

Противоопухолевый иммунитет.

Проф. М.П. Потапнёв

Основные признаки рака

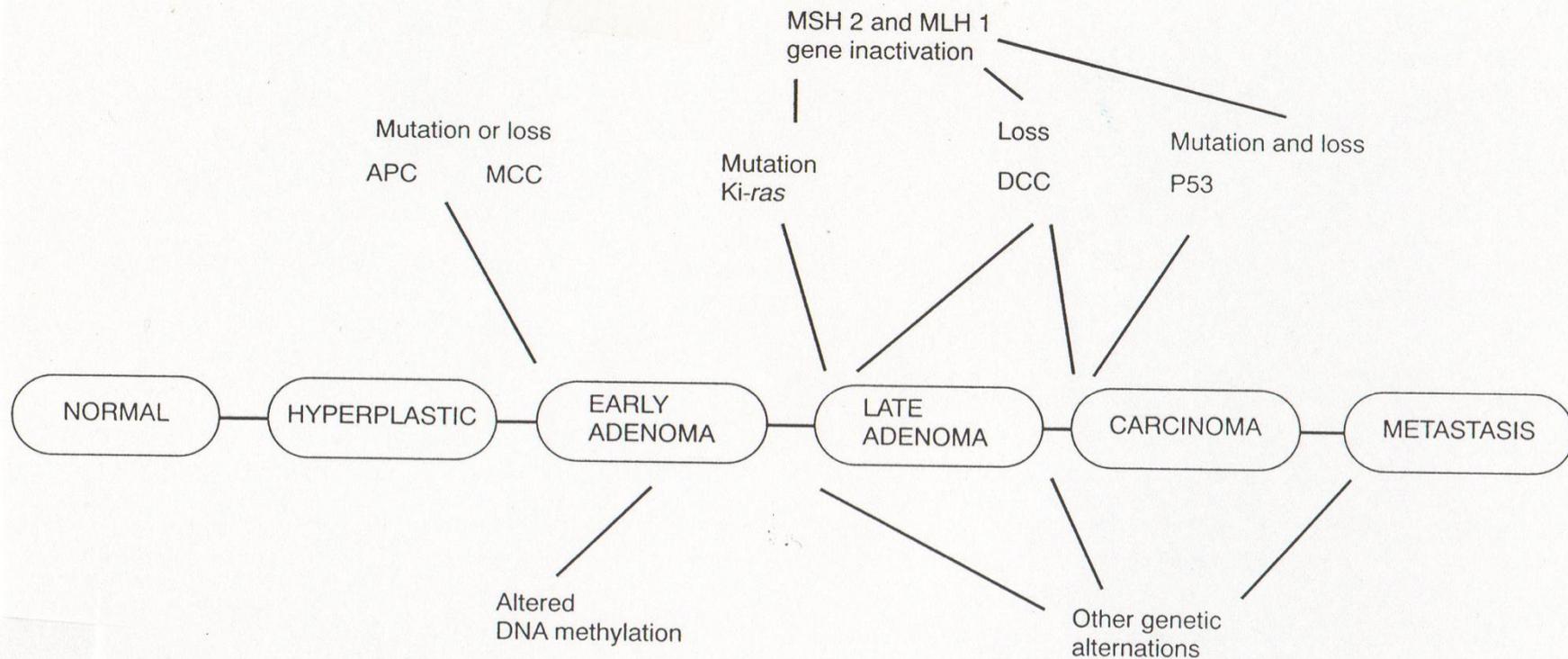
(Hanahan D., Weinberg R.A., 2011)

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.

Происхождение рака.

- Опухоль – результат опухолевой трансформации нормальных клеток.
- Опухоль – последствие вирусной инфекции.
- Опухоль последствие хронического воспаления.

Многостадийность развития карциномы прямой кишки.



Genesis of colon carcinoma.

Вирусы как канцерогены (группа 1).

Вирусы

- Epstein-Barr virus (EBV)
- Hepatitis B virus (HBV)
- Hepatitis C virus (HCV)
- Kaposi's sarcoma herpes virus (KSHV, HHV8)
- Human immunodeficiency virus (HIV-1)
- Human papillomavirus, type 16 (HPV-16)
- Human T-cell lymphotropic

Механизмы индукции рака

- Пролиферация клеток, подавление апоптоза, нестабильность генома
- Хр. воспаление, цирроз печени
- Хр. воспаление, цирроз печени
- Пролиферация клеток, подавление апоптоза, нестабильность генома
- Иммуносупрессия
- Иммортализация, подавление системы репарации ДНК, подавление апоптоза
- Иммортализация и трансформация Т лимфоцитов

Роль воспаления в индукции рака



Существует две категории воспаления, ассоциированного с раком:

1. Воспалительный очаг как индуктор опухолевого роста.
2. Воспаление вокруг опухолевых узлов.

Опухоль

Индукторы воспаления

Рак мочевого пузыря

Schistosomiasis

Лимфома желудка

H. pylori-индуцированный гастрит

MALT лимфома

H. pylori

Гепатоцеллюлярный рак

HBV, HCV

Саркома Капоши

HHV8

Карцинома бронхов

Silica, Asbestos

Мезотелиома

Асбестоз

Рак яичников

Эндометриоз

Колоректальный рак

IBD

Рак желудка

Barrett's метаплазия Папиллярная

тироидная карцинома

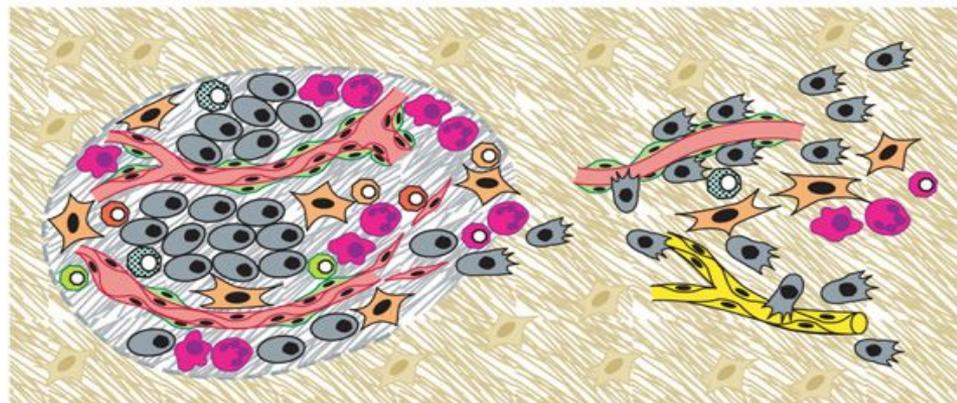
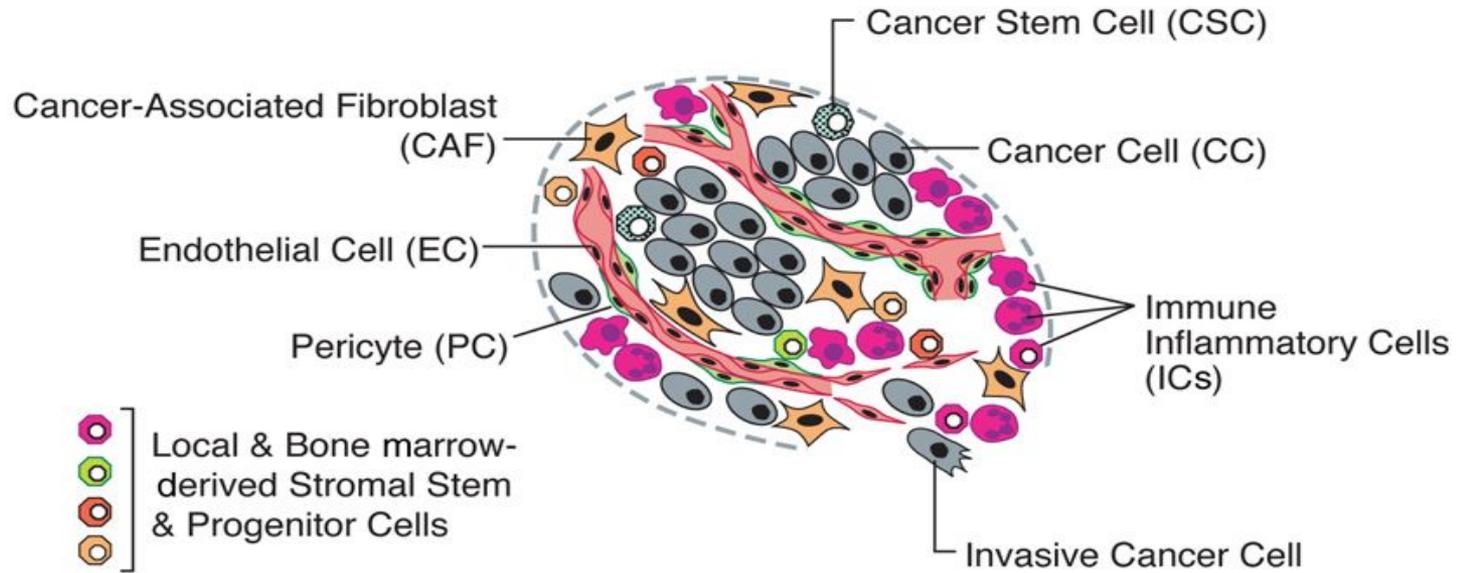
Тиреоидит

Рак простаты

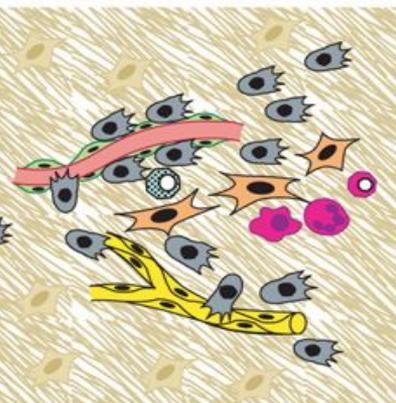
Простатит

Клеточный состав опухолевого узла

(Hanahan D, Weinberg R.A., 2011)



Core of Primary Tumor microenvironment



Invasive Tumor microenvironment

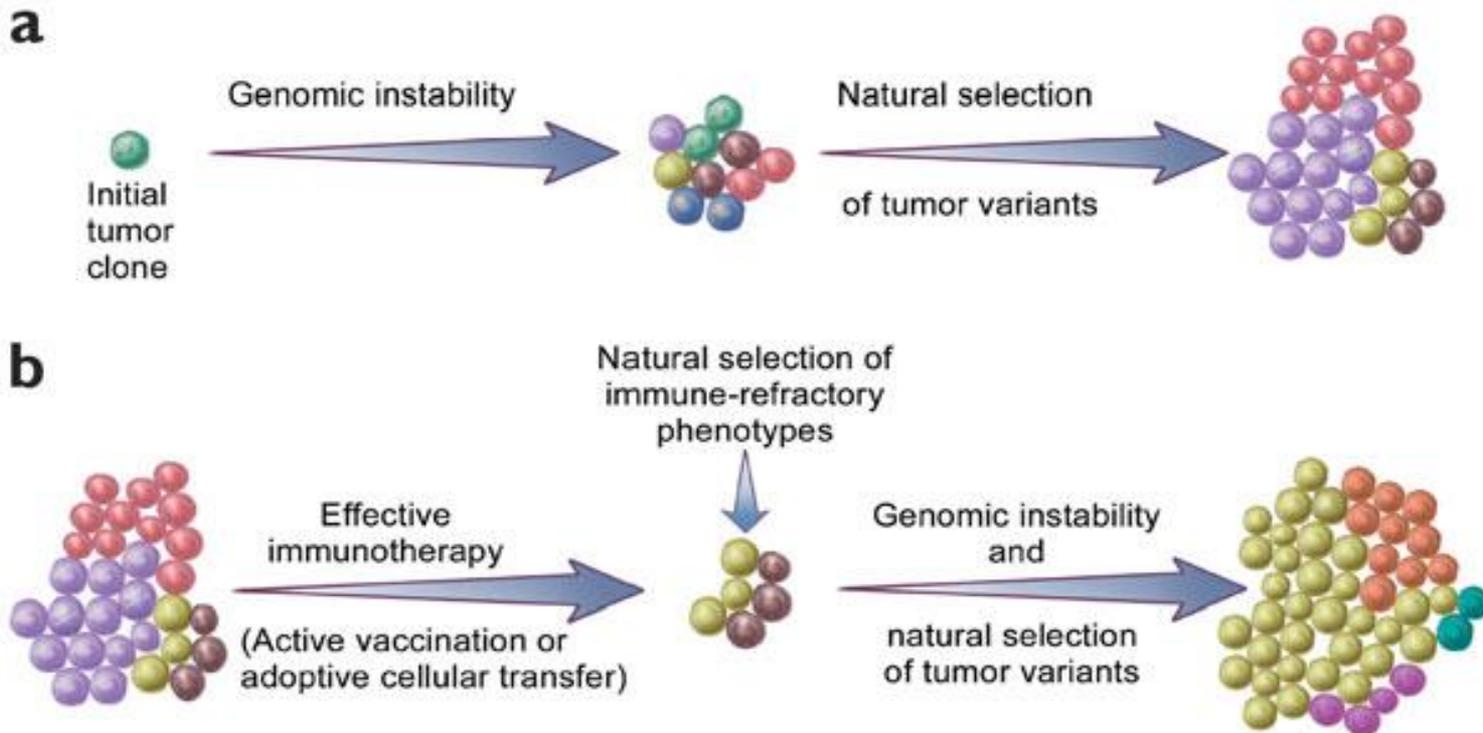


Metastatic Tumor microenvironment

Моноклональность против гетерогенности опухолевых клеток.

Current knowledge in cancer biology has demonstrated subclonal composition of tumor mass.

It is a result of natural and immune- or drug- induced selection of initial tumor clone (originated from tumor stem cells) (see Figure). There are also “recruited” tumor cells from surrounded tissue.



Характеристика взаимодействия рака и ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

(Cavallo F. e.a. 2011)

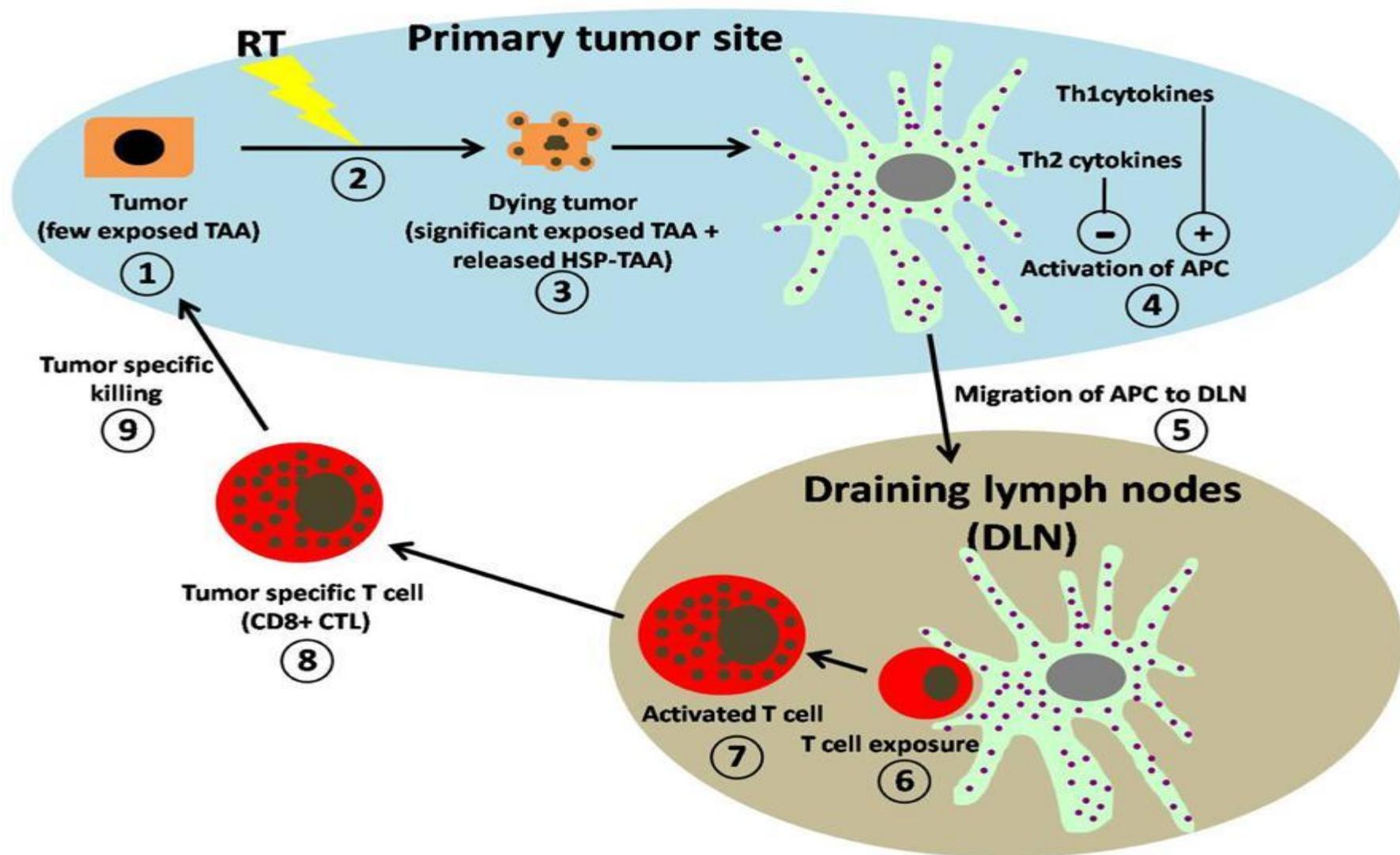
- 1. Способность выживать в микроокружении с хроническим воспалением.**
- 2. Способность избегать иммунного распознавания.**
- 3. Способность подавлять иммунную реактивность.**

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).
- Кодированных вирусами белков (HPV, Adenovirus, HCV, CMV, etc.).
- Генов клеточного цикла (cdk4).
- Мутированных проапоптотических генов (caspase 8).
- Избыточной экспрессии онкогенов (Her-2/neu)

Роль TAA (онкохотле-ассоциированных антигенов) и DAMPs (молекулярных образон, ассоциированных с повреждением) в индукции противоопухолевого ИММУНИТЕТА



Т клетки в противоопухолевом иммунитете.

CD8+Т клетки (большинство TILs) убивает опухолевые клетки с использованием механизмов FasL-Fas и перфорин / гранзимов.

CD4+Т клетки (Th1 обеспечивает клеточный иммунитет, Th2 вызывают гуморальный иммунный ответ на опухолевые клетки).

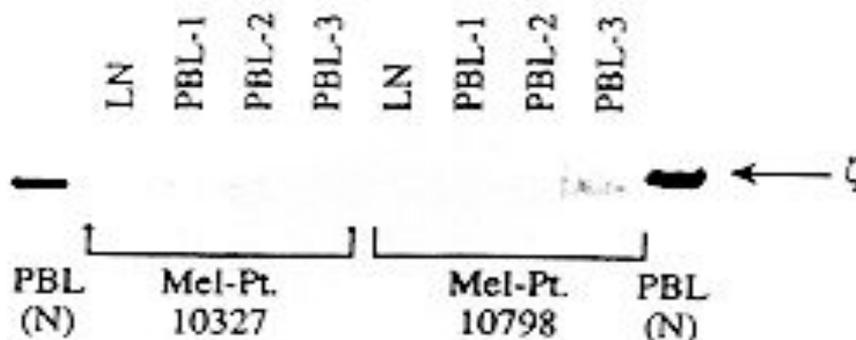
CD4-CD8- γδ Т клетки генерируют не-МНС-ограниченный киллинг опухолевых клеток.

CD4+CD8+ регуляторные Т клетки сдерживают эффективный противоопухолевый иммунитет. У больных с раком в периферической крови повышено содержание CD4+CD25++ (CD127- или FoxP3+) регуляторных Т клеток.

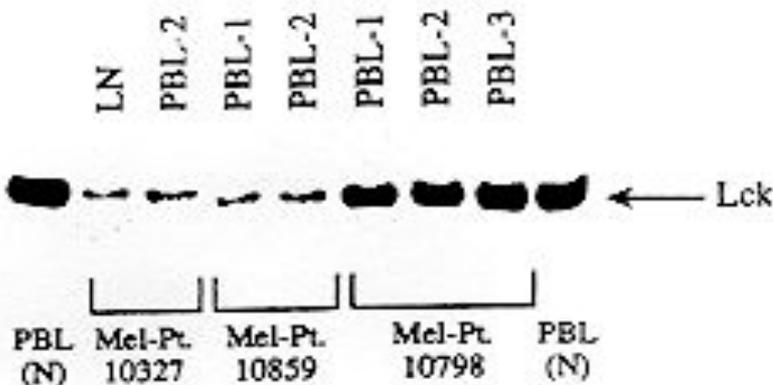
Отсутствие CD3- ζ цепи Т-клеточного рецептора и Lck киназы в Т клетках периферической крови (PBL) и лимфатических узлов (LN) пациентов с мелановой кожи

(H.Rabinowich e.a., *Clin.Cancer Res.* 1996, 2, 1263-1274)

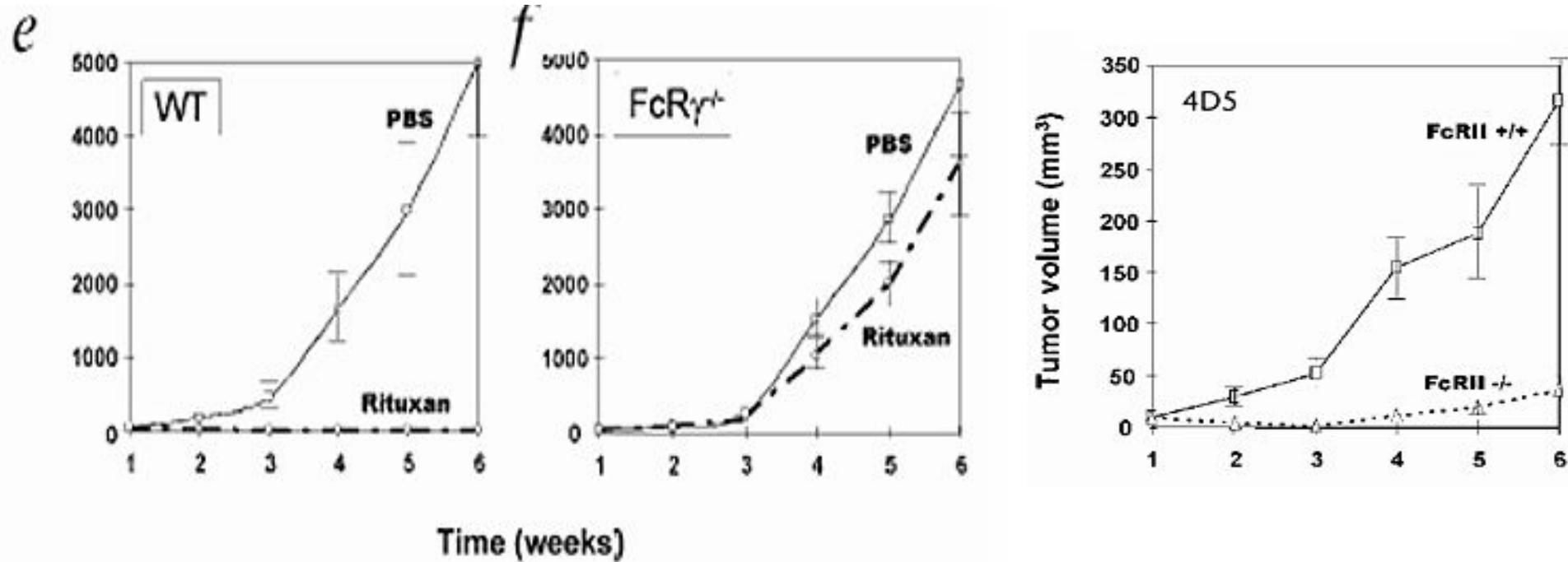
A.



B.



Значимость Fcγ R для действия антител на опухолевые клетки



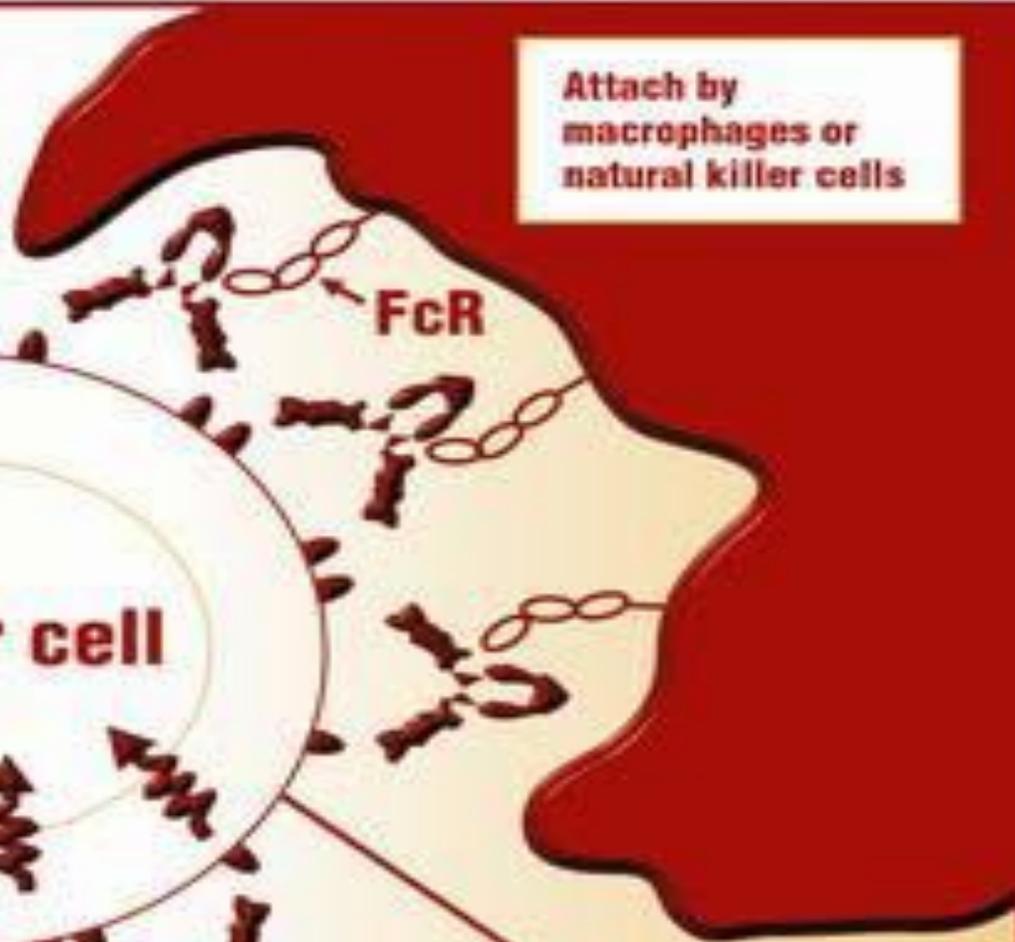
- Fc γ RIII = stimulatory
- Fc γ R-/- mice lose Ab mediated tumor growth control
- Fc γ RIIb = inhibitory
- Fc γ RIIb-/- mice have enhanced Ab mediated tumor growth control

Mechanisms of MAb-Mediated Killing

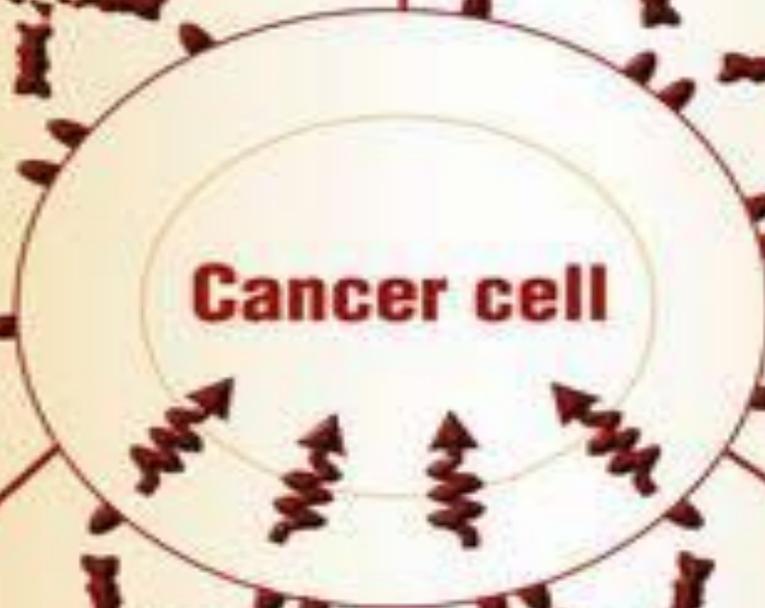
Complement-mediated lysis and phagocytosis



Attach by macrophages or natural killer cells



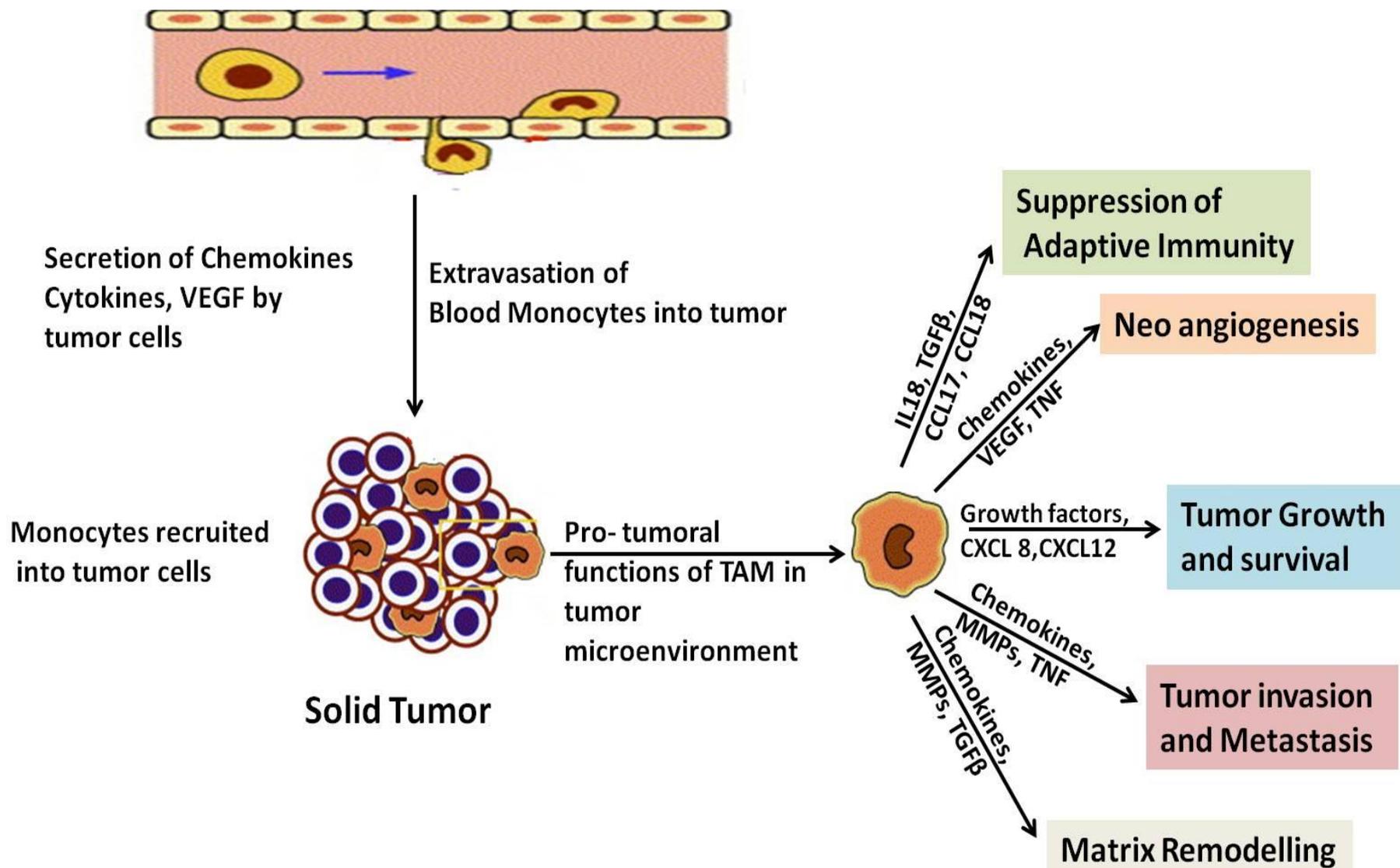
Signaling, leading to apoptosis or growth arrest



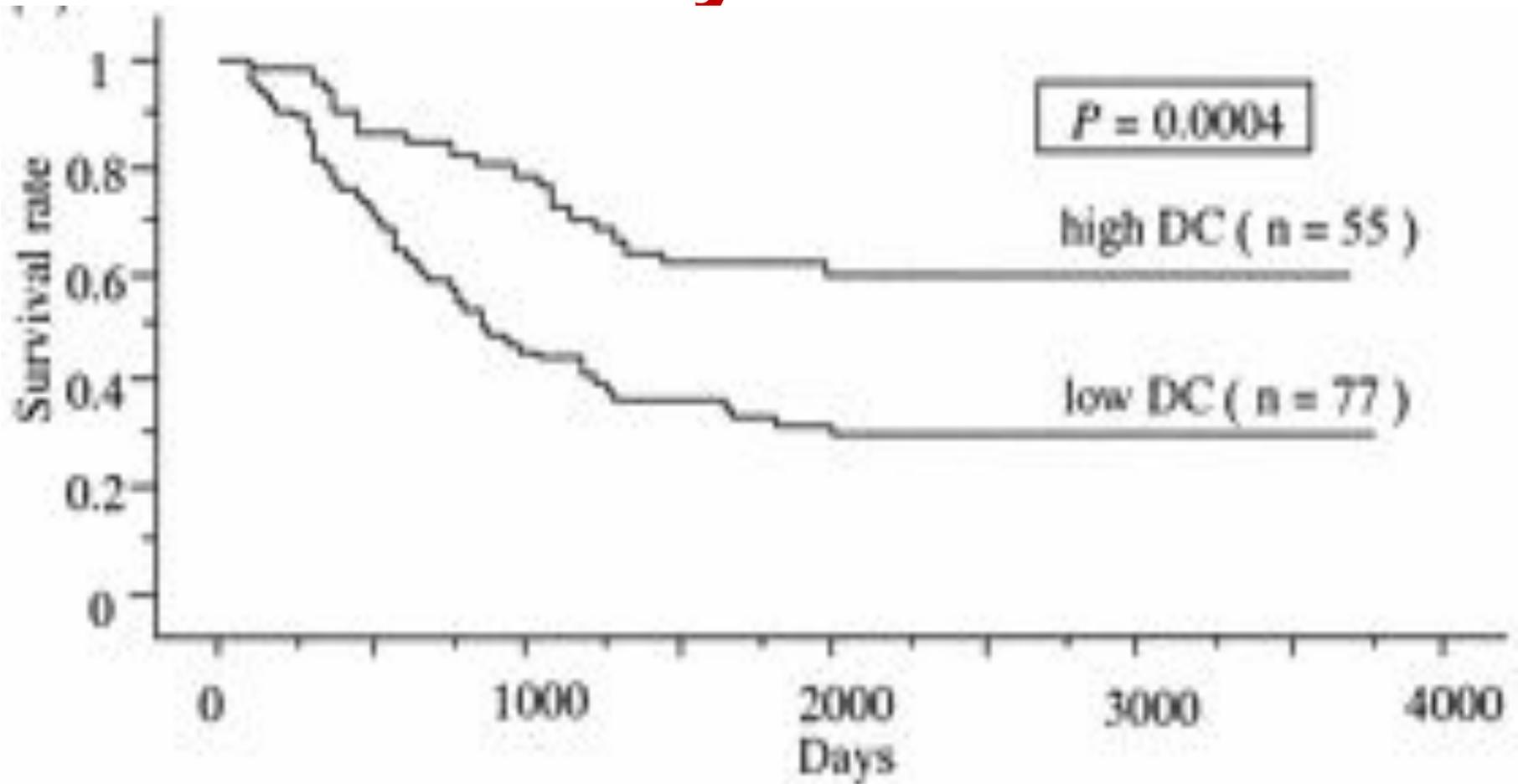
Роль миелоидных и лимфоидных клеток в противоопухолевой защите

Инфильтрирующие опухоль миелоидные клетки - предшественницы (CD11b+Gr1+) подавляют активность CD8+ цитотоксических Т лимфоцитов и CD56+CD16+ естественных киллерных (ЕК) клеток, способствуют опухолевому ангиогенезу, заживлению ран, очищению поврежденных тканей

Опухоль-ассоциированные макрофаги



дендритные клетки в противоопухолевом иммунитете



High DC infiltration in clinically resected non-small cell lung cancer specimens correlated with better prognosis

Стимулирующее действие цитокинов на противоопухолевый иммунитет

- Интерфероны, ИЛ-2, ИЛ-12, ИЛ-18 поддерживают преимущественно Th1-тип противоопухолевого иммунного ответа.
- Время полужизни активированных CD8+ ЦТЛ составляет 2.3 дня. Цитокины ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-7 повышают его до 12 дней.
- Интерфероны снижают устойчивость опухолевых клеток к апоптозу и вызывают на них экспрессию Fas рецептора.
- Цитокины (ФНО- α , интерфероны) вызывают экспрессию костимуляторных молекул (CD80) и молекул HLA - I и HLA - II на нормальных и опухолевых клетках.
- TRF- β является на ранних стадиях канцерогенеза

Стимулирующее действие цитокинов на рост и выживание опухолевых клеток

- Цитокины могут поддерживать опухолевый рост (ИЛ-8, GRO- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ТРФ- β , VEGF, ФНО- α , ИЛ-10)
- Цитокины могут усиливать выживание опухолевых клеток (ИЛ-6, ИЛ-4, ГМ-КСФ, др.).
- Цитокины могут усиливать неоангиогенез в солидных опухолях (bFGF, VEGF).
- Цитокины/хемокины участвуют в метастазировании опухолевых клеток (SLC, ELC, VCA-1, ФНО- α , ИЛ-1)
- Цитокины участвуют в переключении превентивного Th1-типа противоопухолевого иммунитета и переключении на Th2- и Th3- типов иммунного ответа (ИЛ-10, ТРФ- β), сопровождающего прогрессирование опухолевого процесса

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 костимуляторных молекул CD80, CD86, и др.;**
- устойчивость к индукции клеточной смерти, экспрессия IAPs и KIRs;**
- выделение растворимых иммуносупрессивных субстанций (ТФ- β , ИЛ-10, p15e, VEGF, H₂O₂)**

Двойственная роль иммунной системы при раке (Schreiber R. e.a., 2004, 2011).

- «В настоящее время мы приходим к выводу о том, что иммунная система играет двойную роль в канцерогенезе: она способна не только подавлять рост опухоли за счет разрушения опухолевых клеток или подавления их избыточного роста, но также способствует опухолевой прогрессии путем селекции опухолевых клеток, которые более подготовлены к выживанию в условиях иммунокомпетентного хозяина, или путем создания условий микроокружения опухоли, которые облегчают избыточный опухолевый рост».
- «Мы обсуждает объединяющую концепцию, названную «опухолевое иммунное обучение/cancer immunoediting,» которая объединяет двойную функцию иммунной системы при раке как функцию защиты хозяина и способствованию прогрессии опухоли».

Классификация типов иммунотерапии рака

Тип

Метод

Биотерапия

**Гипертермия,
Бактериальные и вирусные вакцины,
растительные иммуностимуляторы.**

Активная

1.Противораковые специфические вакцины,

Пассивная

**1. Моноклональные антитела.
2. Клеточная терапия (LAK, TIL, CTL, DC).
3. Цитокины (IL-2, INF- α , GM-CSF, etc.)**

Генная терапия

**1. Суицидальные гены (p.53,BAX).
2. Гены цитокинов (IL-2).
3. Гены костимуляторных молекул (CD80).
4. Гены системы HLA – класса I, II.**

Комбинированная

Цитокины + цитостатические лекарства + МКА.

Клинически утвержденные МКА для иммунотерапии рака (Dougan, 2013)

Моноклональные антитела

Rituximan (α-CD20)

Tositumomab (α-CD20, I¹²⁵)

Gentuzumab (α-CD33)

Alemtuzumab (α-CD52)

Trastuzumab (α-Her2/neu/EGFR2)

Cetuximab (α-EGFR)

Bevacizumab (α-VEGF)

Показания для применения

NHL, CLL

NHL

AML

CLL

Breast cancer

Colorectal cancer

Colorectal cancer, lung

Клинически утвержденные виды иммунотерапии рака (Dougan, 2013)

Профилактическое лечение

HBV vaccine,

HPV vaccine,

Antibiotics (*H.pylori*)

NSAID (FAP, ulcerative colitis)

Адьюванты и цитокины

BCG

Imiquimod

IL-2

INF- α

TNF- α

Пересадка костного мозга

Allogeneic

DLI

Показания для применения

Hepatocellular carcinoma

Cervical cancer

Gastric cancer, MALT lymphoma

Colorectal cancer

Bladder cancer

Basal cell carcinoma

Melanoma, Renal cell carcinoma

-/ -

Soft tissue carcinoma, Melanoma

Hematologic malignancies

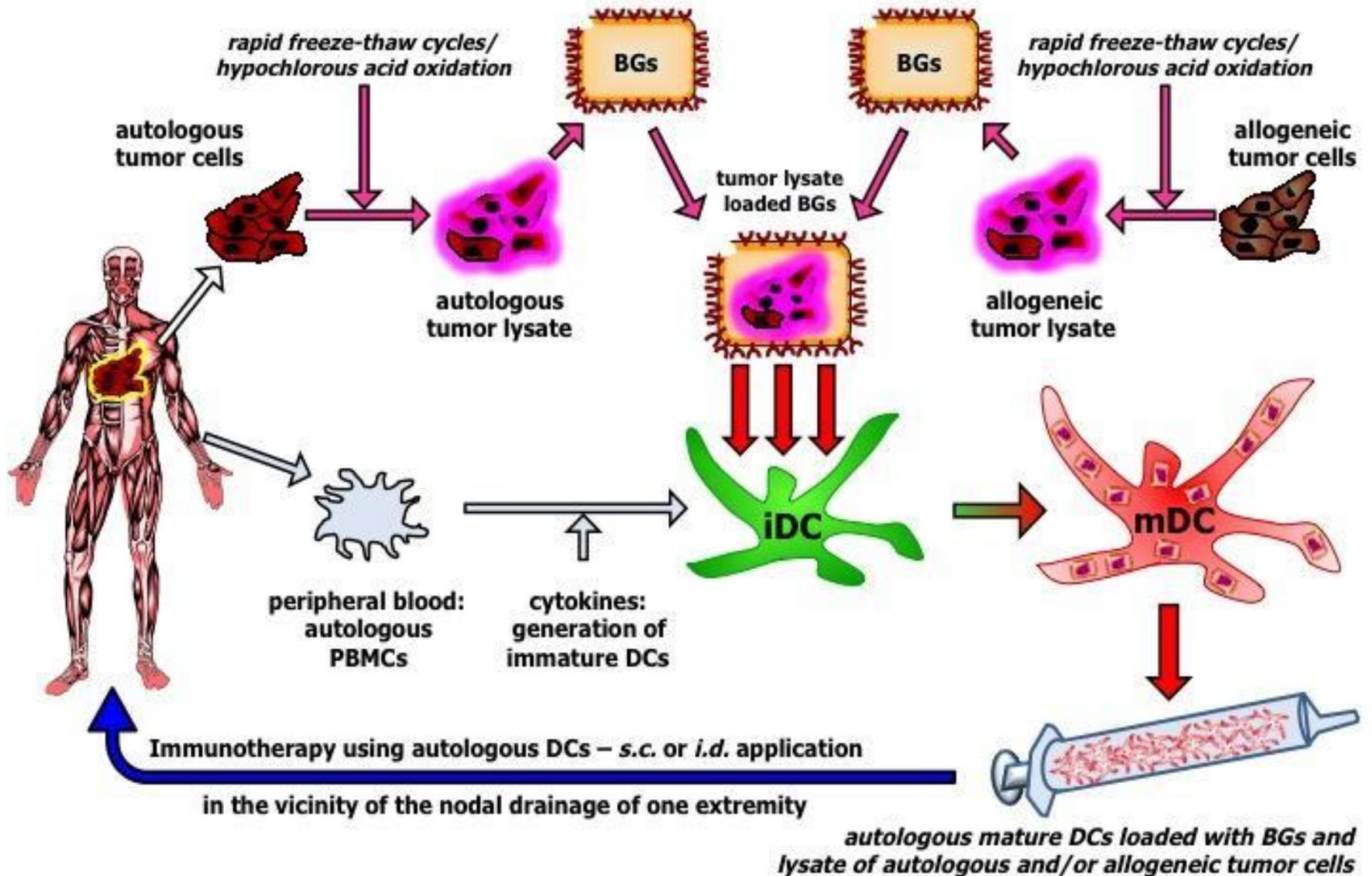
- / -

Противоопухолевые вакцины.

- Лизат опухолевых клеток (для инъекций пациентам или праймирования дендритных клеток *in vitro*).
- MAGE-A3 (антиген-специф. вакцина) – при раке легких.
- L-BLR25, TG4010 взаимодействуют с MUC-1 = протоонкоген, часто содержащий мутации при солидных опухолях.
- CIMAVax = рекомбинантная человеческая ЭРФ вакцина, вызывающая антитела к ЭРФ для блокирования ЭРФР на опухолевых клетках.

IMMUNOTHERAPY - DCs VACCINE

- Immunization of cancer patients using *ex vivo* generated autologous mature Dendritic Cells (DCs) prepared by incubation of immature DCs obtained from peripheral blood of cancer patients with Bacterial Ghosts (BGs) loaded with autologous and /or allogeneic tumor cell lysates.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- 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.