

*Формы иммунного ответа
организма на опухоль.
Иммунодиагностика и
иммунотерапия опухолей.*

Опухоль (син.: новообразование, неоплазия, неоплазма) — патологический процесс, представленный новообразованной тканью, в которой изменения генетического аппарата клеток приводят к нарушению регуляции их роста и дифференцировки.

Все опухоли подразделяют в зависимости от их потенций к прогрессии и клинико-морфологических особенностей на две основные группы:

- доброкачественные опухоли,
- злокачественные опухоли.

- *Доброкачественные* (зрелые, гомологичные) опухоли состоят из клеток, дифференцированных в такой мере, что можно определить, из какой ткани они растут. Для этих опухолей характерен медленный экспансивный рост, отсутствие метастазов, отсутствие общего влияния на организм. Доброкачественные опухоли могут малигнизироваться.
- *Злокачественные* (незрелые, гетерологичные) опухоли состоят из умеренно- и малодифференцированных клеток. Они могут утратить сходство с тканью, из которой они исходят. Для злокачественных опухолей характерен быстрый, чаще инфильтрирующий рост, метастазирование и рецидивирование, наличие общего влияния на организм. Для злокачественных опухолей характерен как клеточный, так и тканевой атипизм.

Нобелевский лауреат Пауль Эрлих высказал предположение, что иммунная система способна защитить организм от опухолей. Развивая эту идею, Фрэнк Бёрнет выдвинул *гипотезу иммунологического надзора* по отношению к опухолям. Эта гипотеза несколько десятилетий не получала ни подтверждения, ни опровержения. Относительно недавно Олд и Шрайбер показали, что организмы с иммунологической недостаточностью, в большей степени подвержены риску развития опухолей.

Важным научным достижением явилось понимание того, что опухолевые клетки могут индуцировать иммунитет. Введенные в здоровый организм, они являются вакциной – но только против той самой опухоли, из которой они были выделены.

Протективный (защищающий) иммунитет развивается только после профилактической иммунизации (до возникновения опухоли, и такая иммунизация пока возможна только в условиях эксперимента, когда здоровому животному пересаживают злокачественную опухоль от больного); если иммунизировать после возникновения опухоли (терапевтическая вакцинация), используя клетки, полученные из этой же опухоли, воспрепятствовать ее дальнейшему росту не удастся.



Нобелевский лауреат
Пауль Эрлих —
основоположник
иммунобиологии
опухолей



Нобелевский лауреат
австралийский иммунолог Фрэнк
Макфарлейн Бёрнет – автор
гипотезы иммунологического
надзора по отношению к опухолям

Опухолевые АГ:

- Протеины
- Гликолипиды

(экспрессируются на
поверхности
опухолевых клеток)

- Полисахариды
- Гликопротеины

● *Опухолеспецифические АГ (трансплантационные АГ)*

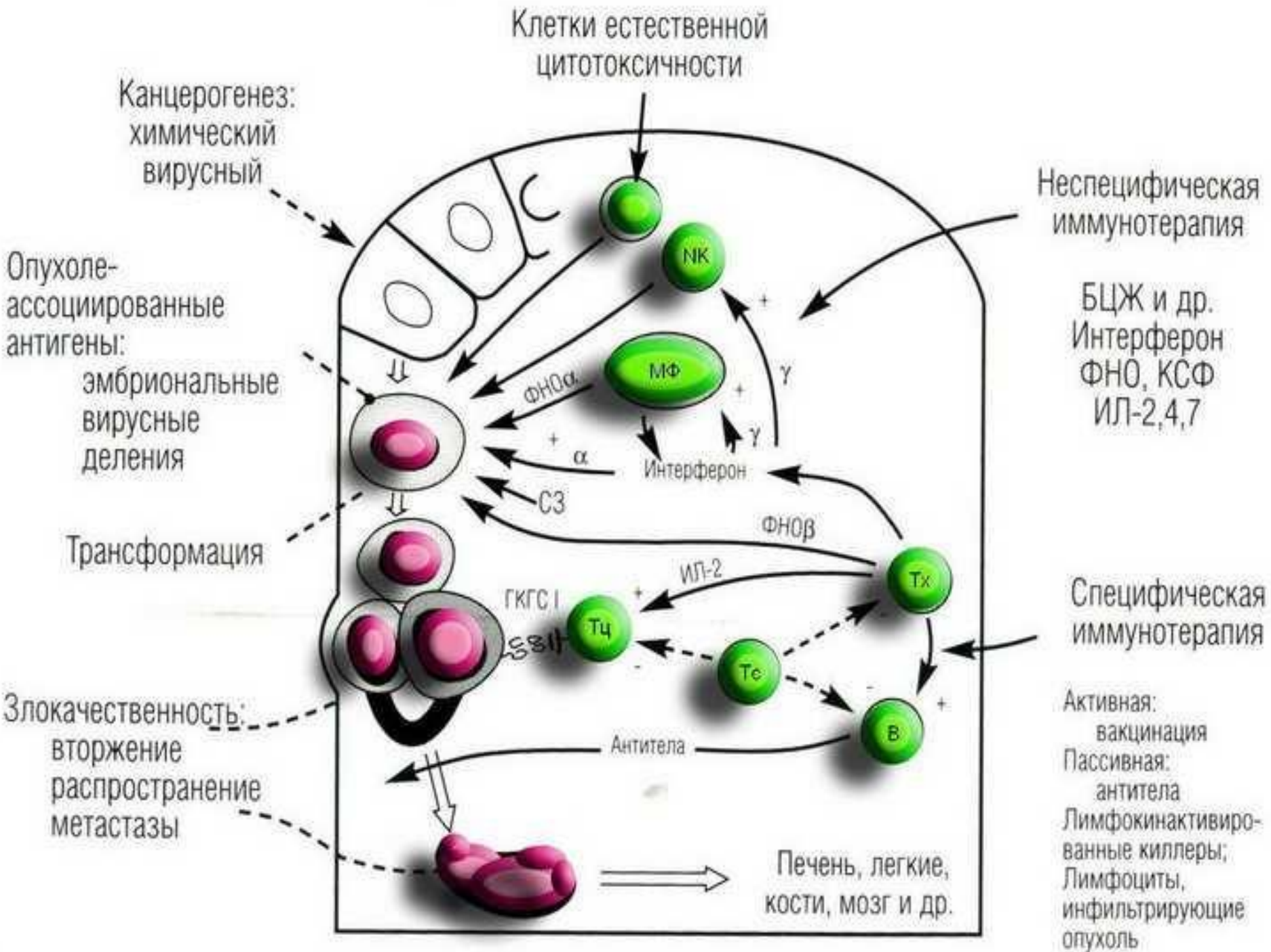
- присутствуют только на опухолевых клетках. Имеют вирусное происхождение.

● *Опухолеассоциированные АГ –*

- гетероорганные АГ (нельзя отнести к чужеродным, т.к они присутствуют также в каких-либо нормальных тканях)

- типичные АГ для нормальной ткани

- АГ с упрощенным строением



антигены первого типа (Т-антигены)

- Опухولةассоциированные антигены первого типа (Т-антигены) имеют вирусное происхождение и обнаруживаются на клетках опухолей, индуцированных ДНК- или РНК-содержащими вирусами.
- Мелкие ДНК-содержащие вирус полиомы, вирус SV40 и вирус папилломы (вирус папилломы ассоциирован с раком шейки матки у человека) кодируют Т-антигены, свойственные и другим вирусам той же группы. Данные антигены представляют собой ядерные белки, играющие определенную роль в поддержании трансформированного состояния.
- РНК-содержащие инфекционные онкогенные вирусы вызывают лейкозы и саркомы у животных; у человека обнаружен по крайней мере один РНК-содержащий вирус Т-клеточного лейкоза.
- Общие антигены ДНК- и РНК-содержащих вирусов вызывают сильные гуморальный и клеточный ответы, способные обеспечить защиту против опухоли.

Опухولةассоциированные антигены второго типа

- Опухولةассоциированные антигены второго типа (специфические опухолевые антигены, опухолеспецифические трансплантационные антигены) могут вызвать иммунный ответ на введенные опухолевые клетки в том случае, если животное было предварительно иммунизировано материалом той же опухоли. При иммунизации у генетически идентичных мышей образовывались цитотоксические Т-клетки, способные уничтожить имплантат только того клона, который был использован для иммунизации. Эти цитотоксические Т-клетки затем использовались в качестве зондов для определения опухолевого антигена при молекулярном клонировании соответствующего гена. При секвенировании этого гена было показано, что появление иммуногенности у антигена определяется изменением всего одного аминокислотного остатка. Учитывая, что распознавание антигенов цитотоксическими Т-клетками рестриктировано по молекулам МНС класса I, можно предположить, что опухолеспецифический белок процессируется в опухолевой клетке с образованием пептида, который затем образует комплекс с молекулами МНС класса I и транспортируется на клеточную поверхность.
- Экспериментально показана также возможность сверхэкспрессии опухолеассоциированных антигенов второго типа. Получены убедительные доказательства в пользу существования иммунного ответа, рестриктированного по антигенам МНС класса II, по крайней мере на опухоли человека, однако значительно меньше известно о том, какие опухолевые антигены распознаются в комплексе с молекулами МНС класса II.

Клинические и экспериментальные наблюдения указывали на повышенную частоту возникновения многих типов опухолей для больных с иммуносупрессией:

- 1) вероятность возникновения опухолей у иммунодефицитных детей в 10000 раз выше, чем у здоровых;
- 2) тимэктомия или врожденное отсутствие тимуса, как, например, у мышей линии nude, приводят к увеличению частоты спонтанных опухолей или к большей легкости канцерогенной индукции новообразований;
- 3) применение иммунодепрессивной терапии способствует возникновению неопластического роста
- 4) наличие у опухолевых клеток специфических антигенов определяет развитие иммунного ответа, главным образом, Т-клеточного типа.

Формы иммунного ответа на опухоль:

- Гуморальные (с появлением АТ)

- Клеточные

АТ + АГ_{опухолевых клеток}

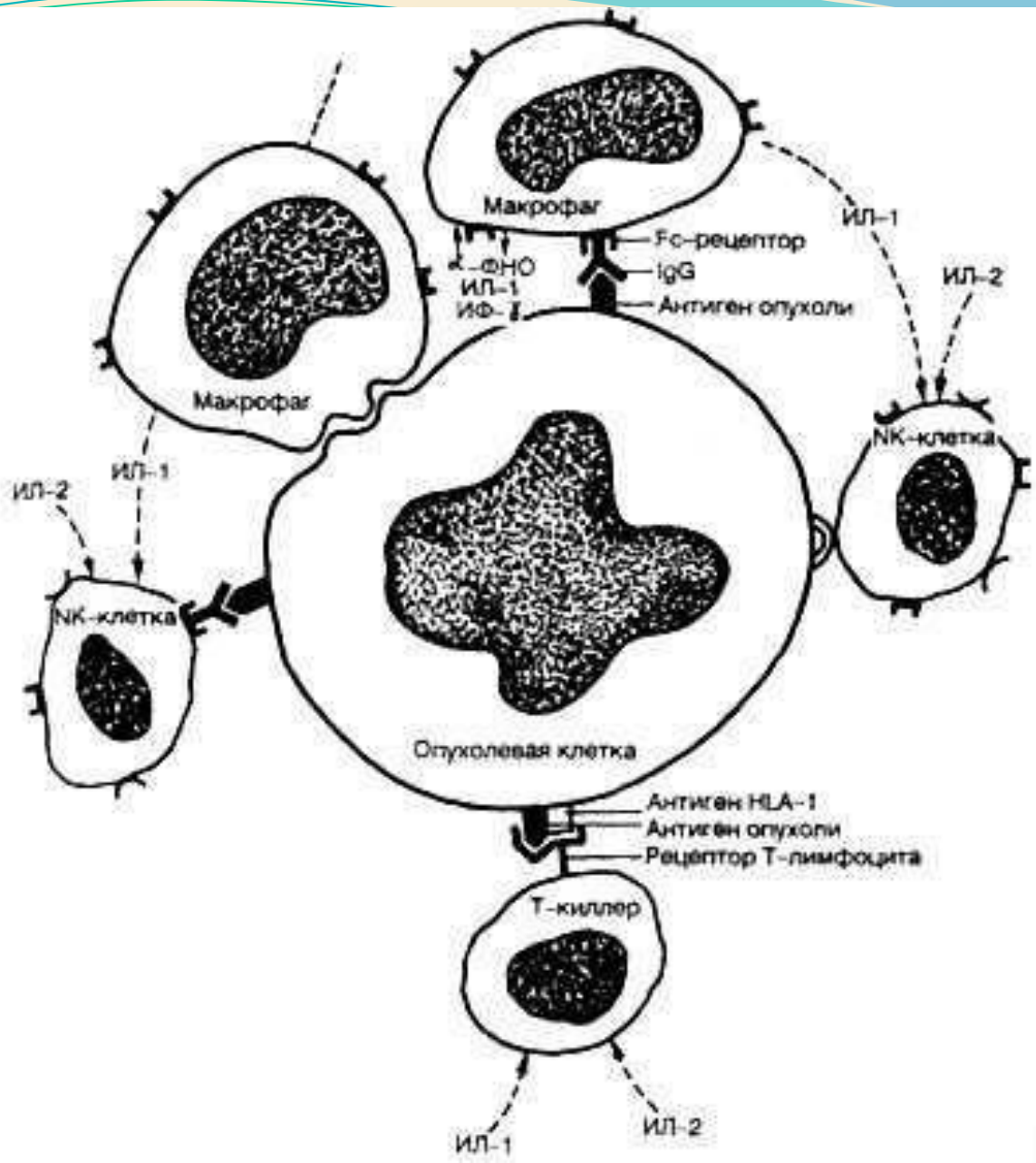
Противоопухолевые иммунные факторы:

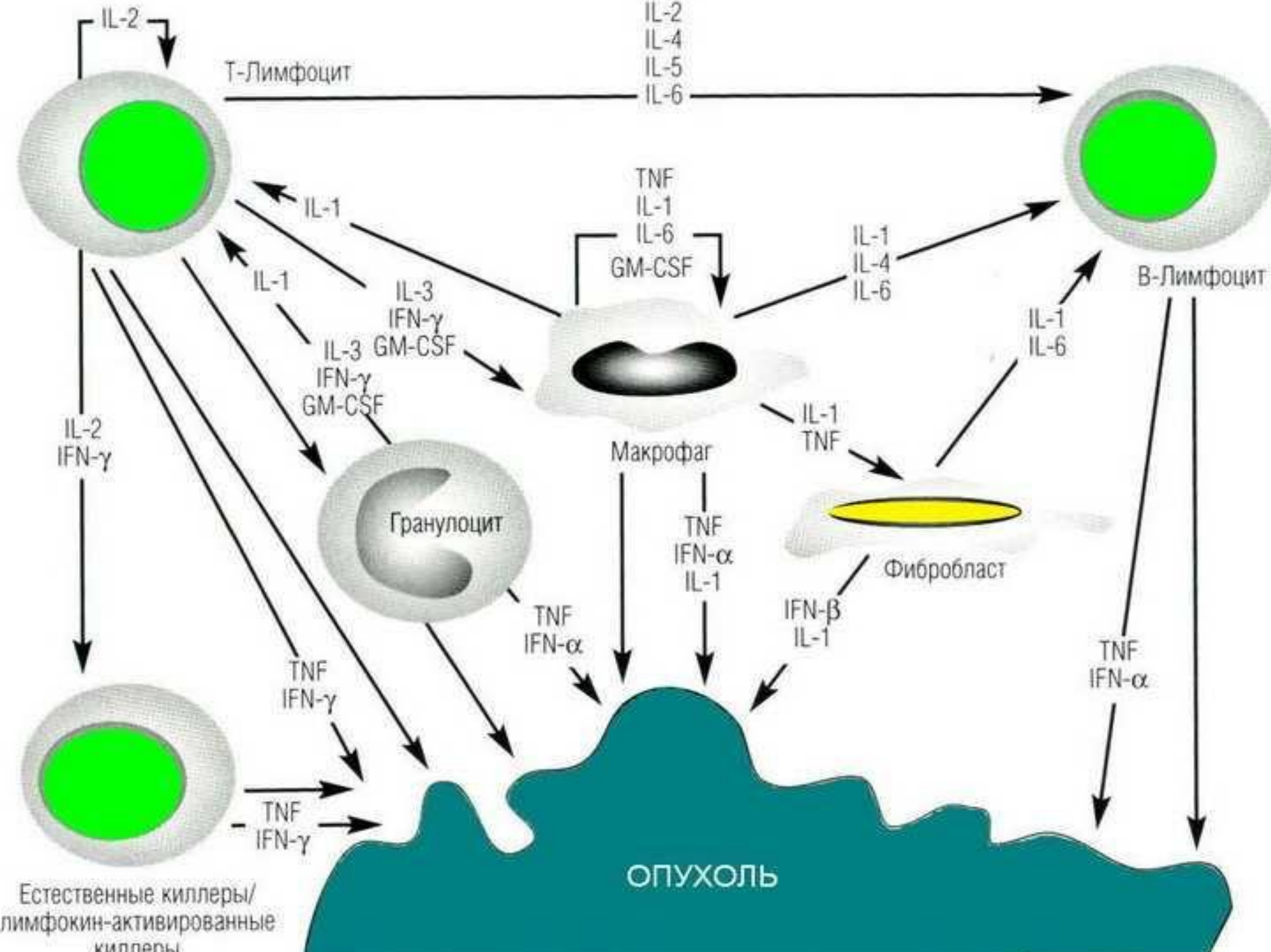
I. Клеточные:

- 1) Т-лимфоциты-киллеры;
- 2) ЕК- и К-клетки;
- 3) активированные макрофаги;
- 4) гранулоциты.

II. Гуморальные:

- 1) специфические антитела;
- 2) интерлейкины-1 и 2;
- 3) фактор некроза опухолей (ФНО);
- 4) интерфероны.





Развивающаяся опухоль постоянно ускользает от иммунного надзора за счет факторов иммунорезистентности опухоли.

Иммунорезистентность опухоли обеспечивается:

- 1) слабой иммуногенностью опухолевых антигенов;
- 2) постоянной модификацией антигенов опухоли;
- 3) селекцией иммунологически устойчивых клеток;
- 4) потерей экспрессии антигенов системы HLA класса I;
- 5) выделением растворимых опухолевых антигенов;
- 6) экспрессией на поверхности опухолевых клеток и выбросом в межклеточное пространство рецепторов к различным цитокинам;
- 7) приобретением устойчивости к запрограммированной клеточной гибели за счет: потери рецептора к ФНО, появления на мембране молекулы FasL;
- 8) продукцией опухолевыми клетками ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО и т.д.

Более того, на определенном этапе развития опухоли иммунная система хозяина начинает выделять пробластомные (способствующие росту опухоли) факторы, которые: а) подавляют иммунитет; б) способствуют усилению роста опухоли.

Пробластомные факторы, подавляющие иммунитет:

1. Супрессивные вещества, продуцируемые лимфоцитами и макрофагами.
2. Блокирующие антитела.
3. Циркулирующие иммунные комплексы.
4. Простагландины ПГЕ₂.
5. Интерлейкин-10.
6. Трансформирующий фактор роста бета (TGFβ), подавляющий:
 - а) продукцию цитокинов (ИЛ-12);
 - б) созревание Т-киллеров;
 - в) экспрессию рецепторов к цитокинам.

Пробластомные факторы, усиливающие рост опухоли:

1. Фактор роста опухоли, продуцируемый макрофагами.
2. Интерлейкины-2 и 6.
3. Гамма-интерферон.
4. Фактор роста сосудистого эндотелия.
5. Иммунодефицитное состояние:
 - а) нарушение созревания Т-киллеров;
 - б) нарушение функции антиген-представляющих клеток.

Опухолевые клетки не экспрессируют антигены тканевой совместимости 1-го класса, необходимые для распознавания их цитотоксическими CD8 Т-лимфоцитами. Известный феномен «ускользания» (escape) состоит в постоянной мутации опухолевых антигенов, когда в результате отбора сохраняются только те опухолевые клетки, которые способны меняться постоянно с большой скоростью, опережая реакции системы иммунитета. Генетическая нестабильность опухолевых клеток, их гетерогенность обеспечивают раку чрезвычайную жизнестойкость.

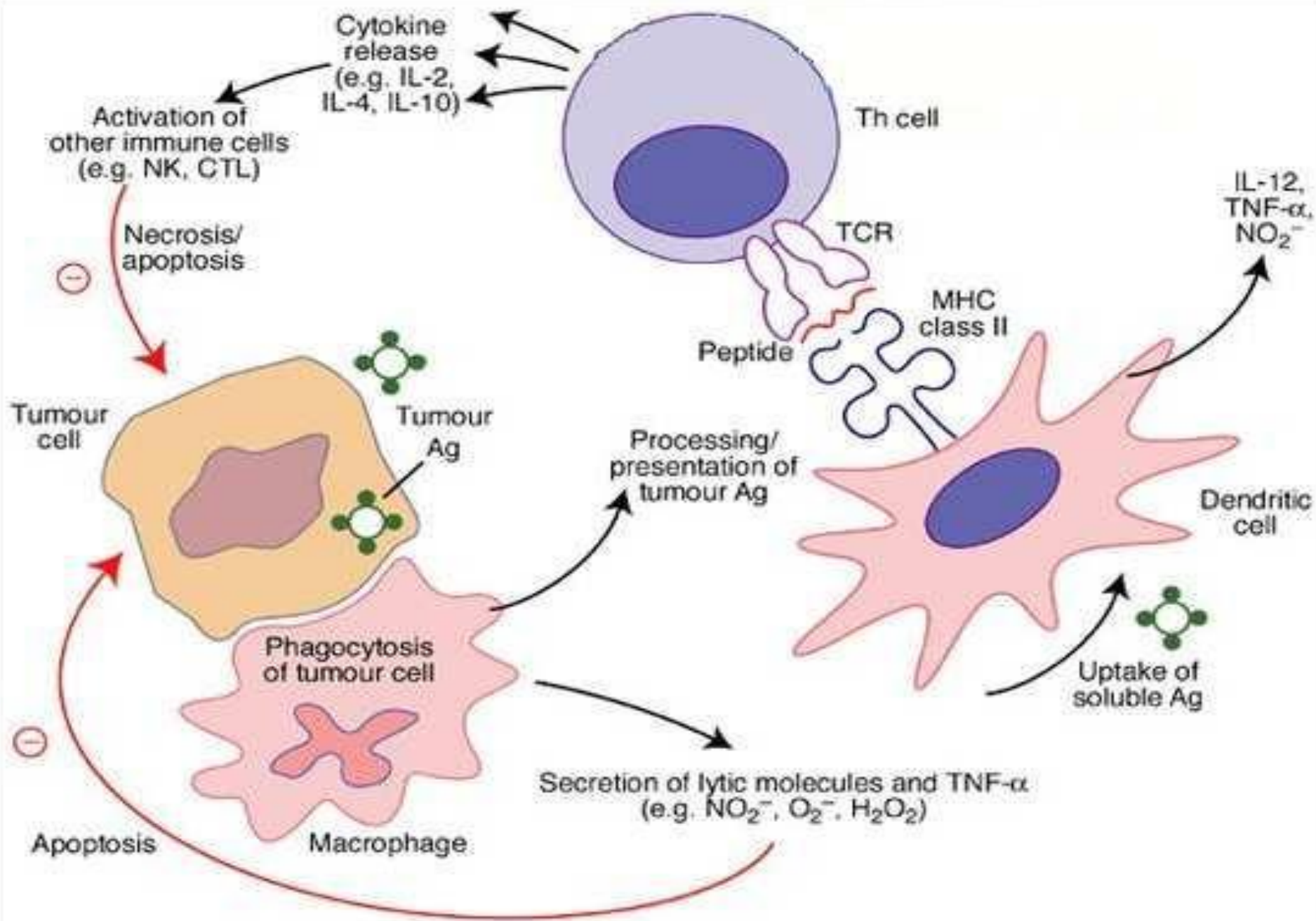
Кроме того, к феномену «ускользания» относят:

- маскировку опухолевых антигенов избытком антител или иммунных комплексов, вырабатываемых иммунной системой хозяина опухоли;
- снижение или полную блокаду Т-киллеров антителами иммунной системы хозяина опухоли к противоопухолевым антигенам;
- снижение «уровня презентации» опухолевых антигенов макрофагами, приводящее к угнетению продукции противоопухолевых цитокинов (ФНО, интерфероны и т.д.) макрофагами.

Роль Т-лимфоцитов в иммунологическом надзоре

В смешанных культурах лимфоцитов и опухолевых клеток (СКЛОК) возможна стимуляция хелперных CD4 Т-клеток и цитотоксических CD8 Т-клеток. Если цитотоксические CD8 Т-клетки выполняют прямую киллерную функцию, то ее успешной реализации способствуют Т-хелперы, секретирующие цитокины. Среди них наибольшую роль играет IF γ , который стимулирует также макрофаги и увеличивает активность НК.

- Опухолеспецифичные Т-клетки обнаруживаются у больных с различными типами опухолей. Особой иммуногенностью, по-видимому, обладает меланома: выявлено несколько антигенов, ассоциированных с меланомой, которые служат мишенями для цитотоксических Т-клеток. Определены также отвечающие на антигены специфически, но не рестриктированно Т-клетки от больных раком молочной железы и яичников. Какое значение имеют *in vivo* эти цитотоксические ответные реакции остается неясным, но в модельных экспериментах на животных эти клетки могут вызывать регрессию опухолей.



The T helper (Th)-cell and phagocytic response to tumour cells

Naive
CD8⁺ T cell
repertoire



Peptide/MHC-I
interaction



Low affinity
Wild-type self peptide
(ITDQVPFSV)
Unstable

Dendritic cell

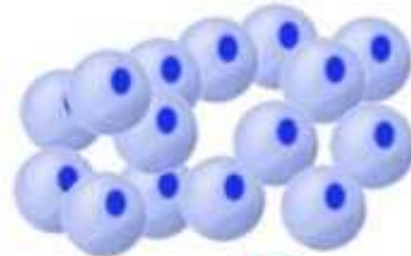
T cell
response



No response
T cells remain naive



High affinity
Mutated self
heteroclitic
peptide
(IMDQVPFSV)
Stable



CD8⁺
T cells
are activated

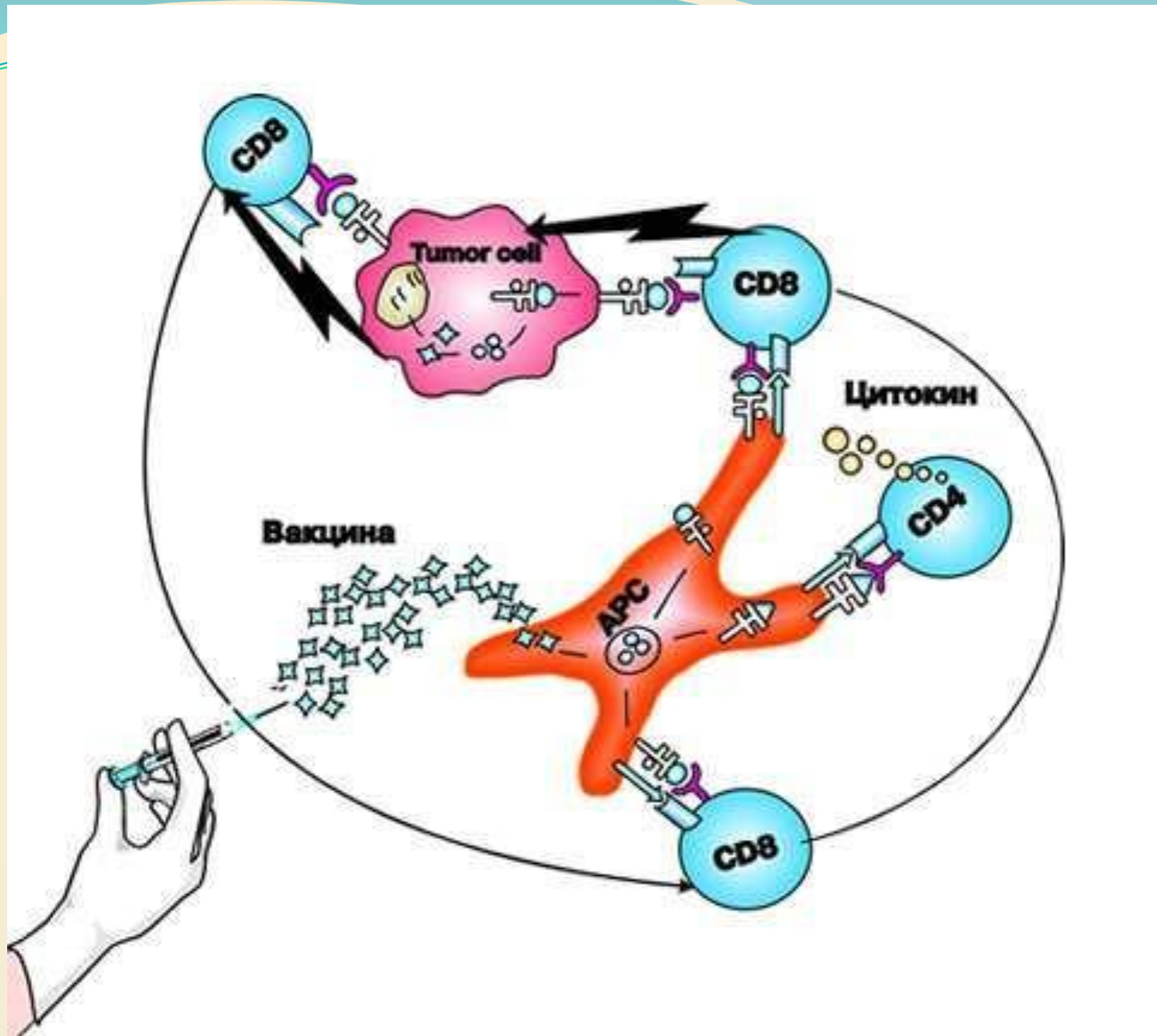
Kill



Tumor cell
presenting
wild-type self
peptide

ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ





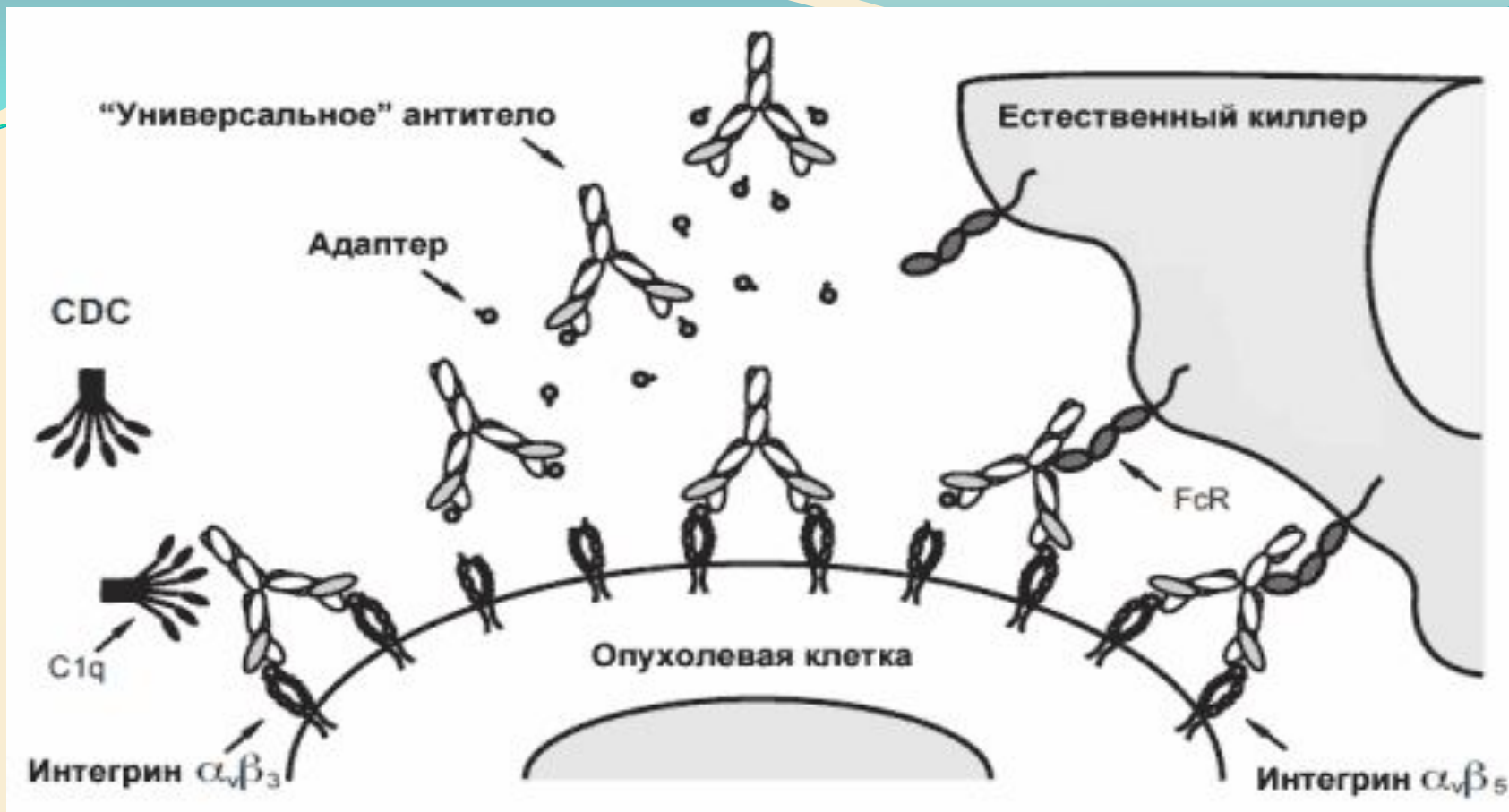
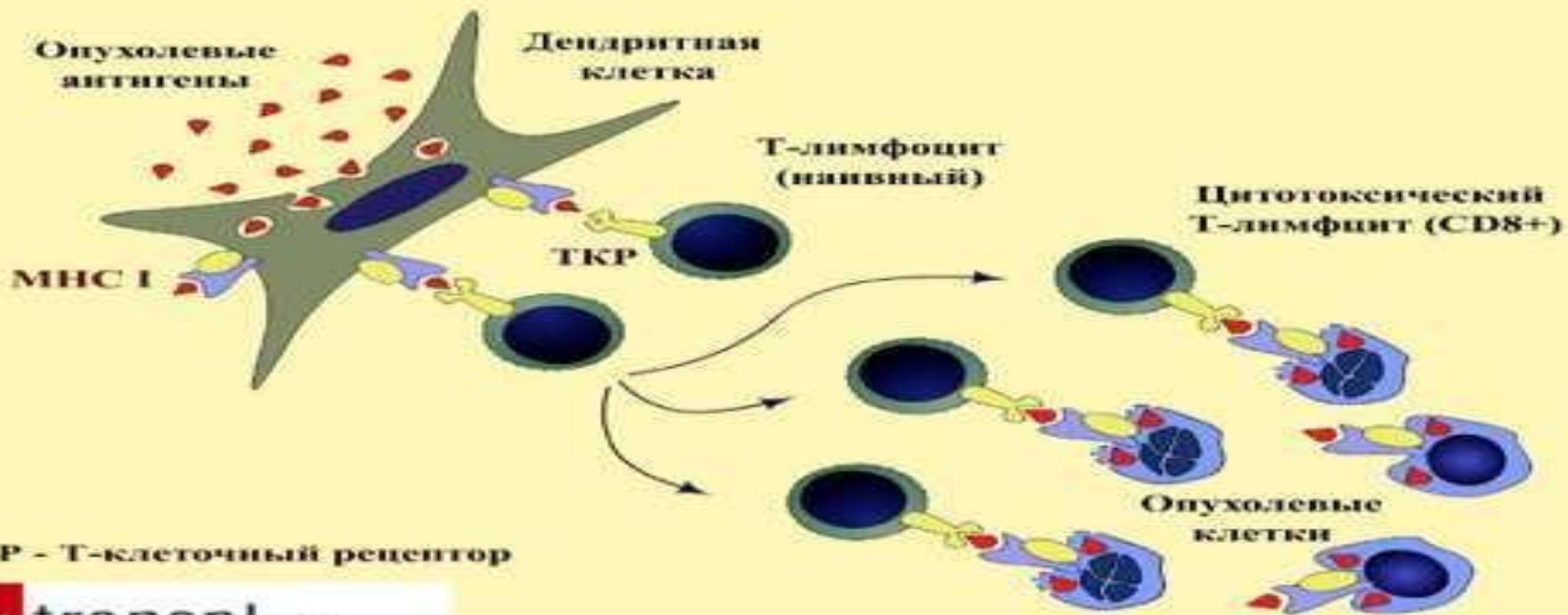


Схема действия «мгновенного иммунитета». Выработавшиеся в ответ на вакцину универсальные антитела сначала ковалентно связываются с отдельно вводимым в кровь адаптером, подбираемым в зависимости от мишени. Потом эта система связывается с мишенью на поверхности опухолевой клетки, в данном случае – двумя типами интегринов. И уже после этого опухолевую клетку, облепленную антителами «замечают» естественные киллеры и система комплемента (CDC). //Carlos F. Barbas /PNAS



Действие онковакцины на основе ДС

заключается в стимуляции цитотоксических лимфоцитов пациента против определённой опухоли:

1. активация дендритных клеток (ДК) *in vitro* опухолевыми антигенами,
2. активированные ДК, презентующие опухолевый антиген на своей поверхности взаимодействуют с наивными Т-лимфоцитами,
3. последние дифференцируются в "профессиональные цитотоксические лимфоциты-киллеры (ЦТЛ)", мигрируют и лизируют определённую опухоль в организме.