

# Změny imunologické reaktivity u onkologických pacientů

## Changes in Immune Reactivity in Cancer Patients

Kopecný J.<sup>1</sup>, Slováček L.<sup>2</sup>, Priester P.<sup>2</sup>, Slováčková B.<sup>3</sup>, Kopecný O.<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Klinika onkologie a radioterapie, LF UK a FN Hradec Králové

<sup>2</sup> Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové

<sup>3</sup> Psychiatrická klinika, FN Hradec Králové

<sup>4</sup> Oddělení klinické onkologie, Oblastní nemocnice Náchod a.s.

<sup>5</sup> Oddělení klinické imunologie a mikrobiologie, Oblastní nemocnice Náchod a.s.

### Souhrn

Ukazuje se, že dlouhodobě přijímané tvrzení, že cytostatická a radiační terapie navozuje pouze imunosupresivní stav, není zcela jednoznačně pravdivá. Ve světle rozvíjející se onkologické imunologie se ukazuje, že nejen cytostatická a radiační terapie hraje důležitou roli v alteraci imunitního systému u onkologického pacienta. Mezi další vlivné faktory patří působení samotného nádorového prostředí, užívání imunomodulačních léků, ale v neposlední řadě také často opomíjený duševní stav onkologického pacienta. Cílem přehledového článku je seznámit lékaře s možnými alteracemi imunitního systému vybranými faktory u onkologických pacientů.

### Klíčová slova

imunitní systém – chemoterapie – deprese – glukokortikoidy – radioterapie

### Summary

It appears that the long-accepted paradigm that cytostatic and radiation therapy cause only immunosuppression, is not so clearly true. With regard to new knowledge in cancer immunology field, it seems that not only cytostatic and radiation therapy plays an important role in the alteration of immune system. There are many other factors influencing immunity like tumour environment itself, the use of immunomodulatory drugs or even the mental condition of cancer patients. The aim of review is to familiarize physicians with possible alterations of the immune system in cancer patients.

### Key words

immune system – chemotherapy – depression – glucocorticoids – radiotherapy

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



**MUDr. Jindřich Kopecný**  
Klinika onkologie a radioterapie  
LF UK a FN Hradec Králové  
Sokolská 581  
500 05 Hradec Králové  
e-mail: kopecjin@fnhk.cz

Obdrženo/Submitted: 28. 11. 2011

Přijato/Accepted: 12. 1. 2012

## Úvod

Změna funkce imunitního systému u onkologických nemocných může mít fyziologický charakter v rámci imunitní odpovědi na nádorové antigeny. Může být ale také alterována (suprimována) působením faktorů uvolňovaných z nádorové tkáně. Ke změnám v imunitní odpovědi dochází i vlivem deprese a fobie, které jsou přítomny u řady nemocných se zhoubnými novotvary. V neposlední řadě změny imunitní reaktivity ovlivňuje i protinádorová léčba.

## Fyziologické změny imunitního systému

Imunitní systém podléhá podobně jako nervový a endokrinní systémy cirkadiálnímu rytmu. Vedle změn cirkadiálního rytmu jsou prokázány i změny v rámci celého roku [1]. V rámci cirkadiálního rytmu je zaznamenán největší vzestup v počtu cirkulujících buněk imunitního systému v průběhu noci pro B a T lymfocyty a dále pro  $\alpha$ T lymfocyty a  $CD4^+$  lymfocyty a v denních hodinách pro granulocyty, makrofágy, NK buňky,  $\gamma\delta$ T lymfocyty a  $CD8^+$  T lymfocyty [2–4]. V průběhu roku existují pro jednotlivé buněčné populace období s nejvyššími hodnotami v periferní krvi. Nejvyšší počet  $CD3^+$  T lymfocytů je v březnu a  $CD8^+$  T lymfocytů v prosinci. NK buňky dosahují maxima hodnot v cirkulující krvi v říjnu. Pro  $CD4^+$  T lymfocyt byly popsány dva vrcholy, a to v březnu a červnu [5]. Dalším fyziologickým faktorem ovlivňujícím imunitní systém je snížení funkční kapacity T lymfocytů a jejich počtu v závislosti na věku. Autor Mackall uvádí, že funkční vlastnosti a počty  $CD8^+$  T lymfocytů vykazují odlišný trend snížení funkční kapacity oproti  $CD4^+$  T lymfocytům [6]. Tato skutečnost je přičítána jednotlivým mechanismům regeneračních pochodů pro  $CD3^+$  T lymfocyty, které jsou závislé na thymu, jenž podléhá degenerativním změnám s přibývajícím věkem a  $CD8^+$  T lymfocytům, které jsou schopny regenerace bez ohledu na involuci thymu. Dle autora Spitse je dalším důvodem, proč  $CD8^+$  T lymfocyty nevykazují s věkem výrazný pokles, spojení s heterogenitou této populace, kde součástí jsou i  $CD3^-$  subpopulace, a zdá se, že obnovení právě subpopulace  $CD3^-CD8^+$

(NK buňky) je jedním z důvodů častější regenerace  $CD8^+$  T lymfocytů [7]. Vlivem těchto jinak fyziologických změn u pacientů s onkologickým onemocněním může vést k rychlejší nádorové progresi [8].

## Imunitní systém a zhoubný novotvar

Zhoubný nádorový proces má přímý modifikující vliv na imunitní systém nemocného. Nádorová tkáň je tvořena nejen nádorovými, ale i stromálními buňkami. Zatímco makrofágy a fibroblasty jsou nalezány v nádorovém stroma konstantně, přítomnost ostatních populací imuno-kompetentních buněk je proměnlivá. Je prokázáno, že zánětlivá reakce imunitního systému a nádorový růst jsou úzce propojeny.

Nádorové mikroprostředí určené interferony, interleukiny a zvláště chemokiny má klíčový význam pro charakter zánětlivé reakce. Vlivem chemotaktického gradientu nádorového mikroprostředí jsou přitahovány T lymfocyty, dendritické buňky, granulocyty, makrofágy i NK buňky. Všechny uvedené buňky mohou produkovat další chemokiny a spolu s cytokiny tvořenými nádorovými buňkami mají zásadní vliv na charakter lokální i systémové imunitní odpovědi. S rozvojem nádoru dochází k akumulaci T regulačních (Treg) lymfocytů v periferní krvi, drénujících uzlinách a v nádorové tkáni a svým působením inhibují rozvoj protinádorové imunitní reakce organismu [9].

Na eliminaci nádorových buněk imunitním systémem se podílejí cytokiny, které ovlivňují funkci efektorových buněk imunitního systému. Na základě charakteru imunitní reakce určené cytokiny můžeme dělit imunitní odpověď tzv. prvního typu a druhého typu. Klíčovou roli mají  $CD4^+$  T lymfocyty, které v případě reakce prvního typu produkují IL-2, IL-12, INF $\gamma$ , což vede ke stimulaci buněčné cytotoxické odpovědi. Reakce druhého typu je určována produkcí IL-4, IL-6, IL-10, které převážně stimulují humorální odpověď. Cytokiny určující jeden typ odpovědi potlačují opačné efektorové mechanismy. V nádorovém prostředí dochází k potlačení reakce prvního typu mechanismem, který není stále detailně znám [10].

Důležitou roli v nádorovém prostředí mají i složky vrozeného imunitního systému. Dendritické buňky přítomné v nádorovém milieu jsou klíčovými prostředníky k prezentaci nádorových antigenů a zprostředkování specifické protinádorové imunitní reakce. Jejich hlavní funkcí je zpracovávat antigen a prezentovat antigen T lymfocytům. Aktivované dendritické buňky mají schopnost zvýšit cytotoxickou aktivitu NK buněk pomocí zvýšené exprese INF $\alpha$ . Komplementový systém, jako důležitá složka přirozeného imunitního systému, se skládá z vysoce potentních prozánětlivých molekul, jako jsou např. C3a a C5a. Funkce tohoto systému v průběhu vlastního zánětlivého procesu je již dobře zdokumentována [11]. Ukazuje se však, že přítomnost složek komplementového systému v nádorovém prostředí má imunosupresivní potenciál a může být příčinou růstu tumoru [12]. Specifickou buněčnou populací nádorového prostředí jsou tzv. NKT buňky. Jedná se o malou frakci T lymfocytů s  $CD3^+$  znakem, avšak jinak zcela podobným fenotypem NK buňkám. Oproti T lymfocytům vykazují mnohonásobně vyšší cytotoxicitu a pomocí produkce cytokinů ovlivňují dozrávání dalších T lymfocytů.

## Imunitní systém a léčba zhoubného novotvaru Chemoterapie

Cytostatická protinádorová léčba působí nespecificky vůči nádorovým buňkám, a ovlivňuje tak i ostatní buňky, které proliferují, a to bez rozdílu, zda jde o nádorovou či zdravou buňku. Většina cytostatik uplatňuje přímé imunosupresivní účinky tím, že inhibuje funkci a diferenciaci efektorových buněk imunitního systému. Působením cytostatických látek tak může dojít k navození anergie imunitních efektorových buněk. Samotný rozpad velkého počtu nádorových buněk v průběhu cytostatické léčby je provázen masivním uvolněním antigenních epitopů, což může vyvolat fenomén imunitní tolerance.

Nejčastěji uváděnými cytostatiky vyvolávající imunosupresivní stavy u pacientů jsou temozolomid [13], fludarabin [14], cyklofosamid [15] a metotrexát [16].

Účinky chemoterapie či chemoradio-  
terapie se mohou projevovat v imunit-  
ním systému i dlouhou dobu po ukon-  
čení terapie. Obnova počtů a funkce  
imunokompetentních buněk je odvislá  
od volby cytostatika a použité dávky.  
Většina chemoterapeutik negativně  
ovlivňuje především produkci cytokinu  
IL-2, zatímco samotná radioterapie sni-  
žuje hladiny cytokinu IL-4 [17].

Chemoterapii byly dlouhou dobu při-  
pisovány pouze imunosupresivní účinky.  
Ukazuje se však, že některá cytostatika  
mají schopnost aktivovat protinádoro-  
vou imunitní odpověď, a tak potencionovat  
efekt protinádorové léčby.

Hlavním imunostimulačním efek-  
tem cytostatické léčby je uvolnění ná-  
dorových antigenů. Buněčná smrt in-  
dukovaná cytostatiky jako antracykliny,  
oxaliplatinou či radioterapií podporuje  
klonální expanzi cytotoxických T lym-  
focytů a zvýšení exprese toll like recep-  
toru 4 (TLR4) na dendritických buňkách  
[18]. TLR4 rozpoznává nebezpečné sig-  
nální motivy převážně mikrobiálních or-  
ganismů, ale i endogenních struktur a je  
důležitým faktorem ve zpracování a pre-  
zentování nádorových antigenů. Ligan-  
dem pro receptor TLR4, který je uvolňo-  
ván nádorovými buňkami po působení  
cytostatik a radioterapie, je tzv. protein  
high mobility group box 1 (HMGB1) [19].

Uvolnění nádorových antigenů vyvo-  
lané buněčnou smrtí vedoucí k stimulaci  
imunitního systému je známo u gemci-  
tabinu [20] a taxanů (paklitaxel a doce-  
taxel), které mimoto zvyšují proliferační  
schopnost T lymfocytů a zvyšují cytoto-  
xickou aktivitu NK buněk [21].

Zvýšení cytotoxického efektu CD8<sup>+</sup>  
lymfocytů a NK buněk vůči nádoro-  
vým buňkám napomáhá zesílená ex-  
prese FasL (Fas ligand) a TRAIL ligandů  
na terčových buňkách působením cy-  
tostatik, jako jsou cisplatina, doxo-  
rubicin, mitomycin C, fluorouracil a  
camptothecin [22,23].

Jiným mechanismem stimulace imu-  
nitního systému je indukce molekul za-  
jišťujících mezibuněčné vazby. Napří-  
klad působením 5-fluorouracilu (5-FU)  
dochází v nádorových buňkách k in-  
dukci exprese proteinů teplotního šoku  
(HSP), která usnadňuje fagocytózu den-  
dritickými buňkami a následnou pre-

zentaci dalším buňkám imunitního  
systému [24].

Dalším mechanismem, při kterém  
léčba cytostatiky může mít pozitivní vliv  
na imunitní systém, je schopnost někter-  
ých chemoterapeutik vyvolat depleci  
imunosupresivních buněk CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>  
T lymfocytů či myeloid derived sup-  
pressor cells (MDSC), a zvýšit tak la-  
tentní imunitní odpověď či synergicky  
působit s vakcínou. Hlavním inhibito-  
rem Treg buněčné populace je cyklofo-  
amid, který jak snižuje počet Treg, tak  
inhibuje supresivní účinek zbývajících  
Treg [25,26]. Paklitaxel a doxorubicin  
mají podobné vlastnosti jako cyklofos-  
famid, kdy indukci apoptózy immuno-  
supresivních buněk stimulují imunitní  
systém [27,28].

MDSC představují populaci nezralých  
myeloidních buněk diferencujících se  
v makrofágy, granulocyty a dendritické  
buňky. Mohou inhibovat funkci T lym-  
focytů jednak přímo, nebo nepřímo  
přes indukci proliferace Treg buněk  
[29]. Gemcitabin svým působením re-  
dukuje počet MDSC, neovlivňuje CD4<sup>+</sup>  
a CD8<sup>+</sup> T buňky a NK buňky a mikro-  
fágy [30]. Gemcitabin dále potlačuje Th2 typ  
imunitní reakce, a tím zvyšuje odpověď  
Th1 typu, která je důležitá v protinádo-  
rové cytotoxické odpovědi [31]. Gemci-  
tabin nepřímo stimuluje protinádorovou  
imunitu inhibicí proliferace B lymfocytů  
zodpovědných za produkci antigen blo-  
kujících protilátek, a tím zesiluje specificko-  
u i nespecifickou buněčnou cytotoxicko-  
u odpověď [32].

Je prokázáno, že cytostatika mohou  
mít i přímý pozitivní účinek na imunitní  
systém. Po intraperitoneálním podání  
antracyklinu či mitomycinu C dochází ke  
zvýšení fagocytární kapacity peritoneál-  
ních makrofágů a zvýšenému usmrco-  
vání nádorových buněk [33,34]. Neoad-  
juvantní podání paklitaxelu u nádoru  
prsu je spojeno se zvýšenou přítomností  
tumor infiltruujících lymfocytů v nádoru  
a navíc paklitaxel redukuje zastoupení  
Treg lymfocytů v nádorovém stroma  
[35]. Podáním trastuzumabu dochází  
k odstranění nádorových buněk proti-  
látkami zprostředkovanou cytotoxickou  
reakcí (ADCC) [36].

Léčba cytostatiky může mít i ne-  
přímý stimulující účinek na imunitní

systém. Například inhibitory topoizo-  
merázy nebo radioterapie mohou ak-  
tivovat nitrobuněčné mechanismy  
v nádorové buňce se snahou opravit po-  
škozenou DNA. Aktivace opravných po-  
chodů je spojena s expresí ligandů pro  
NKG2D receptor přítomný na NK buň-  
kách, NKT lymfocytech,  $\gamma\delta$ T lymfocytech  
a CD8<sup>+</sup> T lymfocytech [37].

### Radioterapie

Samotná radioterapie zvyšuje nádoro-  
vou imunogenicitu cestou modulace  
nádorových peptidů. Ta může probíhat  
třemi různými způsoby [38]:

1. Záření podporuje odbourávání exi-  
stujících bílkovin, a tím zvyšuje pool  
intracelulárních peptidů využitelných  
k prezentaci pomocí MHC I. třídy.
2. Ozářením dochází k aktivaci mTOR  
kináz a následně syntéze proteinů an-  
tigenní povahy.
3. Záření stimuluje syntézu nových bíl-  
kovin, a tím i prezentaci nových anti-  
genních peptidů.

Nízké dávky radioterapie stimu-  
lují samy o sobě expresi antigenu MHC  
I. třídy a expresi FasL na povrchu nádoro-  
vých buněk [39]. Radioterapie také zvy-  
šuje expresi adhezivních molekul na en-  
doteliálních buňkách [40], čímž dochází  
k usnadnění vstupu imunokompetent-  
ních buněk do nádorového prostředí,  
například cytotoxických T lymfocytů pří-  
tomných ve stroma nádoru tumor infil-  
truujících lymfocytech (TIL) [41].

### Glukokortikoidy

Negativní účinek na imunitní systém  
nemusí vždy souviset se samotným  
cytostatickým účinkem, ale imunitní  
systém může ovlivnit například i léky  
užívané k podpůrné léčbě v rámci che-  
moterapie. Steroidy jsou příkladem ši-  
roce používaných látek v mnoha indika-  
cích. Glukokortikoidy jsou také součástí  
léčebných protokolů hematologických  
malignit, kde je využíván jejich pro-  
apoptický a antiproliferační efekt [42].  
Avšak u solidních nádorů se ukazuje, že  
glukokortikoidy mají opačný efekt. Způ-  
sob, jakým může léčba glukokortikoidy  
ovlivnit konečný výsledek cytotoxické  
terapie u solidních nádorů, je v podstatě  
dvojí:

1. ovlivnění signálních drah indukující apoptózu a
2. narušení vlastní imunitní odpovědi [43].

Výsledný efekt glukokortikoidů je zprostředkován přes aktivaci glukokortikoidových receptorů s následnou modulací transkripce genů na různých úrovních [44]. Proteinový komplex zodpovědný za regulaci buněčné apoptózy NF- $\kappa$ B je u hematologických malignit na rozdíl od solidních nádorů v důsledku aktivace glukokortikoidových receptorů inhibován, a je tedy akcentována náchylnost těchto buněk k apoptóze [45].

Použití glukokortikoidů je spojeno s ovlivněním migrace imunokompetentních buněk. A to jednak z důvodu snížené exprese adhesivních molekul na imunokompetentních buňkách jako např. ICAM-1 a L-selectinu či E-selectinu na povrchu endotelových buněk [46] a jednak v důsledku inhibice tvorby chemotaktických cytokinů jako IL-8 a CXC chemokinů [47,48].

Glukokortikoidy jsou zodpovědné i za inhibici exprese hlavních prozánětlivých cytokinů (interferonů  $\alpha$  a  $\beta$ , interleukinu 1 $\alpha$  1 $\beta$ , IL-2, IL-8, TNF  $\alpha$ , IL-6, IL-12, IL-18) a naopak glukokortikoidy stimulují tvorbu protizánětlivých cytokinů (IL-4, IL-10 či TGF $\beta$ ) [49].

V důsledcích ovlivnění této tvorby cytokinů glukokortikoidy, kdy je stimulována tvorba IL-4, a naopak inhibována produkce IL-12, dochází k posunu v poměru Th1/Th2 lymfocytů ve prospěch Th2 subpopulace [50].

Kortikoidy také výrazně snižují schopnost dendritických buněk diferencovat se ve zralé elementy, a tak ovlivňují i jejich schopnost prezentovat antigen [51]. Kromě toho je prokázáno, že glukokortikoidy silně snižují expresi genů kódujících proaktivační molekuly buňkami specifické imunitní odpovědi a že indukují sekreci TGF- $\beta$ , který inhibuje funkce T lymfocytů a NK buněk.

#### Biologická léčba monoklonálními protilátkami

Monoklonální protilátky jsou produkty fuzního klonu. Jako každá jiná protilátka má Fab fragment (slouží k navázání proti určitým antigenním epitopům) a Fc fragment (zajišťuje vazbu komple-

mentu a aktivaci imunitního systému). Klinický efekt této léčby je pozorován jak v monoterapii, tak v kombinaci s radioterapií či chemoterapií. Nejčastějšími indikacemi této léčby jsou metastatický kolorektální karcinom, karcinomy hlavy a krku, karcinomy prsu a folikulární lymfom.

Ačkoliv monoklonální protilátky jsou cílené vůči určitému antigenu, jejich účinky mohou mít dalekosáhlý dopad na homeostázu imunitního systému.

Vhodným příkladem může být monoklonální protilátka namířená proti receptoru VEGF (vascular endothelial growth factor) (bevacizumab). Protinádorový účinek bevacizumabu spočívá v inhibici nádorové angiogeneze. Receptory pro VEGF jsou však přítomny i na imunokompetentních buňkách. Preklinické studie ukazují, že blokáda aktivace receptorů pro VEGF vede ke změnám hladiny cytokinů v nádorovém prostředí i v krvi (IL-1 $\beta$ , IL-6 a CXCL1) [52]. Pokles hladin cytokinů (IL-1 $\beta$ , IL-6) v séru se zdá být dobrým biomarkerem odpovědi na léčbu. Dále se ukazuje, že selektivní inhibice VEGFR receptoru kontroluje růst nádoru inhibicí infiltrace supresorových imunitních buněk (MDSC, Treg, makrofágy) a naopak vede k zvýšení přítomnosti zralých dendritických buněk v nádorovém prostředí [53,54].

Monoklonální protilátky mohou ovlivňovat aktivitu imunitního systému i nepřímo. V případě trastuzumabu a cetuximabu se jedná o tzv. ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity) cytotoxicitu, kdy po vazbě protilátky na nádorový antigen dojde k navázání Fc fragmentu na imunokompetentní buňky (např. NK buňky). Toto v konečném důsledku vede k zvýšenému dozrávání dendritických buněk a následně i k aktivaci specifické protinádorové imunitní reakce [55].

#### Imunitní systém a psychický stav onkologických pacientů

Změny v náladě a psychickém ladění ovlivňují imunologickou obranyschopnost na buněčné úrovni [56]. Dlouhodobý stres vyvolává změny v imunitním systému. Snížení počtů a zhoršené funkce byly pozorovány u NK buněk

a CD8<sup>+</sup> T lymfocytů, zatímco ostatní mechanismy imunitního systému byly ovlivněny méně [57–59].

U pacientů s depresí je často nalézána relativní lymfopenie a monocytopenie, relativní snížení počtu T lymfocytů, zvýšení absolutního i relativního CD4<sup>+</sup> T lymfocytů a zvýšení poměru CD4/CD8. Stav deprese je provázen zvýšením hladiny solubilních prozánětlivých molekul [60,61]. U pacientů s depresí vykazují CD4<sup>+</sup> T lymfocyty zvýšenou expresi Fas receptorů (CD95), zodpovědných za aktivaci signální dráhy vedoucí k apoptóze [62].

U pacientů s depresí je zvýšena sérová hladina TNF $\alpha$ . V důsledku toho dochází k supresi genů regulujících buněčný cyklus. Dochází ke snížení exprese membránových molekul zodpovědných za aktivaci T lymfocytů. Tím je potlačena proliferační schopnost a tvorba cytokinů T lymfocyty, dále ovlivňuje signální dráhy s kalciovým messengerem a apoptické dráhy [63]. Zvýšená hladina TNF $\alpha$  blokuje aktivitu tyrozin fosfatázy, zodpovědné za nitro-buněčné signály. TNF $\alpha$  potlačuje expresi MHC I molekul na povrchu buněk, a zvyšuje tak možnost úniku nádorových buněk imunitnímu dozoru [64].

U depresivních stavů jsou alterovány i faktory humorální imunity. Snížení celkové hladiny sérového proteinu a zvláště albuminu je častým nálezem. Naopak zvýšeny jsou sérové hladiny proteinů, např. haptoglobinu,  $\alpha$ 1 glycoproteinu  $\alpha$ 1 trypsinu, IgM, PGE2, IL-1beta, IL-6, IL-2, IL-12, TNF $\alpha$ , INF $\gamma$  a CRP [61,65,66].

#### Závěr

Dlouhodobě přijímané tvrzení, že v důsledku cytostatické léčby dochází k navození imunosuprese, není zcela pravdivé, ale v povědomí laické i odborné veřejnosti stále přetrvává. Přestože je známa souvislost mezi funkcí podkorových center mozku, imunitním a endokrinním systémem, je často opomíjen dopad dlouhodobého stresu a deprese na homeostázu. Z dlouhodobého hlediska má stav duševního zdraví velký význam pro správnou funkci imunitního systému. V experimentálních studiích bylo prokázáno, že některá cytostatika selektivně potlačují populace



imunosupresivních buněk a zesilují pro-tinádorovou imunitní odpověď. Tyto poznatky nemají žádné nebo jen marginální využití v klinické praxi. Avšak z dlouhodobého hlediska s rozvojem současné snahy zavádění nových léčebných metod modifikujících imunitní systém (vakcinace, biologická léčba apod.), je znalost imunitních změn vyvolávaných onkologickou léčbou nutným předpokladem.

## Literatura

- Haus E, Smolensky MH. Biologic rhythms in the immune system. *Chronobiol Int* 1999; 16(5): 581–622
- Suzuki S, Toyabe S, Moroda T et al. Circadian rhythm of leucocytes and lymphocytes subsets and its possible correlation with the function of the autonomic nervous system. *Clin Exp Immunol* 1997; 110(3): 500–508.
- Lange T, Dimitrov S, Born J. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1193(1): 48–59.
- Bertouch JV, Roberts-Thomson PJ, Bradley J. Diurnal variation of lymphocyte subsets identified by monoclonal antibodies. *Br Med J* 1983; 286(6372): 1171–1172.
- Lévi FA, Canon C, Toutou Y et al. Seasonal modulation of the circadian time structure of circulating T and natural killer lymphocyte subsets from healthy subjects. *J Clin Invest* 1988; 81(2): 407–413.
- Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR et al. Distinctions between CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> T-cell regenerative pathways result in prolonged T-cell subset imbalance after intensive chemotherapy. *Blood* 1997; 89(10): 3700–3707.
- Spits H, Lanier LL, Phillips JH. Development of human T and natural killer cells. *Blood* 1995; 85(10): 2654–2670.
- Eismann EA, Lush E, Sephton SE. Circadian effects in cancer-relevant psychoneuroendocrine and immune pathways. *Psychoneuroendocrinology* 2010; 35(7): 963–976.
- Bates GJ, Fox SB, Han C et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. *J Clin Oncol* 2006; 24(34): 5373–5380.
- Kemp RA, Ronchese F. Tumor-specific Tc1, but not Tc2, cells deliver protective antitumor immunity. *J Immunol* 2001; 167(11): 6497–6502.
- Rutkowski MJ, Sughrue ME, Kane AJ et al. Cancer and the complement cascade. *Mol Cancer Res* 2010; 8(11): 1453–1465.
- Markiewski MM, DeAngelis RA, Benencia F et al. Modulation of the antitumor immune response by complement. *Nat Immunol* 2008; 9(11): 1225–1235.
- Su YB, Sohn S, Krown SE et al. Selective CD4<sup>+</sup> lymphopenia in melanoma patients treated with temozolomide: a toxicity with therapeutic implications. *J Clin Oncol* 2004; 22(4): 610–616.
- Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med* 1998; 129(7): 559–566.
- Weiner HL, Cohen JA. Treatment of multiple sclerosis with cyclophosphamide: critical review of clinical and immunologic effects. *Mult Scler* 2002; 8(2): 142–154.
- Weinblatt ME, Coblyn JS, Fox DA et al. Efficacy of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1985; 312(13): 818–822.
- Kang DH, Weaver MT, Park NJ et al. Significant impairment in immune recovery after cancer treatment. *Nurs Res* 2009; 58(2): 105–114.
- Casares N, Pequignot MO, Tesniere A et al. Caspase-dependent immunogenicity of doxorubicin induced tumor cell death. *J Exp Med* 2005; 202(12): 1691–1701.
- Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A et al. The interaction between HMGB1 and TLR4 dictates the outcome of anticancer chemotherapy and radiotherapy. *Immunol Rev* 2007; 220(1): 47–59.
- Correale P, Cusi MG, Del Vecchio MT et al. Dendritic cell-mediated cross-presentation of antigens derived from colon carcinoma cells exposed to a highly cytotoxic multidrug regimen with gemcitabine, oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin, elicits a powerful human antigen-specific CTL response with antitumor activity in vitro. *J Immunol* 2005; 175(2): 820–828.
- Carson WE 3rd, Shapiro CL, Crespin TR et al. Cellular immunity in breast cancer patients completing taxane treatment. *Clin Cancer Res* 2004; 10(10): 3401–3409.
- Lacour S, Hammann A, Wotawa A et al. Anticancer agents sensitize tumor cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated caspase-8 activation and apoptosis. *Cancer Res* 2001; 61(4): 1645–1651.
- Micheau O, Solary E, Hammann A et al. Sensitization of cancer cells treated with cytotoxic drugs to Fas-mediated cytotoxicity. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(11): 783–789.
- Galetto A, Buttiglieri S, Forno S et al. Drug- and cell-mediated antitumor cytotoxicities modulate cross-presentation of tumor antigens by myeloid dendritic cells. *Anticancer Drugs* 2003; 14(10): 833–843.
- Ghiringhelli F, Menard C, Puig PE et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56(5): 641–648.
- Lutsiak ME, Semnary RT, De Pascalis R et al. Inhibition of CD4<sup>+</sup> 25<sup>+</sup> T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide. *Blood* 2005; 105(7): 2862–2868.
- Vicari AP, Luu R, Zhang N et al. Paclitaxel reduces regulatory T cell numbers and inhibitory function and enhances the anti-tumor effects of the TLR9 agonist PF-3512676 in the mouse. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58(4): 615–628.
- Casares N, Pequignot MO, Tesniere A et al. Caspase-dependent immunogenicity of doxorubicin-induced tumor cell death. *J Exp Med* 2005; 202(12): 1691–1701.
- Ghiringhelli F, Puig PE, Roux S et al. Tumor cells convert immature dendritic cells into TGF- $\beta$  secreting cells inducing CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells proliferation. *J Exp Med* 2005; 202(7): 919–929.
- Suzuki E, Kapoor V, Jassar AS et al. Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr-1<sup>+</sup>/CD11b<sup>+</sup> myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity. *Clin Cancer Res* 2005; 11(18): 6713–6721.
- Plate JM, Plate AE, Shott S et al. Effect of gemcitabine on immune cells in subjects with adenocarcinoma of the pancreas. *Cancer Immunol Immunother* 2005; 54(9): 915–925.
- Nowak AK, Robinson BW, Lake RA. Gemcitabine exerts a selective effect on the humoral immune response: implications for combination chemo-immunotherapy. *Cancer Res* 2002; 62(8): 2353–2358.
- Shindo H, Ogura T, Masuno T et al. Induction of activated macrophages by intraperitoneal injection of mitomycin C in mice. *Cancer Immunol Immunother* 1985; 20(2): 145–150.
- Ujhazy P, Zaleskis G, Mihich E et al. Doxorubicin induces specific immune functions and cytokine expression in peritoneal cells. *Cancer Immunol Immunother* 2003; 52(7): 463–472.
- Ladoire S, Arnould L, Apetoh L et al. Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy of breast carcinoma is associated with the disappearance of tumor-infiltrating foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells. *Clin Cancer Res* 2008; 14(8): 2413–2420.
- Arnould L, Gelly M, Penault-Llorca F et al. Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism? *Br J Cancer* 2006; 94(2): 259–267.
- Gasser S, Orsulic S, Brown EJ et al. The DNA damage pathway regulates innate immune system ligands of the NKG2D receptor. *Nature* 2005; 436(7054): 1186–1190.
- Reits EA, Hodge JW, Herberts CA et al. Radiation modulates the peptide repertoire, enhances MHC class I expression, and induces successful antitumor immunotherapy. *J Exp Med* 2006; 203(5): 1259–1271.
- Hareyama M, Imai K, Ban T et al. Effect of radiation on the expression of carcinoembryonic antigen on the membranes of human gastric adenocarcinoma cells - immunological study using monoclonal antibodies. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1988; 48(12): 1572–1574.
- Gaugler MH, Squiban C, van der Meeren A et al. Late and persistent up-regulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression by ionizing radiation in human endothelial cells in vitro. *Int J Radiat Biol* 1997; 72(2): 201–209.
- Lugade AA, Moran JP, Gerber SA et al. Local radiation therapy of B16 melanoma tumors increases the generation of tumor antigen-specific effector cells that traffic to the tumor. *J Immunol* 2005; 174(12): 7516–7523.
- Distelhorst CW. Recent insights into the mechanism of glucocorticosteroid-induced apoptosis. *Cell Death Differ* 2002; 9(1): 6–19.
- Rutz HP, Herr I. Interference of glucocorticoids with apoptosis signaling and host-tumor interactions. *Cancer Biol Ther* 2004; 3(8): 715–718.
- Riccardi C, Bruscoli S, Migliorati G. Molecular mechanisms of immunomodulatory activity of glucocorticoids. *Pharmacol Res* 2002; 45(5): 361–368.
- Liden J, Rafter I, Truss M et al. Glucocorticoid effects on NF- $\kappa$ B binding in the transcription of the ICAM-1 gene. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 273(3): 1008–1014.
- Cronstein BN, Kimmel SC, Levin RI et al. A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: the glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89(21): 9991–9995.
- Wertheim WA, Kunkel SL, Standiford TJ et al. Regulation of neutrophil-derived IL-8: the role of prostaglandin E<sub>2</sub>, dexamethasone, and IL-4. *J Immunol* 1993; 151(4): 2166–2175.
- Pype JL, Dupont LJ, Menten P et al. Expression of monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, MCP-2, and MCP-3 by human airway smooth-muscle cells. Modulation by corticosteroids and T-helper 2 cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 21(4): 528–536.
- Franchimont D. Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: a good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1024: 124–137.
- Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1024: 138–146.
- Rozkova D, Horvath R, Bartunkova J et al. Glucocorticoids severely impair differentiation and antigen presenting function of dendritic cells despite upregulation of Toll-like receptors. *Clin Immunol* 2006; 120(3): 260–271.

52. Roland CL, Lynn KD, Toombs JE et al. Cytokine levels correlate with immune cell infiltration after anti-VEGF therapy in preclinical mouse models of breast cancer. *PLoS One* 2009; 4(11): e7669.
53. Roland CL, Dineen SP, Lynn KD et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor reduces angiogenesis and modulates immune cell infiltration of orthotopic breast cancer xenografts. *Mol Cancer Ther* 2009; 8(7): 1761–1771.
54. Huang Y, Chen X, Dikov MM et al. Distinct roles of VEGFR-1 and VEGFR-2 in the aberrant hematopoiesis associated with elevated levels of VEGF. *Blood* 2007; 110(2): 624–631.
55. Lee SC, Srivastava RM, López-Albaitero A et al. Natural killer (NK): dendritic cell (DC) cross talk induced by therapeutic monoclonal antibody triggers tumor antigen-specific T cell immunity. *Immunol Res* 2011; 50(2–3): 248–254.
56. Thornton LM, Andersen BL, Crespin TR et al. Individual trajectories in stress covary with immunity during recovery from cancer diagnosis and treatments. *Brain Behav Immun* 2007; 21(2): 185–194.
57. Koga C, Itoh K, Aoki M et al. Anxiety and pain suppresses the natural killer cell activity in oral surgery outpatients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91(6): 654–658.
58. Bachen EA, Manuck SB, Marsland AL et al. Lymphocyte subset and cellular immune responses to a brief experimental stressor. *Psychosom Med* 1992; 54(6): 673–679.
59. Zakowski SG, McAllister CG, Deal M et al. Stress, reactivity and immune function in healthy men. *Health Psychol* 1992; 11(4): 223–232.
60. Gabbay V, Klein RG, Alonso CM et al. Immune system dysregulation in adolescent major depressive disorder. *J Affect Disord* 2009; 115(1–2): 177–182.
61. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR et al. The relationship of depression and stressors to immunological assays: a meta-analytic review. *Brain Behav Immun* 2001; 15(3): 199–226.
62. Szuster-Ciesielska A, Slotwińska M, Stachura A et al. Accelerated apoptosis of blood leukocytes and oxidative stress in blood of patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32(3): 686–694.
63. Wong ML, Dong C, Maestre-Mesa J et al. Polymorphisms in inflammation-related genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant response. *Mol Psychiatry* 2008; 13(8): 800–812.
64. Holden RJ, Pakula IS, Mooney PA. An immunological model connecting the pathogenesis of stress, depression and carcinoma. *Med Hypotheses* 1998; 51(4): 309–314.
65. Irwin MR, Miller AH. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav Immun* 2007; 21(4): 374–383.
66. Simon NM, McNamara K, Chow CW et al. A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18(3): 230–233.



XVI. ČESKO-SLOVENSKÝ HEMATOLOGICKÝ A TRANSFUZIOLOGICKÝ SJEZD  
XIII. ČESKO-SLOVENSKÁ KONFERENCE LABORATORNÍ HEMATOLOGIE

**XVI. ČESKO-SLOVENSKÝ  
HEMATOLOGICKÝ  
A TRANSFUZIOLOGICKÝ SJEZD  
6.–8. září 2012**

**XIII. ČESKO-SLOVENSKÁ  
KONFERENCE  
LABORATORNÍ HEMATOLOGIE  
5.–6. září 2012**

Česká hematologická společnost ČLS JEP

ČESKÁ REPUBLIKA  
BRNO VÝSTAVIŠTĚ - PAVILON E

[www.hematology2012.cz](http://www.hematology2012.cz)