



НАО «Медицинский Университет Астана»

СРС

**Иммунобиологические особенности
взаимодействия опухоли с
организмом**

Выполнил студент 250 ОМ группы:
Ксенбай Алишер

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

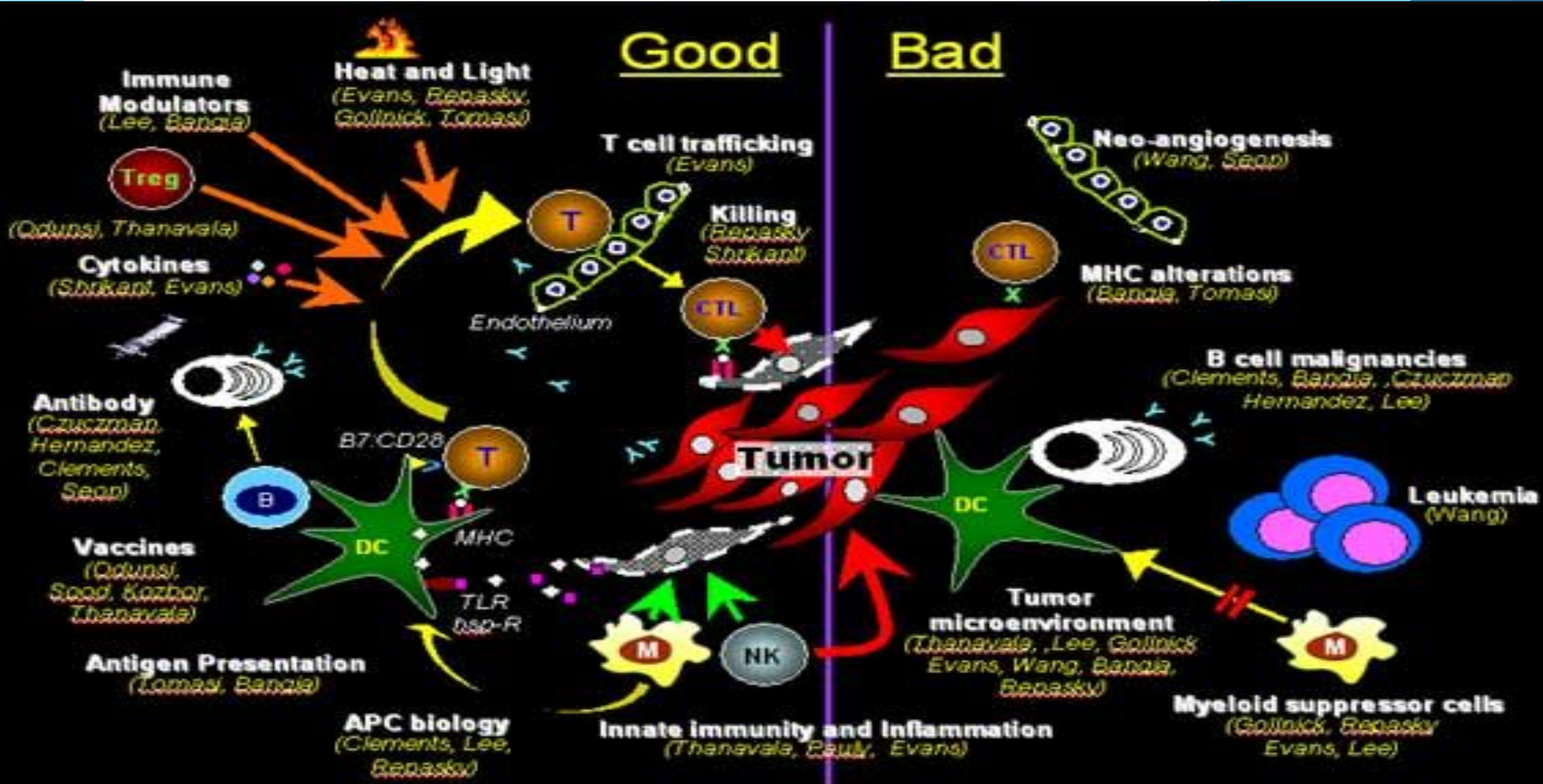
Трансляция онкогена

Амплификация (усиление) онкогена

Инактивация супрессорного гена

Неконтролируемое деление клетки

Дисфункции иммунной системы способствуют возникновению опухолей



Особенности, свойственные опухолям

- **Антигены опухолей:** **α-фетопротейн** (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

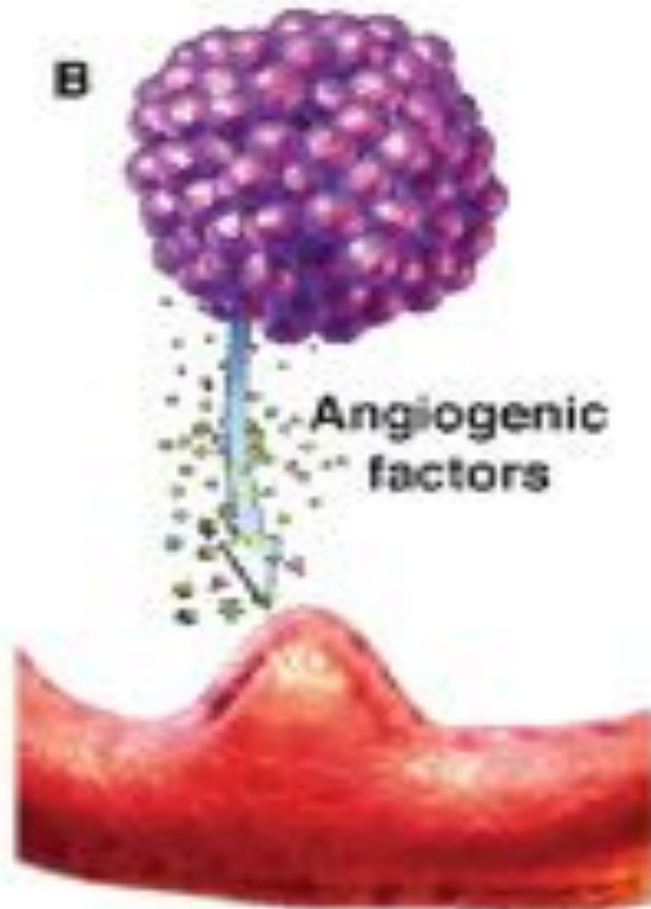
Создание опухолью собственной капиллярной сети

A



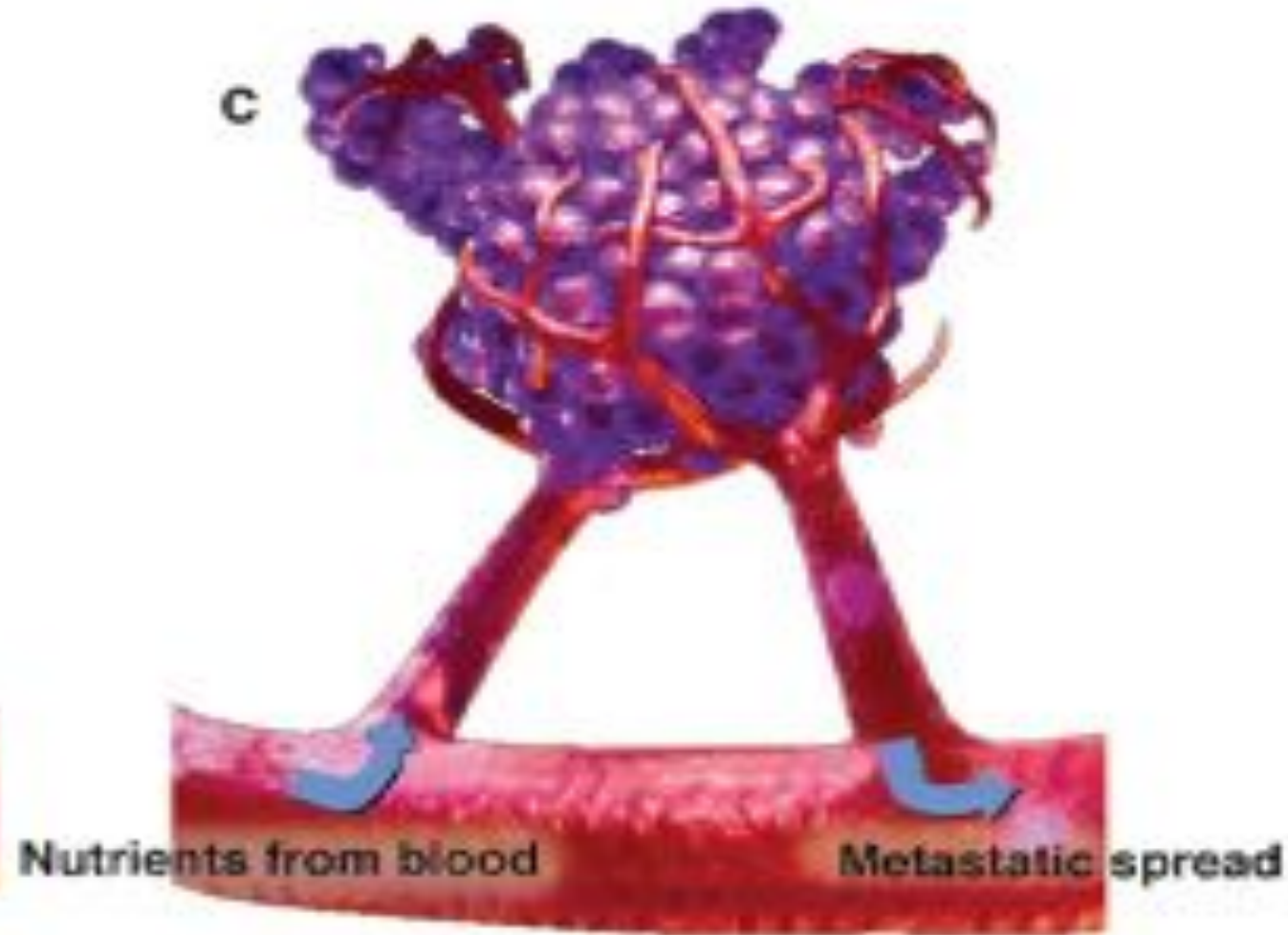
Small tumor

B



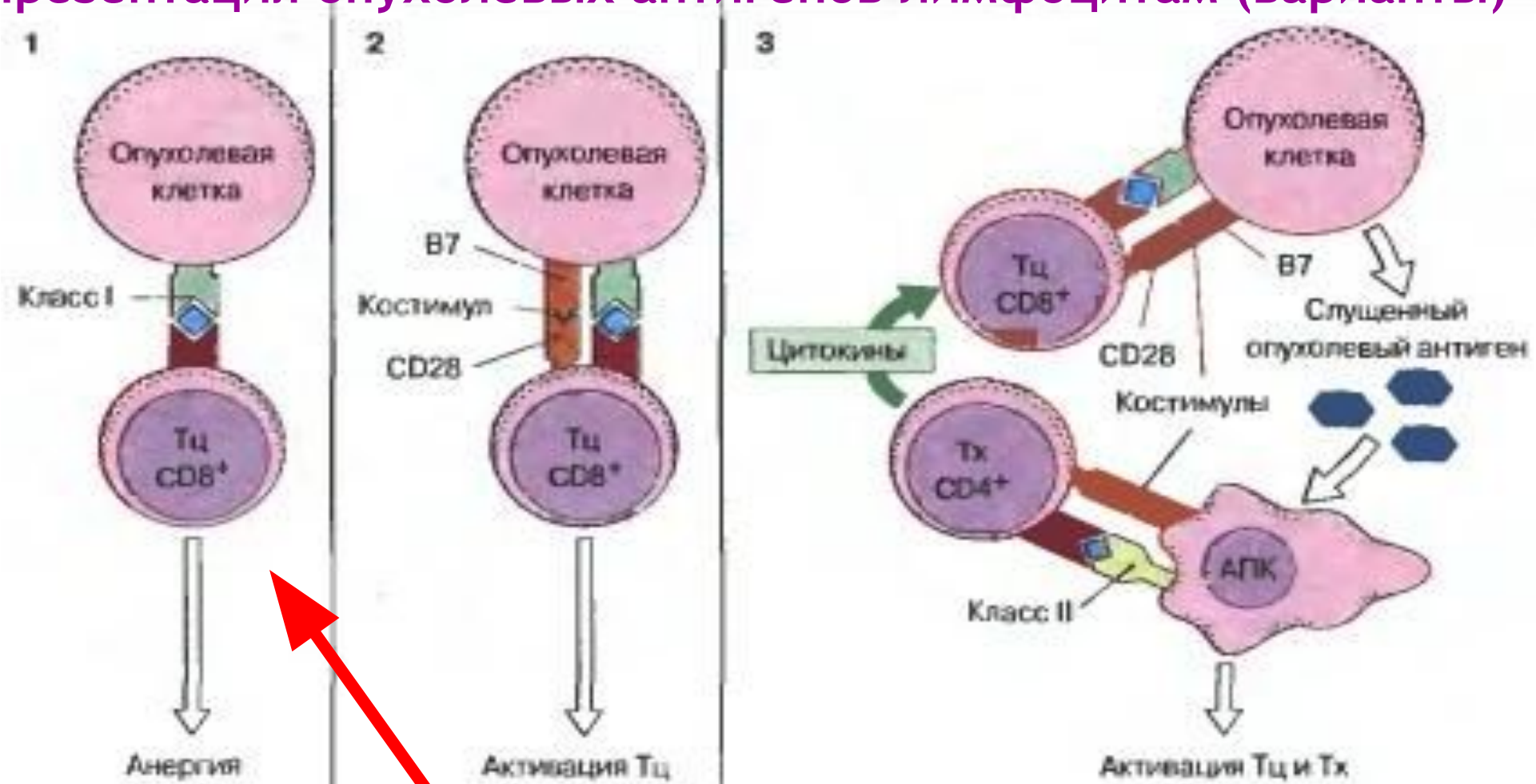
Sprouting capillary

C



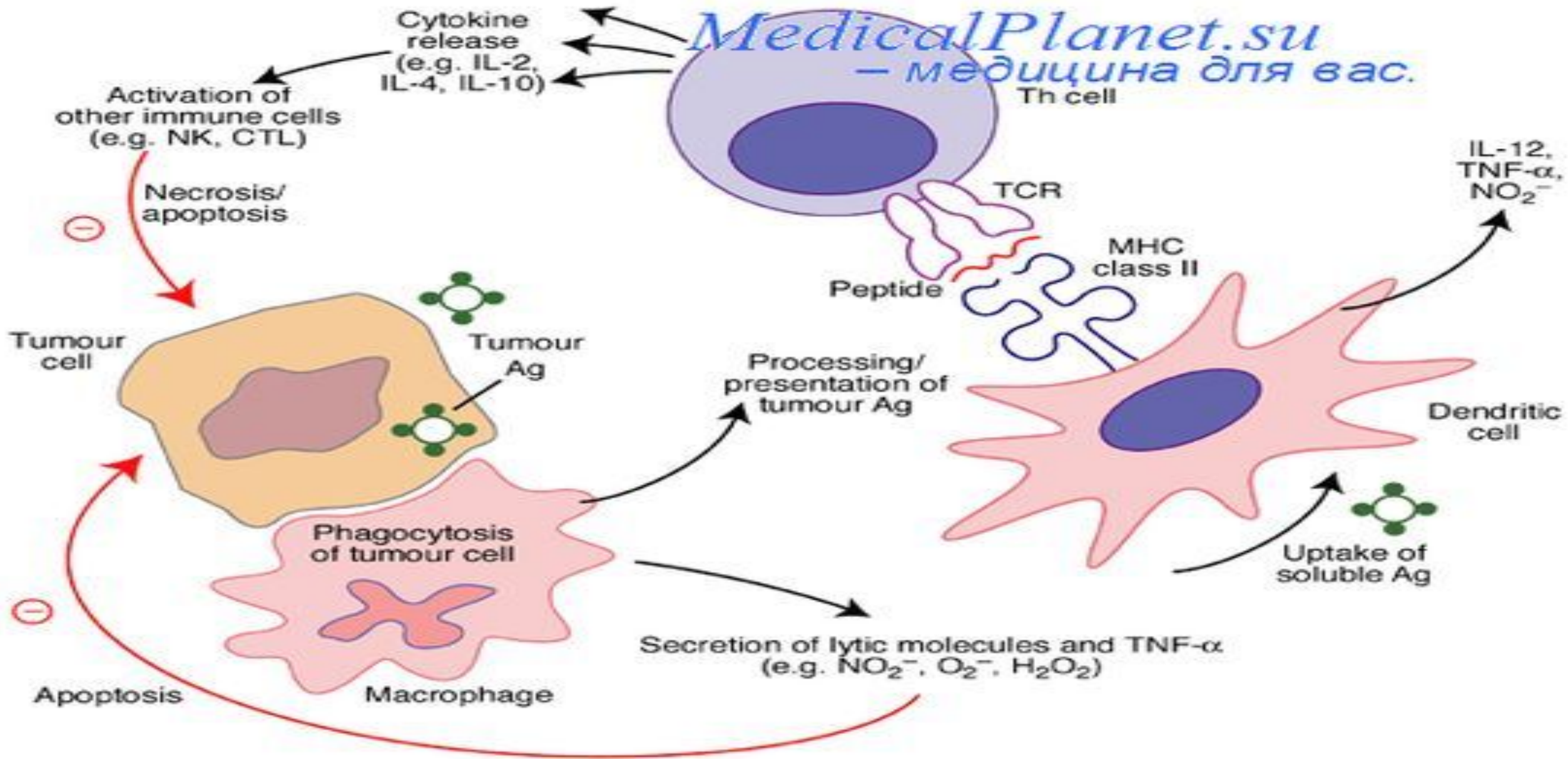
Growing tumor

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

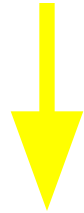
Реакции хелперов и макрофагов с антигенами опухолевой клетки



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

Клеточные механизмы противоопухолевой иммунной защиты

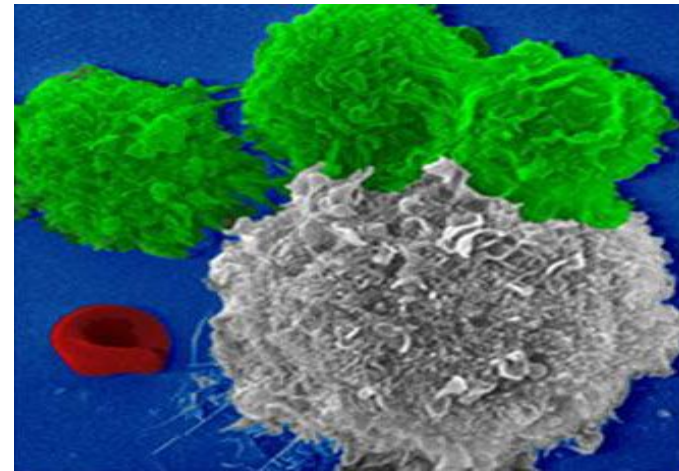
Цитотоксические Т-лимфоциты убивают опухолевую клетку



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)

- 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

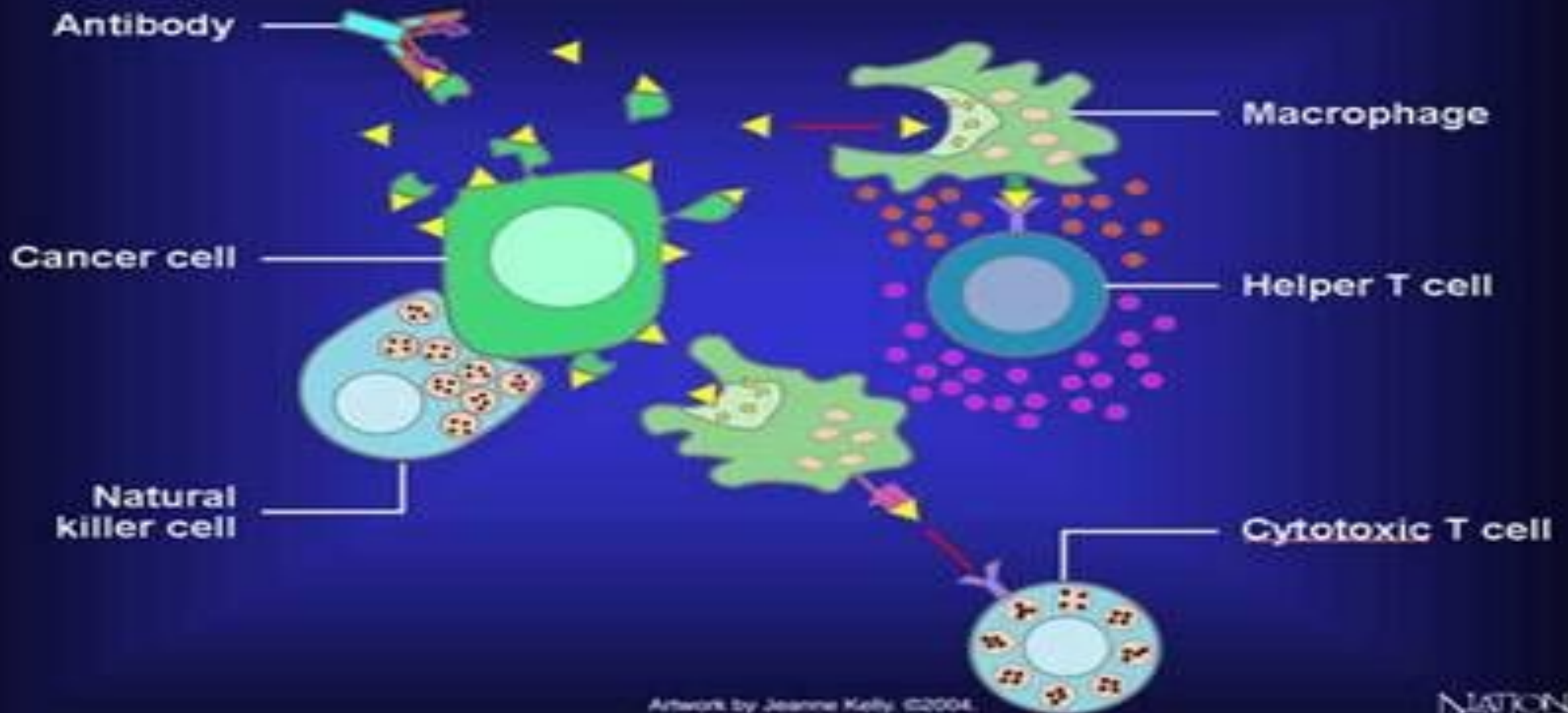


Гуморальные факторы противоопухолевого иммунитета

Роль специфических антител

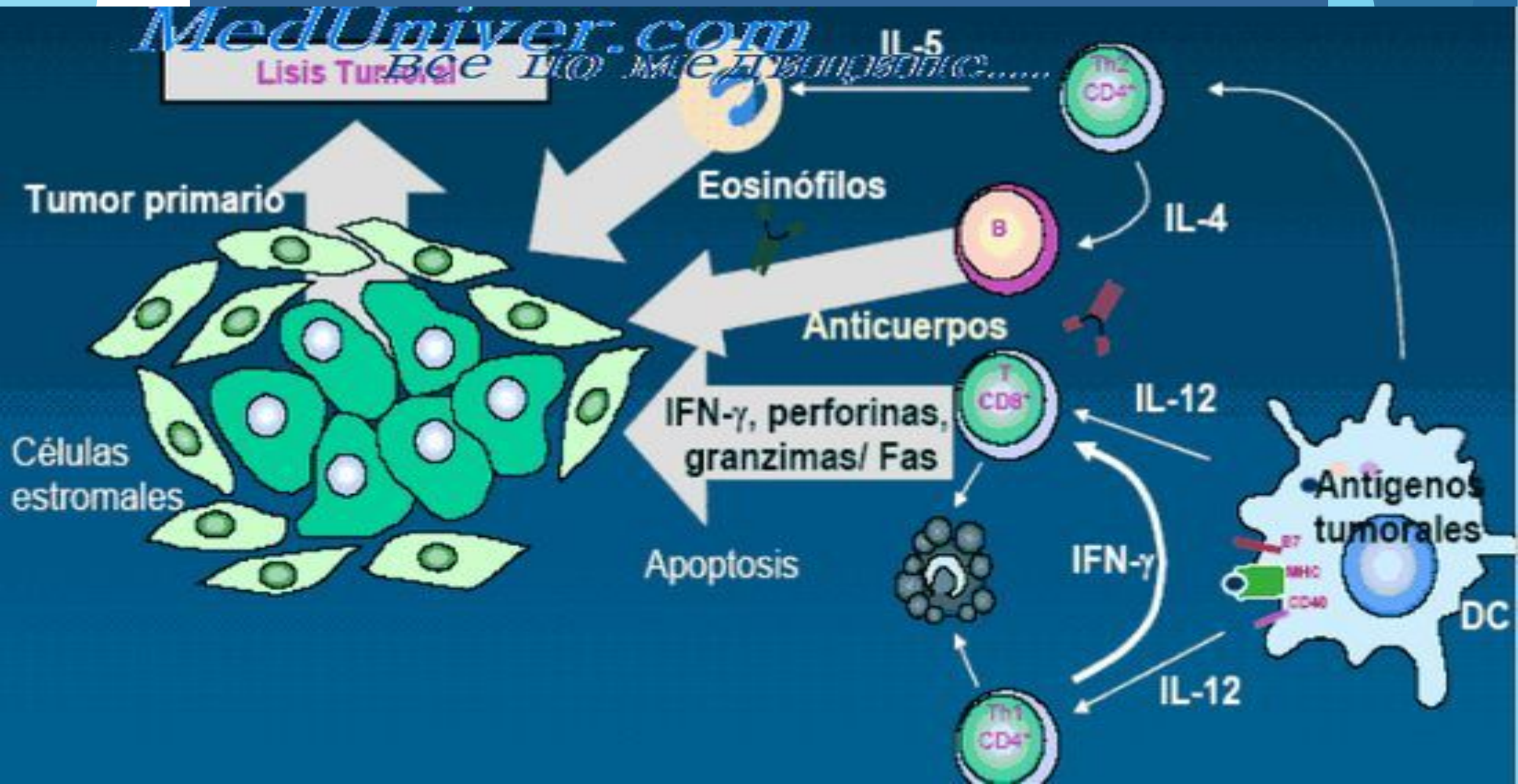
- Опухолевые антигены приводят к образованию антител - их связывание с клетками опухоли активирует макрофаги, и, иногда, комплемент, что влечет за собой повреждение опухолевых клеток
- С другой стороны, комплексы антиген-антитело отделяются от клеток опухолей раньше, чем будут активированы цитотоксические 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

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

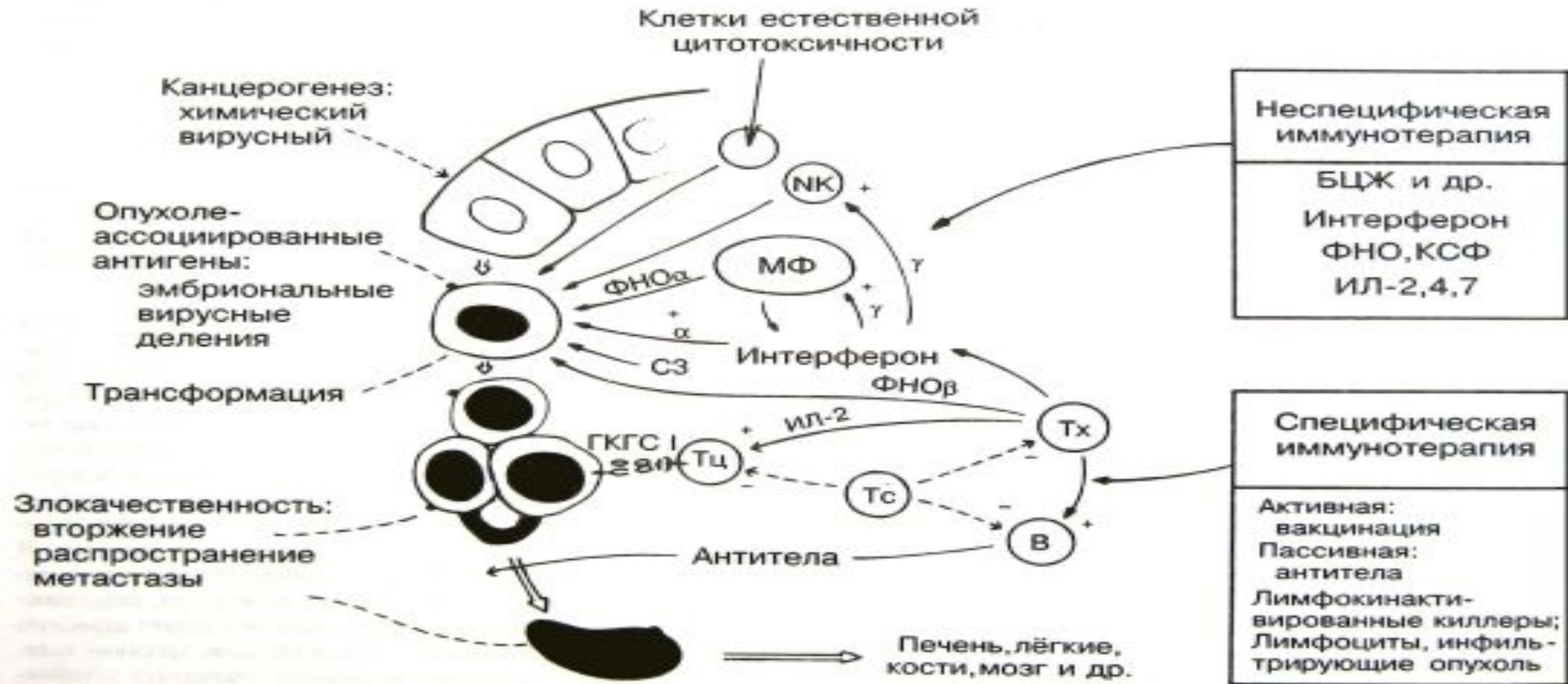


Рис. 1. Противоопухолевый иммунитет (по J.H.L.Playfair, 1998).

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 В
- 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 -Фетопротеин	Рак печени	Рак яичка
СА 15-3	Рак молочной железы	Рак яичника
СА 19-9	Рак поджелудочной железы	Рак желудка и ободочной кишки
СА 125	Рак яичника	Рак поджелудочной железы
СА 72-4	Рак желудка	Рак ободочной кишки, легких, молочной железы
Антиген плоско-эпителиального рака	Рак шейки матки	
Простато-специфический антиген	Рак простаты	
Кислая фосфатаза простаты	Рак простаты	
Трансфераза терминальных нуклеотидов	Рак яичка	Хорионэпителиома, рак молочной железы

Применение моноклональных антител в онкологии

Иммунофенотипирование гемобластозов

++++

Иммуногистохимический диагноз

+++

Радиоиммунолокализация метастазов

++

Очищение костного мозга от микрометастазов

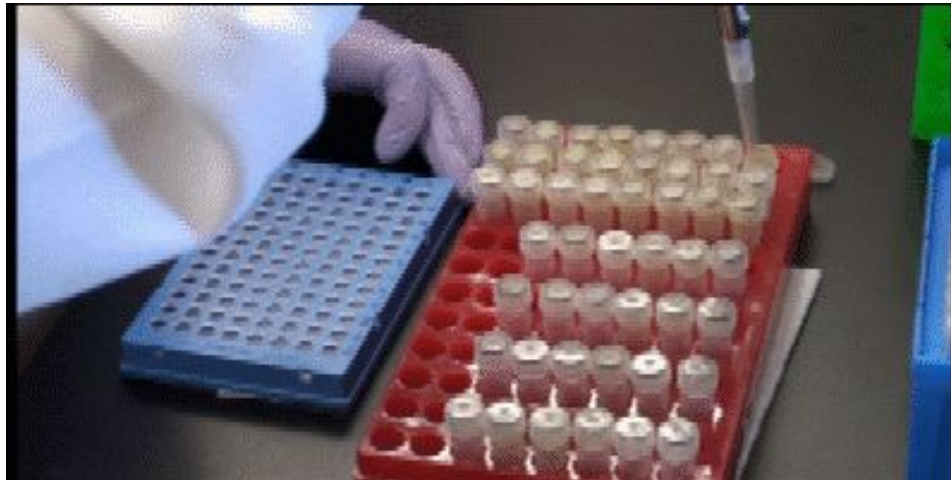
++

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



**СПАСИБО
ЗА ВНИМАНИЕ**

