

LECTURE

УДК 612.017.1: 616-006 (045)

ИММУНОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

Чернявский В.И.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

В 1995 году на симпозиуме, посвященном памяти лауреата Нобелевской премии Говарда Темина (один из исследователей, открывших “обратную транскриптазу”) во введении к обзору лекций, представленных там, говорится : “ Почти 20 лет прошло с тех пор, как были получены доказательства того, что нормальные клетки несут раковые гены. В течение почти 2-х столетий исследователи искали причину рака во внешних неблагоприятных воздействиях. То обстоятельство, что нормальные клетки несут в себе потенциал того, чтобы стать раковыми привело к концепции протоонкогена, “внутреннего врага”. Протоонкоген – клеточный ген, мутация в котором или изменение регуляции экспрессии которого приводит к его превращению в онкоген (клеточный онкоген, c-onc). Онкоген – мутантный протоонкоген, продукт которого стимулирует одну из стадий раковой прогрессии клетки.

Когда мы говорим “ рак “, то имеем ввиду более чем 100 разновидностей этой болезни. Она поражает почти все ткани организма, но при этом у всех видов рака есть общие черты.

Два принципиальных положения: 1. Рак вызывается по большей части соматическими мутациями. 2. Каждый индивидуальный рак развивается в результате накопления нескольких мутаций.

Другими словами, рак - это многостадийный процесс опухолевой трансформации, ранним событием которого считается развитие генетической нестабильности. Для развития злокачественной опухоли необходимо 7-9 генетических событий в зависимости от тканевой принадлежности, а общее число мутаций в опухолевой клетке может оставлять тысячи.

Идеи о том, что опухоли могут вызывать иммунный ответ были высказаны давно, еще П.Эрлихом и развитых в дальнейшем Ф.Бернетом с соавторами, создавшими теорию иммунологического надзора. Суть этой теории состоит в том, что иммунная система постоянно следит за появлением в организме измененных клеток и при распознавании разрушает их. Таким образом, согласно этой концепции, противоопухолевый иммунный ответ формируется на ранних стадиях развития опухоли и обеспечивает ее уничтожение в большинстве случаев до того, как она даст клинические проявления. В качестве подтверждения этой концепции приводился целый ряд положений, например, наиболее часто опухоли возникают в старческом возрасте, т.е. когда иммунная система функционирует менее

эффективно и, что опухоли часто развиваются у лиц с иммуносупрессией.

В последние годы, основное положение теории – ассоциация иммуносупрессии с повышенной частотой опухолевых заболеваний вызывает определенные сомнения. Прежде всего, потому, что тотальной иммуносупрессии у опухоленосителей нет и что иммунотерапия подчас дает обратный эффект.

Вообще, взаимоотношение клеток иммунной системы и опухоли является одним из самых сложных разделов современной иммуноонкологии. Это самостоятельное направление, разрабатываемое исследователями во всем мире, позволило понять сущность и особенности формирования противоопухолевой иммунной защиты, начиная от процессов распознавания и идентификации опухолевых антигенов до молекулярных механизмов естественной резистентности. Спектр идентифицируемых опухолевых антигенов постоянно расширяется параллельно с идентификацией кодирующих их генов. Данные, касающиеся изучения опухолевых антигенов, могут быть суммированы следующим образом:

- широкий спектр антигенов опухолевых клеток кодируется различными генами;
- антигены различаются по физико-химическим свойствам и представляются различными молекулами главного комплекса (МНС) I и II класса;
- частота и уровень экспрессии отдельных антигенов клетками различных опухолей зависит от гистогенеза новообразования, локализации опухоли и микроокружения;
- практически все известные антигены опухолевых клеток при оптимальных условиях могут быть распознаны антигенраспознающими клетками (макрофагами, дендритными клетками) и различными субпопуляциями лимфоцитов.

В непосредственной связи с изучением процессов распознавания опухолевых антигенов находится и изучение экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости. Это объясняется строгой закономерностью, согласно которой распознавание антигенов любой природы, в том числе и опухолевых, происходит лишь в том случае если клетка-мишень и лимфоциты экспрессируют идентичные молекулы МНС.

Современные данные об особенностях экспрессии антигенов I и II классов МНС свидетельствуют, во-первых, о различиях в частоте их экспрессии клетками различных опухолей, а во-вторых, о том, что уже на стадии предопухолевого состояния снижается экспрессия антигенов I класса. Показано также, что существует достоверная корреляция между снижением экспрессии антигенов этого класса и явлениями опухолевой прогрессии. Например, при раке кишечника, молочной железы, шейки матки, мочевого пузыря, меланомы. Снижение экспрессии этих антигенов часто совпа-

дает с ранним метастазированием, что особенно типично для меланомы.

Известно, что для представления опухолевыми клетками комплекса опухолевый антиген + антигены МНС антигенраспознающим клеткам необходим ряд условий. Одним из них является наличие в опухолевой клетке специфических белков-транспортёров. При отсутствии этих белков указанный комплекс не будет транспортирован на поверхность опухолевой клетки, и следовательно, не будет распознан. Следует это подчеркнуть, поскольку этот факт является яркой демонстрацией того, что даже при наличии функционально активных иммунокомпетентных клеток в таких условиях опухолевый антиген не будет распознан, и, как следствие, – индукции иммунного ответа не произойдет. Из этого следует также, что отсутствие иммунного ответа может быть связано с особенностями опухолевой клетки, которая «диктует» свои условия развития событий.

Вывод, следующий из этих фактов состоит в том, что отсутствие распознавания создает оптимальные условия для ухода опухоли из-под иммунологического контроля с последующей инвазией окружающих тканей и метастазированием.

Вместе с тем, известно, что опухоль формируется и растет под влиянием противоположно направленных иммунных реакций, и динамика опухолевого роста определяется равновесием между факторами иммунного надзора с одной стороны, и пробластомными (т.е. способствующими росту опухоли) факторами – с другой.

Что касается первых, то к важнейшим иммунным механизмам, противостоящим развитию опухоли относятся следующие:

- активность НК – клеток,
- цитотоксичность лимфоцитов (Тс),
- цитотоксичность активированных макрофагов,
- активность цитокинов, синтезируемых лимфоцитами и макрофагами,
- антителозависимая клеточная цитотоксичность.

Еще одним важнейшим элементом клеточной противоопухолевой защиты являются Т-хелперы (Th). Эти клетки способны распознавать антиген, ассоциированный с опухолью, представляемый им совместно с молекулами главного комплекса гистосовместимости I I класса. В результате последующей активации Th синтезируют цитокины, способные активировать клетки иммунной системы или элиминировать опухолевые клетки, т.к. они:

- способствуют синтезу В-лимфоцитами IL (интерлейкин) 4,5,6,
- активируют НК-клетки за счет интерлейкина-2
- непосредственно уничтожает опухолевые клетки за счет фактора некроза опухолей (TNF),
- активируют синтез макрофагами интерферона γ (IFN- γ).

Последний (γ –интерферон) является важнейшим цитокином, активирующим макрофаги. Активированные макрофаги могут убивать или тормозить пролиферацию опухолевых клеток в результате непосредственного контакта либо посредством цитокинов, например, интерлейкина-1, или фактора некроза опухолей. Выделяемые активированными макрофагами цитокины (интерлейкины 2,15,18) активируют Т-цитотоксические лимфоциты и НК-клетки.

Следует, однако, подчеркнуть, что макрофаги могут не только уничтожить опухолевые клетки, но и выделять факторы роста для некоторых видов опухолей, например, EGF (фактор роста фибробластов) и PDGF (фактор роста тромбоцитов). Кроме того, макрофаги могут быть источником факторов, тормозящих иммунную реактивность, например, TGF- β (трансформирующий фактор роста).

Гуморальный тип ответа также может приводить к уничтожению опухолевых клеток. Это происходит после связывания соответствующего антитела с антигеном, ассоциированным с опухолью и активацией комплемента или присоединения лимфоцита с цитотоксической активностью (Тс). Однако следует помнить, что антитела в некоторых случаях могут облегчать рост опухоли. Это явление называется иммунным облегчением (immunological enhancement), что может быть одним из элементов нарушения иммунной реактивности у опухоленосителя. Например, опсонизация клеток, реагирующих с антигеном или образование комплексов опухолевых антигенов со специфическими антителами и блокада соответствующих клеток эффекторов.

Известна способность развивающейся опухоли « ускользать » из-под иммунологического надзора. Еще далеко не все ясно в этом процессе, но результаты исследований последних лет указывают, что взаимодействие опухолевых и иммунокомпетентных клеток и результативность такого взаимодействия в большей степени зависит от биологических свойств опухолевых клеток. Не случайно появилось такое понятие, как « стратегия опухолевой клетки », включающая целый ряд факторов, определяющих иммунорезистентность опухоли. К этим факторам относятся:

- низкая иммуногенность опухолевых антигенов. Это может быть связано, в первую очередь, с тем, что эти антигены слабо экспрессируются на поверхности опухолевых клеток, отсюда низкая распознаваемость и неэффективная презентация этих антигенов клеткам, ответственным за их элиминацию.
- потеря экспрессии антигенов MHC I класса,
- выделение растворимых опухолевых антигенов,
- приобретенная резистентность к апоптозу.

Это происходит за счет потери рецептора фактора некроза опухолей и Fas-рецептора (CD 95). Fas-рецептор – трансмембранная молекула которая взаимодействует со своим лигандом FasL, экспрес-

сированным на поверхности цитотоксических лимфоцитов.

Кроме того, как мы уже упоминали, на определенном этапе развития опухоли клетки иммунной системы хозяина начинают выделять пробластомные факторы к которым относятся:

- факторы, подавляющие иммунитет: супрессивные вещества, продуцируемые лимфоцитами и макрофагами; блокирующие антитела (неполные), циркулирующие иммунные комплексы, трансформирующий фактор роста, подавляющий продукцию интерлейкина-2 и влияющий на созревание Т-киллеров;

- факторы, способствующие росту опухоли: фактор роста опухоли, продуцируемый макрофагами, тормозящий созревание цитотоксических лимфоцитов и нарушающий функции антигенпредставляющих клеток.

Известно также, что многие иммуотропные вещества (тимические гормоны, интерлейкины 2,8,15, интерферон, левамизол) могут стимулировать рост опухоли.

Остается открытым еще один вопрос – о времени возникновения нарушений в системе иммунологического надзора у пациентов с злокачественными новообразованиями. Иными словами, иммунодефицит той или иной степени выраженности предшествует возникновению неопластического процесса или развивается в результате самого опухолевого роста. Неопределенность эта связана, прежде всего с тем, что чаще всего иммунный дисбаланс регистрируется у пациентов с клинически выраженной онкопатологией. Это не только не исключает того, что фоном для развития опухоли является предшествующий иммунодефицит, но и может указывать на способность опухолевых клеток оказывать ингибирующее влияние на эффекторные клетки. Скорее всего, имеют место оба эти фактора и причинно-следственные связи между иммуносупрессией и развитием новообразования очевидна, но еще предстоит выяснить, какой из этих факторов является определяющим.

Общий вывод, который следует из выше приведенных данных, состоит в том, что изучение этого вопроса находится на стадии констатации и систематизации отдельных фактов и наблюдений. Нет единого мнения и о состоянии иммунных механизмов защиты, определяющих противоопухолевую резистентность. Вместе с тем, их роль при неопластических процессах никем не отрицается. Речь идет только о степени выраженности нарушений в системе иммунной защиты при злокачественных новообразованиях различной локализации, стадиях опухолевого роста и времени появления этих нарушений.

Значительная часть современных представлений об этиопатогенезе злокачественных новообразований опирается на бесспорные факты, другая часть – остается предметом дискуссии. Но нельзя оставить в стороне роль и участие вирусов в неопластических процессах.

Значение вирусов в этом процессе, показанное еще Л.А. Зильбером, нашло подтверждение после открытия в составе вирусов онкогена и его предшественника протоонкогена. Известен механизм превращения вирусами, как генетическими паразитами, протоонкогена в онкоген и трансформации нормальной клетки в опухолевую. В первую очередь, это касается вирусов, обладающих латентными свойствами, таких как папилломавирус, эпсилонретровирус (рак кожи), вирус лейкемии Т-клеток человека (Т-клеточная лейкемия), вирус простого герпеса-2 (карцинома шеи), вирус Эпштейна-Барр (лимфома Беркитта), ЦМВ (рак желудка и толстой кишки), саркома Капоши, ассоциированная с вирусом герпес 8, описанная при ВИЧ-инфекции.

В этой проблеме нас интересуют механизмы противовирусной защиты в связи с тем, что существует гипотеза, пытающаяся связать роль этой защиты с иммунной защитой при злокачественных новообразованиях. Суть этой гипотезы состоит в том, что иммунологический надзор, в большей степени, нацелен на защиту от онкогенных вирусов, чем на элиминацию опухолевых клеток.

На это, по мнению ряда авторов, указывают наблюдения, свидетельствующие о том, что при общем повышении частоты возникновения опухолей, в значительной части случаев, эти опухоли ассоциированы с онкогенными вирусами. Поэтому, именно неэффективность противовирусной иммунной защиты является тем фактором на фоне которого происходит реактивация бессимптомно персистирующих в организме вирусов. В качестве примера, показана высокая (в 10 раз) инфицированность вирусом герпес 8 больных саркомой Капоши. Это же касается и присутствия ЦМВ в опухолевых клетках больных раком желудка I-IV степеней.

Известно, что апоптоз это генетически регулируемая программа клеточной гибели. Этот феномен самоликвидации клеток играет, по-видимому, решающую роль в предупреждении канцерогенеза. Среди факторов регулирующих апоптоз лидирующее значение принадлежит белкам Fas и P53, кодируемых одноименными генами. Именно продукт гена P53 является опухолевым супрессором, непосредственно инициирующим апоптоз. Этот ключевой ген может терять свою функцию в результате мутаций. В частности, оказалось, что ряд ДНК и РНК содержащих вирусов обладают способностью инициировать в клетке хозяина синтез протеинов, блокирующих функцию P53 и других онкосупрессоров.

Необходимость знаний о состоянии иммунной системы опухоленосителя очевидна, однако результаты, полученные с помощью традиционных методов оценки иммунного статуса пациента (количество лимфоцитов и их популяций, уровень иммуноглобулинов, показатели фагоцитоза) не несут достоверной информации о состоянии иммунных механизмов защиты при злокачественных новообразованиях. Более объективную информацию со-

держат методы, позволяющие оценить функциональное состояние клеточно-опосредованной системы защиты. Более того, только количественное определение клеточных популяций необоснованно используется в качестве рекомендаций для назначения иммунотерапии. Такой подход, по мнению ряда исследователей, является неприемлемым, поскольку иммунологические изменения у больных с одними формами опухолей отличаются от изменений при других новообразованиях, что связано с различной антигенной структурой отдельных опухолей и разнообразием их возможностей влиять на систему иммунитета.

Вместе с тем, несмотря на разноречивость имеющихся данных, роль и значение клеточно-опосредованного иммунного ответа в механизмах противоопухолевой защиты никем не отрицается. Это нашло подтверждение в активно развивающемся в последние годы нового направления - адоптивной иммунотерапии. Суть этого направления состоит в активации *in vitro* собственных клеток иммунной системы лимфокинами, что способствует повышению их цитотоксичности при последующей их реинфузии пациенту. Среди этих клеток лимфоциты периферической крови, активированные *in vitro* интерлейкином 2 или другими лимфокинами, так называемые ЛАК-клетки (лимфокин активированные клетки). Это могут быть лимфоциты, культивируемые совместно с аутологичными опухолевыми клетками в присутствии ИЛ-2 или лимфоциты, инфильтрирующие опухоль. Культивирование последних в присутствии ИЛ-2 повышало их цитотоксичность в десятки раз, в сравнении с цитотоксичностью ЛАК из периферической крови.

Методы адоптивной иммунотерапии предполагают возможность использования в качестве цитотоксических агентов, активированные макрофаги и дендритные клетки. К опухолям, в отношении которых доказана эффективность иммунотерапии относятся: меланома, рак почки, прямой кишки, саркома мягких тканей.

Таким образом, судя по опубликованным данным, адоптивная иммунотерапия может оказаться одним из перспективных методов борьбы с онкозаболеваниями, и это, несмотря на то, что остается еще множество вопросов без ответа.

References:

1. Immunology (eds. Chopiak). Vinniza: Novaja kniga , 2004,- 672 p.
2. Rabson A., Roitt I., Delves P. Really essential medical microbiology, M, Mir, 2006.-320 p.
3. Drannik G.N. Clinical immunology and allergology- Kiew.- 2010.-547 p.

ИММУНОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

Чернявский В.И.

Лекция посвящена проблеме иммунного ответа при онкологических заболеваниях. Лекция для врачей всех специальностей, провизоров и биологов, инте-

ресующихся проблемой иммунного ответа при раке.

ИМУНОЛОГІЯ ПУХЛІН

Чернявський В.І.

Лекція присвячена проблемі імунної відповіді при онкологічних захворюваннях. Лекція для лікарів усіх спеціальностей, провізорів і біологів, які цікавляться проблемою імунної відповіді при раку.

IMMUNOLOGY OF A CANCER

Cherniavsky VI

The lecture deals with the problem of immune response in cancer. Lecture for physicians of all specialties, pharmacists and biologists interested in the problem of immune response to cancer.