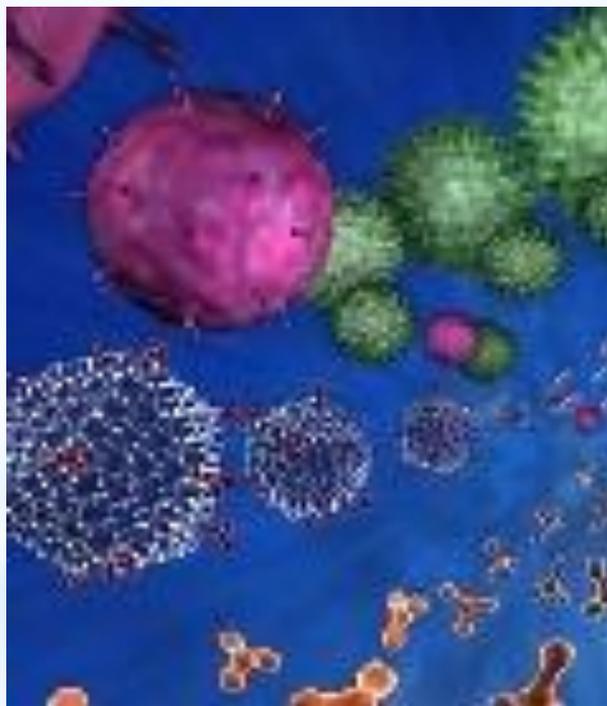


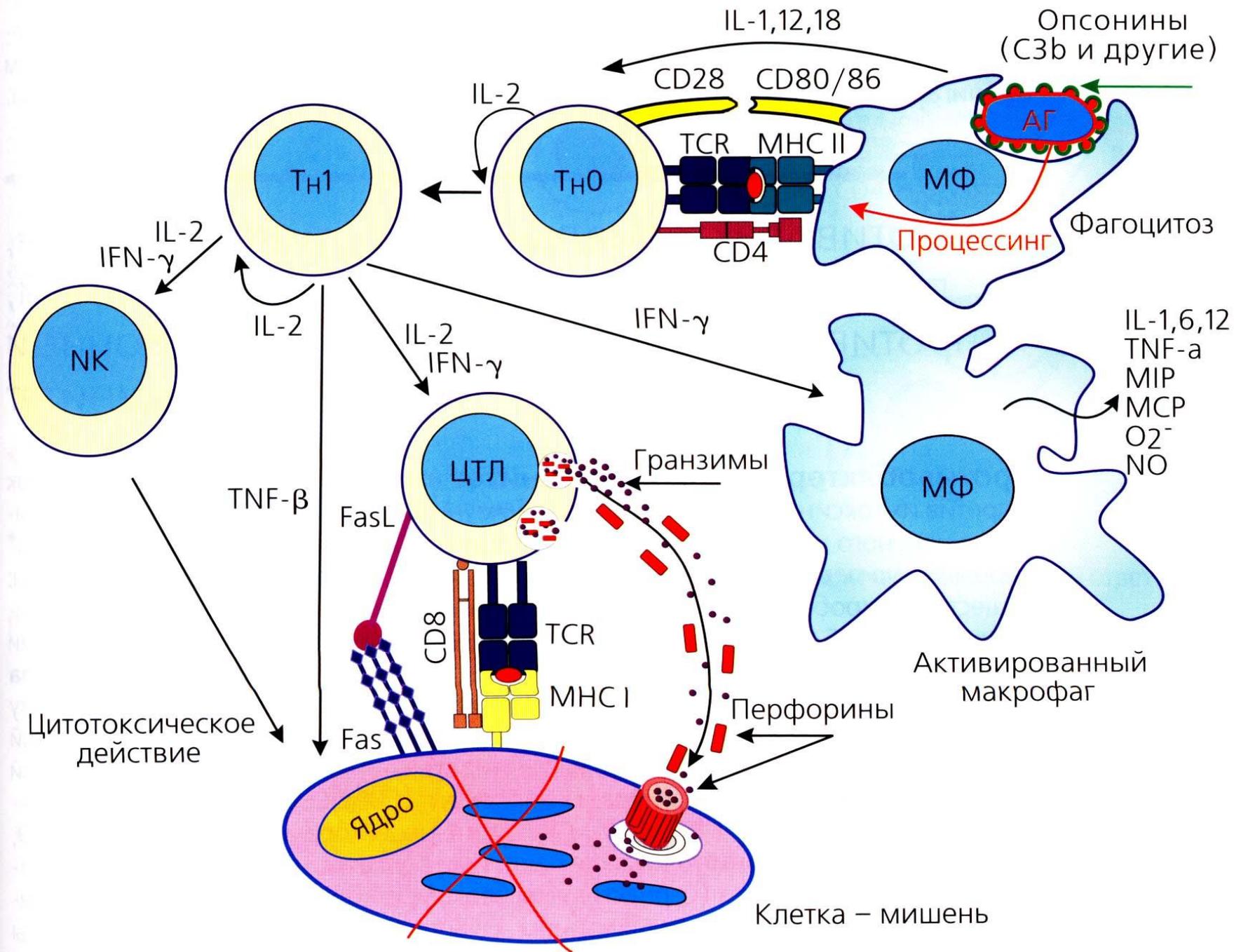
* **ОСНОВЫ**

**ОНКОИММУНОЛОГИИ И
ИММУНОТЕРАПИИ**

* Иммунология опухолей является одной из наиболее бурно развивающейся в последние годы областью онкологии.



* Ключевой проблемой онкоиммунологии, как и иммунологии в целом, является понимание того, как иммунная система отличает «свое» от «чужого»



* Многочисленные экспериментальные и клинические исследования утвердили концепцию иммунологического надзора за опухолевым ростом и ясно продемонстрировали, что иммунная система способна распознавать и разрушать клетки возникающих злокачественных опухолей.



- * Во первых, ограничение или прекращение вирусной инфекции.
- * Во вторых, элиминация патогенов.
- * В третьих, идентификация и удаление опухолевых клеток (иммунологический надзор)

- * Роль иммунной системы в развитии злокачественных опухолей у человека подтверждается увеличением частоты их появления у больных первичными иммунодефицитами.
- * Исследование 175732 реципиентов, получивших в 1987-2008 годах пересадку различных органов (почек, печени, сердца и легких), показало у них значительное повышение риска развития 32 форм злокачественных новообразований.

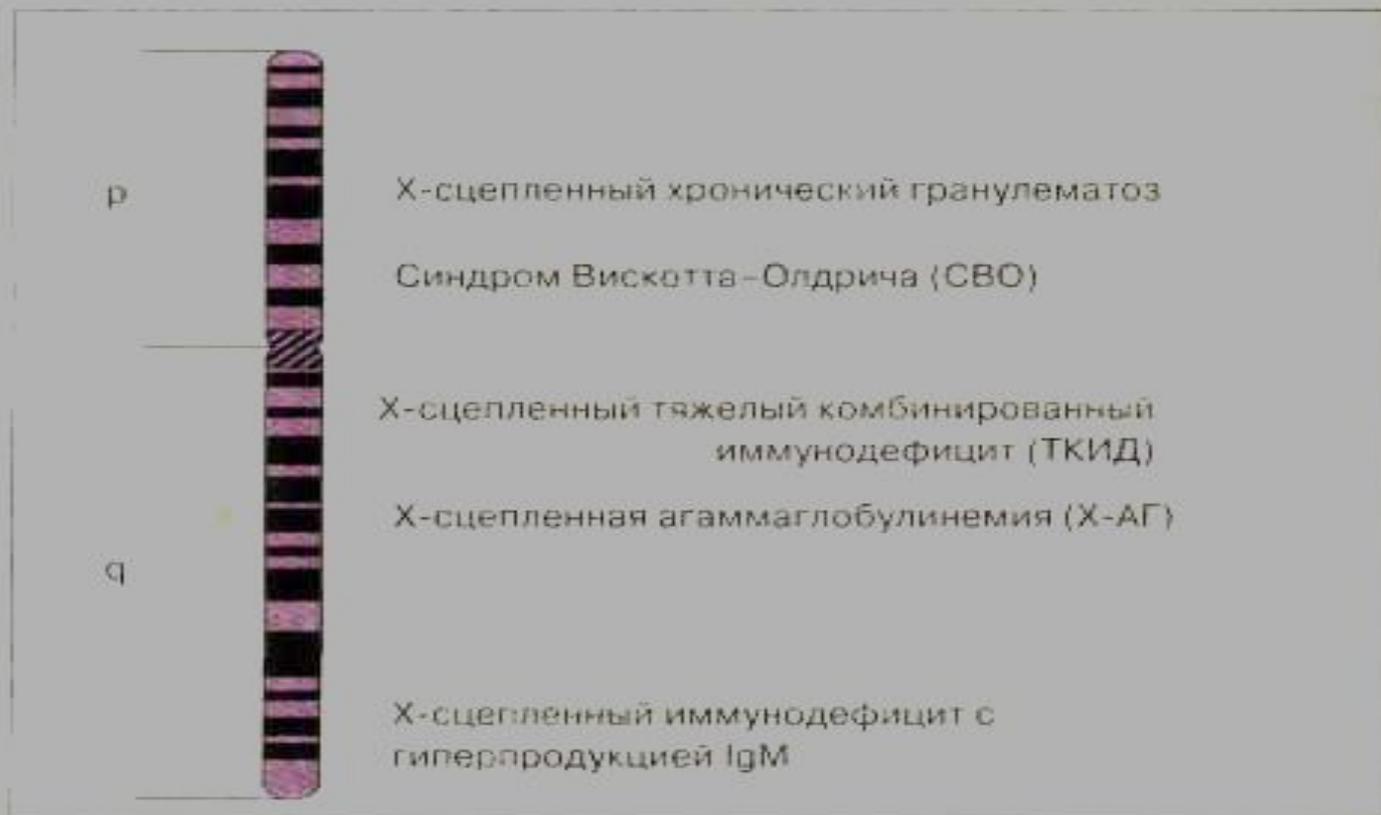


Рис. 21.2

Гены, с которыми связаны многие синдромы иммунодефицита, локализованы в X-хромосоме. При всех этих синдромах обнаружены генетические дефекты. (По Schwaber J., Rosen F.S., 1990. X-chromosome linked immunodeficiency. *Immunodef. Rev.* 2: 233-51.)

- * Так, риск развития рака печени был повышен более чем в 11 раз,
- * саркомы Капоши более чем в 60 раз,
- * рака почки более чем в 4 раза.

* Процесс иммуноредактирования состоит из 3 фаз:

- 1) элиминации
- 2) равновесия
- 3) ускользания

* Опухолевые клетки экспрессируют широкий спектр поверхностных антигенов, многие из которых являются мишенями клеток иммунной системы.

* **Аг опухолевых
клеток**

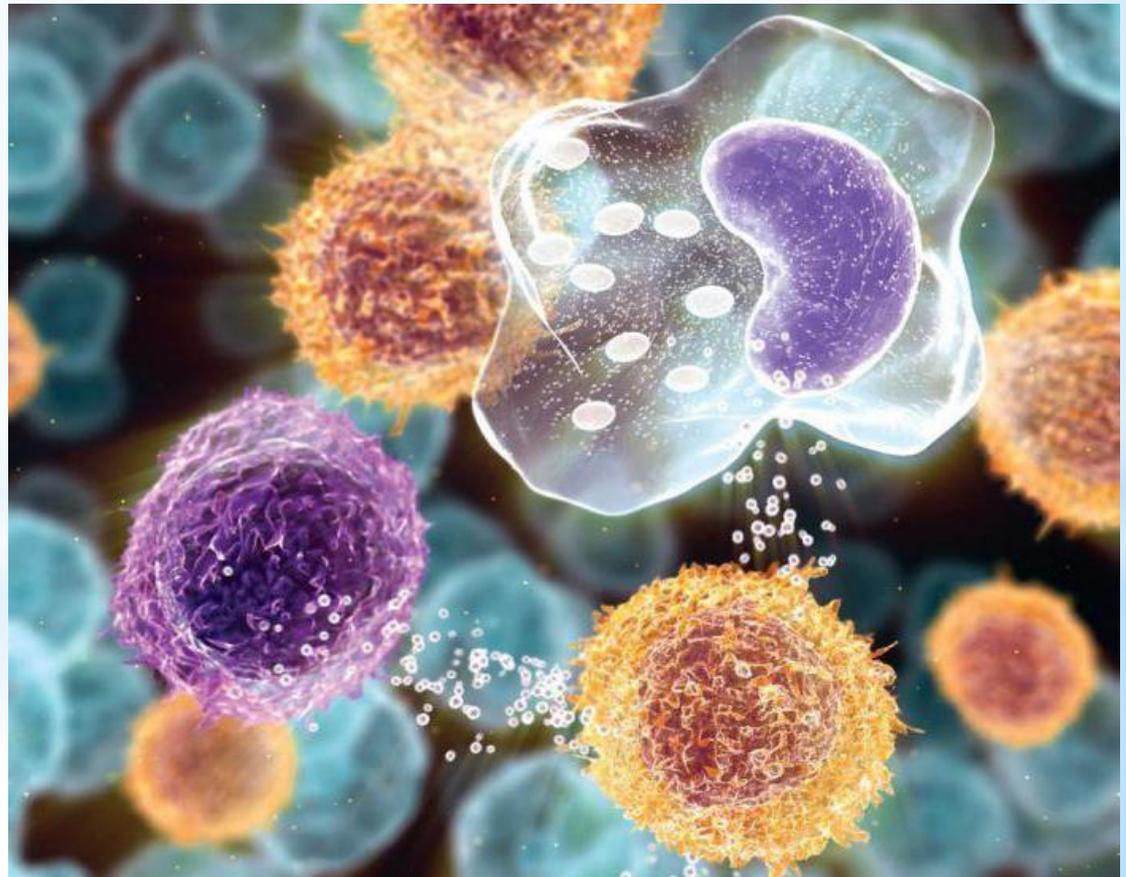
* В настоящее время их разделяют на три группы:

* -опухолеспецифические

* -опухолеассоциированные

* -онкофетальные антигены

* ОСА не экспрессируются на нормальных клетках и могут представлять собой или белки онкогенных вирусов, или белки, являющиеся результатом соматических мутаций



* ОАА являются или дифференцированными, или aberrantly экспрессированными нормальными белками, или белками, возникшими в результате посттрансляционной модификации.

*Третью категорию антигенов составляют ОФА, которые в норме экспрессируются в семенниках, яичниках плода и трофобластах. Нетипичная экспрессия этих антигенов на опухолевых клетках делает их привлекательной мишенью для иммунотерапии.

* Опухолевые антигены могут локализоваться на поверхности опухолевых клеток в комплексе с молекулами МНС I или II класса, и распознаваться спонтанно возникающими активированными CD8⁺ и CD4⁺ Т-клетками.

Механизмы иммунного ответа.

1. Доиммунные механизмы:

- проникновение антигена в ткани (расширение сосудов, отек, хемотаксис Нф)
- сорбция антигена в лимфоидной ткани и поглощение АПК

2. Иммунные механизмы:

- миграция АПК в Т- или В- зоны периферических органов иммунной системы
- процессинг аг: *1 стадия* – эндоцитоз аг
 - 2 стадия* – расщепление (процессинг)
 - 3 стадия* – экспрессия деградированных частиц аг на ЦПМ в комплексе с МНС I или II класса
 - 4 стадия* – представление аг Тх0

3. Супрессия иммунного ответа

4. Иммунологическая память

***Клетки, участвующие
в противоопухолевом
иммунном ответе**

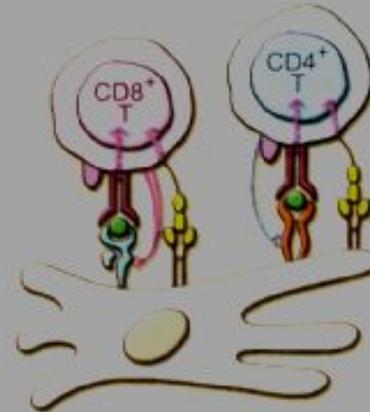
* Важную роль в противоопухолевом иммунном ответе играют различные популяции иммунных клеток врожденного и адаптивного иммунитета: NK-, T-, NKT-клетки, дендритные клетки (ДК) и макрофаги (Мф).

1. Захват и процессинг
опухолевого антигена

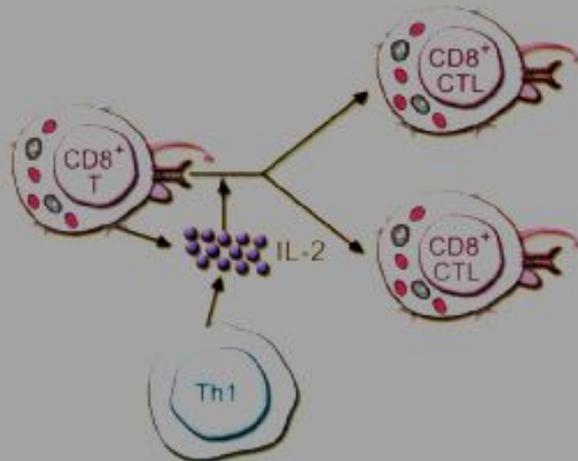


Антигенпрезентирующая клетка

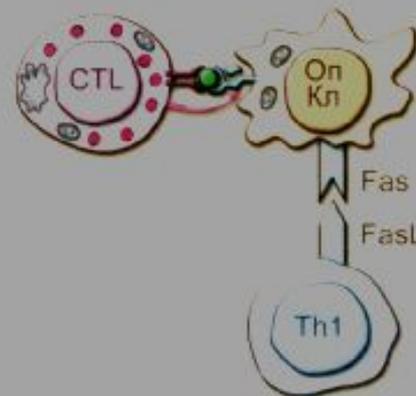
2. Презентация антигена
 $CD8^+$ и $CD4^+$ T-клеткам



3. Дифференцировка и пролиферация
опухолеспецифических CTL



4. Распознавание опухолевого
антигена CTL и Th1



5. Лизис опухолевой
клетки-мишени



* Значительную роль в защите организма от чужеродных агентов и поддержании тканевого гомеостаза играют Мф.

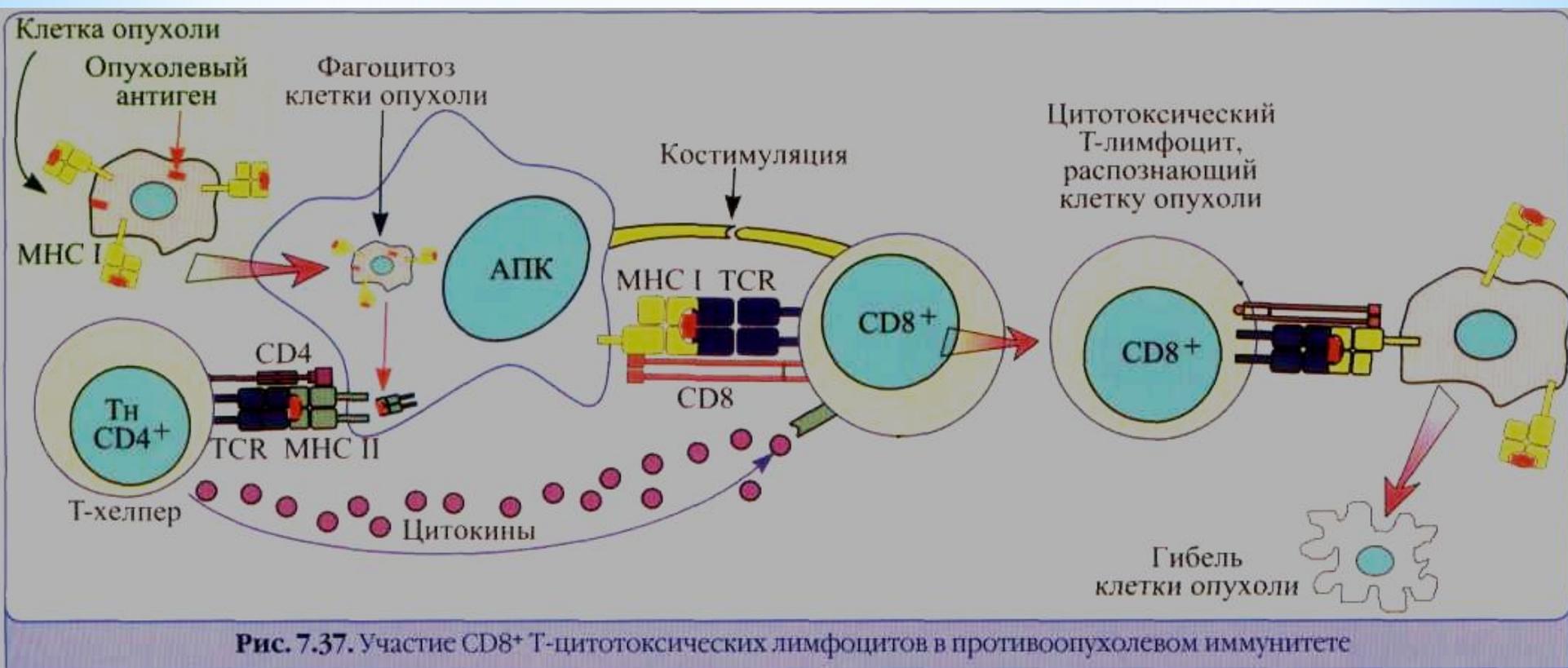
* -М1МФ

* -М2МФ

* **Макрофаги**

* Главными эффекторными лимфоцитами врожденного иммунитета являются НК-клетки. Они обеспечивают защиту от вирусных инфекций и некоторых других патогенов на ранних стадиях иммунного ответа и участвуют в контроле опухолевого роста и метастазирования.

* Основными клеткам-эффекторами адаптивного противоопухолевого иммунитета являются цитотоксические CD3⁺ CD8⁺ Т-клетки.



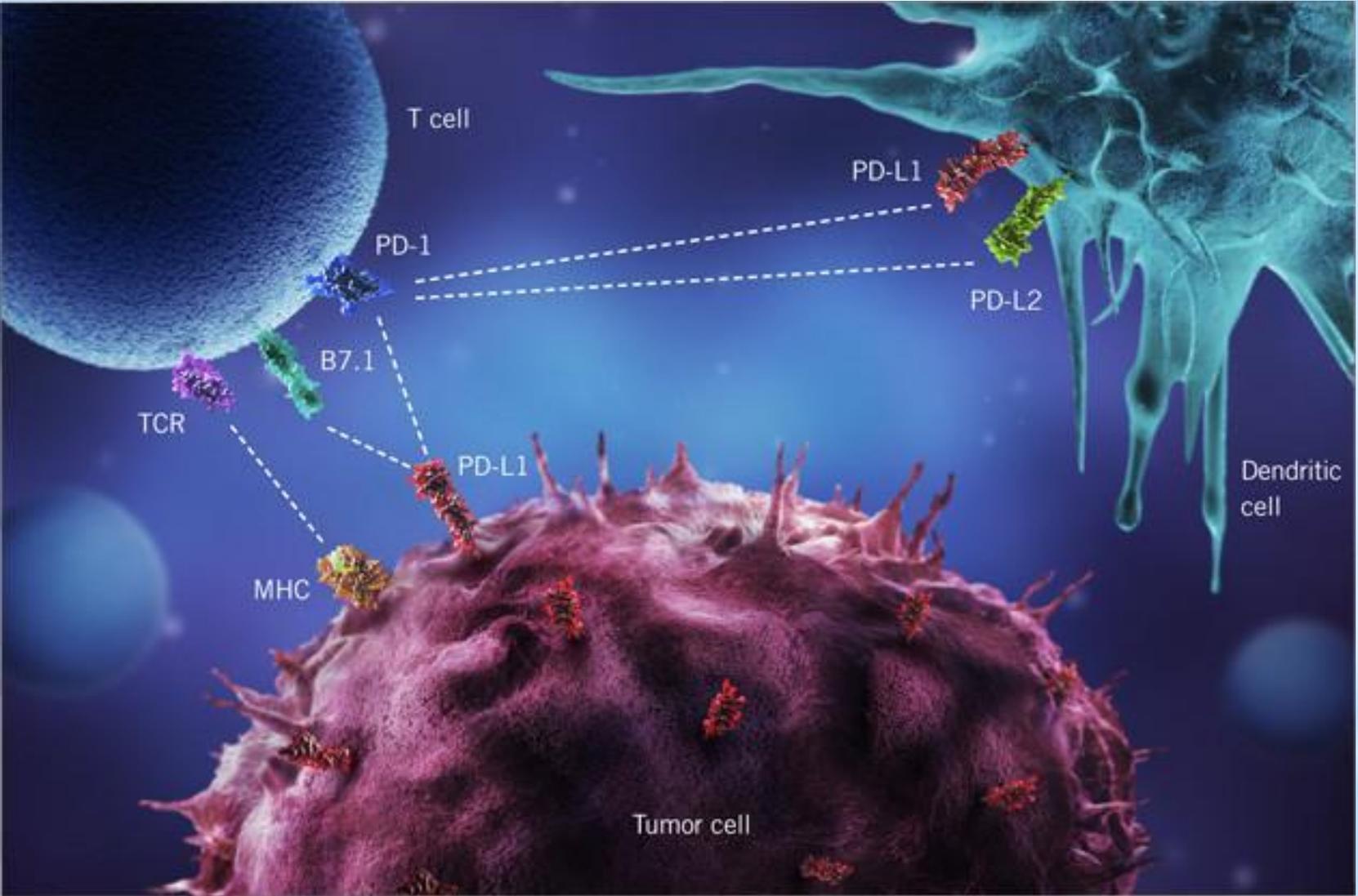
*Уникальной популяцией Т-лимфоцитов являются НКТ-клетки. Благодаря своей способности быстро продуцировать достаточные количества различных цитокинов (Th1, Th2, Th3 и/или Th17), они обеспечивают связь между врожденным и адаптивным звеньями иммунитета.

* Несмотря на способность иммунной системы распознавать и разрушать опухолевые клетки, опухоль преодолевает защитные силы организма, растет и метастазирует.

* 1) редукция иммунного распознавания и стимуляции иммунных клеток в результате снижения или потери экспрессии высоко иммуногенных антигенов, или нарушения механизмов представления антигенов, или отсутствия костимулирующих молекул

*2) усиление активности механизмов резистентности к цитотоксическим эффекторам иммунитета (например, STAT3), или повышение экспрессии генов, ответственных за выживаемость клеток и генов факторов роста (например, Bcl-2, Her2/neu)

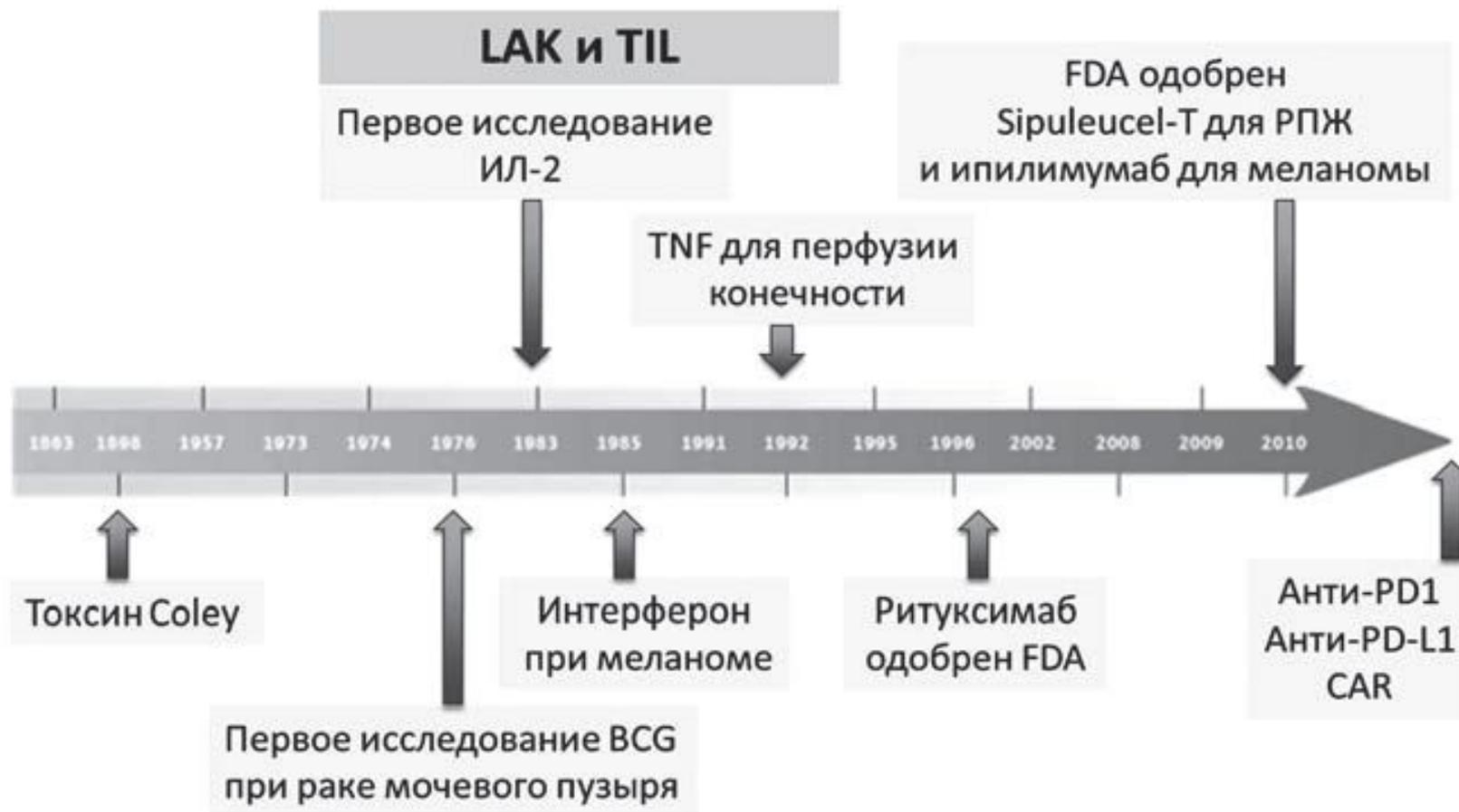
- * формирование иммуносупрессивного микроокружения опухоли в результате:
- * (а) продукции цитокинов (например, VEGF, TGF- β) и метаболитических факторов (например, аденозин, PGE2),
- * (b) индукции/привлечения клеток- супрессоров (например, регуляторных Т-клеток и миелоидных супрессорных клеток, M2Mф), или
- * (с) индукции адаптивной иммунной резистентности, путем взаимодействия соответствующих лигандов с ингибиторными рецепторами (например, CTLA-4, PD-1, Tim-3) клеток-эффекторов противоопухолевого иммунитета



* За последние несколько лет наблюдается в некотором роде переворот в лекарственном лечении злокачественных новообразований. Помимо гормонотерапии, химиотерапии и таргетной терапии в лечении опухолей, очевидно, одна из ключевых ролей будет отведена иммунотерапии.

* Иммунотерапия ЗНО

* Вероятно, иммунотерапия в своем развитии прошла самый длительный путь по сравнению с другими видами противоопухолевого лечения от момента зарождения до признания существенной клинической значимости.



* Применение инфекций в качестве иммунотерапии представляется все еще не исчерпавшей себя областью для изучения.

* Пауль Эрлих постулировал, что иммунная система способна распознавать специфически различные субстраты в организме, более того, он же предположил и возможность влияния иммунной системы на опухолевый процесс, предполагая способность антител распознавать определенные мишени в опухоли.

*С формированием представления о компонентах и функциях иммунной системы развивались и различные подходы к использованию ее ресурсов для терапии опухолей.

*Итак, поскольку возможность воздействия иммунитета на опухоли была научно доказана, это закономерно повело за собой попытки активировать специфический иммунный ответ при помощи вакцин.

***Вакцины**

- * Суммарная частота объективных ответов на фоне различных вариантов вакцинотерапии согласно данным анализа S. Rosenberg и соавторов от 2004 года составила всего 3,3%
- * Единственная на сегодняшний день вакцина, одобренная FDA, представляет собой аутологичные дендритные клетки, нагруженные простатической кислотой фосфатазой (Sipuleucel-T).

* Другое направление в иммунотерапии злокачественных новообразований основано на применении иммуноцитоклинов, биологически активных белков, участвующих в регуляции иммунных реакций.

* **ЦИТОКИНЫ**

Эффекты интерферона:

- * антипролиферативный эффект;
- * дифференцирующий эффект на опухолевые клетки;
- * пролонгирование всех фаз клеточного цикла (в 2-3 раза);
- * модуляция экспрессии онкогенов (c-myc, ras, c-fos);
- * прямой цитотоксический эффект (?);
- * усиление экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости;
- * усиление экспрессии опухолеассоциированных антигенов;
- * усиление экспрессии молекул межклеточной адгезии в опухоли;
- * усиление цитотоксичности естественных киллеров и макрофагов;
- * усиление антителозависимой цитотоксичности;
- * ингибирование ангиогенеза в опухоли.

* Впервые интерферон-альфа был зарегистрирован FDA для адъювантного лечения меланомы IIB-III ст. в 1995 г. На сегодняшний день препарат используется в лечении меланомы, рака почки, саркомы Капоши и нейроэндокринных опухолей.

* Биологические эффекты интерлейкина-2, обуславливающие его противоопухолевую активность связаны с потенцированием цитолитической активности антиген-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов и NK-клеток.

*** Интерлейкин-2**

* В 1992 году применение интерлейкина-2 в высоких дозах одобрено к применению при раке почки, а в 1998 году - при меланоме. И до сегодняшнего дня этот метод оставался одним из самых эффективных, т.к. у 5-10% больных полный регресс сохраняется в течение 20 лет наблюдения, что позволяет говорить о возможном излечении

* Антитела являются основой гуморального иммунитета и исторически первым открытым наукой эффектором иммунной системы.

Неоспоримым

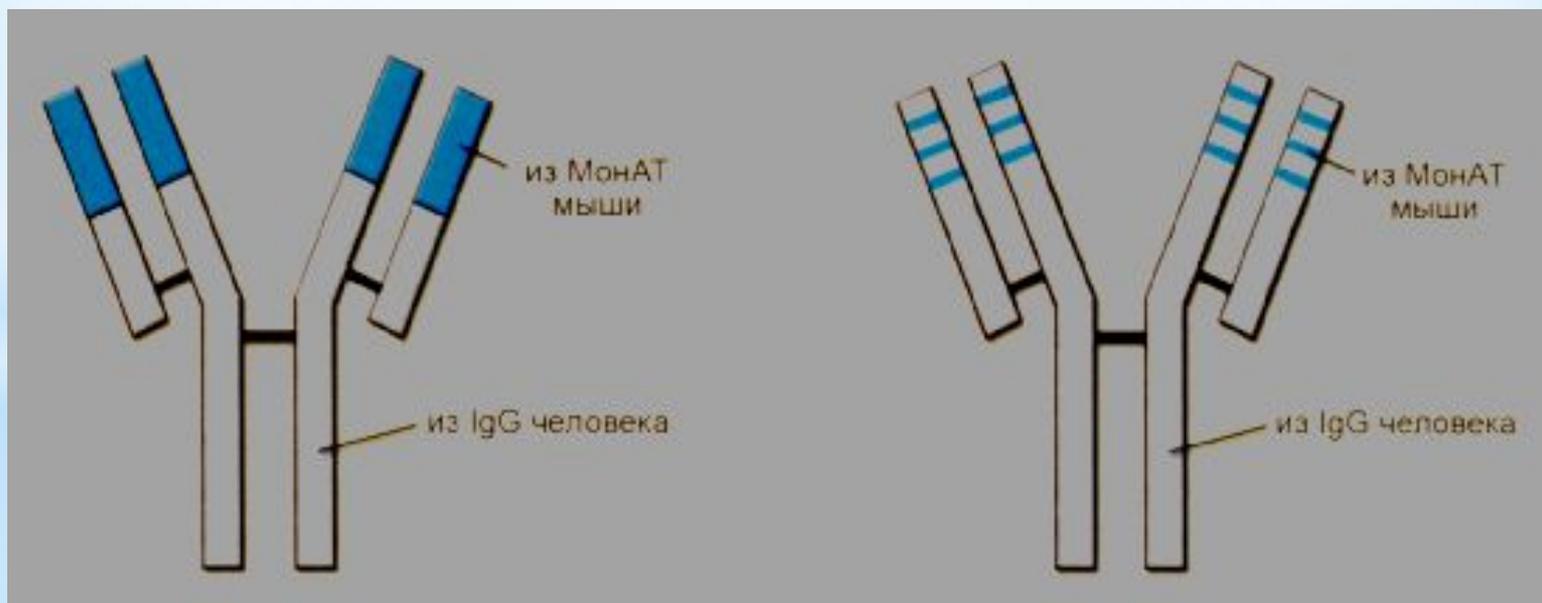
достижением, открывшим широкие возможности для применения антител в диагностических и тера-

певтических целях стало изобретение С. Milstein и

G. Kohler гибридной технологии.

 **Антитела**

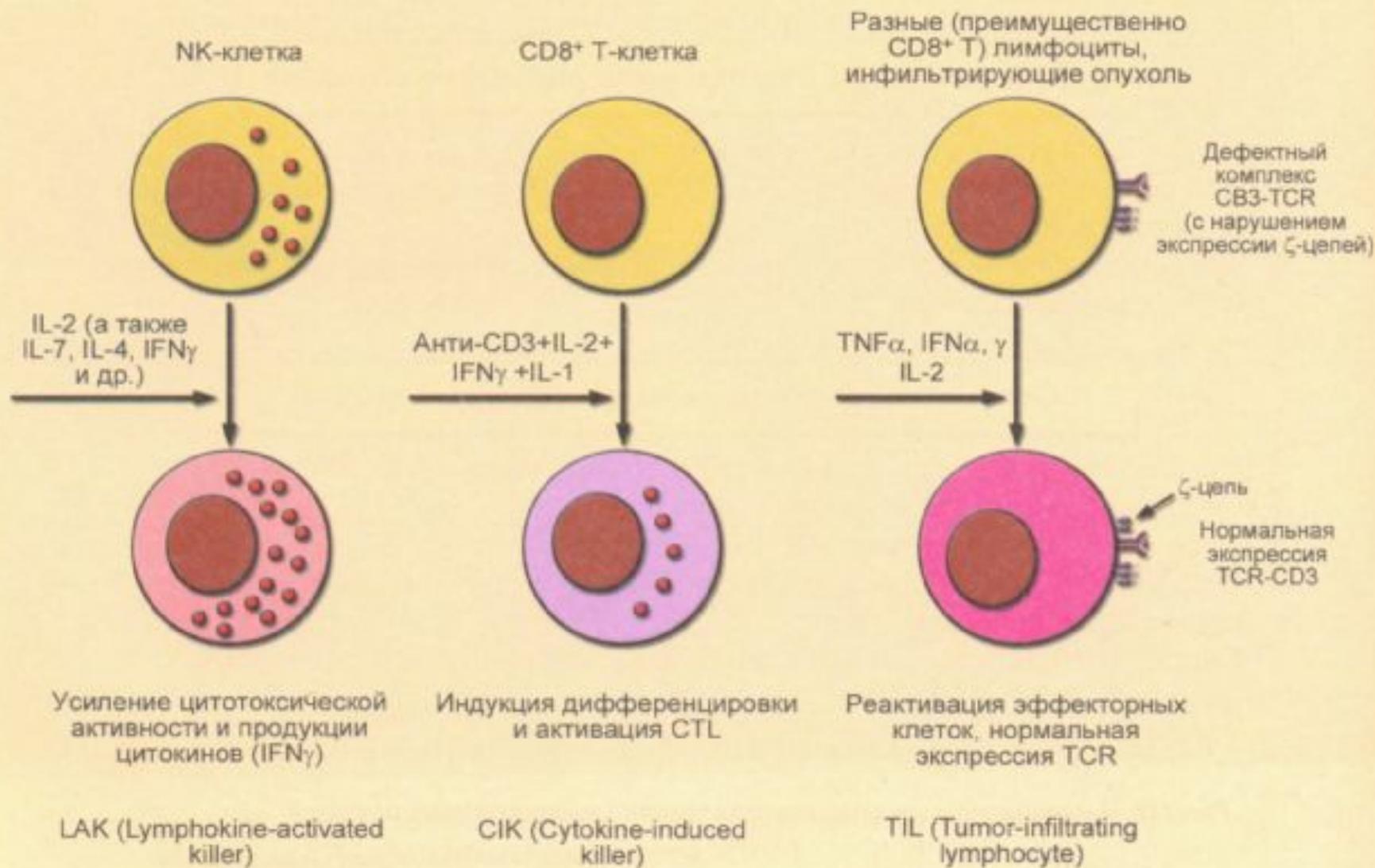
*Идея использования антител в терапии опухолей в первую очередь основывалась на специфическом распознавании и угнетении активности мишени, например HER2/neu, EGFR, CD-20, то есть механизме, не связанном с активацией иммунной системы.



* С открытием значимости клеточного звена иммунной системы в отторжении опухолей и появлением рекомбинантного интерлейкина-2, что позволило культивировать лимфоциты *in vitro*, появился еще один способ противоопухолевой терапии - адоптивная терапия.

* Адоптивная иммунотерапия

* В 1980-е годы началось изучение так называемых лимфокин-активированных киллеров (ЛАК), мононуклеаров, выделенных из периферической крови пациентов, культивированных с интерлейкином-2



* В последующем было показано, что существенно большей противоопухолевой активностью обладают антиген-специфичные Т-лимфоциты.

При меланоме показана беспрецедентно высокая

эффективность терапии инфильтрирующими опухоль Т-лимфоцитами.

* На сегодняшний день с развитием технологий стала возможна модификация собственных лимфоцитов периферической крови пациентов с целью сообщения им определенной антигенной специфичности.

Разработаны методы трансфекции Т-клеточного

рецептора или химерных антигенных рецепторов

* Новым, наиболее привлекательным с точки зрения возможностей широкого применения подходом в иммунотерапии опухолей стало воздействие на механизмы регуляции активности клеточного звена иммунитета.

*** Ингибиторы
контрольных точек**

*Если ранее все изучавшиеся подходы предполагали попытки стимулировать иммунный ответ, то теперь стало ясно, что, возможно, более важным является удаление угнетающих факторов.

* Наиболее оптимальным лечением является сочетание способов, непосредственно воздействующих на эффекторное звено иммунитета (например, вакциноterapia), с подавлением/блокадой супрессорного звена (например, воздействие на контрольные точки иммунитета), а также сочетание иммунотерапии и таргетной терапии с классическими методами лечения (химио-, радио- терапия и другие).

*** Заключение**