

ФГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав. каф.: д.м.н., профессор Зуков Р.А.

РЕФЕРАТ

Противоопухолевый иммунитет

Выполнила врач-ординатор 2 года
обучения кафедры онкологии и
лучевой терапии с курсом ПО
Карымова Н. Б.


Зуков Р.А.

Красноярск 2020

Содержание:

1. Введение.
2. Иммунологический надзор.
3. Понятие о противоопухолевом иммунитете.
4. Клеточный иммунный ответ.
5. Гуморальное звено иммунитета.
6. Механизмы избегания опухоли иммунного надзора.
7. Изменения в иммунном статусе опухоленосителей на разных стадиях опухолевого роста.
8. Заключение.
9. Список литературы

Введение

Опухоли (новообразования) возникают, когда по каким-либо причинам наблюдается неконтролируемая избыточная пролиферация клеток. Обычно во всех органах и тканях поддерживается баланс между процессами гибели клеток и их новообразованием. Это обеспечивается механизмами контроля и регуляции гомеостаза тканей. [2]

Главной отличительной особенностью опухолевых клеток от нормальных является способность к неограниченному росту и потеря механизмов аутокринной и паракринной регуляции. Для злокачественных клеток также характерна инвазия окружающих тканей и метастазирование в отдаленные участки организма. Распространение опухолевых клеток происходит по лимфатическим путям и через кровоток. Опухоли являются носителями особых антигенов, поэтому иммунный ответ организма на опухоль представляется вполне закономерным явлением. Совокупность клеточных и гуморальных реакций иммунного ответа организма на антигены опухоли и составляет противоопухолевой иммунитет. Морфологический анализ проявлений иммунного ответа требует знакомства с современными иммунологическими представлениями о противоопухолевой резистентности организма и о системе иммунологического надзора, частным проявлением которого, по-видимому, является противоопухолевая резистентность.[4]

Иммунологический надзор

В 1960 г. М.Бернет разработал и впервые предложил термин «иммунологический надзор», предполагая, что иммунная система выполняет основную защитную роль не только против чужеродных белков, но и против опухоли.

Теория иммунологического надзора исходит из 3-х основных предположений:

1. злокачественные клетки содержат уникальный (специфический) антиген
2. Такой антиген является иммуногенным
3. Опухоли появляются, когда иммунная система угнетена.

Согласно данной концепции, противоопухолевый иммунный ответ формируется на ранней стадии развития опухоли и обеспечивает ее уничтожение в большинстве случаев до того, как она даст клинические проявления. Эти ученые высказали также предположение, что иммунная система важна для задержки роста опухолей и для регрессии уже развившихся опухолей. В качестве подтверждения этих взглядов приводились различного рода данные. [5]

Понятие о противоопухолевом иммунитете

Злокачественные опухоли являются носителями чужеродной генетической информации и, следовательно, объектом защитной реакции со стороны иммунной системы организма-хозяина. Ею уничтожаются любые клетки, несущие чужеродную генетическую информацию. Злокачественно трансформированные клетки содержат продукты собственных измененных (мутировавших) или чужеродных (вирусных) генов. Защитное действие иммунной системы заключается в предотвращении потенциальной опасности развития огромного числа опухолей. Лишь немногие клетки, способные маскировать проявления своей чужеродности и обходящие иммунологический контроль, дают начало злокачественным новообразованиям.

Специфические для опухолей антигены уникальны для раковых клеток и не встречаются на нормальных клетках. Они являются результатом мутаций, возникающих в опухолевых клетках. Цитозольный процессинг мутантных белков дает пептиды, которые презентуются молекулами гистосовместимости I класса и индуцируют клеточный ответ на опухоли. [1]

Злокачественную трансформацию клеток могут вызывать некоторые вирусы (вирус саркомы Рауса, ретровирусы, вирус папилломы и другие). В таком случае опухолевые клетки несут вирусные белки, которые являются для организма чужеродными и способны

распознаваться иммунной системой за счет процессинга и презентации молекулами гистосовместимости I класса.

Различают также антигены, ассоциированные с опухолями. Они не уникальны для раковых клеток и нередко являются белками, присутствующими также в эмбриональных клетках. У взрослых их в норме нет или очень мало. В опухолевых клетках эти белки могут появляться за счет реактивации эмбриональных генов. Примером является альфа-фетопротеин, являющийся эмбриональным аналогом альбумина -- основного белка плазмы крови. [5]

Опухоль-ассоциированные антигены.

Они являются продуктами:

Нормальных эмбриональных генов (MAGE, BAGE, GAGE).

Нормальных генов с точечными мутациями (Tum-Ag, L9, Connexin).

Интронных (нетранслируемых) участков генов (gp75, MUM-1).

Мутированных протоонкогенов и генов-супрессоров опухолевого роста (Ras, p53, WT1, BRCA).

Химерных генов (Bcr-Abl).

Нормальных амплифицированных дифференцированных генов (Melan-A/MART-1, Tyrosinase).

Генов с измененным гликозилированием нормальных белков (MUC-1).

Кодируемых вирусами белков (HPV, Adenovirus, HCV, CMV, etc.).

Генов клеточного цикла (cdk4).

Мутированных проапоптотических генов (caspase 8).

Избыточной экспрессии онкогенов (Her-2/neu). [6]

Основные признаки рака (Hanahan D., Weinberg R.A., 2011)

1. Поддержание пролиферативной активности.
2. Блокирование действия генов-супрессоров опухолевого роста.
3. Устойчивость к программируемой клеточной смерти.
4. Поддержание состояния бессмертия клеток.
5. Стимуляция образования кровеносных сосудов.
6. Активация миграции клеток и метастазирования. [6]

Происхождение рака.

Опухоль – результат опухолевой трансформации нормальных клеток.

Опухоль – следствие вирусной инфекции.

Опухоль следствие хронического воспаления

Характеристика взаимодействия рака и иммунной системы (Cavallo F. e.a. 2011)

1. Способность выживать в микроокружении с хроническим воспалением.
2. Способность избегать иммунного распознавания.
3. Способность подавлять иммунную реактивность.

Основные причины неэффективности противоопухолевого иммунитета :

локализация опухоли в иммунопривилегированных местах (костный мозг, нервная система, эндокринная система, половая система, тимус и др.) и/или наличие капсулы;

отсутствие иммунодоминантных антигенов, позднее появление связанных с опухолевым ростом DAMPs;

сниженная экспрессия HLA класс I и II молекул на поверхности опухолевых клеток;

сниженная экспрессия адгезивных молекул ICAM (CD54), LFA-1 (CD11a/CD18), LFA-3 (CD58), и др.;

сниженная экспрессия коstimуляторных молекул CD80, CD86, и др.;

устойчивость к индукции клеточной смерти, экспрессия IAPs и KIRs;

выделение растворимых иммуносупрессивных субстанций (ТРФ-β, ИЛ-10, р15е, VEGF, H₂O₂). [6]

Клеточный иммунный ответ

Главную роль в противоопухолевом иммунитете играет клеточный иммунный ответ.

CD8-положительные Т-лимфоциты. Цитотоксические CD8-положительные Т-лимфоциты выполняют прямую киллерную функцию. С помощью Т-клеточного рецептора они распознают на поверхности опухолевых клеток связанные с молекулами гистосовместимости I класса пептидные фрагменты белков, характерных для трансформированных клеток. Специфическое распознавание приводит к реализации цитотоксической функции CD8-положительных Т-клеток и уничтожению опухолевых клеток путем апоптоза.

CD4-положительные Т-хелперы 1 типа. Т-хелперы 1 типа выполняют регуляторные функции, помогая успешной реализации киллерной роли CD8-положительных Т-лимфоцитов. Они также привлекают и активируют тканевые макрофаги, дендритные клетки и моноцитарные клетки. Выработка CD4-положительными Т-клетками 1 типа цитокинов, и в первую очередь интерферона-гамма, приводит к миграции в зону локализации опухоли макрофагальных клеток, их активации и поглощению фрагментов опухолевых клеток, гибнущих путем апоптоза. Показано, что Т-хелперы 1 типа также могут выполнять цитотоксическую функцию. [3]

Макрофаги. Макрофаги обладают фагоцитарной функцией и, кроме того, могут выполнять киллерную функцию, осуществляемую за счет локальной секреции цитотоксических продуктов, приводящих к гибели опухолевой клетки.

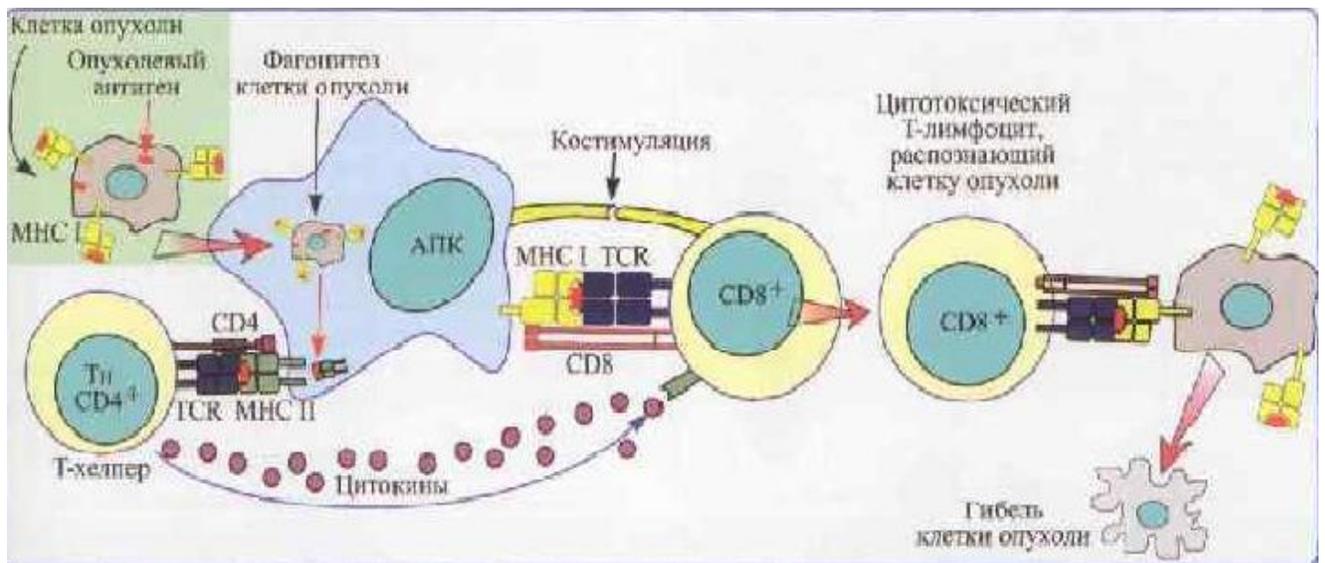
Цитотоксичность макрофагов связана также с описанным выше феноменом антителозависимой клеточной цитотоксичности. Антитела способны связываться с Fc-рецепторами на поверхности макрофагов и одновременно специфически взаимодействовать с опухолевыми мембранными антигенами. Образование мостиков между макрофагами и опухолевыми клетками-мишенями может приводить к атаке макрофага на клетку-мишень, в результате которой последняя погибает.

Натуральные киллеры. Натуральные киллеры мигрируют в зону локализации опухолевых клеток под воздействием продуцируемых CD4-положительными Т-клетками 1 типа цитокинов (интерферон-гамма). Интерферон обеспечивает направленную миграцию натуральных киллеров (NK-клеток). Они не обладают антигенной специфичностью, не требуют антигензависимой дифференцировки. Обнаружив злокачественную клетку, способны сразу оказать цитотоксическое действие. Как и цитотоксический Т-лимфоцит, один натуральный киллер может уничтожить множество опухолевых клеток.

Многие опухолевые клетки имеют на мембране пониженную плотность молекул HLA I класса, что рассматривается как один из путей ухода опухолевых клеток от иммунологического надзора. Ингибирующие рецепторы натуральных киллеров (KIR) в таком случае не находят достаточного количества своих лигандов -- молекул HLA I класса на мембране опухолевых клеток. Ингибирующий сигнал с KIR-рецепторов оказывается недостаточным, и NK-клетки осуществляют цитотоксическую атаку, убивая опухолевую клетку. [2]

Кроме того, NK-клетки, несущие на своей поверхности один из Fc-рецепторов IgG (CD 16 антиген), способны проявлять антителозависимую клеточную цитотоксичность. Антитела против опухолевых антигенов, связанные Fc-участком через CD 16 антиген с NK-клеткой, служат мостиком между опухолевой клеткой и натуральным киллером. Формирование таких мостиков может приводить к цитотоксическому воздействию NK-клеток на опухоль. [3]

Рис 1. Т-клеточный противоопухолевый иммунитет



Гуморальное звено иммунитета

Гуморальное звено иммунитета также участвует в реализации противоопухолевого иммунитета.

Интерфероны. Восстанавливают экспрессию молекул гистосовместимости I класса на мембране опухолевых клеток. Тем самым увеличивается противоопухолевая активность цитотоксических Т-лимфоцитов. Интерферон-гамма участвует в привлечении и активации цитотоксических Т-лимфоцитов, макрофагов и NK-клеток, играющих главную роль в иммунном ответе на опухоль.

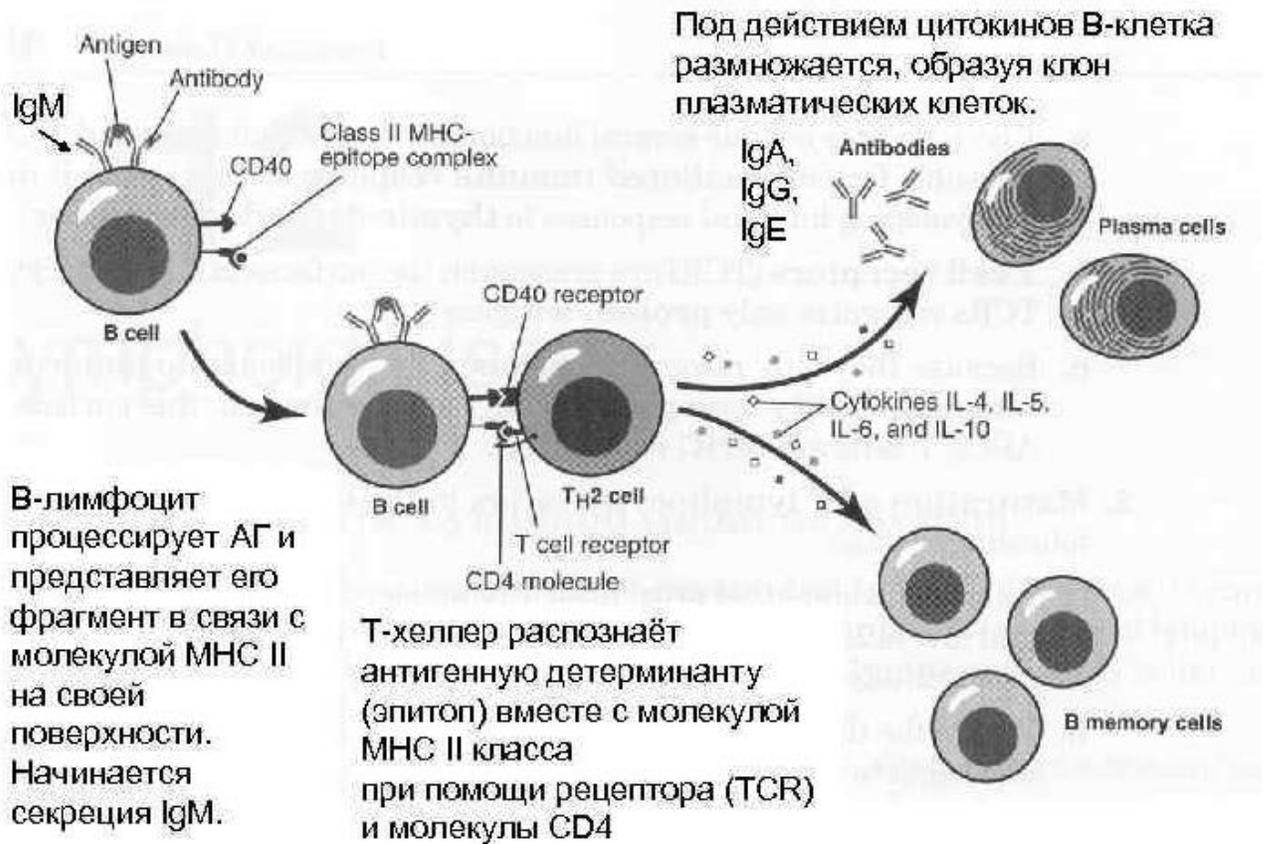
Классический путь активации комплемента. Если с опухолевым антигеном, появившимся на клеточной мембране, специфически взаимодействуют антитела класса IgM, то может инициироваться классический путь активации комплемента. Результатом активации является комплементзависимый цитолиз. Для активации системы комплемента в этом случае достаточно одной молекулы IgM.

Антитела. Играют неоднозначную роль в противоопухолевом иммунитете. С одной стороны, они, как описано выше, вызывают гибель опухолевых клеток, активируя систему комплемента или реализуя антителозависимую клеточную цитотоксичность. С другой стороны, антитела могут вызывать защитный эффект по отношению к опухоли.

Нередко антитела класса IgG являются не только защитными по отношению к опухолям, но и могут усиливать их рост. Такой эффект связывают с блокадой антителами опухолевых антигенов на мембране опухолевой клетки и с исчезновением антигенов с поверхности клетки за счет эндоцитоза.

Защитные эффекты антител относят к способам, с помощью которых опухоль уходит из-под надзора иммунной системы. К другим способам ухода опухоли из-под иммунологического надзора относят понижение плотности экспрессии на мембране молекул гистосовместимости I класса, отсутствие способности опухолевых клеток активировать наивные Т-лимфоциты, выработку белков, подавляющих противоопухолевый иммунный ответ. [3]

Рис.2 Гуморальный иммунный ответ



Механизмы избегания опухолью иммунного надзора.

Опухолевые клетки располагают разнообразными механизмами, позволяющими им избежать действия факторов иммунного надзора. Некоторые из этих факторов направлены на затруднение распознавания чужеродных компонентов в составе опухоли и запуска иммунных процессов. Другие механизмы препятствуют реализации эффекторных механизмов. Опухолевые клетки не экспрессируют РАРМ. Это сильно влияет на их иммуногенность, поскольку презентация антигенных эпитопов Т-клеткам осуществляют в этом случае дендритные клетки, не подвергшиеся стимуляции в условиях провоспалительного окружения, индуцируемого РАРМ. Такие дендритные клетки слабо экспрессируют костимулирующие молекулы CD80 и CD86, секретируют мало IL-12 и могут вырабатывать IL-10. Как известно, такие условия презентации вызывают скорее развитие анергии, чем активацию Т-клеток. Тем не менее, вероятно под действием кофакторов, Т-клеточный иммунный ответ может запуститься и без влияния РАРМ. О том, что это не уникальное явление, свидетельствует факт развития трансплантационного иммунитета - отторжения аллогенных тканей, тоже необъяснимого с рассматриваемой точки зрения. [1]

Механизмы избегания опухолевой клеткой действия защитных иммунных реакций:

- 1 - опухолевая клетка экспрессирует специфический эпитоп в большом количестве, что обеспечивает успешную атаку со стороны распознающего его цитотоксического Т-лимфоцита;
- 2 - опухолеассоциированный эпитоп не экспрессируется опухолевой клеткой, что позволяет ей избежать цитолитического действия Т-киллера;
- 3 - антитела к опухолевому антигену связываются с ним и интернализуются, что защищает опухолевую клетку от действия цитотоксического Т-лимфоцита;

4 - опухоль выделяет блокирующие факторы - супрессорные цитокины (TGF β и др.), простагландины, растворимые антигены, которые предотвращают распознавание и цитолиз опухолевой клетки. [1]

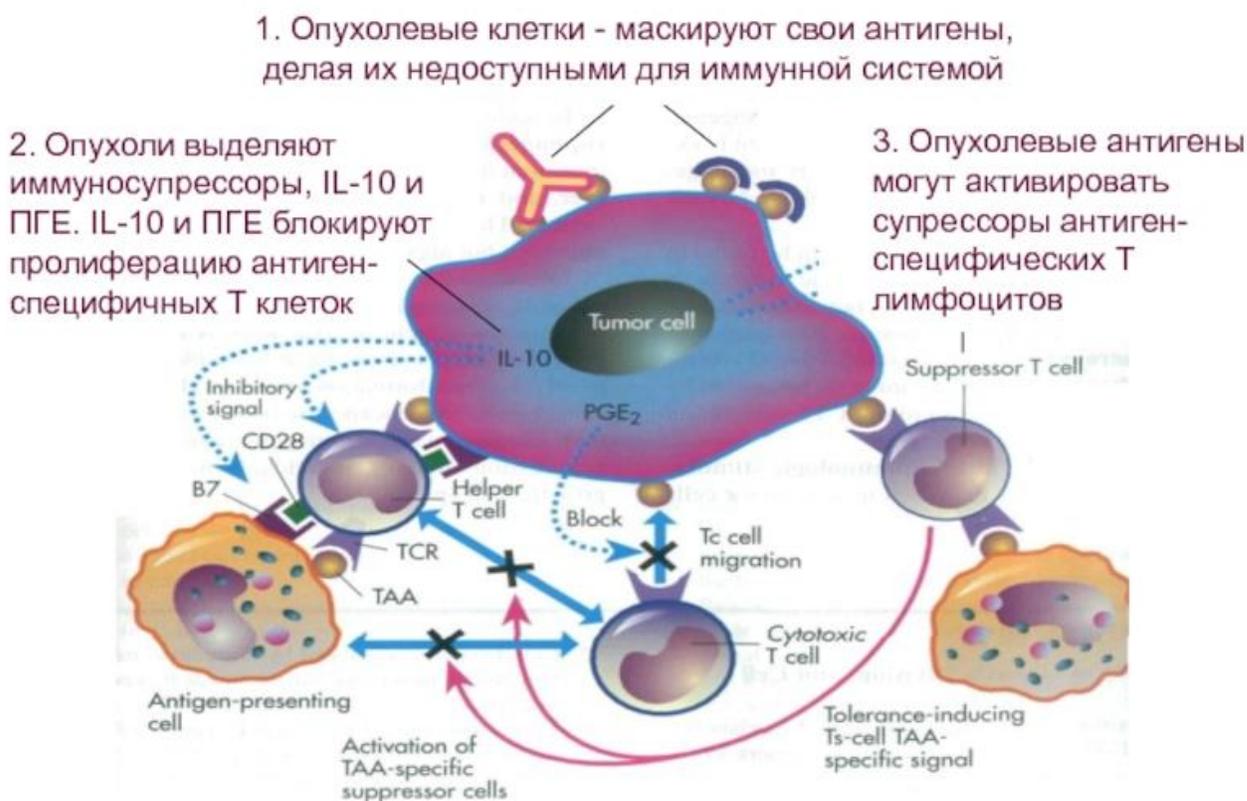
В связи с вышесказанным в большинстве случаев к опухолевым антигенам развивается иммунологическая толерантность. Если опухолевая клетка несет на своей поверхности и классические молекулы МНС-I - А, В и С, и неклассические молекул HLA-G или Е, она подвергается цитотоксическому действию CD8+ Т-клеток, распознающих классические молекулы МНС-I. NK-лимфоциты не могут лизировать такие клетки, так как их активность блокируется молекулами МНС-I (классическими и неклассическими). Если опухолевая клетка утратила все молекулы МНС (что часто происходит в ходе опухолевой прогрессии), но экспрессирует стрессорные молекулы, она становится мишенью естественных киллеров. В этой ситуации цитотоксические Т-лимфоциты не могут распознать клетку, лишенную МНС-I, а следовательно и опухолеспецифического пептида. Однако если опухолевая клетка утратила классические молекулы МНС-I, но сохранила неклассические молекулы, она становится недоступной для действия киллеров - ни естественных (их реакция блокирована неклассическими МНС-I), ни CD8+-Т-клеточных (распознаваемый ими комплекс анти-генного пептида с молекулой МНС-I отсутствует). Это позволяет опухоли избежать иммунного надзора.[1]

Опухолевый антиген, против которого направлены клеточные эффекторный механизмы, может исчезнуть с поверхности клетки в результате мутации или модуляции. Возможность модуляции опухолевых антигенов показана на примере антигена TL, ассоциированного с Т-лимфомой мышей. Введение в культуральную среду антител к этому антигену приводит к его стойкому исчезновению с поверхности клетки. Экспрессия антигена на поверхности восстанавливается только после удаления антител. Предполагают, что этот механизм может срабатывать *in vivo*, хотя его реальную роль в защите опухолевых клеток от эффекторных механизмов оценить затруднительно. Опухолевые клетки секретируют растворимые формы антигенов. Они блокируют защитные факторы или подавляют гуморальный иммунный ответ. К блокирующим факторам относят растворимые опухолевые антигены, смываемые с поверхности клетки или активно секретируемые. [2]

Роль растворимых антигенов не может быть значительной, поскольку они нейтрализуют антитела (обычно не имеющие протективного значения), но не влияют на клеточный иммунный ответ. То же можно сказать об иммунных комплексах, образуемых растворимыми антигенами с антителами. Через FcR-зависимый механизм эти комплексы подавляют гуморальный иммунный ответ. Блокада гуморального иммунного ответа может иметь значение лишь при лейкозах, поскольку лейкозные клетки более чувствительны к антителам. Возможно, более важна с точки зрения «самозащиты» опухолей способность их клеток секретировать растворимые молекулы стрессорных белков семейства MIC, блокирующие рецепторы NKG2D на поверхности NK-клеток и, тем самым препятствующие их активации. Одновременно может подавляться экспрессия этих рецепторов на опухолевых клетках. Опухолевые клетки секретируют супрессорные цитокины - IL-10, TGF β , а также простагландин Е, подавляющие иммунный ответ, особенно его воспалительную и цитотоксическую формы. Росту опухоли способствует выработка опухолевыми клетками ростовых факторов (эпидермального, тромбоцитарного, фибробластного), а развитию стромы и улучшению трофики опухоли - выработка сосудистого ростового фактора VEGF (Vascular endothelium growth factor). Результатом действия опухолевых клеток, вероятно реализуемого через секретируемые факторы, является упоминавшаяся выше блокада экспрессии ζ - и других цепей рецепторного комплекса, что сопровождается утратой функциональной активности туморинфильтрирующих лимфоцитов. [2]

При росте опухоли активируются регуляторные Т-клетки: естественные, индуцированные (в частности Th3), секретирующие TGFβ и IL-10, а также регуляторные Т-клетки фенотипа CD4+ CD25hi FOXP3+. Гистологические исследования показывают, что регуляторные Т-клетки сосредотачиваются в окружении опухоли и в региональных лимфатических узлах и напрямую контактируют с дендритными клетками. Регуляторные клетки ослабляют иммунный ответ, действуя на эффекторные Т-лимфоциты. [2]

Рис. 3 Механизмы избегания опухолью иммунного надзора



Изменения в иммунном статусе опухоленосителей на разных стадиях опухолевого роста.

Наиболее существенные причины неадекватного иммунного ответа на опухоль:

- отсутствие протективных опухолевых антигенов;
- индуцирование опухолью периферической селекции Т-лимфоцитов и нарушение функций ИКК в опухолевом очаге;
- дисбаланс цитокинов, продуцируемых опухолеинфильтрирующими лимфоцитами;
- количественные и качественные сдвиги в метаболизме клеток и организма в целом.

Этапы формирования иммунодепрессии при злокачественном росте:

I стадия - первоначальное нарушение иммунологической реактивности (характерна для иммунодефицитных состояний, при облучении, трансплантации, длительном приеме иммунодепрессивных лекарственных препаратов, у пожилых людей). Возможно развитие опухолевого зачатка из единичной опухолевой клетки. Наибольшее значение имеет нарушение

экспрессии антигенов HLA I и II классов, а также костимулирующих молекул на дендритных клетках и несостоятельность антигенраспознающего рецептора Т-хелперов. [5]

Иммунодепрессивное воздействие опухоли обусловлено ее способностью угнетать иммунокомпетентные клетки на тканевом уровне.

II стадия - иммунореактивность при сформировавшейся локализованной опухоли (системная иммунодепрессия). Рост опухоли вызывает снижение иммунологической реактивности в районе опухоли, которое постепенно распространяется на ближайшие лимфоузлы. Иммунодепрессия формируется посредством секреции супрессорных факторов. II стадия может закончиться образованием регионарных метастазов.

III стадия - иммунореактивность при развитом раке (тотальная иммунодепрессия). Характеризуется расстройством иммунорегуляции вследствие гиперпродукции иммуносупрессорных цитокинов и нарушения процессов регуляции и обмена веществ - метаболическая иммунодепрессия. На этой стадии проявляются отдаленные метастазы и наблюдается генерализация опухолевого процесса. На иммунодепрессивные воздействия накладываются и негативные влияния на иммунную систему таких компонентов комплексного лечения, как циторедуктивные вмешательства, лучевая и химиотерапия. [6]

Метаболическая иммунодепрессия - комплекс негативных изменений в иммунной системе пациентов с онкологической патологией, вызванных расстройством обмена веществ.

Ключевые патогенетические факторы: 1) провоспалительные цитокины (IL-1, TNF- α); 2) глюкокортикоиды; 3) метаболиты углеводного и липидного обмена - глюкоза и неэстерифицированные жирные кислоты. Системная иммунодепрессия проявляется при трансформации первичного опухолевого зачатка в опухолевый клон. Секреция супрессорных белков начинается на стадии трансформации и усиливается при последующей малигнизации (AFP, HCG, CEA, SP1 - осуществляют прямое ингибирующее действие на клетки-эффекторы или стимулируют клетки, функционально ориентированные на супрессию). Дополнительное супрессорное воздействие оказывают продуцируемые опухолями цитокины (IL-10, TGF) и PGE2. Метаболическая иммунодепрессия - комплекс негативных изменений в иммунной системе пациентов с онкологической патологией, вызванных расстройством обмена веществ. Ключевые патогенетические факторы: 1) провоспалительные цитокины (IL-1, TNF- α).

Таким образом, общая иммунодепрессия при опухолях имеет многофакторное происхождение и обычно сочетается со способностью клеток опухолевого клона противостоять воздействию эффекторов иммунной системы. [6]

Вывод

- Опухоль является многостадийным процессом, где ведущую роль играют онкогены, нарушение передачи сигнала и энергетического обмена клетки
- Опухолевые клетки устойчивы к запрограммированной клеточной смерти.
- Опухолевые антигены являются собственными модифицированными молекулами организма человека.
- Опухолевые клетки устойчивы к иммунному контролю со стороны организма человека.
- Иммунная система играет двойственную роль в канцерогенезе, сдерживая и/или ускоряя прогрессию опухоли.
- Иммунодиагностика широко используется в диагностике рака.
- Иммунотерапия (МКА, раковые вакцины) является эффективным методом лечения онкологических заболеваний человека. [3]

Список литературы:

1. Атауллаханов Р.И., Пичугин А.В., Шишкова Н.М. и др./ Клеточные механизмы иммуномодулирующего действия препарата иммуномакс// Иммуно., 2005, №2.
2. Ахматова, Н. К. Врожденный иммунитет противоопухолевый и противои инфекционный / Н.К. Ахматова, М.В. Киселевский. - М.: Практическая медицина, 2012. - 256 с.
3. <http://allimmunology.org/> общая иммунология и иммунизация;
4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник.-М.: ГЭОТАР –Медиа, 2014.—640с.
5. Койко Р., Саншайн Д., Бенджамини Э. Иммунология . Пер. с англ.—М.: Академия, 2008—365с.
6. Хаитов Р.М., Кадагидзе З.Г. - Иммунология и рак, 2018