

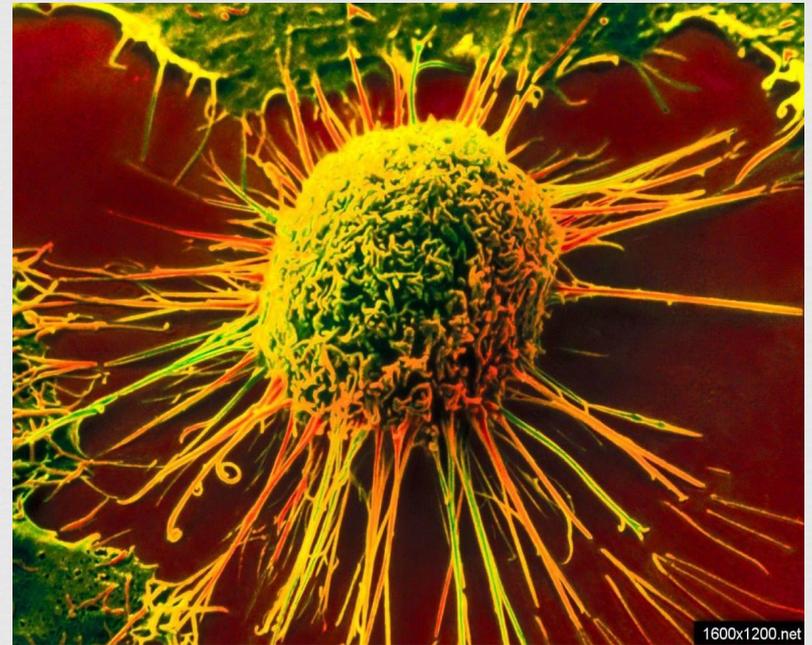
Иммунология опухолей

Профессор Т.И.Гришина



Немного истории

- Начало XX века – предположение Пауля Эрлиха об «аномальных зачатках» опухоли, которые неизбежно разовьются в смертельные, если их не будет устранять иммунная система.
- Эксперименты по стимуляции иммунной системы вакцинами для отторжения опухолей.
- Теория иммунологического надзора Вернета и Томаса в начале 60-х годов.



иммунная система

С точки зрения физиолога

С точки зрения микробиолога

Осуществление антигенного гомеостаза

1. Перманентный скрининг организма
2. Регуляция метаболической активности
3. Контроль за ростом тканей, регенерацией , малигнизацией
4. «Очищение» организма

*Isis = Isis = Isys (Senior Goddess in Ancient Egypt)

Some of Isis's titles were:

- Mistress of the House of Life
- Mother of the Gods
- The One Who is All
- Great Lady of Magic

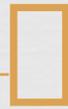
Constant struggle against microbes

Связь опухолей и состояния иммунной системы

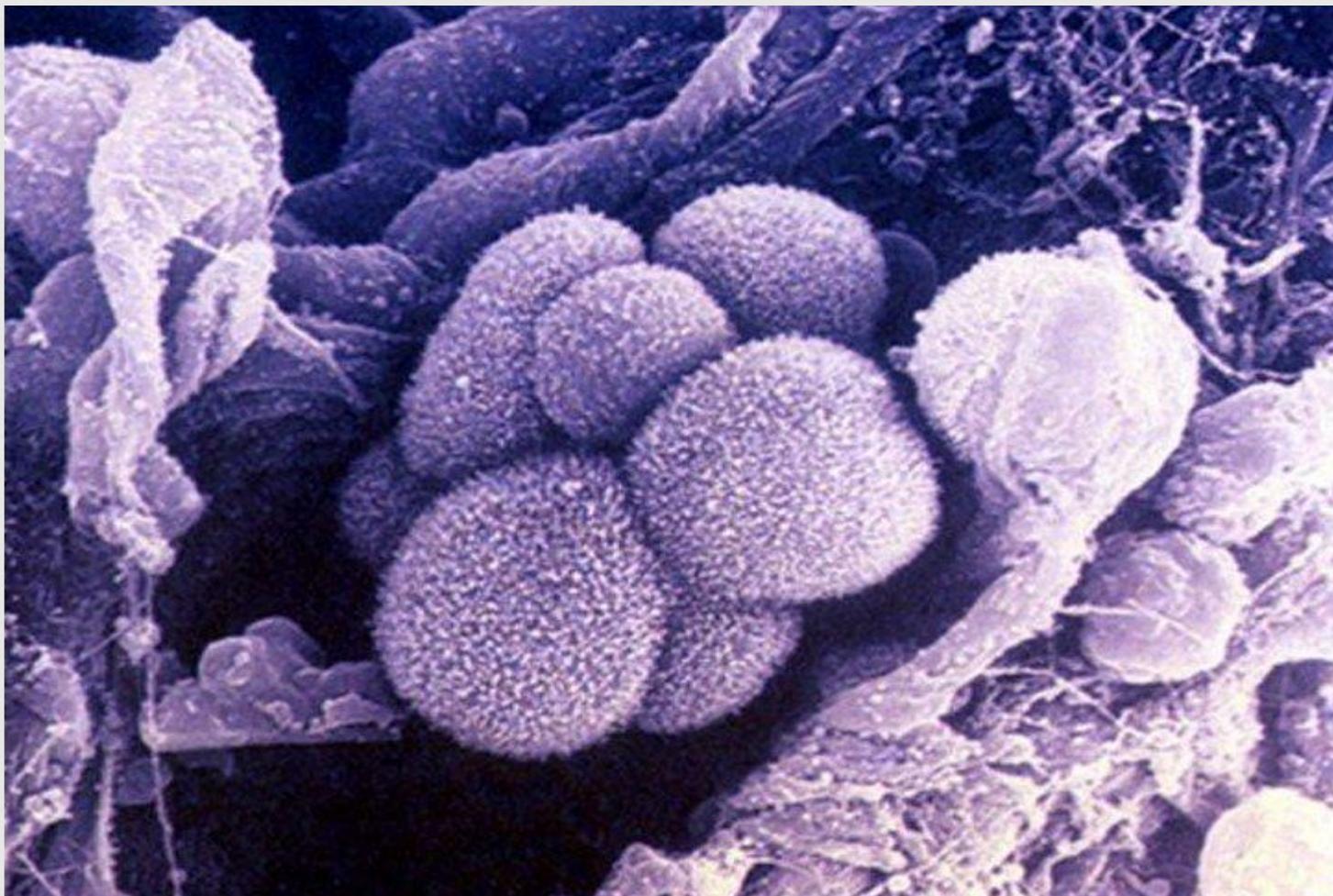


- Во многих случаях опухоли инфильтрированы лимфоцитами и иногда это может быть благоприятным признаком.
- Возможна спонтанная регрессия опухолей.
- Наиболее часто опухоли возникают в старческом возрасте, т.е. когда иммунная система функционирует менее эффективно.
- Опухоли часто развиваются у лиц с иммуносупрессией.

Иммунологический надзор



- Это способ контроля за клетками, обеспечивающий идентификацию и уничтожение измененных, потенциально неопластических клеток.
- Противоопухолевый ответ формируется на ранних стадиях и уничтожает опухоль до ее клинических проявлений.
- Возможен при наличии на поверхности клеток **новой отличительной структуры**, которую можно опознать.
- Опухолевые АГ распознаются НК клетками, моноклональными АТ и специфичными цитотоксическими Т-лимфоцитами (Тц).
- Идентификация АГ опухоли Т-лимфоцитами дает надежду на создание вакцин против солидных опухолей.



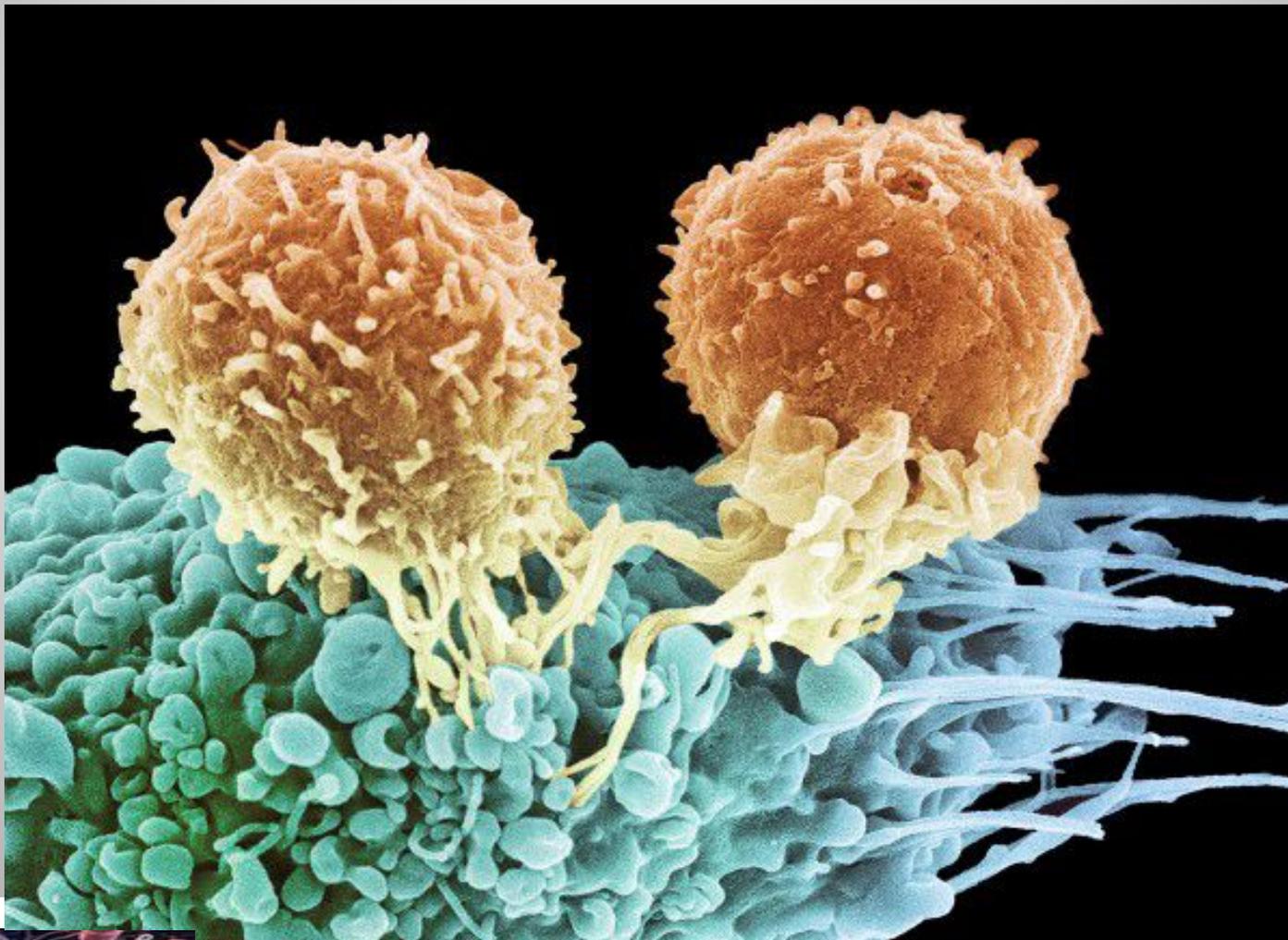
Преодоление иммунологического надзора
опухолевыми клетками

● феномен «ускользания» («escape»)

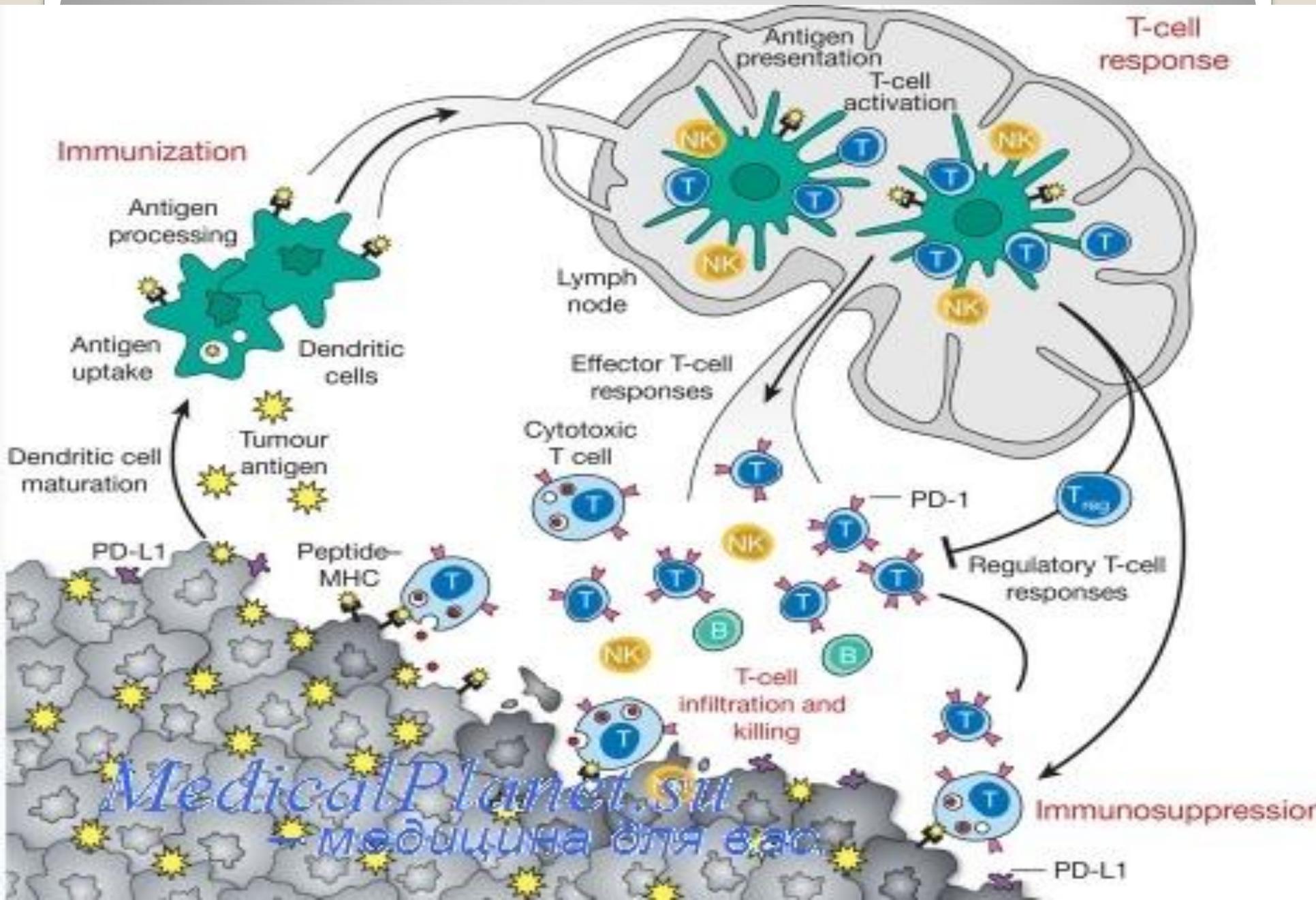
- постоянные мутации опухолевых антигенов, когда в результате отбора сохраняются только те опухолевые клетки, которые способны меняться постоянно и с большой скоростью,
- маскировку опухолевых антигенов избытком антител или иммунных комплексов,
- индукция апоптоза активированных Т-клеток при контакте с опухолевой клеткой через Fas/APO1/CD95 лиганд.
- снижение или полную блокаду рецепторов Т киллеров антителами к противоопухолевым антигенам,
- снижение или блокаду рецепторов для ИЛ-2 и НК клеток через аденозиновые рецепторы или внутриопухолевый синтез гликозидов,
- снижение «уровня презентации» опухолевых антигенов макрофагами, приводящее к угнетению продукции противоопухолевых цитокинов (ФНО, интерфероны и т.д.) макрофагами .



Индукция апоптоза активированных Т-клеток при контакте с опухолевой клеткой через Fas/APO1/CD95 лиганд.



● Феномены ускользания от иммунитета



МОЛЕКУЛЫ
МЕТАСТАЗИ-
РОВАНИЯ

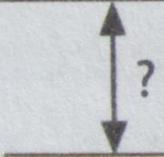
ВИРУСНЫЙ
АНТИГЕН

«МОЛЧАЩИЙ»
АНТИГЕН

ИЗМЕНЕННЫЙ
УГЛЕВОД

МУТАНТНЫЙ
АНТИГЕН

ОПУХОЛЕВАЯ
КЛЕТКА



ДЕЛЕНИЕ КЛЕТКИ

УТРАТА ОРГАНСПЕ-
ЦИФИЧЕСКОГО
АНТИГЕНА

ИЗМЕНЕНИЯ,
ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ
ИЗБЕГАНИЕ
ИММУННОГО ОТВЕТА



Изменение клеточной поверхности опухоли

- Антигены вирусного происхождения.
- Экспрессия молчащих в нормальных условиях антигенов.
- Мутантные антигены.
- Тканеспецифические дифференцировочные антигены.
- Снижение синтеза МНС класса I – молекул (главного комплекса гистосовместимости на неизмененных клетках).
- Изменение структуры гликопротеинов мембраны.

Антигены вирусного происхождения

- Вирус Эпштейна-Барр – онкогенный ДНК-содержащий вирус – лимфомы.
- Вирус папилломы человека (HPV) – рак шейки матки.
- Вирус-1 лейкоза человека (HTLV-1) РНК-содержащий.
- Экспрессируют онкогены гомологичные генам регуляции роста и деления клеток и апоптоза (естественные протоонкогены).
- Образуют комплексы с МНС I класса (морфологически изменяют), образуя **сильные трансплантационные антигены**, на что отвечают Тц.

«Молчащие» антигены



- При быстром размножении онкоклеток активируются фетальные гены (ранней стадии развития плода):
- Это **α -фетопротеин (АФП)** при первичной гепатоцеллюлярной карциноме
- **Раково-эмбриональный антиген (РЭА)** при опухолях ЖКТ и молочной железы.
- **Антиген гена меланомы (MAGE)** в норме бывает только в яичках.
- Также образует комплекс с МНС и атакуется Тц.

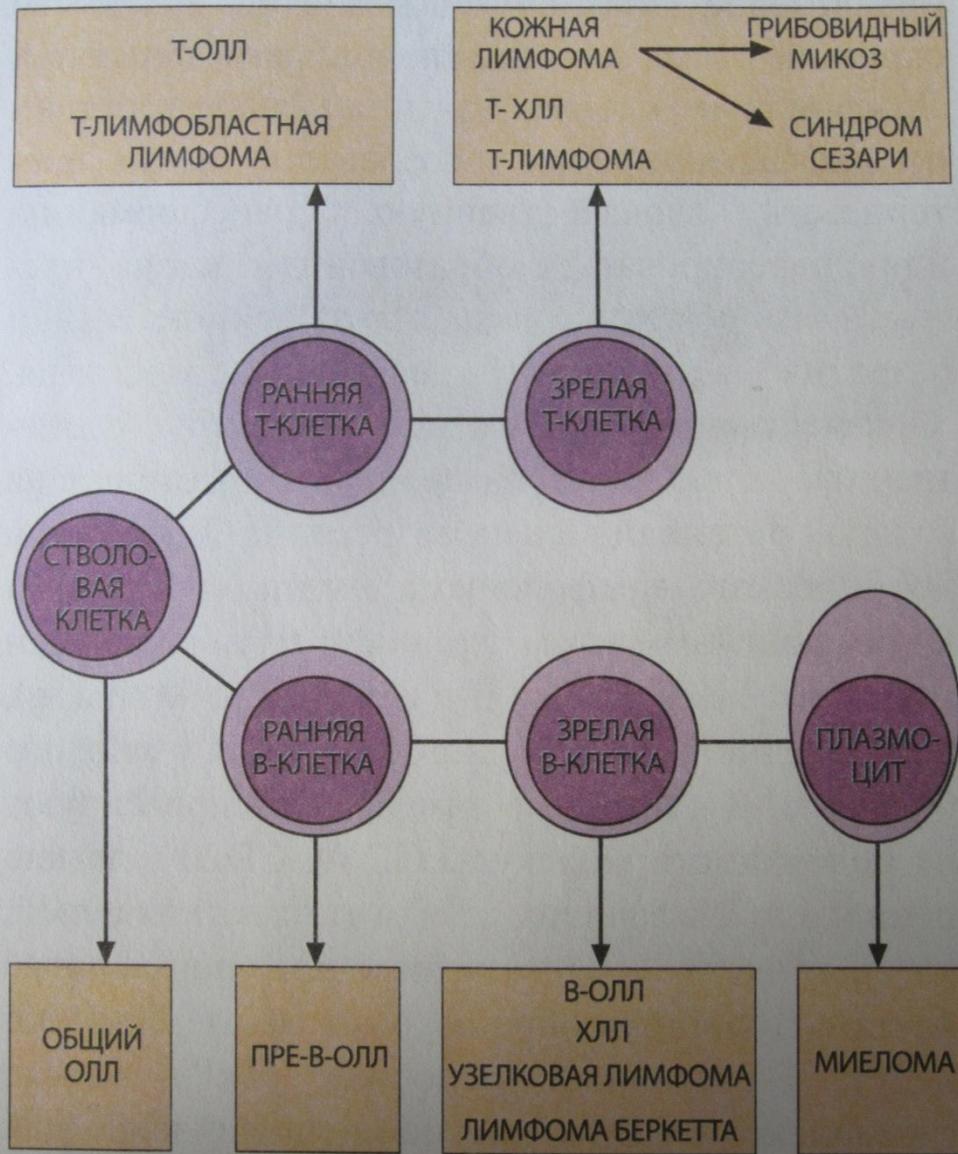
Мутантные антигены

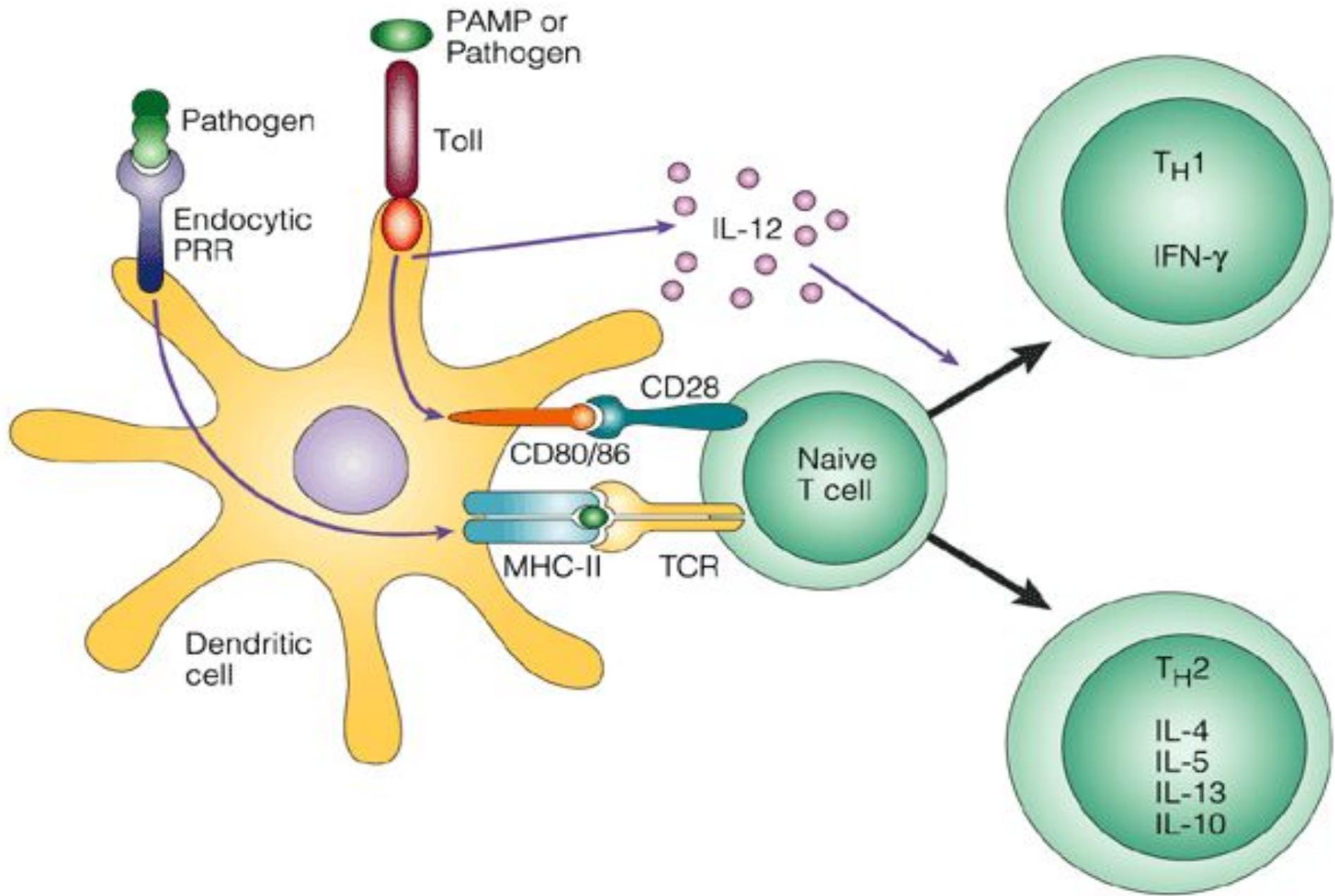


- Мутантные варианты генов нормальных клеток.
- Ген белка p53 ингибитора клеточного цикла – «горячая точка» мутаций – очень часто мутирует при опухолевых заболеваниях.
- **Ras-гены** – точковые (один аминокислотный остаток) мутации нормальных протоонкогенов человека. Обнаружены в 40% колоректального рака, 90% опухолей поджелудочной железы, при миелолейкозе, прелейкозе.
- **HER-2/neu** при раке яичников и молочной железы.
- Также служат мишенью для моноклональных АТ и Тц.

Тканеспецифические дифференцировочные АГ

- Являются нормальными дифференцировочными антигенами, специфичными данной ткани.
- **PSA** (простатоспецифический антиген) при раке простаты выделяется в кровь – скрининг-тест.
- Лимфоидные клетки «замораживаются» на стадии созревания и представляют на поверхности соответствующий АГ:
 - **CD19, CD20** при В-клеточных лимфомах.
 - **Т-клеточный рецептор, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25** при Т-клеточных опухолях.
- При помощи моноклональных антител определяют фенотип опухоли (как определяют нормальные лимфоциты).





Нет или мало МНС I класса



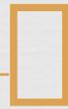
- Чем меньше остается МНС I – антигенов, тем выше тенденция опухоли к метастазированию.
- Чем меньше МНС I – антигенов – тем ниже чувствительность к Тц (они распознают АГ только в комплексе с МНС I).
- Независимо от их количества, клетки остаются уязвимы для НК (нормальные киллеры вызывают апоптоз клеток-мишеней , реагируя и на МНС I плюс АГ, и на гликопротеины мембраны).
- Снижение количества МНС I в 60 % случаях метастатического рака молочной железы.

Измененные гликопротеиды



- **СА-125** на поверхности клеток рака яичников, матки.
- **СА-19-9** при опухолях ЖКТ, молочной железы.
- **Аномальный муцин** при опухолях поджелудочной железы, молочной железы распознается Тц, моноклональными антителами.
- Определение их служит методом диагностики опухолей и мониторинга динамики.

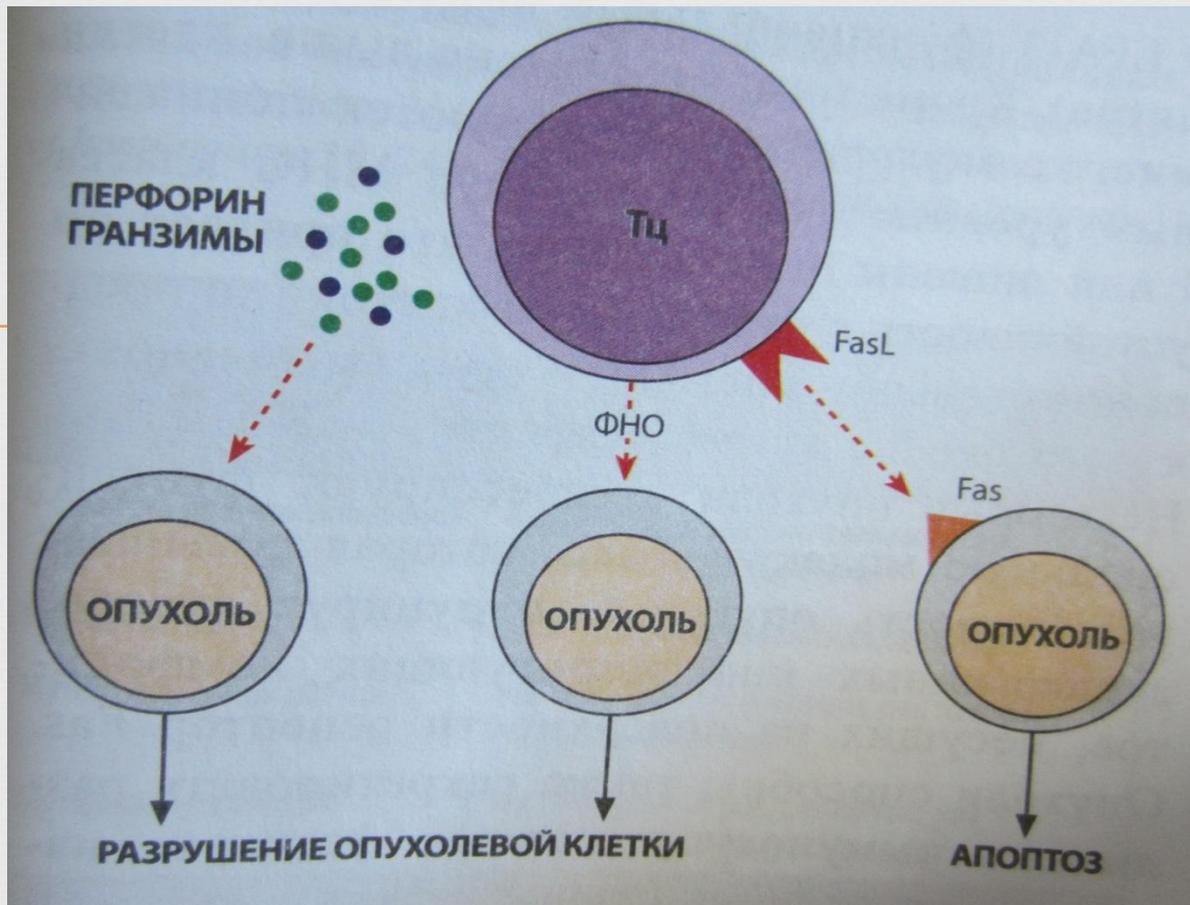
Иммунный ответ на опухоль



- Иммунологический надзор эффективен против высокоиммуногенных опухолей.
- У лиц с иммунной недостаточностью – повышенная встречаемость опухолей, индуцированных внешними факторами (солнечная радиация, ВЭБ, ВПЧ).
- Однако не меньше частота встречаемости спонтанно развивающихся, не индуцированных вирусами опухолей.

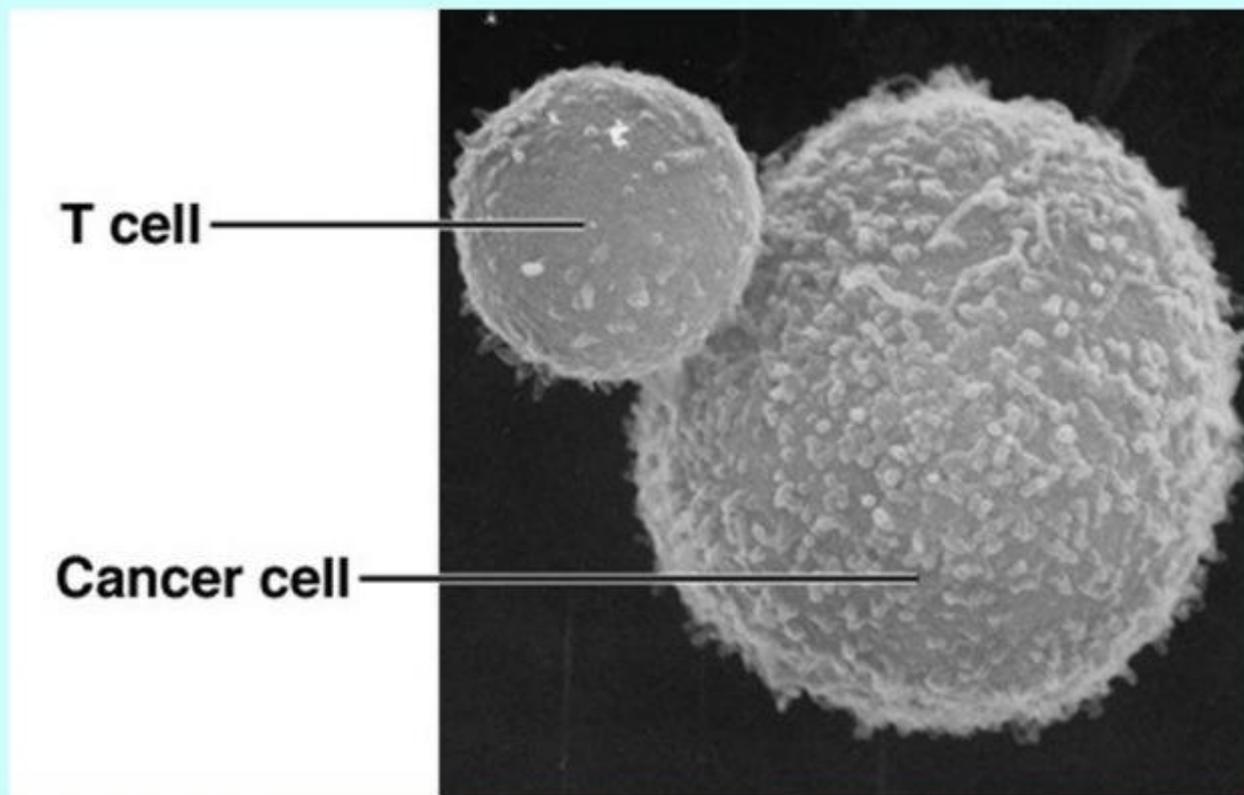
Уничтожение онкоклеток Тц лимфоцитами (приобретенный иммунитет)

- Выделение **перфорина и гранзимов** (встраиваются в мембрану, формируя трансмембранные каналы похожие на ЛМК лизирующий мембрану комплекс, после чего в клетку идет вода по градиенту осмотического давления, и происходит лизис клетки).
- Секретируют **ФНО** (кахектин), обладающий цитотоксическим эффектом на клетки некоторых опухолей, взаимодействуя с рецепторами ФНО на клетках-мишенях, а также стимулирует нейтрофилы и эндотелиальные клетки для синтеза интерлейкинов-1 и -6.
- Взаимодействуют своим **Fas-L** – лигандом рецептора fas с соответствующим рецептором, в результате активируя апоптоз.



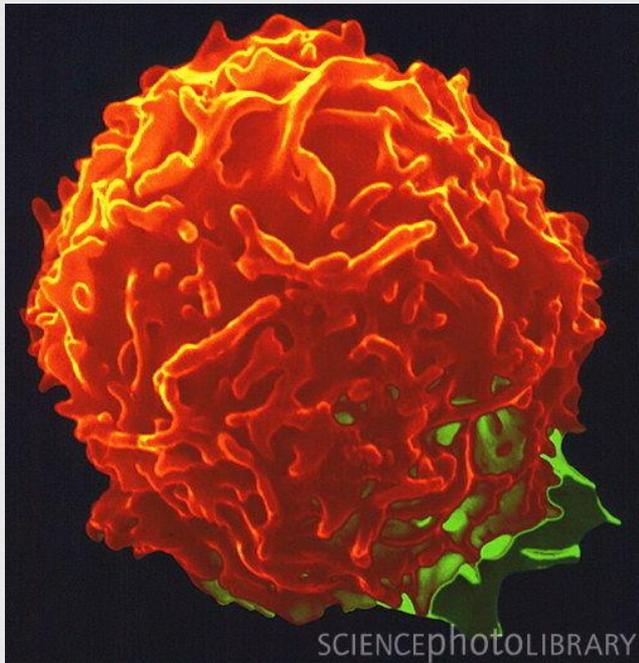
- Fas-L – лиганд рецептора fas (при активации этого рецептора в клетке запускается апоптоз)
- ФНО – фактор некроза опухолей

Цитотоксическая функция Т-лимфоцитов



- Т-киллер связывает опухолевую клетку

Нк-клетки и макрофаги (врожденный иммунитет)

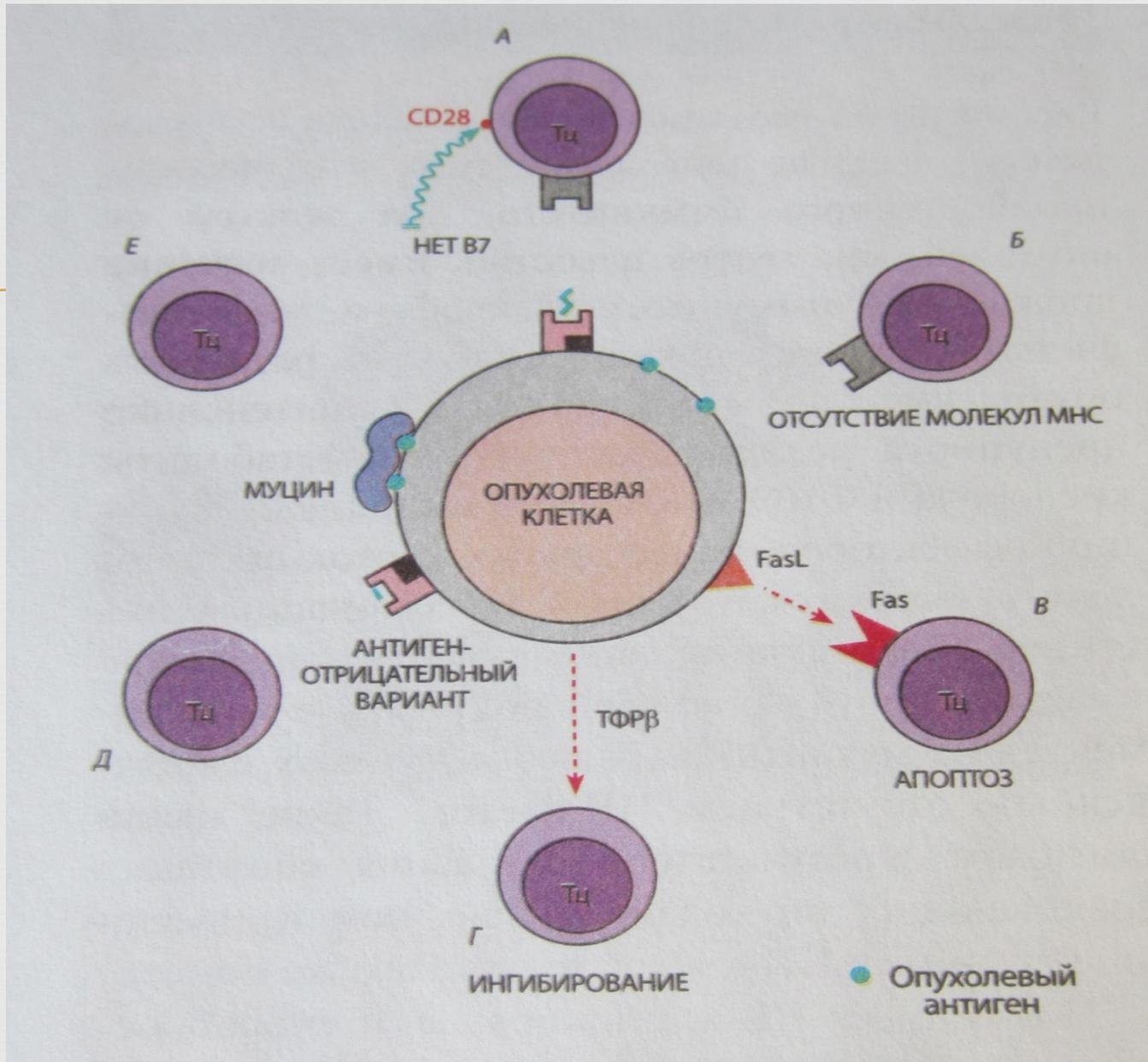


- **Макрофаги** часто инфильтрируют опухоли, способны разрушать опухолевые клетки в культуре ткани. Продуцируют ФНО и активные окислители (реакционноспособные формы кислорода).
- **НК-клетки** ранее других противодействуют гематогенным метастазам. Спонтанно проявляют цитолитическую активность против некоторых видов опухолевых клеток. От МНС I поступает инактивирующий НК сигнал, поэтому если их мало или нет, НК-клетки атакуют сильнее.

Как онкоклетки избегают уничтожения



- На них нет стимулирующих молекул, иногда необходимых для активации определенных Тц (B27 для CD 28) – А.
- Мало или нет МНС I для активации Тц – Б.
- Представляют FasL, который взаимодействует с fas Т-лимфоцита и убивает его – В.
- Продуцируют цитокины и гликозиды, ингибирующие иммунный ответ – Г.
- Образуются клетки (возможно, путем селективного отбора) без АГ, на которые реагируют клетки иммунной системы. – Д.
- Оноклетки продуцируют муцин, который окутывает клетку «коконом», скрывая все АГ – Е.



Угнетение иммунитета онкоклетками



- Онкоклетки секретируют трансформирующий фактор роста (ТФРβ). Он ингибирует многие функции иммунной системы, особенно дифференцировку Тц – клеток.
- Секретируют токсические факторы, которые вызывают гибель эффекторных клеток иммунитета.
- Секретируют ингибиторы, вызывающие гипofункцию Т-клеток, активацию супрессоров иммунитета.
- Продуцируют вещества, блокирующие эффекты передачи сигналов между клетками.
- Продуцируют вещества, «забивающие», связывающие рецепторы иммунных клеток.
- Все это угнетает клеточное звено иммунитета, вызывая дисбаланс клеточных популяций.

Возможности иммунотерапии опухолевых заболеваний

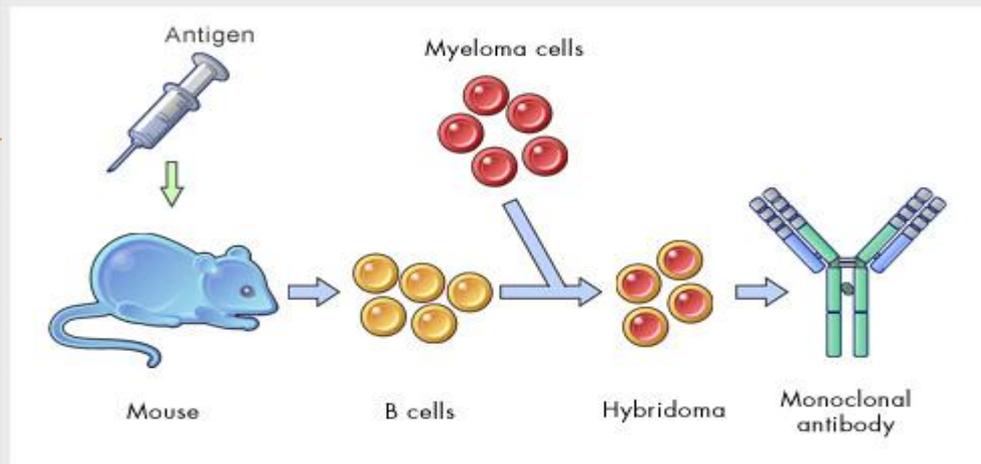
- Мутантные белки и не экспрессирующиеся в норме (молчащие) белки обладают **антигенными свойствами**.
- Предварительно необходимо уменьшение популяции онкоклеток (оперативное лечение, химиотерапия, облучение).
- В качестве лечебного средства для стимуляции противоопухолевых эффекторных клеток могут использоваться **цитокины** (но много побочных эффектов).
- **НК-клетки, активированные ИЛ-2 (ЛАК-клетки)** эффективны при раке почки.
- **γ , β - интерфероны** высокоэффективны при Т-клеточных лимфомах, волосатоклеточном лейкозе, грибковидном микозе.



Вакцинация и иммунизация

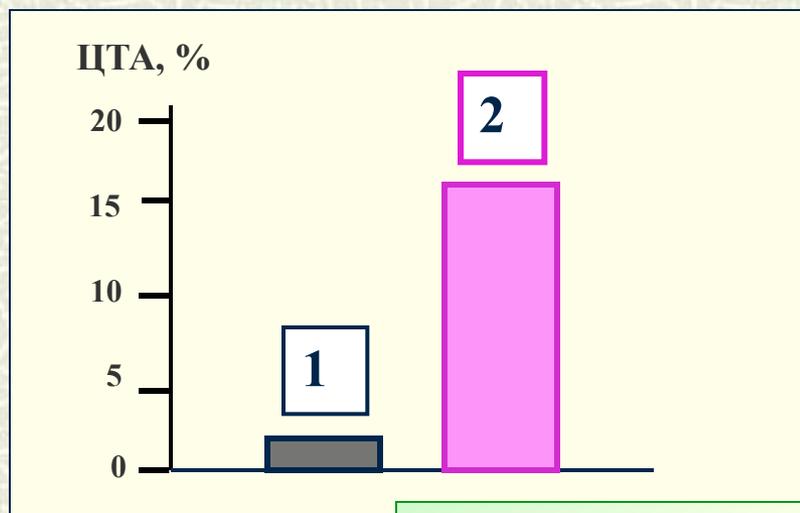
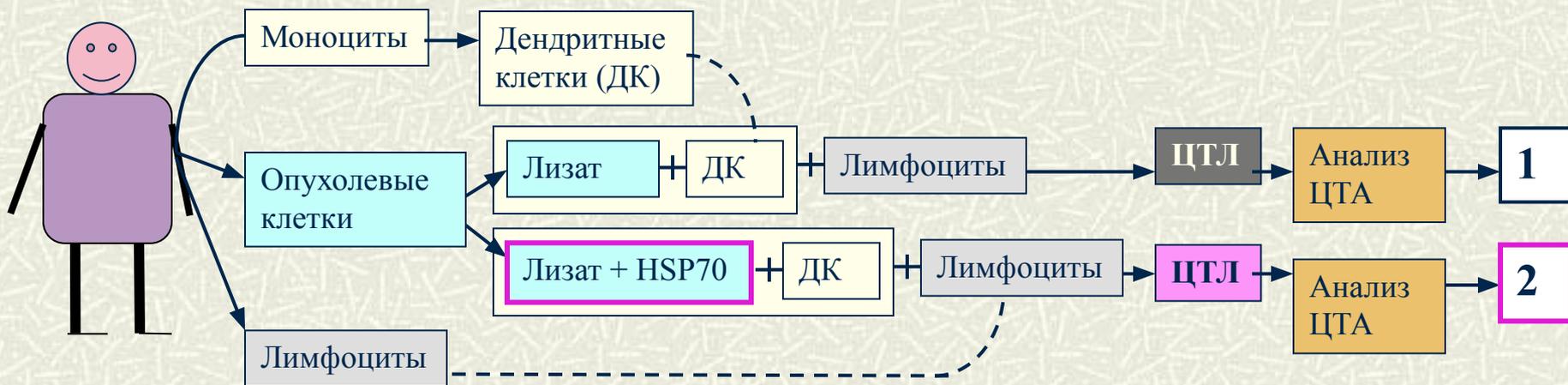
- Проводится работа по созданию **противоопухолевых вакцин** на основе белков онкогенных вирусов.
- Положительный эффект от иммунизации **опухолеспецифическими пептидами**, но они строго индивидуальны для каждого человека. Найдены эффективные антигены для меланомы.
- Клетки слабоиммуногенных опухолей обрабатывают генами МНС I либо B7, далее используют для иммунизации.
- Вакцинация **дендритными клетками** (аутологичные предшественники CD34+, обработанные цитокинами) с опухолевыми антигенами на поверхности весьма эффективна.

Моноклональные антитела



- Опухолевые клетки - мишени для **моноклональных антител, связанных с радионуклидами**. Используется для визуализации опухолей и метастазов.
- **Моноклональные антитела, связанные с токсином** – «адресный убийца».
- Моноклональные антитела к рецепторам факторов роста на опухолевых клетках, либо антигенам кровеносных сосудов, питающих опухоль с токсинами высокоэффективны.

Индукция ЦТА лимфоцитов больного меланомой с помощью ДК, нагруженных лизатом собственных опухолевых клеток (1) или таким же лизатом с добавлением микобактериального HSP70 (2)



Создание противоопухолевых вакцин

Вобэ-Мугос

Степень тяжести радиационных мукозитов

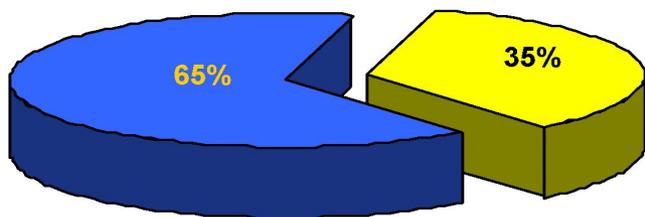


Опухоли головы и шеи

Ушаков В.С. Иванов С.В., ЛОР НИИ, Санкт-Петербург

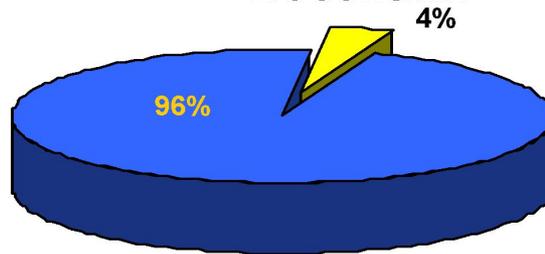
Рак гортани: органосохраняющая операция + курс облучения

Стандартная терапия



■ Первичное заживление ■ Вторичное заживление

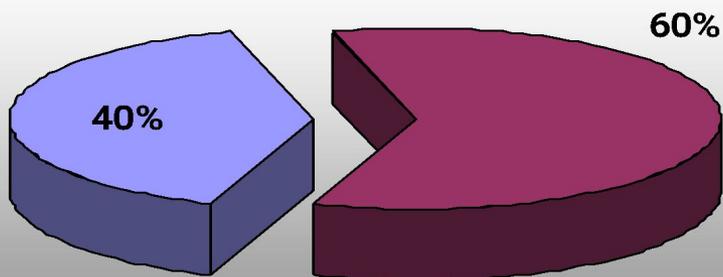
Вобэнзим



■ Первичное заживление ■ Вторичное заживление

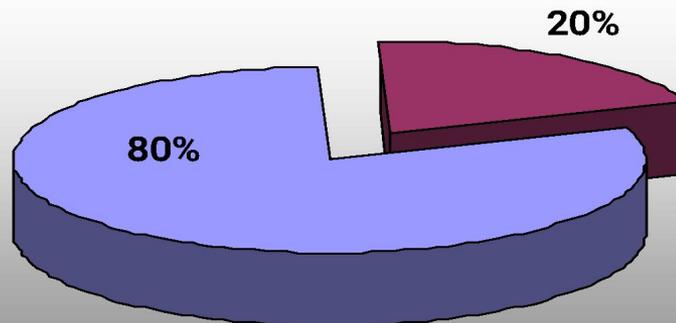
Распространенный опухолевый процесс: телегамматерапия+полихимиотерапия

Стандартная терапия



■ Полный курс ■ Неполный курс

Вобэнзим

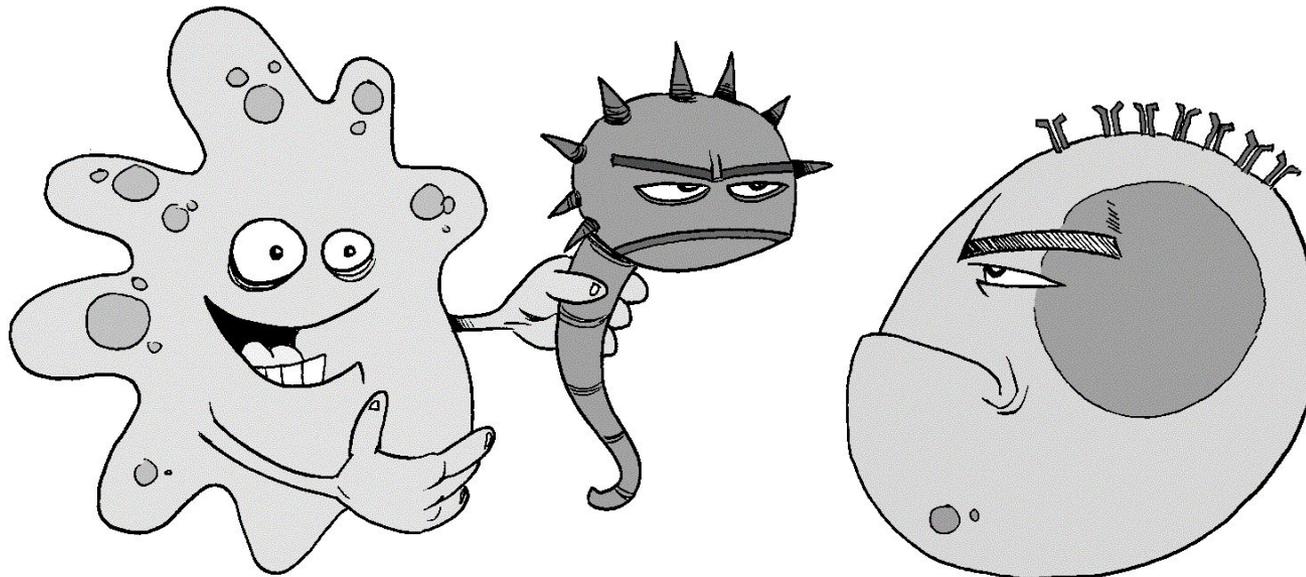


■ Полный курс ■ Неполный курс



Спасибо за внимание

Спасибо за внимание!



**Célula Apresentadora
de Antígeno**

Antígeno

Linfócito T

Rodriguez
14/4/2005