

# **Противоопухолевый ИММУНИТЕТ**

*2 курс, лечебный факультет*

# План лекции

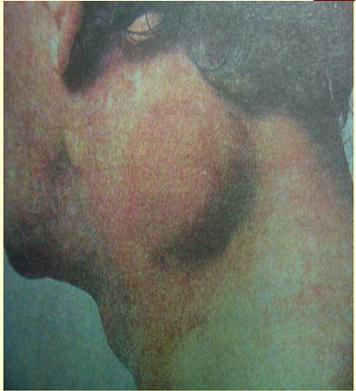
- Доказательства существования противоопухолевого иммунитета
- Антигены опухоли, понятие, классификация, характеристика
- Механизмы противоопухолевого иммунитета
- Причины малой чужеродности опухолевых клеток
- Современные подходы к иммунодиагностике и иммунотерапии опухолей

# Доказательства существования противоопухолевого иммунитета

- ✓ *Наличие специфических Т-эффекторов и антител к антигенам опухолей;*
- ✓ *Степень инфильтрации опухоли лимфоцитами коррелирует с выживаемостью пациентов;*
- ✓ *Подавление иммунологической реактивности (радиация, цитостатики) увеличивает частоту возникновения опухолей;*
- ✓ *Заболеваемость раком увеличивается с возрастом, т.е. параллельно с угасанием иммунологической реактивности*

# Доказательства существования противоопухолевого иммунитета

✓ У новорожденных животных в эксперименте с незрелой иммунной системой экспериментальные опухоли индуцируются легче, чем у взрослых особей



✓ Лимфатические узлы, дренирующие области роста неметастазирующих опухолей подвергаются гиперплазии, аналогично узлам, отвечающим на антигенное раздражение

✓ Длительное угнетение иммунитета иммунодепрессантами у реципиентов почек, сердца повышает частоту возникновения злокачественных опухолей.

# Доказательство существования антигенов, связанных с опухолью (Г.И. Абелев, Ю.С. Татаринов)

- *Большинство опухолевых антигенов являются нормальными продуктами генов организма*
- *В реализации противоопухолевого иммунитета большое значение имеют опухолевые трансплантационные антигены, наличие которых на опухолевых клетках делает их чувствительными к действию факторов иммунной системы*

*(выделяют опухоли иммунозависимые – вирусные, меланома, рак почки, молочных желез и др.; иммунонезависимые или слабозависимые – рак желудка, мелкоклеточный рак легкого)*

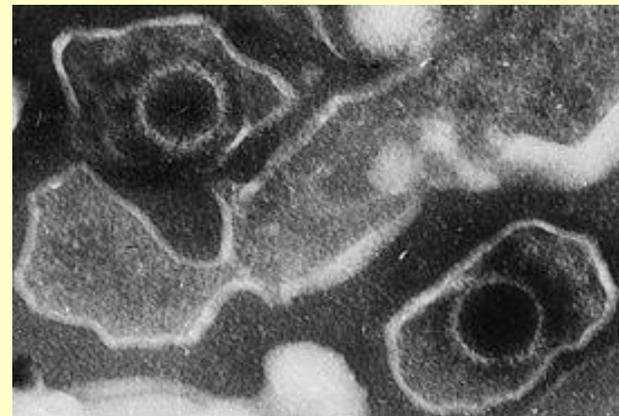
# Антигены, ассоциированные с опухолями

- **Вирусные** – антигены вирусов, возбудителей опухоли
- **Мутантные** – продукты мутантных генов, контролирующих в норме апоптоз клетки
- **Эмбриональные** – антигены, экспрессируемые в норме только в эмбриональном периоде (некоторые из эмбриональных белков продолжают экспрессироваться в семенниках - онкосеменниковые антигены)
- **Дифференцировочные** – органоспецифические дифференцировочные антигены нормальных тканей (при опухолях значительно возрастает их экспрессия, ведущая к нарушению аутоиммунитетности и развитию паранеопластических процессов)

*Кроме классических антигенов опухоли экспрессируют стрессорные молекулы, кодируемые генами МНС1 класса, которые распознаются НК и γδ Т-лимфоцитами*

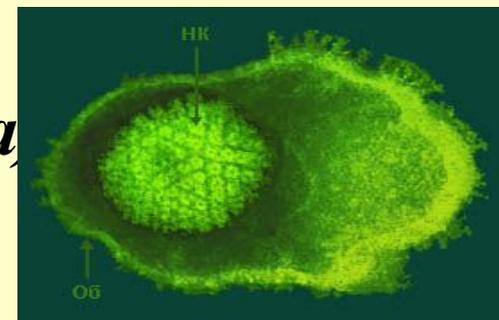
# Онкогенные вирусы человека:

- Вирус Эпштейна-Барр  
(*лимфома Беркитта*)



- Вирус папилломы человека  
(*карцинома шейки матки*)

- Вирус гепатита В (*гепатокарцинома*)



- Саркома Капоши (*ВГЧ-8*)

**Раково-эмбриональные антигены (РЭА) –**  
*нормальные структуры тканей эмбриона,  
репрессированные в процессе их  
дифференцировки и дерепрессированные в  
процессе малигнизации.*

*Причина появления РЭА – реэкспрессия молчащих  
генов, вызванная раковой трансформацией.*

**РЭА:**

- **$\alpha$ -фетопротейн** (*первичный рак печени, рак  
предстательной железы*);
- **$\alpha_2$ -ферроглобулин** (*резко возрастает при  
нейробластоме, тератоме и лейкозах*)
- **хорионический гонадотропин** (*трофобластические  
опухоли матки, гонад*)

# Эффекторные механизмы противоопухолевого иммунитета

*Современная концепция иммунных взаимоотношений между опухолью и организмом «концепция трех E»*

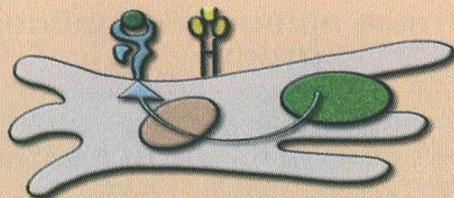
**1. удаление (elimination)** – успешная элиминация трансформированных клеток и предотвращение развития опухоли

**2. равновесие (equilibrium)** – опухолевые клетки избегают гибели под влиянием иммунных механизмов (период равновесия между влиянием иммунной системы и прогрессированием роста опухоли)

**3. ускользание (escape)** – прогрессирование роста опухоли, ускользание из под контроля иммунной системы

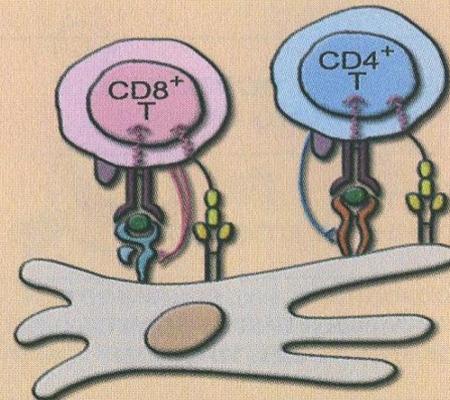
# Стадии эффективного иммунного ответа на антигены опухолевой клетки

1. Захват и процессинг  
опухолевого антигена

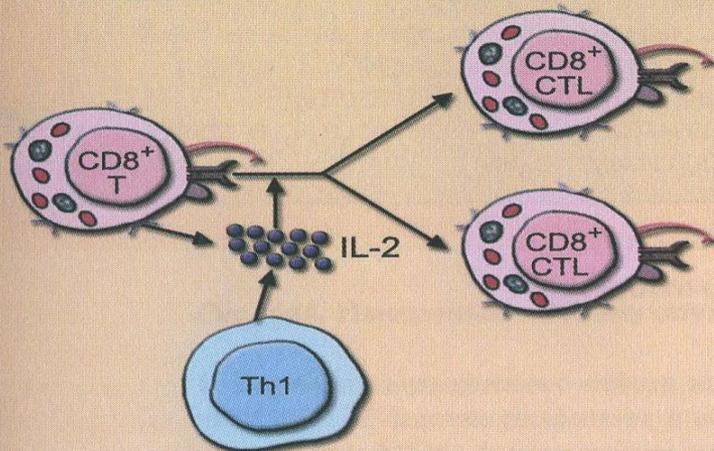


Антигенпрезентирующая клетка

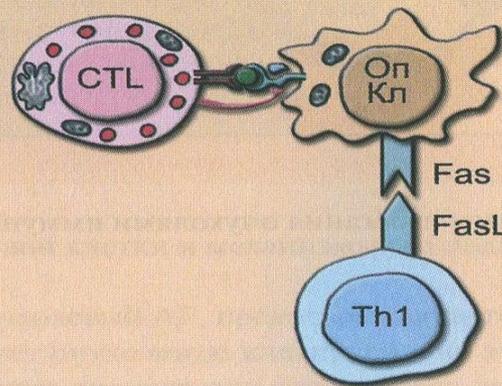
2. Презентация антигена  
 $CD8^+$  и  $CD4^+$  Т-клеткам



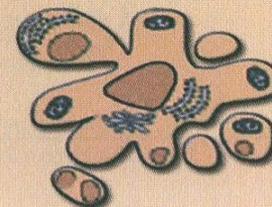
3. Дифференцировка и пролиферация  
опухолеспецифических CTL



4. Распознавание опухолевого  
антигена CTL и Th1



5. Лизис опухолевой  
клетки-мишени



# Эффекторные механизмы противоопухолевого иммунитета

## *Клеточные:*

- **естественные киллеры (NK-клетки)**
- **цитотоксические Т-лимфоциты** – *ключевые клетки противоопухолевого иммунитета (механизм действия – перфорин-гранзимовый контактный цитоллиз и Fas-зависимый апоптоз опухолевых клеток)*
- **CD4 лимфоциты (Th1)** – *инициация иммунного воспаления → активация МФ → гибель опухолевой клетки (нарушение кровотока, тромбозы)*
- **γδТ-клетки** – *прямой цитоллиз опухолевой клетки*

# **Эффекторные механизмы противоопухолевого иммунитета**

*(эндогенные противоопухолевые факторы)*

## **ИФН- $\gamma$ :**

- подавляет пролиферацию опухолевых клеток (индукция апоптоза)*
- индуцирует выработку опухолевыми и стромальными клетками хемокинов, привлекающих в опухоль Т-лимфоциты*
- подавляет ангиогенез (усиление гибели опухолевых клеток по механизму некроза)*
- мощный активатор МФ и Th1 клеток, необходимых для усиления противоопухолевого иммунитета*

**Механизмы противоопухолевого иммунитета**  
(основаны на *Th1*-зависимом клеточном иммунном ответе, активирующем цитотоксические Т-лимфоциты, макрофаги, дендритные клетки, НК и НКТ-клетки. Роль гуморального противоопухолевого иммунитета невелика)

### **Стадии противоопухолевого иммунитета**

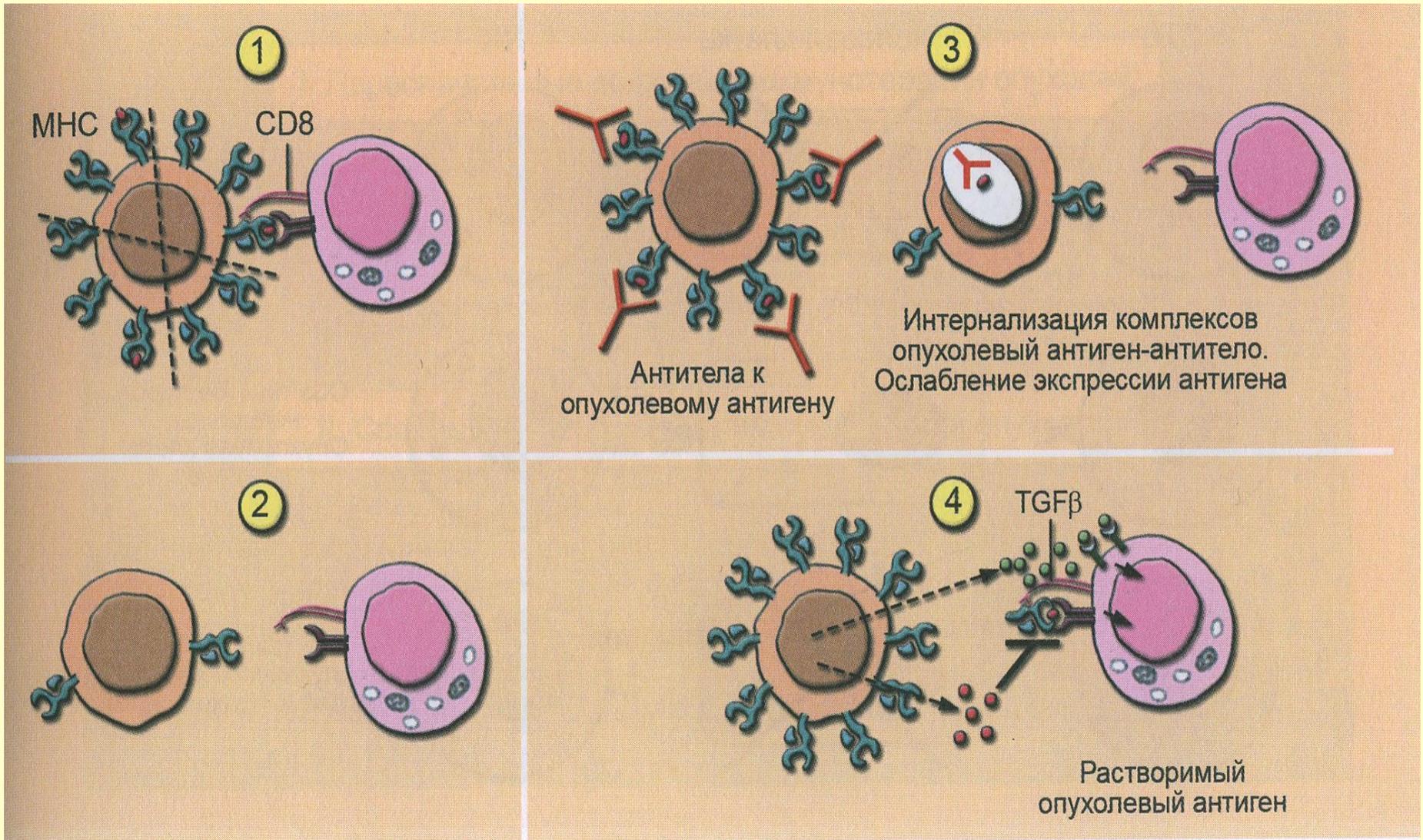
(Специфические факторы, повреждающие опухолевые клетки)

- Распознавание опухолевых АГ АПК (дендритными и Мф) и представление *Th* (CD4)
- Активация *Th1* и представление АГ наивным CD8+ Т-лимфоцитам
- Дифференцировка CD8+ Т-лимфоцитов в цитотоксические CD8 клетки → разрушение опухолевых клеток

# **Механизмы избегания опухолью защитных иммунных реакций**

- *Опухолевые клетки экспрессируют специфический эпитоп на своей поверхности в большом количестве, что обеспечивает успешную атаку ЦТЛ*
- *Опухолеассоциированный эпитоп не экспрессируется опухолевой клеткой, что позволяет ей избежать цитолитического действия Т-киллера*
- *Антитела к опухолевому антигену связываются с ним, что защищает опухолевую клетку от ЦТЛ*
- *Опухоль продуцирует блокирующие факторы – супрессорные цитокины ИГ и др., предотвращающие распознавание и цитоллиз опухолевой клетки*

# Механизмы избегания опухолью защитных иммунных реакций



# Типы изменения антигенных свойств тканей при малигнизации - “антигенная альтерация”

- **Антигенное упрощение** - *утрата изоантигенов и снижение синтеза других антигенов.*
- **Антигенная дивергенция** - *приобретение данной опухолевой тканью некоторых антигенов, которые свойственны другим тканям.*
- **Реверсия антигенов** - *появление антигенов, существовавших в данной ткани в эмбриональном периоде.*

# Особенности изменения поверхности опухолевых клеток

- *потеря органоспецифических антигенов;*
- *уменьшение экспрессии (вплоть до полного отсутствия) антигенов МНС I класса;*
- *наличие гетерогенных антигенов;*
- *РЭА ;*
- *сиаломуциновое покрытие антигенов опухоли (гликокаликс) - маскировка антигенов опухоли инертными веществами;*
- *низкая концентрация поверхностных рецепторов и антигенов.*

# Факторы, участвующие в развитии опухоли

1. *Антибластомные*
2. *Иммунорезистентности опухоли*
3. *Пробластомные, подавляющие иммунитет*
4. *Пробластомные, усиливающие рост опухоли*

# **Антибластомные иммунные факторы**

*(факторы нормального иммунного ответа на появление опухолевой ткани)*

## **I. Клеточные**

*T- киллеры*

*EK- и K-клетки*

*активированные макрофаги*

## **II. Гуморальные**

*специфические антитела*

*интерлейкин 1*

*интерлейкин 2*

*фактор некроза опухолей (ФНО)*

*интерфероны*

# **Факторы иммунорезистентности опухоли**

*(позволяют ускользнуть развивающейся опухоли от  
иммунного надзора)*

- *Слабая иммуногенность опухолевых АГ*
- *Постоянная модификация АГ опухоли*
- *Селекция иммунологически устойчивых клеток*
- *Потеря экспрессии АГ НЛА 1 класса*
- *Выделение растворимых опухолевых АГ*
- *Экспрессия на поверхности опухолевых клеток рецепторов к ростовым факторам*
- *Приобретение резистентности к апоптозу  
(потеря рецепторов к ФНО, экспрессия FasL)*
- *Продукция опухолевыми клетками ИЛ-6, ИЛ-10,  
ФНО*

# **Пробластоматозные факторы, подавляющие иммунитет**

*(продуцируются растущей опухолью, направлены на подавление иммунитета, усиливают рост опухоли)*

- *Супрессивные вещества, продуцируемые лимфоцитами и макрофагами*
- *Блокирующие антитела*
- *Циркулирующие иммунные комплексы*
- *Простагландины ПГЕ2*
- *ИЛ-10*
- *Трансформирующий фактор роста бета (ТФР- $\beta$ )  
(подавляет синтез ИЛ-12, созревание Т-киллеров, экспрессию рецепторов к цитокинам)*

## **Пробластоматозные факторы, усиливающие рост опухоли**

- *Фактор роста опухоли, продуцируемый макрофагами*
- *ИЛ-2*
- *ИЛ-6*
- *ИФН- $\gamma$*
- *Фактор роста сосудистого эндотелия*
- *Иммунодефицитное состояние (нарушение созревания Т-киллеров, нарушение функции АПК)*

# Специфические АГ, выявляемые у больных определенным видом опухоли

*(синтезируются опухолевой клеткой, экспрессируются на ее поверхности, часть из них попадают в кровоток)*

Опухолевый АГ	Патология
<ul style="list-style-type: none"><li>• Простатический специфический АГ (PSA)</li><li>• АГ плоскоклеточного рака (SCC)</li><li>• CA-19-9</li><li>• CA-125</li><li>• CA-15-3</li></ul>	<p>Рак предстательной железы</p> <p>Плоскоклеточный рак легкого, пищевода, прямой кишки</p> <p>Рак поджелудочной железы</p> <p>Рак яичников</p> <p>Рак молочной железы</p>

# Опухолеэмбриональные антигены

Опухолевый АГ	Патология
• Альфа-фетопротеин	<i>Первичный рак печени, опухоли яичников, рак предстательной железы, цирроз печени</i>
• Раковоэмбриональный	<i>Рак толстой кишки, поджелудочной железы и др.</i>
• Бета-хорионический гонадотропин	<i>Трофобластические опухоли матки, яичников, яичек</i>

# Особенности иммунотерапии больных с онкопатологией

*Воздействие на иммунную систему больного с целью иммунореабилитации*



- До операции: *иммуномониторинг (определение иммунного статуса и наличия специфического опухолевого АГ), назначение иммуномодуляторов широкого спектра действия.*
- После операции и химиорадиотерапии: *иммуномониторинг (определение ИЛ-10, ИЛ-6), детоксикация (плазмаферез, энтеросорбция), назначение иммуномодуляторов длительными курсами под контролем иммунограммы.*

# **Иммунотерапия опухолей**

*(Впервые применена американским ученым Розенбергом)*

- 1. Использование препаратов цитокинов (ИЛ-2, ИФН; их комбинаций ИЛ-2 + ИФН-γ)***
- 2. Использование иммуноцитов (ЛАК, ЛАК + цитокины), лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль***
- 3. Использование цитокинов в комбинации с цитостатиками***
- 4. Аппликационное применение ЛАК с малыми дозами цитокинов***

*Эффективность иммунотерапии доказана при меланоме, раке почки, прямой кишки, яичника, глиоме, саркоме мягких тканей.*

# Классификация видов иммунотерапии злокачественных опухолей

Виды иммунотерапии	Методы иммунотерапии
<b>Активная иммунотерапия</b>	<i>1. Вакциноterapia. 2. Использование моноклональных антител</i>
<b>Пассивная иммунотерапия</b>	<i>1. Клеточная: • LAK-терапия • TIL-терапия • Терапия сенсibilизированными лимфоцитами • Терапия с использованием дендритных клеток 2. Цитокиноterapia: IL-2, 4, 10, 12; TNF-<math>\alpha</math>, IFN-<math>\alpha</math>, IFN-<math>\gamma</math></i>
<b>Генная терапия</b>	<i>1. Введение генов апоптоза (p53, BAX) 2. Введение интерлейкиновых генов (IL-2) 3. Введение генов костимулирующих молекул (B7) 4. Введение генов главного комплекса гистосовместимости (MHC)</i>
<b>Иммунотерапия в сочетании с химиотерапией или дифференцировочной терапией.</b>	<i>1. IFN-<math>\alpha</math> + IL-2 + химиопрепарат 2. IFN-<math>\alpha</math> + IL-2 + производные 13-цисретиноевой кислоты (изотретиноин)</i>

# Карцинома плоскоклеточная



(c) University Erlangen,  
Department of Dermatology  
Phone: (+49) 9131 - 85 - 2727

# Базалиома (базально-клеточный рак), изъязвленная



# Рак соска молочной железы (Педжета)



# Карцинома плоскоклеточная



DOIA

(c) University Erlangen,  
Department of Dermatology  
Phone: (+49) 9131- 85 - 2727

# Литература:

- 1. Хаитов Р.М. Иммунология: учеб. для студентов мед Вузов.- М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011.- 311 с.
- 2. Хаитов Р.М. Иммунология. Норма и патология: учеб. для студентов мед Вузов и ун-тов.- М.: Медицина, 2010.- 750 с.
- 3. Иммунология: учебник / А.А. Ярилин.- М.: ГЕОТАР-Медиа, 2010.- 752 с.
- 4. Ковальчук Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии: учебник. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011.- 640 с.