO ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Η IDO έχει ανοσοκατασταλτικό ρόλο.

Μείωση της συγκέντρωσης της
τρυπτοφάνης

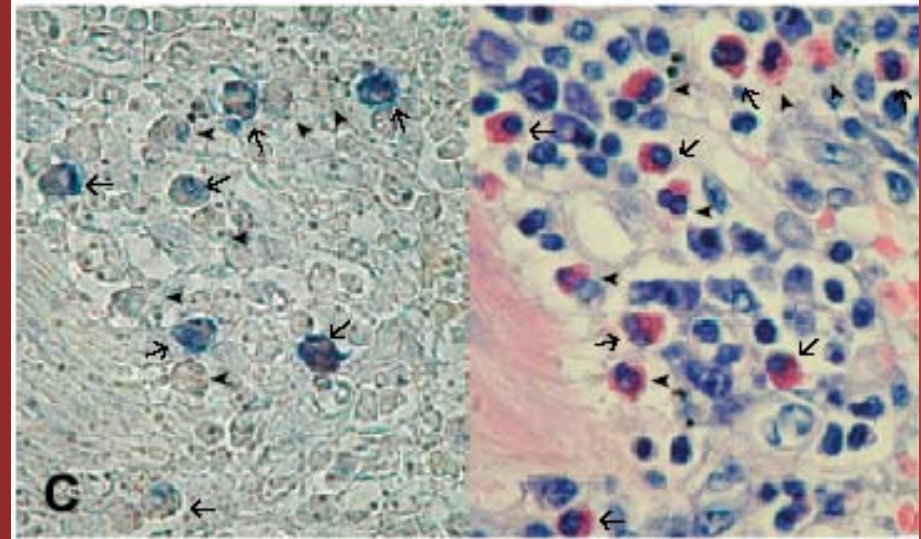
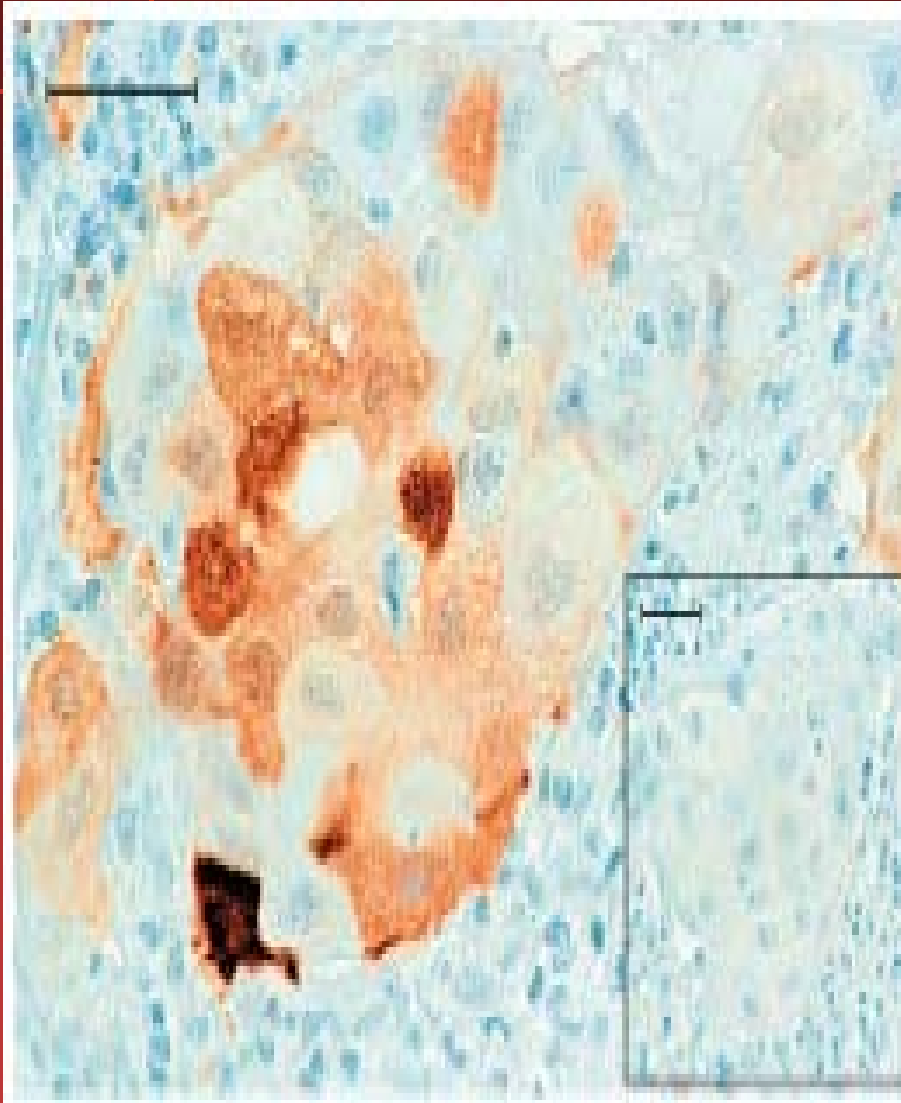
T κύτταρα είναι ανίκανα να
πολλαπλασιαστούν και να υποβληθούν σε
κλωνική επέκταση, εξ αιτίας ενός σημείου
ελέγχου στον κυτταρικό τους κύκλο που
είναι ευαίσθητο στην έλλειψη τρυπτοφάνης

- Μεταβολίτες τοξικοί για τα T κύτταρα
- DCs που εκφράζουν IDO (LN)
de novo Treg
- Μείωση του Ag MHC I



Tumor type	IDO-positive tumor samples ^a (no. positive per no. tested)
Prostatic carcinomas	11/11
Colorectal carcinomas	10/10
Pancreatic carcinomas	10/10
Cervical carcinomas	10/10
Endometrial carcinomas	5/5
Gastric carcinomas	9/10
Glioblastomas	9/10
Non-small-cell lung carcinomas	9/11
Bladder carcinomas	8/10
Ovarian carcinomas	8/10
Head and neck carcinomas	7/11
Esophageal carcinomas	7/10
Mesotheliomas	6/10
Renal cell carcinomas	5/10
Melanomas	11/25
Breast carcinomas	3/10
Thyroid carcinomas	2/10
Lymphomas	4/18
Small-cell lung carcinomas	2/10
Sarcomas	2/10
Hepatocarcinomas	2/5
Adrenal carcinomas	2/5
Choriocarcinomas	1/5
Cutaneous basocellular carcinomas	1/5
Testicular seminomas	0/10

IDO - NSCLC



Αναστολή της IDO

1MT (1-μεθυλο-τρυπτοφάνη)



Muller A et al Nature Med 2005 ;11: 312-9

Busa G et al 2006; J Immun 2006;177 (4): 2391-02

Αναστολή της IDO μπορεί να ενισχύσει πρωτόκολλα ανοσοθεραπείας και χημειοθεραπείας
Απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση

IDO ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

20 φορές ΚΠ > καλοήγη

7 ΚΠ: καρκινικό ιστό / αυτόλογο μη προσβεβλημένο NS
Ενζυμικός προσδιορισμός της δραστηριότητας της IDO

Yasui H et al. 1986; Proc Natl Acad Sci 83:6622-26

LLC κυτταρικές σειρές και ποντίκια

Μονοπύρηνια που διηθούν τον όγκο και τους λεμφαδένες

AN/XHMEIA

Friberg, M. et al. Int. J. Cancer 2002; 101:151–155

9 / 11 NSCLC

AN/XHMEIA / RT-PCR

Uyttenhove C 2003; Nature Med. 9: 1269-1274

25 NSCLC Ηωσινόφιλα που περιβάλλουν τον όγκο

Αρνητική συσχέτιση με την επιβίωση 17 ασθενών

AN/XHMEIA

Astigiano S et al 2005; Neoplasia 7, (4):390 – 396

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η IDO αποτελεί ένα σημαντικό μόριο άμεσα συνδεδεμένο με την ανοσολογική απάντηση και την ανοσοεπιτήρηση.
- Εκφράζεται από τα ανοσιακά κύτταρα.
- Υπάρχει ασάφεια σε σχέση με τον καρκίνο του πνεύμονα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- ΑΝΟΣΟΙΣΤΟΧΗΜΕΙΑ
- ΑΥΤΟΛΟΓΟ ΜΗ ΠΡΟΣΒΕΒΛΗΜΕΝΟ ΙΣΤΟ
- ΠΟΣΟΤΙΚΗ RT-PCR

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ