

IMMUNOONKOLOGIA KLINICZNA

JOHN E. NIEDERHUBER

REDAKCJA WYDANIA POLSKIEGO
ANDRZEJ MARSZAŁEK, EWA KALINKA

IMMUNOONKOLOGIA KLINICZNA

JOHN E. NIEDERHUBER

Redakcja wydania polskiego
Andrzej Marszałek
Ewa Kalinka

Tytuł oryginału: CLINICAL IMMUNO-ONCOLOGY

Autor: John E. Niederhuber

Copyright © 2024 by Elsevier Inc. All rights reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Publisher's note: Elsevier takes a neutral position with respect to territorial disputes or jurisdictional claims in its published content, including in maps and institutional affiliations.

This edition of Clinical Immuno-Oncology by John E. Niederhuber is published by arrangement with Elsevier Inc.

Książka *Clinical Immuno-Oncology*, autor: John E. Niederhuber, została opublikowana zgodnie z umową z Elsevier Inc.

Wszelkie prawa zastrzeżone, zwłaszcza prawo do przedruku i tłumaczenia na inne języki. Żadna część tej książki nie może być reprodukowana, rozpowszechniana, przechowywana w systemach informatycznych ani przekazywana w jakiegokolwiek formie i w jakikolwiek sposób, bez uprzedniej pisemnej zgody wydawcy, z wyjątkiem przypadków przewidzianych przez obowiązujące przepisy prawa autorskiego.

Tłumaczenie niniejszej publikacji zostało podjęte przez wydawnictwo EDRA URBAN & PARTNER Sp. z o.o. na jego własną odpowiedzialność. Lekarze kliniczni oraz prowadzący badania naukowe, oceniając oraz wykorzystując jakiegokolwiek opisane tu informacje, metody, związki chemiczne czy eksperymenty, muszą zawsze opierać się na swoim osobistym doświadczeniu i wiedzy. Ze względu na szybko dokonujący się postęp w dziedzinie nauk medycznych należy przede wszystkim zwrócić uwagę na niezależną weryfikację rozpoznania oraz dawkowania leków. W najpełniejszym zakresie dozwolonym przepisami prawa Elsevier, autorzy, redaktorzy ani inne osoby, które przyczyniły się do powstania niniejszej publikacji, nie ponoszą żadnej odpowiedzialności w odniesieniu do jej tłumaczenia ani za jakiegokolwiek obrażenia czy zniszczenia dotyczące osób czy mienia związane z wykorzystaniem produktów, zaniedbaniem lub innym niedopatrzaniem, ani też wynikające z zastosowania lub działania jakichkolwiek metod, produktów, instrukcji czy koncepcji zawartych w przedstawionym tu materiale.

© Copyright for the Polish edition by Edra Urban & Partner, Wrocław 2026

Redakcja naukowa wydania polskiego:

prof. dr hab. med. Andrzej Marszałek, prof. dr hab. med. Ewa Kalinka

Tłumaczenie z języka angielskiego:

dr hab. n. med. Agnieszka Malińska: rozdz. 1, 2

lek. Anna Terlecka: rozdz. 3, 5

dr hab. n. med. Mariusz Kaczmarek: rozdz. 4, 6

prof. dr hab. n. med. Grzegorz Dworacki: rozdz. 7, 8

prof. dr hab. n. med. Hanna Dams-Kozłowska: rozdz. 9

dr n. med. Paweł Różanowski: rozdz. 10, 12

dr n. med. Joanna Kufel-Grabowska: rozdz.: 11, 13

Prezes Zarządu: Giorgio Albonetti

Dyrektor wydawniczy: lek. med. Edyta Błażejewska

Redaktor prowadzący: Renata Wręczycka

Opracowanie skorowidza: Justyna Szamrowicz

ISBN 978-83-68527-04-9

Edra Urban & Partner

ul. Kościuszki 29, 50-011 Wrocław

tel.: +48 71 726 38 35

biuro@edraurban.pl

www.edraurban.pl

Przygotowanie do druku: Maciej Nieruchaj

Parul Agarwal, MD
Assistant Professor

Department of Medicine
Abramson Cancer Center, Perelman School
of Medicine
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania
United States

Vinod P. Balachandran, MD
Assistant Attending

Hepatopancreatobiliary Service
Department of Surgery
Memorial Sloan Kettering Cancer Center;
Assistant Member
Immuno-Oncology Service, Human
Oncology and Pathogenesis Program
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York
United States

Challice L. Bonifant, MD, PhD
Assistant Professor

Department of Oncology
Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
United States

Timothy N. J. Bullock, PhD
Professor

Department of Pathology
University of Virginia
Charlottesville, Virginia
United States

William R. Burns, MD
Assistant Professor

Department of Surgery
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
United States

Sophia Y. Chen, MD, MPH
Resident Physician

Department of Surgery
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
United States

Daniel Delitto, MD, PhD
Assistant Professor

Department of Surgery
Stanford University
Stanford, California
United States

Stephen Desiderio, MD, PhD
Professor Emeritus

Department of Molecular Biology and Genetics
Department of Medicine
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
United States

Jad Farouqa, BSc, MSc
Graduate Student

Australian Institute for Bioengineering and
Nanotechnology
University of Queensland
Brisbane, Queensland
Australia

Maria J. Gutierrez, MD, MHS
Assistant Professor

Division of Pediatric Allergy, Immunology and
Rheumatology
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland
United States

Thatcher R. Heumann, MD
Assistant Professor

Division of Hematology and Oncology
Vanderbilt Ingram Cancer Center
Nashville, Tennessee
United States

Hyun Min Jung, MS, PhD
Assistant Professor

Department of Pharmacology and Regenerative
Medicine
University of Illinois at Chicago
Chicago, Illinois
United States

Silvia Manzanero, PhD**Associate Professor**

Jamieson Trauma Institute
 Metro North Health
 Herston, Queensland;
 Australian Institute for Bioengineering and
 Nanotechnology
 The University of Queensland
 Brisbane, Queensland
 Australia

Jamileh Nabizadeh, B Biotech, PhD**Research Scientist**

Australian Institute for Bioengineering and
 Nanotechnology
 The University of Queensland
 Brisbane, Queensland
 Australia

John E. Niederhuber, MD**Adjunct Professor**

Department of Surgery and Department of
 Oncology;

Deputy Director

Johns Hopkins Clinical Research Network
 Johns Hopkins University School of Medicine
 Baltimore, Maryland
 United States

Olamide Olayinka, DVM, MVSc, MS**Graduate Research Assistant**

Department of Pharmacology and Regenerative
 Medicine
 University of Illinois at Chicago
 Chicago, Illinois
 United States

Nadya Panagides, PhD, BSc (Honours)**Research Scientist**

Australian Institute for Bioengineering
 and Nanotechnology
 Brisbane, Queensland
 Australia

Luis A. Rojas, PhD**Research Associate**

Immuno-Oncology Service
 Human Oncology and Pathogenesis Program
 Memorial Sloan Kettering Cancer Center;
 Hepatopancreatobiliary Service
 Department of Surgery
 Memorial Sloan Kettering Cancer Center
 New York, New York
 United States

Barbara E. Rolfe, BSc, PhD**Associate Professor****Principal Research Fellow and Group Leader**

Australian Institute for Bioengineering and
 Nanotechnology
 The University of Queensland
 Brisbane, Queensland
 Australia

Melanie Rutkowski, PhD**Assistant Professor**

Department of Microbiology, Immunology, and
 Cancer Biology
 University of Virginia
 Charlottesville, Virginia
 United States

Stefan E. Sonderegger, Mag, Dr**Research Scientist**

Australian Institute for Bioengineering and
 Nanotechnology
 University of Queensland
 Brisbane, Queensland
 Australia

Brant M. Weinstein, PhD**Associate Scientific Director**

Division of Developmental Biology
 Eunice Kennedy Shriver National Institute of
 Child Health and Human Development
 National Institutes of Health
 Bethesda, Maryland
 United States

Trent M. Woodruff, BSc, PhD**Professor of Pharmacology**

School of Biomedical Sciences
 The University of Queensland
 Brisbane, Queensland
 Australia

Lei Zheng, MD, PhD**Professor**

Department of Oncology
 Johns Hopkins University School of Medicine
 Baltimore, Maryland
 United States

W 2013 roku czasopismo *Science* uznało osiągnięcia badawcze, które zapoczątkowały erę immunoterapii nowotworów za naukowy przełom roku [1]. Nastąpiło to po ponad sześciu dziesięcioleciach badań prowadzonych przez immunologów, w których wykazano, że układ odpornościowy odgrywa ważną rolę w rozpoznawaniu nieprawidłowego rozrostu komórek. Dzięki przeprowadzonym eksperymentom nad nowotworami u ssaków i doświadczeniu klinicznemu z zakresu immunologii, wynikającemu z rozwoju transplantacji narządów, zaczęto identyfikować składniki komórkowe odpowiedzi immunologicznej, współzależności między komórkami odpornościowymi oraz aktywne białka złożonego układu odpornościowego. Wszystkie te wysiłki badawcze z czasem potwierdziły, że układ odpornościowy cechuje się ogromnym potencjałem w zakresie zwalczania, a nawet eliminowania komórek nowotworów złośliwych. Nasze zrozumienie złożoności układu odpornościowego wciąż się pogłębia, w miarę jak immunolodzy precyzują mechanizmy i zasady jego działania. Wprowadzane rozwiązania kliniczne mające na celu pobudzenie układu odpornościowego pacjenta do walki z nowotworem świadczą o ogromnym potencjale terapeutycznym immunoonkologii klinicznej.

Kiedy w atmosferze fascynacji obecnymi sukcesami w dziedzinie immunoterapii nowotworów pracowałem nad tym podręcznikiem, nie mogłem powstrzymać się od wspomnień z początków zbierania doświadczeń zawodowych w Instytucie Karolinska i z okresu tworzenia mojego pierwszego laboratorium w Instytucie Mikrobiologii na Uniwersytecie Michigan. W tamtym czasie, we wczesnych latach 70. XX wieku, niewiele wiedziano na temat faktycznego pochodzenia i funkcji subpopulacji limfocytów T i B układu odpornościowego czy procesu prezentacji antygeny. To w laboratorium Prof. Möller w Instytucie Karolinska poznałem wówczas nowatorskie techniki hodowli *in vitro*, metody Mishella-Duttona hodowli mysich komórek śledziona na potrzeby określenia odpowiedzi przeciwciał na erytrocyty owcze (SRBC, *sheep red blood cell*) [2]. Dobrze pamiętam wielogodzinne zliczanie odczynów hemolitycznych (Jerne i Nordin) w celu oszacowania liczby komórek B wytwarzających przeciwciała anti-SRBC [3]. Bardzo wiele się nauczyłem, pracując z Prof. Erną Möller nad przygotowaniem i wykorzystaniem surowic odpornościowych, które w owym czasie były specyficzne dla dwóch głównych populacji komórek odpornościowych – limfocytów T-zależnych i B-zależnych. Wykorzystywano allogeniczną surowicę przeciwko antygenowi theta, łącząc z dopełniaczem w celu wyeliminowania limfocytów T z populacji mieszanych komórek limfoidalnych pochodzących ze śledziona. Podobnie króliczą surowicę przeciwko mysim limfocytom B wykorzystywano do eliminacji limfocytów B.

Wdrożenie opisanych surowic pozwoliło przeprowadzić badania mające na celu określenie interakcji między komórkami T i B w odpowiedzi na antygeny, a także zdolności tych populacji komórkowych do „pomocy” w odpowiedzi immunologicznej oraz „pamięci” immunologicznej. Dzięki doświadczeniom zdobytym w laboratorium Prof. Möller mogłem wykorzystać wspomniane metody hodowli *in vitro* w moim nowym laboratorium w Instytucie Mikrobiologii na Uniwersytecie Michigan. Za pomocą tych samych modeli *in vitro* badaliśmy tam nabytą odpowiedź immunologiczną i rolę, jaką odgrywają geny Ia regionu I (odpowiedzi immunologicznej) głównego układu zgodności tkankowej *H-2* u myszy w odpowiedzi immunologicznej na stymulację antygenem.

Wkrótce po zakończeniu wnikliwych badań nad funkcjami komórek zaangażowanych w odpowiedź immunologiczną i zidentyfikowaniu licznych cytokin o kluczowym znaczeniu dla nabytej odpowiedzi immunologicznej nastąpił szybki rozwój immunologii jako nauki. W dalszym rozwoju zaczęto wdrażać technologie, jakie przyniosła ze sobą przełomowa era biologii molekularnej. Niedługo później wprowadzenie sekwencjonowania DNA nowej generacji pozwoliło na realizację projektu poznania ludzkiego genomu (*Human Genome Project*), który z kolei umożliwił sekwencjonowanie całego genomu licznych nowotworów (projekt „Atlas genomu nowotworów” [TCGA, *The Cancer Genome Atlas*]). Dane uzyskane w ramach TCGA nadal mają kolosalne znaczenie dla rozwoju immuno-onkologii. Zastosowanie hamowania immunologicznych punktów kontrolnych w leczeniu nowotworów zostało uwieńczone w 2018 roku przyznaniem Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny immuno-onkologom Jamesowi P. Allisonowi i Tasuku Honjo. Obecnie hamowanie punktów kontrolnych zaczyna być łączone z innymi immunoterapiami – takimi jak terapia polegająca na transferze zmodyfikowanych komórek T (ATC, *adoptive T-cell*) oraz terapia komórkowa z wykorzystaniem limfocytów T zawierających chimeryczny receptor antygenowy (CAR, *chimeric antigen receptor*) – co przyczynia się do dalszego rozwoju immunoterapii przeciwnowotworowej.

Oprócz postępu w dziedzinie immunoterapii odnotowuje się znaczące osiągnięcia w obszarze narzędzi statystycznych, które pozwalają jeszcze dokładniej opisać czynnościowo specyficzne podklasy komórek należących do głównych populacji układu odpornościowego. Mowa tu m.in. o rozwoju sekwencjonowania mRNA pojedynczych komórek i specyficznej charakterystyki komórek opartej nie na markerach morfologicznych, ale na profilu transkrypcji genów komórki i wydzielaniu określonych białek czynnościowych. W ten sposób zidentyfikowano np. kilka odmiennych funkcjonalnie subpopulacji fibroblastów – wśród nich zapalne fibroblasty aktywowane nowotworem (CAF, *cancer-activated fibroblast*), miofibroblasty CAF oraz CAF prezentujące antygen, związane z ekspresją kompleksów prezentujących antygen głównego układu zgodności tkankowej klasy II, a także subpopulacje w obrębie innych fenotypów komórek wchodzących w skład mikrośrodowiska guza.

Nie ma bardziej dynamicznie rozwijającego się i tym samym bardziej obiecującego obszaru w leczeniu nowotworów niż immuno-onkologia. Obecnie dysponujemy znacznie większym i stale rosnącym zrozumieniem złożonych zależności pomiędzy tkankami gospodarza, układem odpornościowym, guzem i mikrośrodowiskiem guza – elementami związanymi z procesem powstawania i progresji nowotworu. Książka ta ma za zadanie umożliwić czytelnikom – osobom zajmującym się chorymi z nowotworami, niezależnie od specjalizacji – głębsze zrozumienie wspomnianych zależności i metod ich wykorzystania w celu pobudzenia układu odpornościowego do skutecznego zwalczania nowotworu. Mam też nadzieję, że podręcznik pomoże rezydentom i klinicystom onkologom przyswoić sobie specjalistyczny język immunologii i ułatwi w ten sposób efektywną lekturę dynamicznie aktualizowanej literatury z zakresu immuno-onkologii klinicznej. Wierzę, że dzięki przekazanej tu wiedzy lekarze będą optymalnie przygotowani do omawiania i stosowania immunoterapii w badaniach translacyjnych oraz w codziennej opiece nad pacjentami.

John E. Niederhuber, MD

1. Couzin-Frankel J. Cancer immunotherapy. *Science*, Dec. 20, 1913; 342:1432–1433.
2. Mishell RJ, Dutton RW. Immunization of dissociated spleen cell cultures from mice. *J. Exp. Med.* 1967; 126:423–442.
3. Jerne NK, Nordin AA. Plaque formation in agar by single antibody producing cells. *Science* 1963; 140:405–408.

Jestem niezmiernie wdzięczny moim licznym pedagogom, nauczycielom praktyki klinicznej, współpracownikom z uczelni, a w szczególności moim pacjentom chorym na nowotwory, od których na przestrzeni lat nauczyłem się bardzo wiele na temat wyzwań związanych z opieką nad osobami cierpiącymi na te wyniszczające choroby. Szczególne podziękowania kieruję do Prof. Erny Möller i Prof. Görana Möllera, którzy otworzyli mi drzwi do swojego laboratorium w Instytucie Karolinska w Sztokholmie – to oni nadali bieg mojej karierze w dziedzinie immunologii. Jestem oczywiście ogromnie wdzięczny za wsparcie i zrozumienie ze strony mojej rodziny, zwłaszcza mojej żony, Kathy, podczas pracy nad tym podręcznikiem. Kathy poświęciła wiele godzin na weryfikację tekstu i sprawdzanie rycin. Na specjalne wyróżnienie zasługuje mój syn Matthew – jego zainteresowanie nauką było głównym czynnikiem, który zachęcił mnie do zaangażowania się w ten projekt i opracowania niektórych rozdziałów.

Dziękuję też licznym współautorom tej książki za ich zaangażowanie i gotowość do dzielenia się specjalistyczną wiedzą, za poświęcony czas i za dbałość o to, by treść poszczególnych rozdziałów tej publikacji była łatwa w odbiorze i zachowała spójność.

Bardzo doceniam nieustanne wsparcie i tę wyjątkową okazję, jakie otrzymałem od moich współpracowników ze szpitala Johns Hopkins. Życzliwie przyjęli oni mój dalszy udział w szkoleniu rezydentów z zakresu chirurgii onkologicznej i w prowadzeniu badań nad nowotworami. Moje podziękowania niech przyjmą również dr Andrew Cameron, kierownik Kliniki Chirurgii Johns Hopkins, oraz dr Lei Zhang i dr William R. Burns, liderzy programu szkoleniowego NCI T32 z dziedziny chirurgii onkologicznej – dzięki nim oraz wielu innym pracownikom tej uczelni życie naprawdę przynosi mnóstwo satysfakcji. Pozostają też dłużnikami Robina Cartera, starszego stratega ds. treści w wydawnictwie Elsevier – to właśnie jego delikatna perswazja przekonała mnie do podjęcia się tego projektu. Z kolei Malvice Shah z działu opracowań i produkcji wydawnictwa Elsevier serdecznie dziękuję za nieustanną dyspozycyjność i wsparcie podczas przygotowywania kolejnych rozdziałów tej książki.

Książkę tę dedykuję oczywiście wszystkim studentom, wykładowcom i rezydentom chirurgii, którzy pracowali ze mną w laboratoriach na Uniwersytecie Michigan, na Uniwersytecie Johnsa Hopkina, na Uniwersytecie Stanforda i w Narodowym Instytucie Nowotworów. Ich obecność w moim życiu i wiele wyjątkowych przyjacielskich więzi codziennie przypominają mi o roli nauki w dążeniu do ostatecznego celu, jakim jest poprawa opieki nad pacjentami z chorobą nowotworową.

Mając na uwadze bezpieczeństwo pacjenta oraz wysoką jakość opieki nad nim, język jakim posługujemy się w komunikacji zawodowej powinien być precyzyjny oraz odnosić się jednoznacznie do omawianej sytuacji. To szczytne założenie jest bardzo trudne do zrealizowania w dynamicznie zmieniającym się zbiorze określeń medycznych, w którym pojawiają się nowe słowa, których znaczenie może być zmienne w zależności od kontekstu. Czasem taka sytuacja wynika z uproszczonego przeniesienia znaczenia określeń niektórych zjawisk z badań podstawowych na grunt określeń klinicznych, a czasem wynika z nadania istniejącym określeniom szerszego znaczenia. Za pojawiającym się w literaturze anglojęzycznej dość dynamicznym słowotwórstwem, nie zawsze nadąża tworzenie odpowiedników w języku polskim. Omawiane zagadnienie powoduje, że redagując tłumaczenie na język polski, spotkaliśmy się z określeniami, dla których co prawda istnieją odpowiedniki w języku polskim, niemniej jednak mogą funkcjonować czasem w nieco odmiennych kontekstach. Przykładem są „myeloid cells”, co oczywiście tłumaczy się jako „komórki szpiku”, a w języku zawodowym oznacza komórki szpiku kostnego, czyli linii erytrocytarnej, granulocytarnej, megakariocytarnej oraz limfocytarnych. Niemniej jednak w przekazywanym Państwu podręczniku, określenie „myeloid cells” w niektórych częściach tekstu odnosi się komórek odpowiedzi zapalnej, które co prawda pierwotnie powstają w szpiku kostnym, ale dojrzewając nabierają konkretnych cech i zdolności, a przez to właściwe powinno być ich odpowiednie (bardziej precyzyjne) określenie: np. granulocyty obojętnochłonne lub histiocyty (makrofagi). Funkcjonujące w języku angielskim uproszczenie („myeloid cells”) może prowadzić do nieodpowiedniej interpretacji.

Czasem w tłumaczeniu spotykaliśmy się z nowymi określeniami, które w języku polskim jeszcze nie otrzymały swoich ugruntowanych odpowiedników. Wówczas w tłumaczeniu pozbawiono nieprzetłumaczoną nazwę, ponieważ tworzenie nowego bezpośredniego przekładu mogłoby prowadzić do wykreowania lingwistycznego bohomazu. Przykładem takiego określenia jest ITAM (*immunoreceptor tyrosine-based activation motif*). Innym przykładem unikania dziwnych określeń jest tłumaczenie „p53 wild-type” jako „prawidłowy (niezmutowany) p53”. Niestety, przytoczone angielskie sformułowanie, w języku polskim czasem w przestrzeni publicznej funkcjonuje jako „p53 typu dzikiego” – co może powodować nieuprawnione wnioskowanie. Kolejnym przykładem potrzeby dostosowania odpowiednio tłumaczenia na język polski jest określenie „immune”. Właściwie można by pozostać przy odpowiedniku „odpornościowy”, choć w wielu sytuacjach określenie dotyczy raczej mechanizmów reakcji immunologicznej, nie zawsze mającej bezpośredni związek z odpornością. Przykładów jest wiele.

Czytając podręcznik, należy także mieć na uwadze, że część zjawisk została opisana językiem nauk podstawowych. Przełożenie części określeń na sytuacje w codziennej pracy klinicznej wymagałoby znacznie obszerniejszego tłumaczenia skrótowo ujętych zjawisk. Mamy nadzieję, że wnikliwy Czytelnik znakomicie będzie potrafił odpowiednio odczytać wspomniane uproszczenia.

Życzymy dobrej lektury!

Prof. dr hab. med. Andrzej Marszałek
Prof. dr hab. med. Ewa Kalinka

1	Rozwój i budowa układu chłonnego	1
	Olamide Olayinka ■ Brant M. Weinstein ■ Hyun Min Jung	
2	Budowa chemiczna, organizacja strukturalna i funkcja immunoglobulin	21
	Maria J. Gutierrez ■ Stephen Desiderio	
3	Rola układu dopełniacza w etiologii i leczeniu nowotworów	53
	Stefan E. Sonderegger ■ Silvia Manzanero ■ Trent M. Woodruff ■ Jad Farouqa ■ Jamileh Nabizadeh ■ Nadya Panagides ■ Barbara E. Rolfe	
4	Nowotwór a arkana odporności wrodzonej	75
	Melanie Rutkowski	
5	Antygenowość guza i nowotwór jako „obcy”	111
	John E. Niederhuber	
6	Nadzór immunologiczny nowotworu	137
	Daniel Delitto	
7	Podstawowe elementy odporności nabytej i ich znaczenie dla immunologii nowotworów	153
	Timothy N.J. Bullock	
8	Nowotwór – ucieczka spod nadzoru immunologicznego	185
	John E. Niederhuber	
9	Szczepionki i czynna immunizacja przeciwnowotworowa	207
	Luis A. Rojas ■ Vinod P. Balachandran	
10	Główne elementy kliniczne immunoterapii nowotworów (Modulowanie komórkowych mechanizmów odporności)	231
	Challice L. Bonifant ■ William R. Burns	
11	Mikrobiom i immunoterapia nowotworowa	269
	John E. Niederhuber	
12	Kliniczne zastosowanie immunoterapii	285
	Sophia Y. Chen ■ Thatcher R. Heumann ■ Parul Agarwal ■ Lei Zheng	
13	Wpływ COVID-19 na immunoterapię nowotworów i opiekę onkologiczną	341
	John E. Niederhuber	
	Skorowidz	367

Rozwój i budowa układu chłonnego

Olamide Olayinka ■ Brant M. Weinstein ■ Hyun Min Jung

KLUCZOWE INFORMACJE

- Układ naczyń chłonnych (limfatycznych) to oddzielona od układu krwionośnego, złożona sieć ślepo zakończonych naczyń.
- Układ krążenia limfy wspomaga utrzymanie homeostazy płynów tkankowych, ułatwia pobieranie składników odżywczych oraz stanowi jeden z elementów gwarantujących prawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego.
- Naczynia limfatyczne i komórki śródbłonka naczyń limfatycznych posiadają unikalne cechy umożliwiające pobieranie substancji z otaczającego je środowiska zewnętrznego i ich transport do naczyń krwionośnych.
- Różnicowanie i nabywanie odpowiednich cech komórek śródbłonka naczyń limfatycznych odbywa się pod kontrolą ściśle określonych mechanizmów molekularnych.
- Heterogenność i plastyczność komórek śródbłonka naczyń limfatycznych są cechami, które pozwalają na utworzenie tkankowo i narządowo swoistego łóżyska naczyń limfatycznych.
- Unikalne warstwy komórek śródbłonka naczyń limfatycznych będących komponentą węzłów chłonnych są jednym z kluczowych elementów nadzoru immunologicznego.
- Naczynia limfatyczne występują w mikrośrodkowisku nowotworowym, gdzie aktywnie uczestniczą w przerzutach nowotworowych.
- Naczynia limfatyczne obecne w mikrośrodkowisku nowotworowym charakteryzują się odmiennym fenotypem w porównaniu z obecnymi w zdrowej tkance.
- Wzajemne oddziaływanie pomiędzy układem naczyń limfatycznych a komórkami nowotworowymi są istotne dla progresji i przerzutowania nowotworu.
- Na przykład VEGFC i VEGFD to główne czynniki wzrostu działające na receptor VEGFR3 naczyń limfatycznych, stymulujące proces limfangiogenezy nowotworu.
- Aktualny stan wiedzy zagadnień związanych ze specyfiką oraz funkcjonowaniem układu naczyń limfatycznych jest ograniczona do kilku typów nowotworów, takich jak czerniak, rak piersi i glejak. Pozostaje zatem wiele pytań, na które jak dotąd nie sformulowano odpowiedzi.

Wstęp

Układ krążenia jest niezbędny nie tylko do dostarczania składników odżywczych, makrocząsteczek i komórek do tkanek i narządów, ale stanowi również kluczowy element efektywnego usuwania produktów przemiany materii. Zadania te leżą u podstaw funkcjonowania układu naczyń krwionośnych i układu naczyń limfatycznych. Układ naczyń limfatycznych to sieć ślepo zakończonych naczyń, biegnąca równolegle do naczyń krwionośnych, która zbiera płyn z przestrzeni międzykomórkowych i transportuje go zwrotnie do krwiobiegu [1, 2]. Choć pierwszy opis węzłów chłonnych i gruczołów można odnaleźć w pochodzącym z oko-

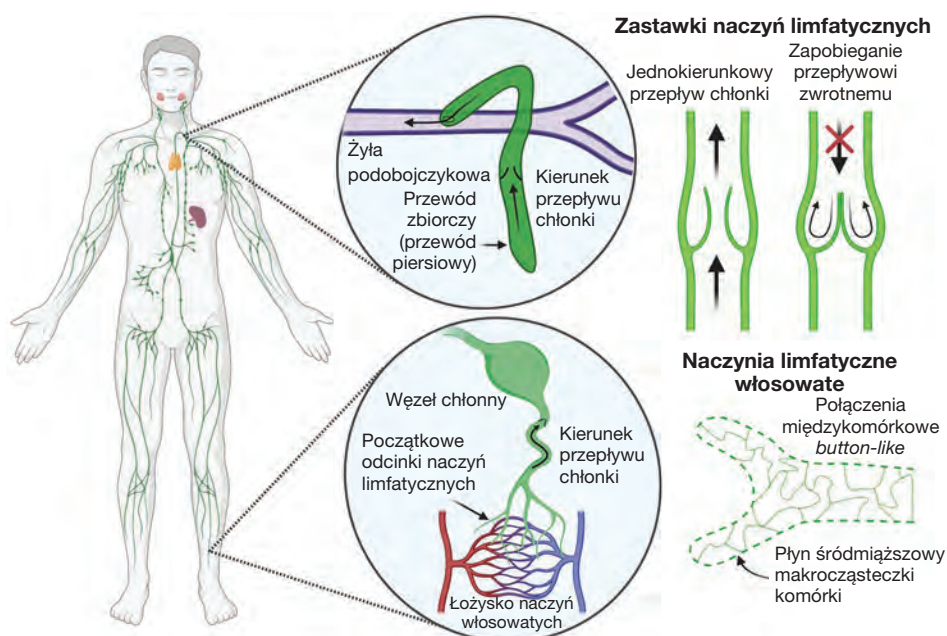
ło 400 p.n.e. traktacie Hipokratesa „O gruźlicach” [3, 4], to dopiero XVII wiek można uznać za złotą erę badań układu naczyń limfatycznych. Wtedy bowiem dokonano kilku kluczowych odkryć, takich jak: naczynia limfatyczne jelit, torebka Fabrycjusza, rezerwuuar limfy trawiennej, pozajelitowe naczynia limfatyczne czy krążenie limfy w wątrobie [5, 6]. Układ chłonny został szczegółowo scharakteryzowany na początku XX wieku przez Florence Sabin oraz innych histologów, wykorzystując nastrzykiwania barwnikami [7–13]. Oprócz utrzymania homeostazy płynów ustrojowych i tkankowych układ chłonny odgrywa istotną rolę w nadzorze immunologicznym poprzez regulację różnicowania i transportu komórek układu immunologicznego w odpowiedzi na bodźce [14]. Warto również wspomnieć, iż funkcjonowanie niektórych narządów jest wsparte przez wyspecjalizowaną sieć naczyń limfatycznych. I tak: w naczyniach limfatycznych jelit wchłaniane są kwasy tłuszczowe, a w oponach mózgowo-rdzeniowych naczynia limfatyczne regulują homeostazę płynu mózgowo-rdzeniowego [15–17]. Podsumowując, stanowią one szeroki wachlarz oddziaływań decydujących o prawidłowym przebiegu funkcji fizjologicznych człowieka. Natomiast badania układu naczyń limfatycznych są szybko rozwijającym się obszarem medycyny sercowo-naczyniowej.

Rozdział ten poświęcono omówieniu molekularnych, strukturalnych i funkcjonalnych aspektów rozwoju układu chłonnego oraz znaczenia jego funkcjonowania w kontekście onkologii.

Ogólna charakterystyka układu chłonnego

Układ chłonny składa się z rozległej sieci naczyń (limfatycznych) transportujących chłonkę (limfę) oraz ośrodków odpowiedzialnych za jej filtrację (węzłów chłonnych). W przeciwieństwie do krążenia krwi sieć naczyń limfatycznych jest układem jednokierunkowym o niskim ciśnieniu, który odprowadza nadmiar płynu śródmiąższowego z przestrzeni tkankowych i transportuje go z powrotem do krwiobiegu (ryc. 1.1). Płyn śródmiąższowy jest zbierany przez początkowe odcinki naczyń limfatycznych (naczynia limfatyczne włosowate), których ściana zbudowana jest z pojedynczej warstwy luźno połączonych komórek śródbłonna limfatycznego (LEC, *lymphatic endothelial cells*), spoczywających na nieciągłej błonie podstawnej. W odróżnieniu od ściany naczyń włosowatych układu krwionośnego ściana kapilar limfatycznych pozbawiona jest obecności w ich sąsiedztwie komórek mięśni gładkich oraz pericytów [18, 19]. Ponadto, w przeciwieństwie do komórek śródbłonna naczyń krwionośnych, które zespolone są połączeniami zamykającymi (*zipper-like junctions*), tworzącymi szczelną barierę dla przepływu płynu i makrocząsteczek, LEC w limfatycznych kapilarach łączą się ze sobą poprzez punktowo rozmieszczone połączenia (*button-like junctions*), dzięki czemu stają się przepuszczalne dla płynów (zob. ryc. 1.1). LEC są stabilizowane przez włókienka kotwiczące, które łączą komórki śródbłonna z otaczającą je macierzą międzykomórkową i zlokalizowanymi w bezpośrednim sąsiedztwie tkankami. Obrzęk tkanek spowodowany nagromadzeniem płynu śródmiąższowego prowadzi do rozciągnięcia włókienek, które pociągają za sobą LEC i tym samym prowadzi do zwiększenia średnicy otworów pomiędzy komórkami, zwiększając możliwość napływu płynu. Wzrost pobierania płynu śródmiąższowego powoduje obniżenie jego ciśnienia. Chłonka zawiera wodę, makrocząsteczki (białka i lipidy), leukocyty, fragmenty komórek oraz obce antygeny, które są pobierane do naczyń limfatycznych i ostatecznie przez naczynia większego kalibru transportowane do węzłów chłonnych. Budowa ściany limfatycznych naczyń małego i średniego kalibru różni się od budowy ściany limfatycznych naczyń włosowatych, ponieważ LEC przyjmują wydłużony kształt i zespolone są połączeniami zamykającymi, w ścianie naczyń zwiększa się

ilość tkanki łącznej, pojawiają się perycyty oraz komórki mięśniowe gładkie, a fałdy błony wewnętrznej tworzą zastawki. Wszystkie te cechy przyczyniają się do ułatwienia jednokierunkowego przepływu [20]. Miejscem filtracji bogatej w białka chłonki są węzły chłonne, których główna funkcja polega na wychwytywaniu obecnych w niej antygenów, co zapobiega ponownemu ich wprowadzeniu do krążenia. Oczyszczona chłonka przedostaje się do przewodu limfatycznego prawego i przewodu piersiowego, które uchodzą do żył podobojczykowych wprowadzając chłonkę do krwioobiegu (ryc. 1.1). Jej powrót do krwioobiegu ma kluczowe znaczenie w utrzymaniu homeostazy płynu śródmiąższowego oraz zachowaniu prawidłowego ciśnienia i objętości krwi. Konsekwencją zaburzeń prawidłowego funkcjonowania układu chłonnego jest nadmierne gromadzenie się płynów w tkankach, prowadzące do powstania obrzęku limfatycznego (*lymphedema*) – jednostki chorobowej zdiagnozowanej u 200 milionów osób na świecie [21]. Długotrwałe gromadzenie się bogatej w białka chłonki prowadzi nie tylko do zaburzeń kształtu oraz ograniczenia ruchomości kończyn, ale może skutkować szerokim wachlarzem zaburzeń w tkance łącznej i skórze. W zależności od przyczyn obrzęki limfatyczne klasyfikuje się jako pierwotne (uwarunkowane genetycznie) lub wtórne (nabyte). Pierwotny obrzęk limfatyczny to wrodzona wada spowodowana zaburzeniami i malformacjami w układzie chłonnym. Choć jej przyczyny nie są w pełni zdefiniowane, to często u źródeł pierwotnego obrzęku limfatycznego leżą mutacje genetyczne oraz anomalia rozwo-



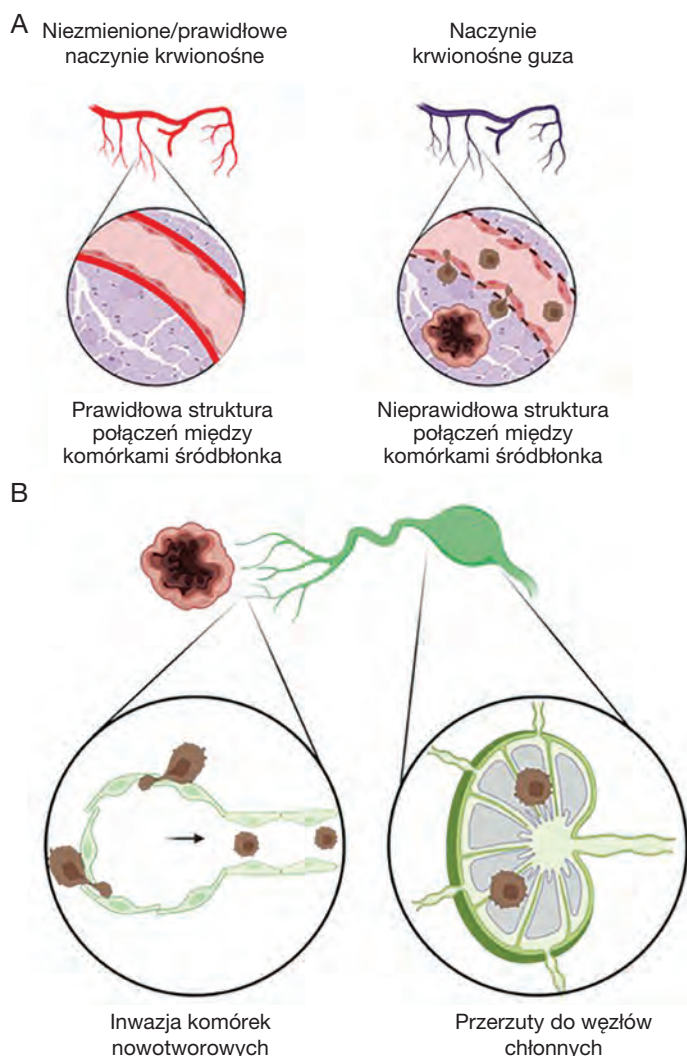
Ryc. 1.1 Ogólna charakterystyka funkcji naczyń limfatycznych. W przestrzeniach międzykomórkowych tkanek znajduje się płyn śródmiąższowy pochodzący z łożyska naczyniowego. Przedostaje się on do naczyń limfatycznych, które następnie transportują go do węzłów chłonnych. Ściana włosowatych naczyń limfatycznych zbudowana jest z komórek śródbłonna łączących się ze sobą połączeniami typu *button-like*, które umożliwiają łatwe pobieranie płynu śródmiąższowego bogatego w makrocząsteczki i komórki. Ponowne wprowadzenie chłonki do układu krążenia odbywa się poprzez przewód piersiowy, do którego jest ona doprowadzana zbiorczymi naczyniami limfatycznymi. Zastawki zbiorczych naczyń limfatycznych są kluczową strukturą zapewniającą jednokierunkowy przepływ chłonki. Opracowano na podstawie: BioRender.com.

seczkowatą strukturę w tworzącym się zawiązku węzła chłonnego. Około E16.5 różnicują się zewnętrzne i wewnętrzne warstwy LEC i tworzą się pierwsze sznury zatokowe. Należy zauważyć, że już na tak wczesnym etapie organogenezy węzła chłonnego LEC warstwy zewnętrznej i wewnętrznej wykazują ekspresję genów, których obecność i funkcja stanowią unikalną cechę dorosłych osobników. Można zatem sądzić, że różnorodność LEC jest ustalona na wczesnych etapach rozwoju zarodkowego. LEC węzłów chłonnych wydzielają również czynniki wzrostu, takie jak PDGFβ, które są niezbędne do rekrutacji komórek mięśniowych gładkich będących komponentą ściany zbiorczych naczyń limfatycznych [154].

Obecność różnych postaci LEC w węzłach chłonnych potwierdzają wyniki licznych badań dotyczących fenotypowania tych komórek [14, 153, 159]. U myszy LEC wyściełające SCS wykazują ekspresję receptora zmiatacza makrofagów 1 (MSR1, *macrophage scavenger receptor 1*), podczas gdy LEC wyściełające ścianę zatok kory węzła chłonnego – endomucyny [160]. Co więcej, LEC warstwy zewnętrznej charakteryzują się zróżnicowaną ekspresją atypowego receptora chemokin CCRL1, który jest odpowiedzialny za utrzymanie odpowiedniego gradientu chemokin CCL21 w SCS [161]. W badaniach dotyczących ludzkich LEC węzła chłonnego wykazano, że ekspresją LYVE1 charakteryzowały się wyłącznie LEC obecne w zatokach rdzennych oraz w obszarze zatok przykorowych węzła chłonnego, a jedynym markerem, który jednoznacznie identyfikował LEC wyściełające każdy typ zatok narządu, był PROX1 [149]. Obserwacja ta stała się podstawą założenia, iż LEC obecne w węzłach chłonnych człowieka stanowią niejednorodną populację komórek. I tak zidentyfikowano sześć podtypów LEC, których profil fenotypowy zależny był od lokalizacji w węzle chłonnym u człowieka [153, 159]. Warstwa wewnętrznych LEC występujących w SCS i zatokach rdzennych charakteryzowała się ekspresją chemoatraktantów neutrofilii. Przykładem jest selektywna ekspresja lektyny CD209 typu C w LEC zatok rdzennych węzła, która ułatwia adhezję neutrofilii poprzez wiązanie CD209-Lewis X, pośrednicząc w ten sposób w rekrutacji neutrofilii do światła zatok [153]. Wydaje się zatem, że różnorodność LEC obecnych w węzle chłonnym jest jednym z czynników decydujących o utrzymaniu unikalnego gradientu chemokin, a tym samym zapewniających odpowiednie mikrośrodowisko dla prawidłowego przebiegu reakcji immunologicznych.

Układ chłonny w nowotworach

Budowa ściany naczyń krwionośnych obecnych w guzach nowotworowych zapewnia komórkom nowotworowym możliwość przenikania do ich światła. Z tego powodu sieć naczyń w guzach określa się mianem sieci naczyń pozbawionej szczelności (ryc. 1.5A) [162]. Nie jest to jedyne łożysko naczyniowe obecne w utkaniu nowotworowym – w mikrośrodowisku guza znajdują się również naczynia limfatyczne, które odgrywają aktywną rolę w progresji nowotworu i rozprzestrzenianiu się przerzutów (ryc. 1.5A) [1, 2, 163–166]. Rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych z guzów pierwotnych do odległych narządów poprzez sieć naczyń krwionośnych lub układ chłonny jest kluczową cechą progresji nowotworu złośliwego [167]. Znaczącą rolę naczyń limfatycznych w przebiegu choroby nowotworowej potwierdziły badania, w których wykazano, że zwiększone nacieczenie naczyń limfatycznych powiązane jest ze zwiększeniem ryzyka przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych oraz złym rokowaniem dla pacjenta [168–171]. Sieć naczyń limfatycznych w obrębie nowotworu należy zatem postrzegać jako drogę transportu zarówno makrocząsteczek, jak i komórek do znajdujących się w bliskim sąsiedztwie węzłów chłonnych, stanowiącą jednocześnie pozbawioną barier ścieżkę migracji komórek nowotworowych (ryc. 1.5B).



Ryc. 1.5 Ścieżki przerzutowania komórek nowotworowych. (A) Niezmienione, obecne w prawidłowej tkance naczynia krwionośne są wyścielone komórkami śródbłónka, których ścisłe połączenia międzykomórkowe gwarantują szczelność naczyń. Zaburzenia struktury połączeń między komórkami śródbłónka w naczyniach krwionośnych na terenie utkania nowotworu umożliwiają komórkom nowotworowym przenikanie do światła naczyń i migrację przez układ krążenia. (B) Przerzutowanie komórek nowotworowych może się również odbywać szlakiem naczyń limfatycznych, które zapewniają komórkom nowotworowym pozbawioną barier migrację do okolicznych węzłów chłonnych. Opracowano na podstawie: BioRender.com.

chanizm w inwazji naczyń limfatycznych [197]. Produkują VEGFC, czego konsekwencją jest zwiększenie poziomu ekspresji CCL21 w LEC. Częsteczką CCL21 stanowi chemoatraktant nie tylko dla komórek układu immunologicznego, ale również dla komórek nowotworowych wykazujących ekspresję CCR7. A zatem podwyższony poziom ekspresji CCL21 stymuluje migrację komórek nowotworowych do światła naczynia limfatycznego [198]. Komórki nowotworowe charakteryzują się obecnością receptorów, które wiążą wydzielane przez komórki układu immunologicznego chemokiny, co zwiększa intensywność i szybkość przerzutowania

IMMUNOONKOLOGIA KLINICZNA

JOHN E. NIEDERHUBER

Immunoonkologia kliniczna to nowoczesne, przełomowe i kompleksowe źródło wiedzy, łączące naukę podstawową z praktyką onkologiczną. Książka dostarcza klinicystom i badaczom sprawdzonych wskazówek dotyczących wdrażania zaawansowanej immunoterapii w leczeniu szerokiej gamy nowotworów łitych i hematologicznych. W podręczniku omówiono również mechanizmy molekularne i komórkowe układu odpornościowego, zaangażowane w inicjację i progresję nowotworów. Łączy teorię z realnymi wyzwaniami współczesnej medycyny.

- kliniczne zastosowania immunoterapii w powszechnych typach nowotworów, takich jak czerniak, rak piersi, rak trzustki, rak jelita grubego i odbytnicy, rak prostaty, białaczki i nowotwory hematologiczne
- wyzwania związane z rozwojem immunoterapii nowotworowych
- najlepsze praktyki i rekomendacje doświadczonych klinicystów w tej dziedzinie
- immunoterapia nowotworów w obecności COVID-19
- nowe odkrycia dotyczące roli mikrobiomu w immunoterapii
- postęp w terapiach opartych na inżynierii komórkowej

Tytuł oryginału:
**Clinical Immuno-
Oncology.** Publikację
wydano na podstawie
umowy z Elsevier.



ELSEVIER

ISBN 978-83-68527-04-9



9 788368 527049

www.edraurban.pl