

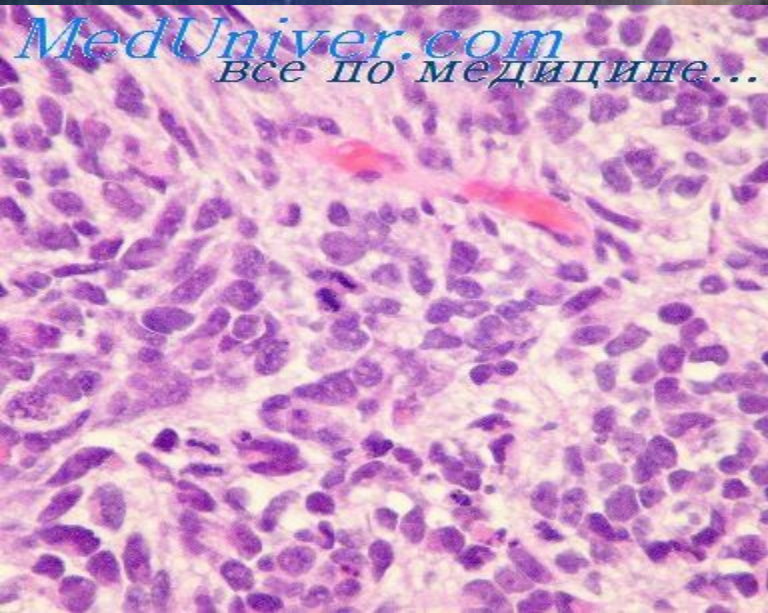
A scanning electron micrograph of a cell. The cell has a large, spherical nucleus on the left side, colored in shades of orange and yellow. The cytoplasm on the right is filled with a complex network of purple and magenta structures, including various organelles and filaments. The overall appearance is highly detailed and textured.

Противоопухолевый иммунитет

Иммунная система способна распознать и реагировать на возникновение опухолевой ткани:

Доказательства:

- Опухолевая ткань часто инфильтрируется мононуклеарами
- Образуются антитела и цитотоксические Т-лимфоциты, специфически реагирующие с опухолевыми клетками
- Кожные тесты ГНТ и ГЗТ с экстрактами опухолевых клеток у больных положительные
- Известны случаи спонтанной регрессии опухолей
- Доказана активация ЕКК и макрофагов у онкологических больных



Классификация канцерогенов (онкогенов):

•Химические

а) *канцерогенные вещества* – вызывают изменения в ДНК, в белках, регулирующих рост клетки, потенцируют действие других канцерогенов

б) *пищевые*

в) *гормоны-онкогены* – эстрогены, глюкокортикоиды

•Физические

– УФО, рентгеновское излучение, радиоактивное загрязнение местности, приводящее к местному излучению, излучение радиоизотопов

•Вирусные

а) онкогенные РНК-вирусы (онкорнавирусы)

б) онкогенные ДНК-вирусы (вирус папилломы, вирус Эпштейн-Барр, вирус гепатита В)

•Генетические

– наследственная предрасположенность, связанная с утратой одного или более генов супрессии опухоли

Теории развития опухолей

- **Теория моноклонального происхождения** – возникновение единственного клона, дающего начало опухолевому росту
- **Теория опухолевого поля** – постоянное внешнее воздействие на определенные области приводит к возникновению нескольких опухолевых клонов, дающих начало росту опухоли, в несколько этапов («толчков»)
- **Концепция генетических мутаций** - активация протоонкогенов – транслокация их в более активную область – встраивание ДНК в активную часть генома – амплификация, усиление (многократное копирование онкогена) – дерепрессия (устранение супрессорных влияний) – неуправляемое деление клеток
- **Концепция вирусных онкогенов** – активация РНК- и ДНК-вирусами (имеют комплементарные протоонкогенам участки) участков, ответственных за рост и деление клеток
- **Эпигенетическая концепция** – повреждения (в генах) механизмов, регулирующих белки роста – эффект канцерогенов, не влияющих на генетический аппарат клеток
- **Концепция отказа иммунологического надзора** – утрата иммунной системой способности распознавать антигены, появляющиеся в результате повреждений ДНК на опухолевых клетках в результате иммуносупрессии, прогрессирующего снижения иммунной реактивности. *Однако, тимэктомия не приводит к повышению частоты возникновения опухолей.*

Генетические механизмы канцерогенеза



Мутация с переносом онкогена в активную область

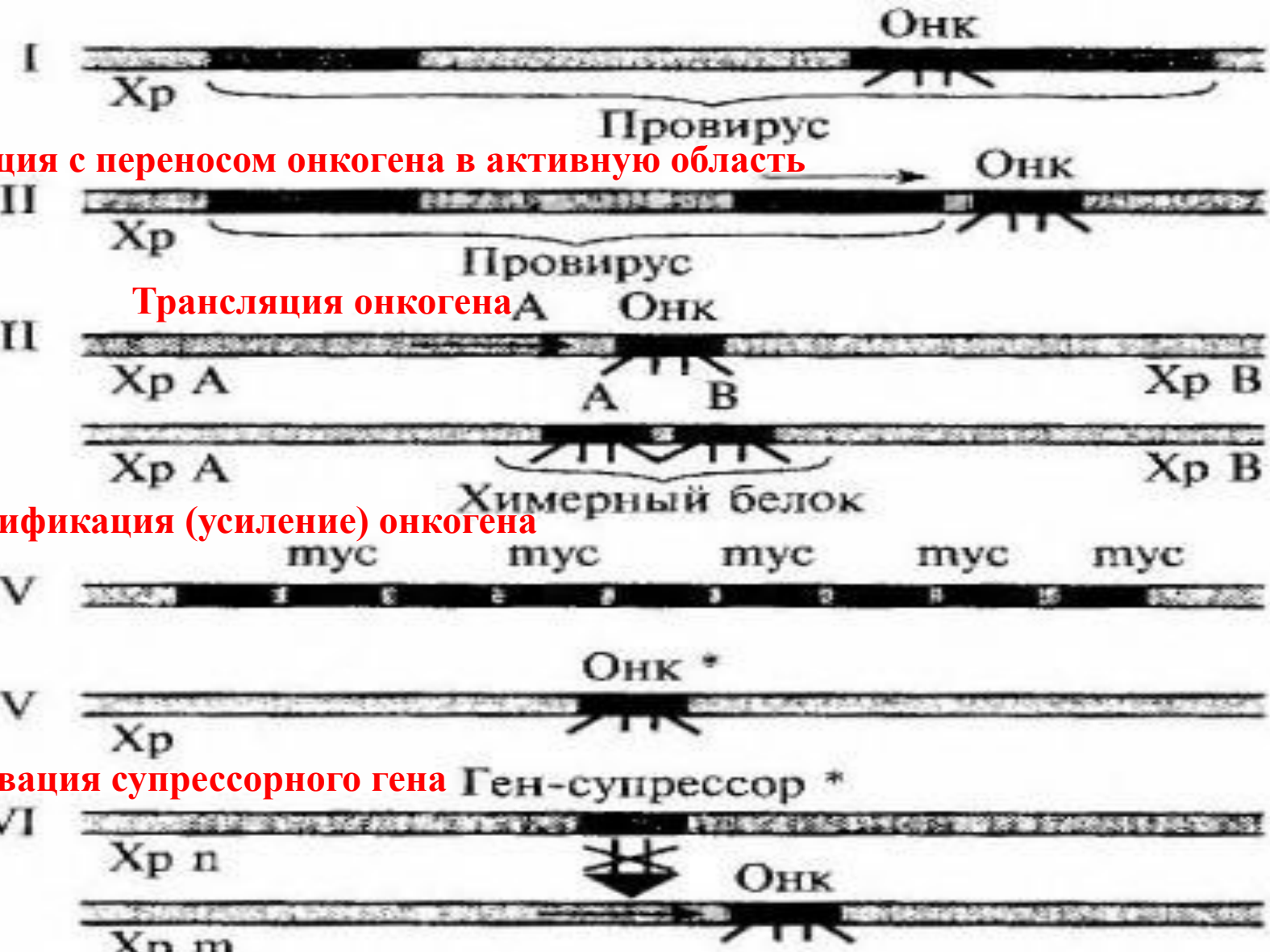
Мутация с переносом онкогена в активную область

Трансляция онкогена

Амплификация (усиление) онкогена

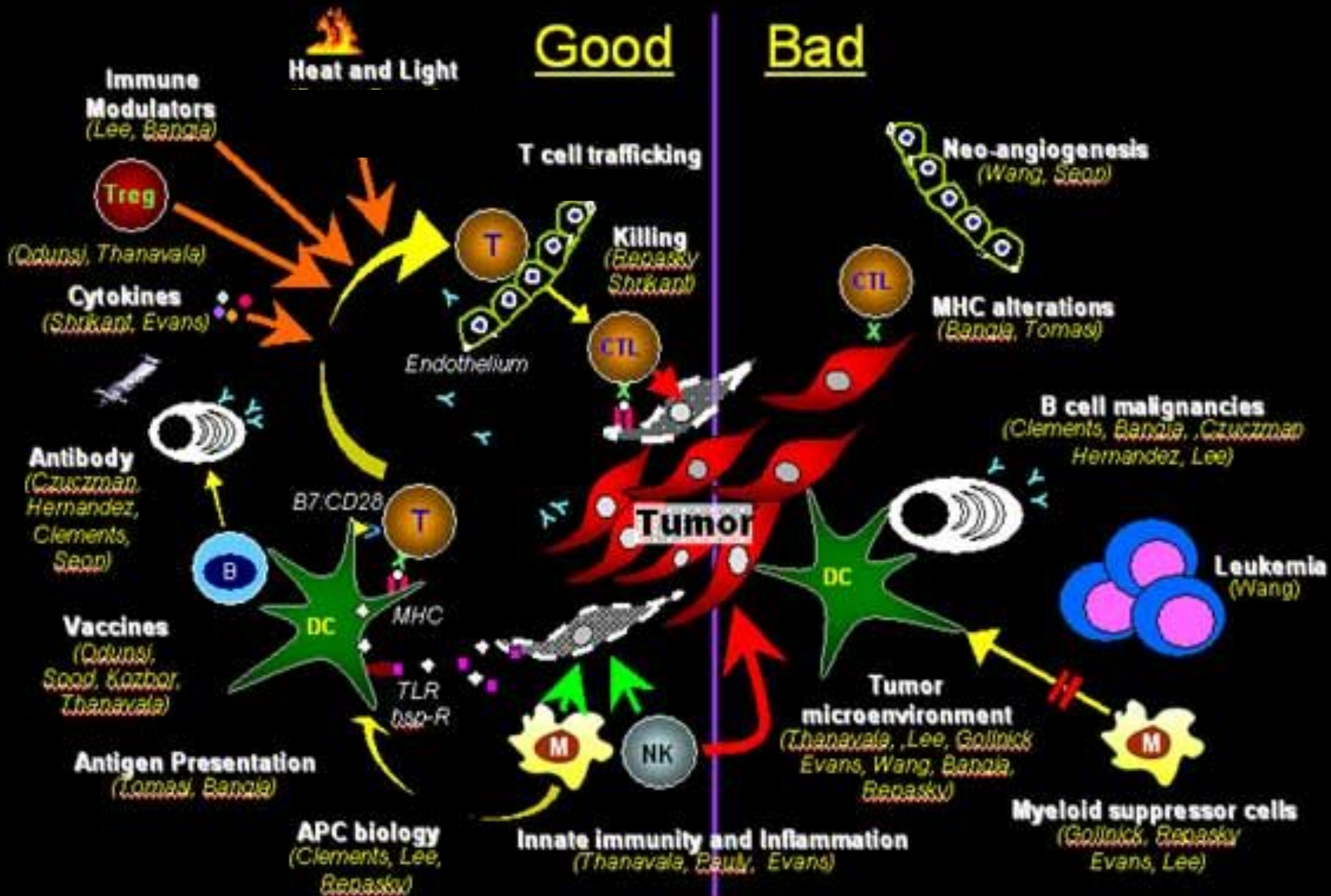
Инактивация супрессорного гена

Неконтролируемое деление клетки



* мутантный ген
 → активация экспрессии гена

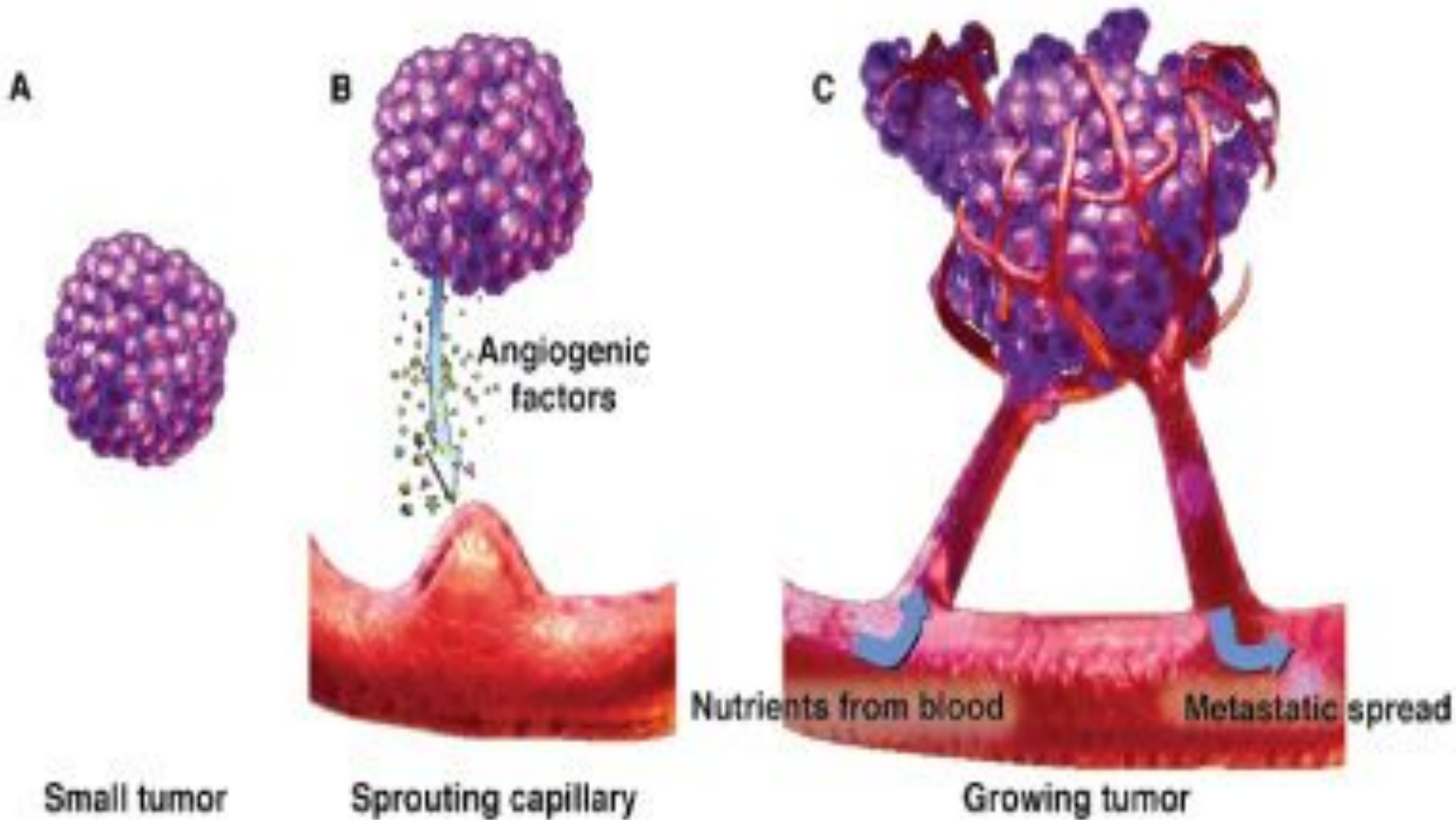
Дисфункции иммунной системы способствуют возникновению опухолей



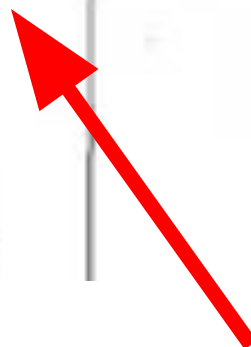
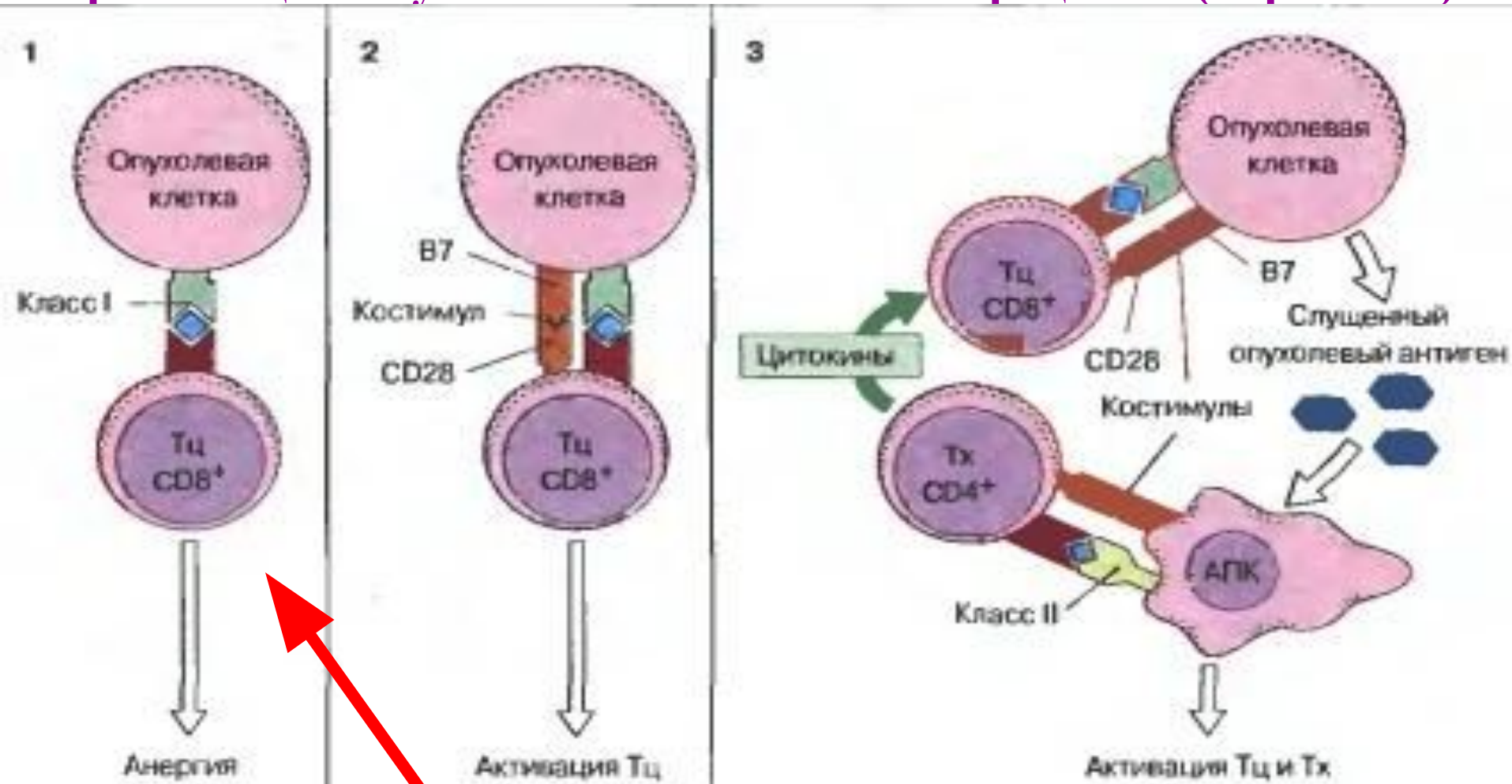
Особенности, свойственные опухолям

- **Антигены опухолей:** \square -**фетопротеин** (гепатоцеллюлярный рак), **раково-эмбриональный антиген** (злокачественные опухоли толстой кишки)
- **Специфические антигены** – свойственны только отдельным опухолям, немногочисленны (наиболее изучены MAGE, BAGE)
- **Растворимые опухолевые антигены** – циркулируют во внутренней среде и «отвлекают» иммунную систему от атаки опухоли
- **Токсинвыводящий гликопротеин** – обеспечивает удаление токсических и химиотерапевтических веществ из опухолевых клеток
- **Углеводы** – способствуют преодолению опухолевыми клетками стенок венул, проникновению их в другие ткани и метастазированию
- **Лектины** – связываясь с лектиновыми рецепторами опухолей, они маскируют их антигены для распознавания клетками иммунной системы
- **Повышенный синтез факторов ангиогенеза** – обеспечение развития хорошо развитой капиллярной сети внутри опухоли
- **Повышенная экспрессия рецепторов к факторам роста** – поддержание опухолью интенсивного темпа клеточного деления

Создание опухолью собственной капиллярной сети

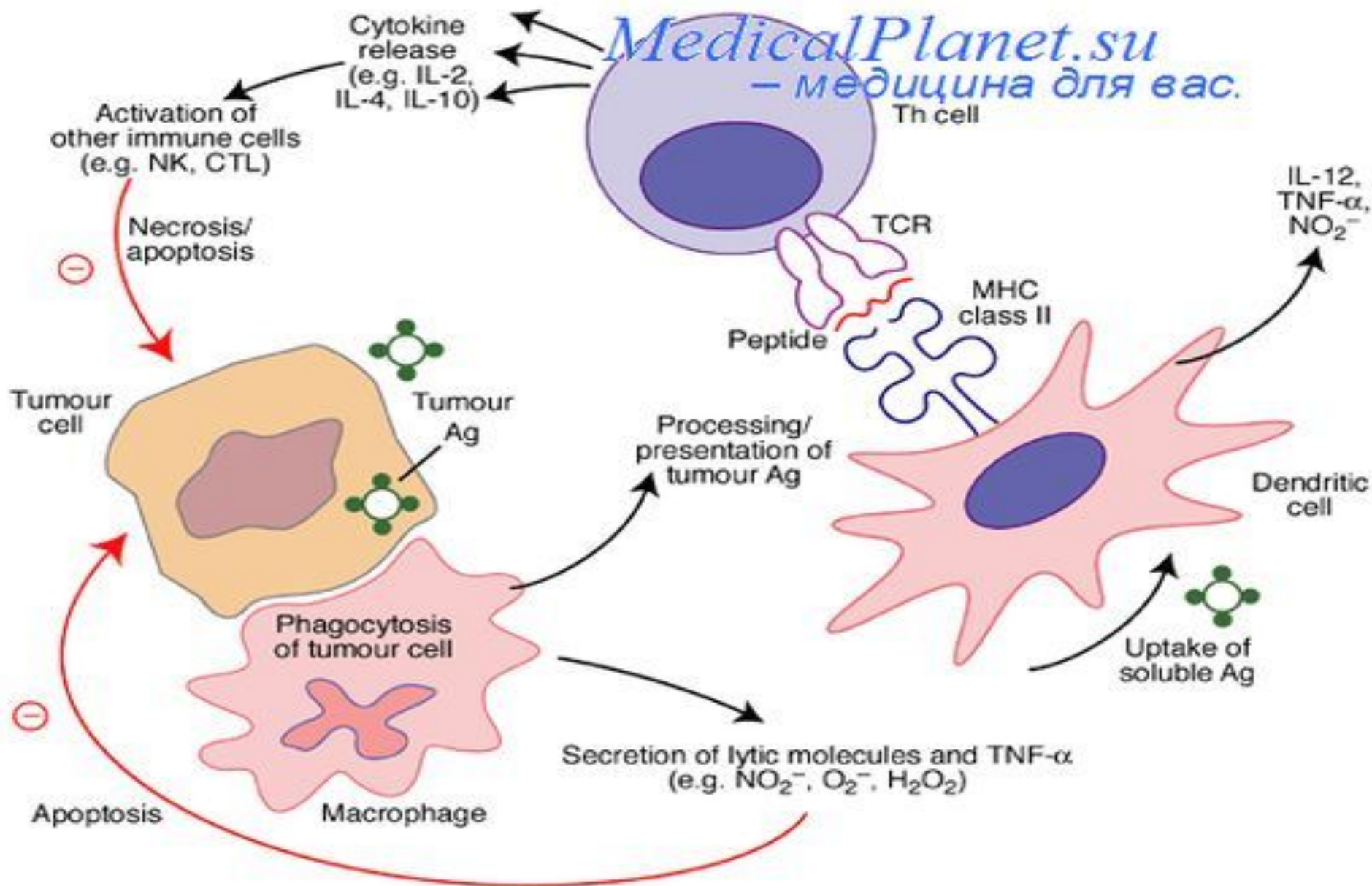


Презентация опухолевых антигенов лимфоцитам (варианты)



Отсутствие костимулов при распознавании опухолевых антигенов может повлечь за собой анергию иммунокомпетентных клеток и, как результат – развитие иммунологической толерантности к опухоли

Реакции хелперов и макрофагов с антигенами опухолевой клетки



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

Клеточные механизмы противоопухолевой иммунной защиты

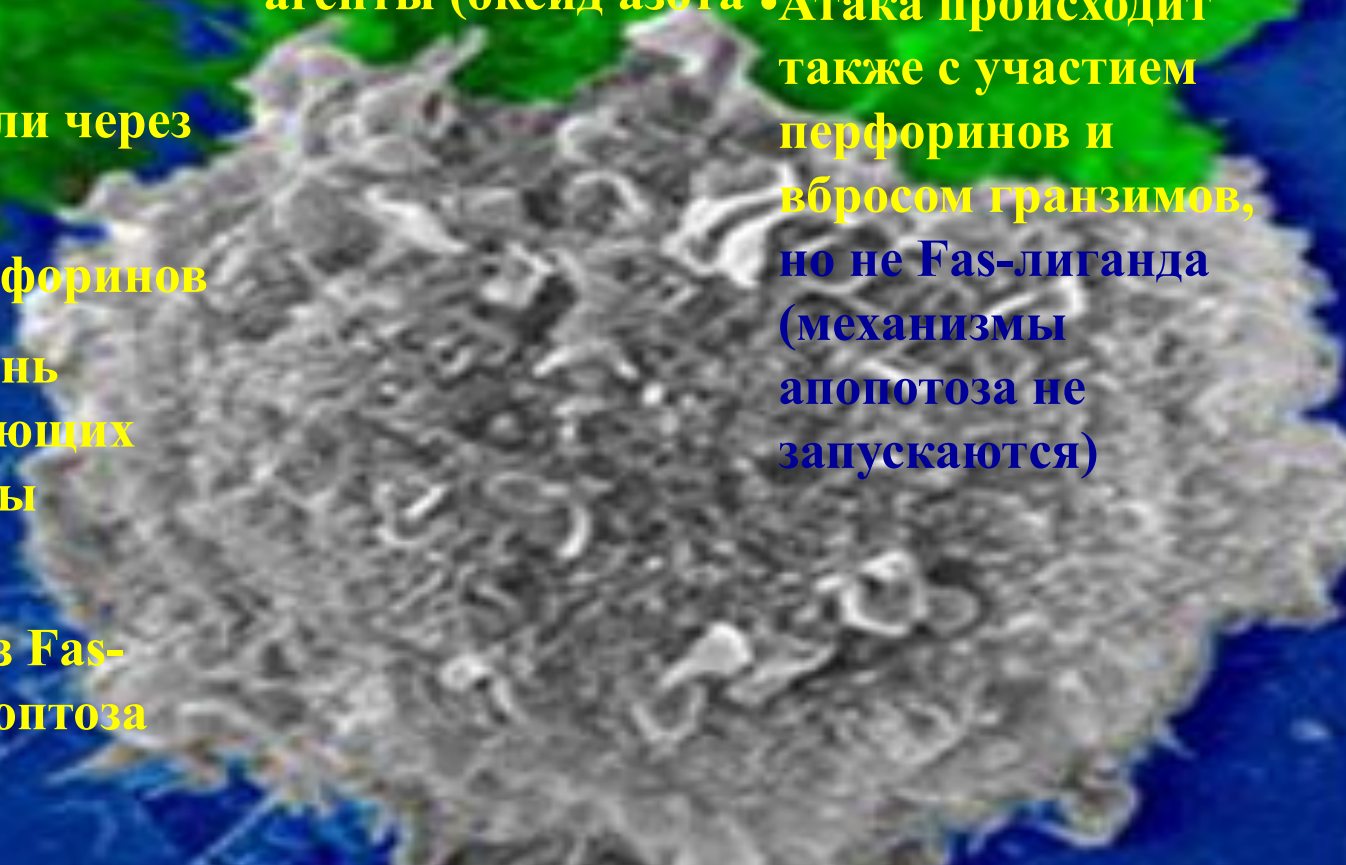
Цитотоксические Т-лимфоциты убивают опухолевую клетку



- Распознавание опухоли через антигены HLA
- Атака с участием перфоринов
- Вброс в клетку-мишень гранзимов, повреждающих внутренние структуры опухолевой клетки
- Взаимодействие через Fas-лиганд с запуском апоптоза опухолевой клетки

Макрофаги осуществляют антителозависимый клеточный лизис используя свои цитотоксические агенты (оксид азота

- ЕКК эффективны в распознавании опухолевых клеток, утративших антигены HLA
- Атака происходит также с участием перфоринов и вбросом гранзимов, но не Fas-лиганда (механизмы апоптоза не запускаются)



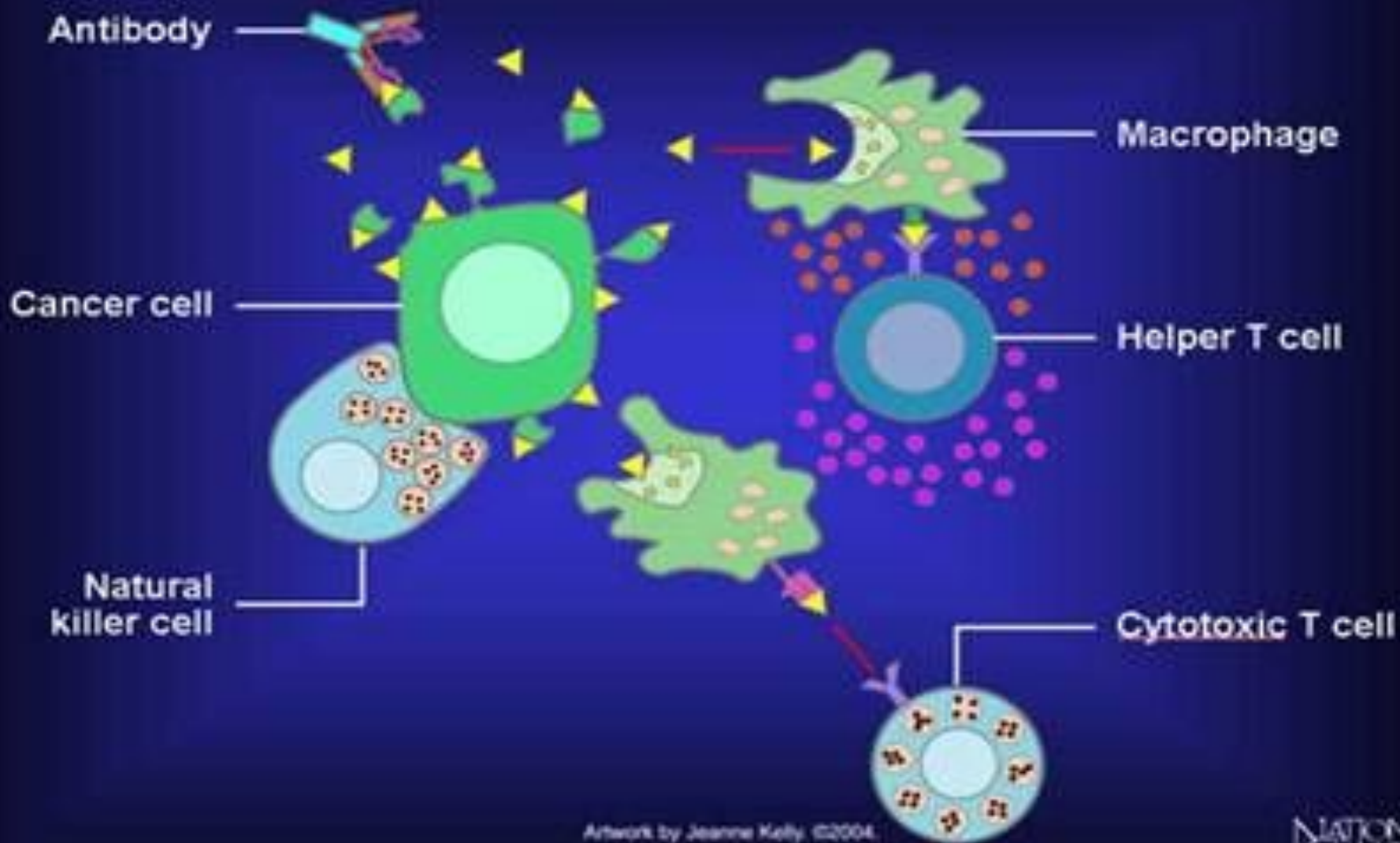
Гуморальные факторы противоопухолевого иммунитета

Роль специфических антител

- Опухолевые антигены приводят к образованию антител – их связывание с клетками опухоли активирует макрофаги, и, иногда, комплемент, что влечет за собой повреждение опухолевых клеток
- С другой стороны, комплексы антиген-антитело отделяются от клеток опухолей раньше, чем будут активированы цитотоксические иммунные механизмы
- Антитела могут оказывать блокирующий эффект и маскировать опухолевые антигены от распознавания их рецепторами иммунокомпетентных клеток и последующей атаки цитолитическими Т-лимфоцитами и макрофагами
- Антитела могут демонстрировать «эффект усиления» и даже усиливать рост опухоли

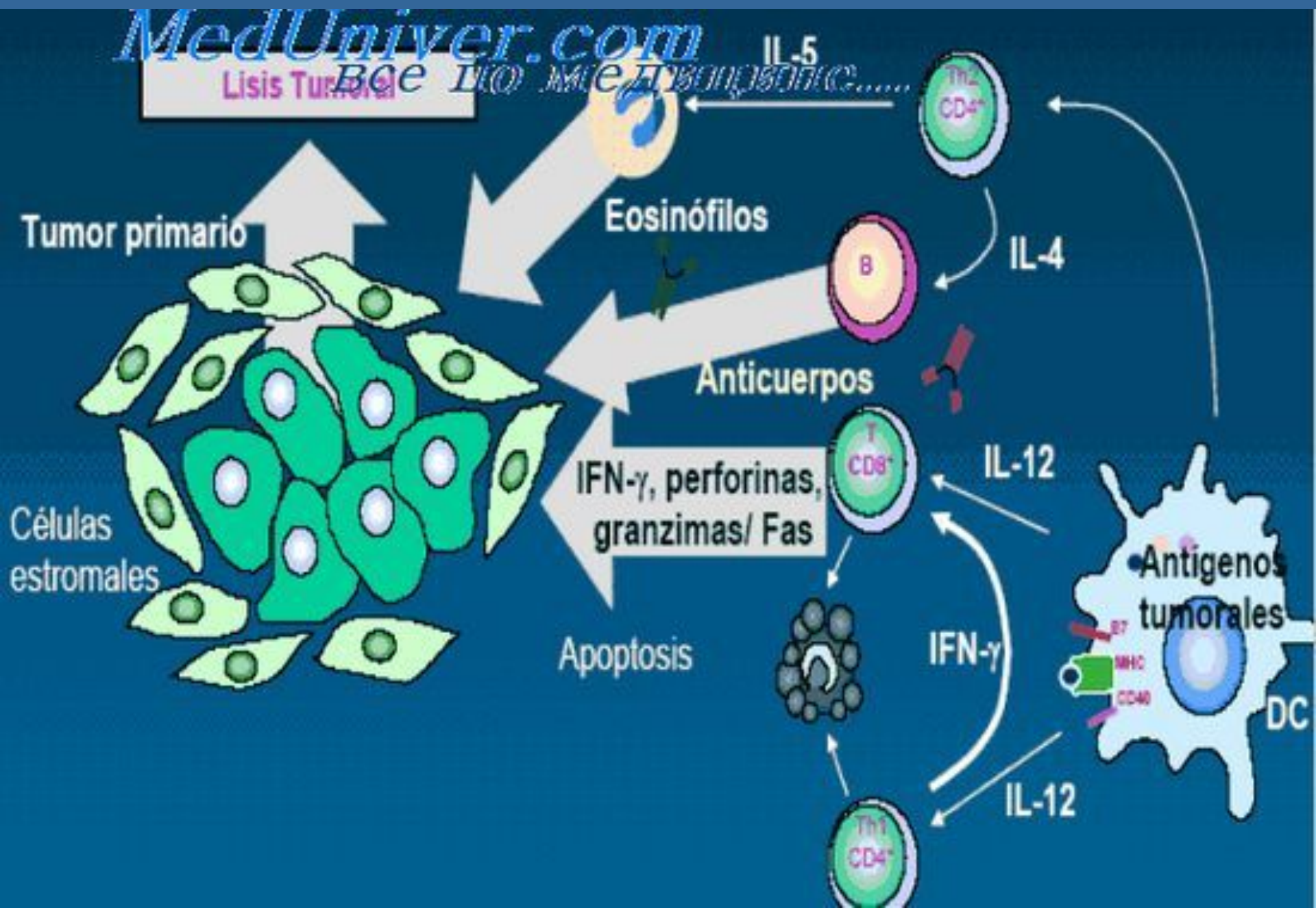
Механизмы противоопухолевого иммунитета

Immunity and Cancer



Artwork by Jeanne Kelly. ©2004.

Механизмы противоопухолевой иммунной защиты



Реакции организма на опухоль на различных стадиях заболевания

- **Удаление** – срабатывают иммунологические механизмы удаления клеток, чужеродных в антигенном отношении
- **Равновесие** – иммунологические механизмы сдерживания и пролиферативный потенциал опухоли имеют приблизительно равные потенциалы
- **Ускользание** – выход опухоли из-под иммунологического контроля с неконтролируемым делением ее клеток

Срыв механизмов противоопухолевого иммунологического надзора

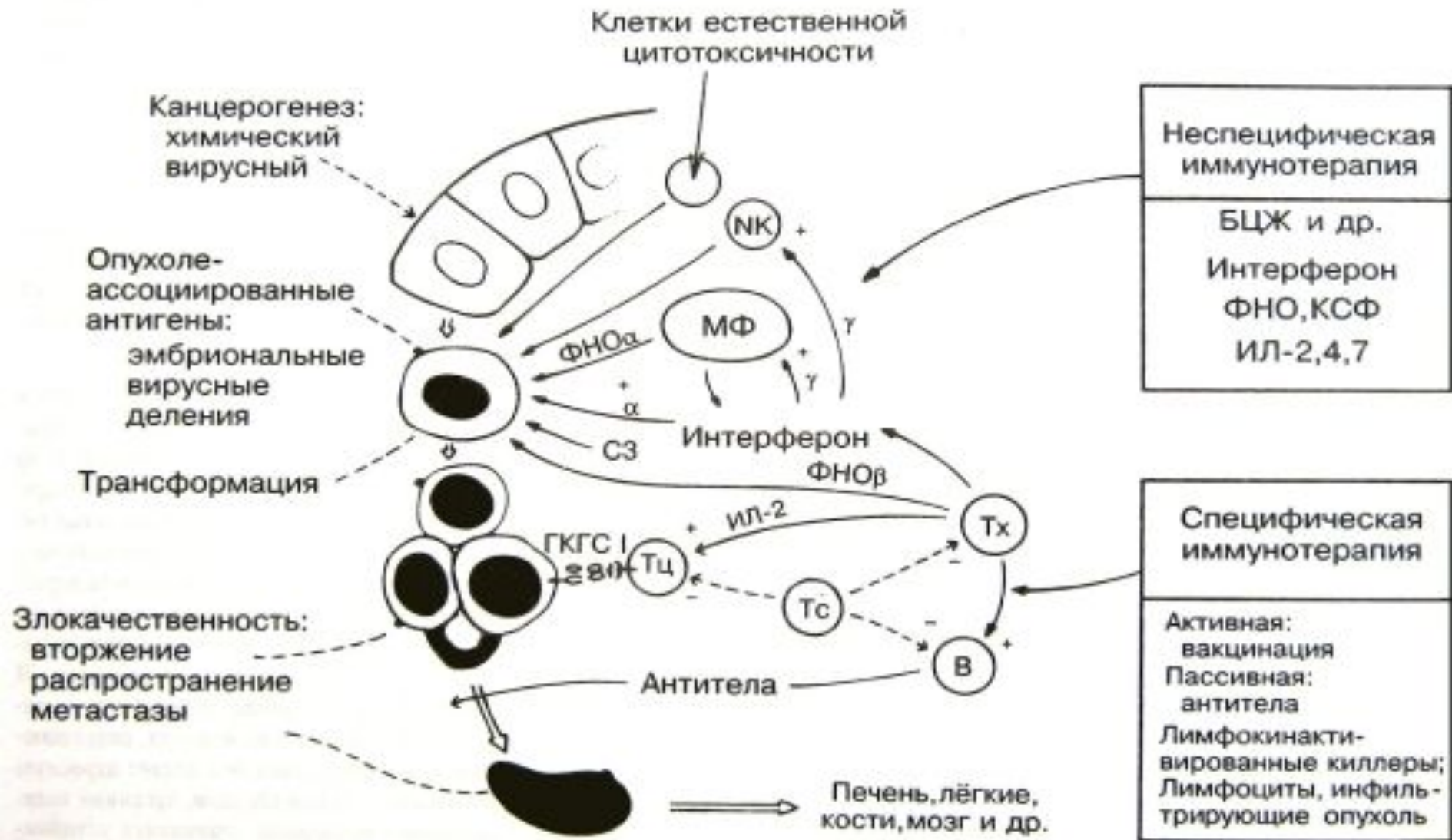


Рис. 1. Противоопухолевый иммунитет (по J.H.L.Playfair, 1998).

Антибластомные факторы иммунной системы

- Активированные макрофаги
- Т-киллеры
- Естественные киллеры (ЕКК)
- Противоопухолевые антитела
- Интерфероны (α , β , γ)
- Факторы некроза опухолей (α , β)
- Интерлейкина (ИЛ-2, ИЛ-12 и др.)

Иммунные факторы, ослабляющие процессы иммунологического распознавания и ликвидации опухоли

- Супрессивные факторы макрофагов
- Циркулирующие иммунные комплексы
- Блокирующие антитела
- Интерлейкины ИЛ-4, ИЛ-10 и др.
- Трансформирующий фактор роста β
- Иммунодефицитные заболевания и состояния

Факторы иммунорезистентности опухолевых клеток

- Низкая иммуногенность антигенов опухоли
- Дисбаланс между скоростью пролиферации иммунокомпетентных и опухолевых клеток
- Изменение антигенов при опухолевой прогрессии (в сторону деградации и дальнейшего снижения иммуногенности)
- Селекция иммунорезистентных клеток опухоли
- Прекращение экспрессии антигенов HLA I класса на клетках опухоли
- Появление растворимых антигенов, ассоциированных с опухолью
- Быстрый катаболизм антител на мембранах опухолевых клеток
- Продукция опухолью иммуносупрессивных веществ
- Появление рецепторов к ростовым факторам
- Способность индуцировать апоптоз цитотоксических Т-лимфоцитов путем экспрессии Fas-лиганда
- Экспрессия опухолевыми клетками рецепторов-ловушек, имитирующих рецепторы запуска апоптоза

Иммунные факторы, стимулирующие рост опухоли

- Ростовые факторы (ГМ-КСФ, М-КСФ, фактор роста фибробластов, эпидермальный и тромбоцитарный факторы роста)
- Интерлейкины –1, -2 и –6 (усиливают рост опухоли, если она начинает экспрессировать соответствующие рецепторы)

Иммунодиагностика опухолей

Растворимый антиген	Характерная опухоль (высокая вероятность)	Характерная опухоль (вероятность ниже)
Раково-эмбриональный антиген	Рак толстой кишки	Рак печени, почек, молочной, поджелудочной железы
α -Фетопроtein	Рак печени	Рак яичка
CA 15-3	Рак молочной железы	Рак яичника
CA 19-9	Рак поджелудочной железы	Рак желудка и ободочной кишки
CA 125	Рак яичника	Рак поджелудочной железы
CA 72-4	Рак желудка	Рак ободочной кишки, легких, молочной железы
Антиген плоско-эпителиального рака	Рак шейки матки	
Простато-специфический антиген	Рак простаты	
Кислая фосфотаза простаты	Рак простаты	
Трансфераза терминальных нуклеотидов	Рак яичка	Хорионэпителиома, рак молочной железы

Применение моноклональных антител в онкологии

Имунофенотипирование гемобластозов	++++
Имуногистохимический диагноз	+++
Радиоиммунолокализация метастазов	++
Очищение костного мозга от микрометастазов	++
Имунотоксины	+

Иммунотерапия опухолей

- **Цитокиноterapia** – препараты интерферона, интерлейкина 2 и ФНО- α
- **Генная терапия** – создание противораковых вакцин, введение в геном раковых клеток генов противоопухолевых цитокинов и их рецепторов, опухоль-ассоциированных антигенов, суицидных генов, чужеродных генов, вирусов. Цель – сделать опухоли более заметной для иммунокомпетентных клеток, распознающих чужеродные антигены. Активация введенных генов инициирует интенсивный иммунный ответ с последующими повреждениями и гибелью опухолевых клеток

Благодарю за внимание!