

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ В РАЗВИТИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ

Проф. Т. Н. ПОПОВСКАЯ

MODERN IDEAS ABOUT THE ROLE OF IMMUNE REACTIONS IN DEVELOPMENT OF MALIGNANT TUMORS

T. N. POPOVSKAYA

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Представлены современные данные об особенностях иммунных реакций при онкологической патологии. Показано, что иммунная система способна не только активизировать противоопухолевые механизмы, но и при определенных условиях стимулировать опухолевую прогрессию.

Ключевые слова: онкологические заболевания, иммунная система.

Modern ideas about the peculiarities of immune reactions in oncological pathology are reported. It is shown that the immune system can not only activate anti-tumor mechanisms but also stimulate tumor progress under definite conditions.

Key words: oncological diseases, immune system.

Одним из важных компонентов лекарственной терапии некоторых злокачественных опухолей является иммунотерапия. История развития иммунотерапии тесно связана с уточнением понимания роли иммунной системы в онкологическом процессе и взаимоотношений опухоли и системы иммунитета организма-опухоленосителя. Сформулированная в 60-х годах концепция М. Burnet об иммунологическом надзоре как основном механизме поддержания генетического гомеостаза явилась важным этапом в улучшении понимания роли иммунной системы в онкологической патологии. В то же время недостаточное развитие фундаментальной иммунологии и молекулярной онкологии привело к тому, что сформировалось и довольно прочно укрепилось ошибочное представление о том, что злокачественная опухоль развивается при наличии иммунодефицита. Такое, в определенном смысле примитивное, представление об иммунологии злокачественного роста способствовало тому, что на протяжении нескольких десятилетий при лечении онкологических больных использовались различные иммуностимуляторы, что, разумеется, не имело успеха и способствовало только дискредитации иммунотерапии в глазах клиницистов.

В настоящее время канцерогенез рассматривается как многоэтапный процесс изменения генетического аппарата клетки под воздействием различных этиологических факторов. Считается, что иммунная система начинает реагировать только после возникновения опухолевой клетки или хотя бы минимальной опухолевой массы, т. е. на поздних этапах канцерогенеза. Реакция иммунной системы на наличие опухолевой клетки

зависит, с одной стороны, от состояния и функциональных особенностей иммунной системы организма больного, часто генетически детерминированных, с другой — от биологических свойств злокачественной клетки.

Известно, что индукция специфического иммунного ответа возможна только при наличии антигена — продукта чужеродной генетической информации, а для эффективной его реализации необходимо соблюдение многих условий: экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) на опухолевой клетке и лимфоцитах, наличие ко-стимулирующих молекул, молекул адгезии, рецепторов апоптоза и т. д. Таким образом, в зависимости от наличия или отсутствия необходимых условий при взаимодействии опухоли и иммунной системы больного возможны следующие ситуации:

индукция механизмов противоопухолевой защиты — противоопухолевый иммунитет и неспецифическая защита;

иммуностимуляция опухолевого роста;

ускользание опухоли от иммунного надзора.

Основными индукторами иммунного ответа являются антигены, применительно к онкологии — опухолеассоциированные антигены (ОАА), которые представляют собой белки в комплексе с углеводными или липидными компонентами. ОАА могут являться продуктами как нормальных, так и онкофетальных и мутантных генов. Опухолевые антигены могут быть связаны с поверхностью раковой клетки или находиться в растворимой форме в крови и серозных жидкостях. Имеются данные, что антигенный состав первичной опухоли может значительно отличаться от метастазов этой

же опухоли. Наиболее распространенной является следующая классификация ОАА:

раково-тестикулярные (продукты нормальных генов): MAGE, BAGE, GAGE, HAGE, PAGE, XAGE, LAGE, SAGE, NY-ESO-1. Экспрессируются на поверхности клеток меланомы, рака молочной железы, легкого, простаты, почек, мочевого пузыря, карциномы яичника, головы и шеи и других клетках злокачественных опухолей, а кроме того, на нормальных клетках яичек;

тканеспецифические дифференцировочные (продукты нормальных генов): gp100, тирозиназа, TRP-2, MART-1, PSA (простатспецифический антиген). Первые четыре антигена экспрессируются на мембране клеток меланомы, нормальных меланоцитов, а также клетках радужной оболочки глаза; PSA обнаруживается в клетках ткани простаты, в семенной жидкости и сыворотке крови;

опухолеассоциированные специфические (продукты мутантных генов): циклинзависимая киназа 4 (сDK-4), MUM-1, продукт мутантного гена TGFbR, мутантные белки p53 и L9, рибосомальный белок, α -актинин-4, белок ретинобластомы (pRB), β -катенин, EGFRvIII, каспаза-8. Являются качественно новыми структурами опухолевых клеток и появляются в связи с точечными мутациями, транслокациями и делециями в хромосомах. Обнаружены на клетках меланомы, при раке почки, молочной железы, раке легкого, карциноме кишечника, злокачественных опухолях головного мозга, некоторых эпителиальных опухолях и не экспрессируются клетками нормальных тканей;

раково-эмбриональные (онкофетальные): α -фетопротеин, раково-эмбриональный антиген, плацентарная щелочная фосфатаза, трофобластный гликопротеин, эмбриональный преальбумин. Их синтез начинается с 4–8-й недели беременности и кодируется соответствующими генами, которые к моменту рождения ребенка репрессируются. Развитие злокачественного опухолевого процесса в печени, кишечнике, молочной железе, легких, поджелудочной железе, яичниках, яичке часто сопровождается появлением названных антигенов в сыворотке крови, однако это явление может наблюдаться и при других заболеваниях — циррозе печени, полипозе, гастрите, эндометриозе, язвенной болезни желудка, панкреатите.

Практически все ОАА при соблюдении определенных условий распознаются клетками иммунной системы и могут вызвать иммунную реакцию. Те из них, которые являются продуктами поврежденных генов, вызывают специфичный и стабильный иммунный ответ в отличие от ОАА, не являющихся продуктами мутированных генов.

Известно, что в сложной молекуле антигена специфичные Т-лимфоциты способны распознавать лишь определенные пептидные участки, имеющие линейную структуру, и только в комплексе с молекулой ГКГ. Изучение структуры молекул ГКГ показало, что их истинной функцией при распознавании антигенов Т-лимфоцитами является

функция рецепторов пептидных антигенов [1]. Эту роль они выполняют, взаимодействуя и связываясь физически с пептидными антигенами. Молекулы ГКГ подразделяются на два основных класса: I и II. Молекулы класса I выполняют функцию рецепторов для CD8+, которые называются цитотоксическими, так как способны осуществлять прямой лизис клеток мишеней, выделяя литические гранулы и цитокины. Молекулы класса II выполняют функцию рецепторов для CD4+, основная роль которых определяется усилением активности В-лимфоцитов, Т-цитотоксических лимфоцитов и макрофагов. Процесс связывания линейных пептидов антигена с молекулами ГКГ происходит в антигенпрезентирующих клетках (АПК) — макрофагах. Процессинг антигена для презентации молекулами классов I и II происходит по-разному и связан с разными внутриклеточными структурами. Так, эндогенные антигены, присутствующие в цитозоле АПК, связываются с убиквитином и расщепляются протеасомами. Образующиеся пептиды транспортируются в эндоплазматический ретикулум с участием транспортных белков TAP1/TAP2. Этот процесс контролируется генами LMP-1 и LMP-2. Затем пептиды диссоциируют от транспортных белков и образуют стабильный гетеротример с синтезированной цепью молекулы ГКГ класса I и В2-микроглобулином. Комплекс пептид — молекула ГКГ транспортируется на поверхность клетки для презентации цитотоксическим Т-лимфоцитам (рис. 1).

Процессинг антигена для презентации молекулами II класса происходит другим путем (рис. 2).

Молекулы ГКГ класса II синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме и образуют комплекс с мембраносвязанной инвариантной цепью, которая, в свою очередь, обеспечивает транспорт везикул, содержащих молекулы ГКГ класса II, через аппарат Гольджи и далее в поздние эндосомы. Одновременно с этим происходит расщепление антигена на пептиды, которые потом

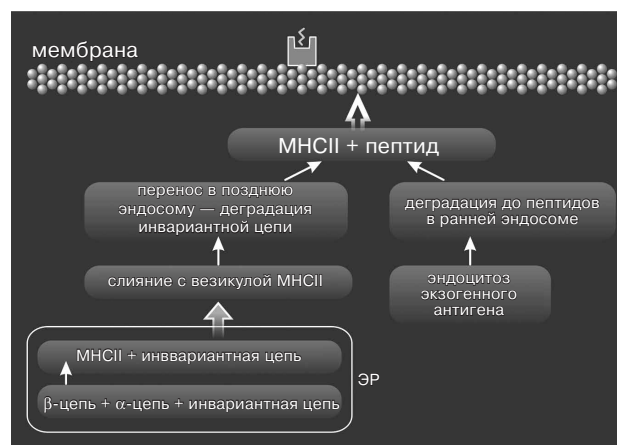


Рис. 1. Процессинг эндогенного антигена для презентации молекулами МНС класса I

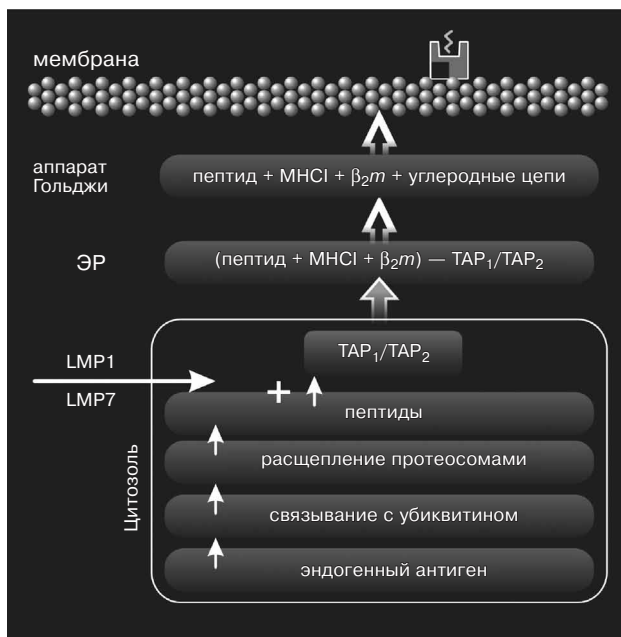


Рис. 2. Процессинг экзогенного антигена для презентации молекулами МНС класса II

связываются с освобожденными от инвариантной цепи молекулами класса II. Комплекс молекула ГКГ класса II — пептид перемещается на поверхность клетки для презентации хелперным Т-лимфоцитам (CD4+).

Таким образом, для развития иммунного ответа на антигенные структуры опухолевой клетки необходим процесс подготовки антигена к восприятию его иммунной клеткой в комплексе с молекулами ГКГ.

Описаны различные эффекторные иммунные противоопухолевые механизмы. Длительный период времени предполагалось, что иммунный надзор обеспечивают цитотоксические Т-лимфоциты, которые распознают и уничтожают опухолевые клетки с использованием таких механизмов, как экзоцитоз гранул, содержащих цитотоксические молекулы перфорин и гранзимы, и секреция фактора некроза опухолей (ФНО), также обладающего противоопухолевой активностью. Другой, возможно более важный, механизм основан на взаимодействии рецепторов апоптоза (Fas-молекул), принадлежащих к семейству TNF (tumor necrosis factor), на клетках-мишенях с лигандами рецептора апоптоза на цитотоксических лимфоцитах (FasL). Однако в последнее десятилетие доказано, что апоптоз опухолевой клетки может происходить при участии Т-хелперов (CD4+), моноцитов и дендритных клеток через мембранные белки 2-го типа, также относящихся к семейству TNF, TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis induced ligand) при взаимодействии с рецепторами смерти, которыми являются DR-4 и DR-5 (рис. 3) [2].

Таким образом, при соблюдении основных условий наличие определенной массы неопластических клеток может индуцировать развитие про-

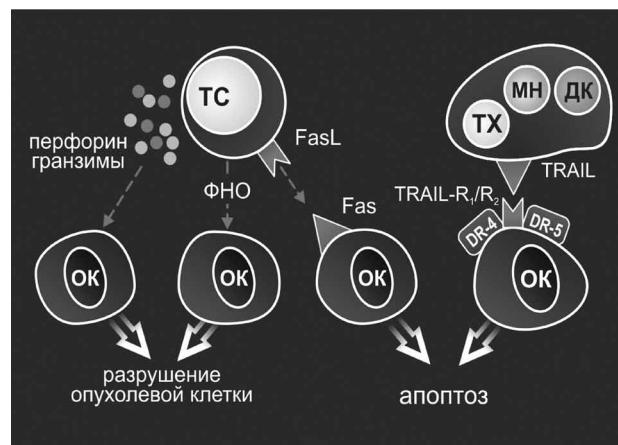


Рис. 3. Механизмы разрушения опухоли иммунными клетками

тивоопухолевой иммунной реакции. Здесь следует напомнить, что рак на сегодняшний день рассматривается как болезнь генома, для возникновения которого необходимо минимум 7–10 мутаций. Иммунная система также генетически детерминирована, и мутации в генах, регулирующих активность иммунных процессов, приводят к ускользанию опухоли от иммунного ответа. В связи с этим рассмотрение вопросов взаимоотношений опухоли и иммунной системы организма-опухоленосителя должно проходить с учетом, во-первых, биологических свойств опухоли, а во-вторых, изменения генной регуляции иммунного ответа. В основе этого лежит несколько механизмов. Со стороны опухоли наиболее важным является дефектность в экспрессии ОАА, их процессинга и презентации иммунным клеткам. Хорошо известны факты отсутствия на поверхности раковых клеток и метастазов ОАА, или их низкая экспрессия, лишаящая злокачественную клетку иммуногенности. Точно так же отсутствие экспрессии молекул ГКГ классов I и II делает невозможным распознавание их Т-клеточным рецептором. Кроме того, некоторые опухоли продуцируют муцин, маскирующий ОАА. Другим важным фактором, играющим роль в антигенпрезентации, является продуцируемый опухолью TGFb (трансформирующий фактор роста b), который оказывает ингибиторное влияние на многие клетки иммунной системы, в частности угнетает функции антигенпрезентирующих клеток и препятствует дифференцировке цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперов [3]. Изучение процесса Fas-зависимого апоптоза позволило установить, что ряд злокачественных опухолей являются продуцентами лиганда к рецептору смерти (FasL), что способствует апоптотической гибели аутологичных инфильтрирующих лимфоцитов. Данное явление изучено при меланомах, карциноме легкого, кишечника, раке желудка, молочной железы, яичника, шейки матки и др. [4]. Со стороны организма-опухоленосителя дефекты процессинга ОАА и презентации связаны с мутацией генов, определяющих функциональную активность транс-

портных белков TAP1/TAP2 и мутации в гене B2-микроглобулина [5]. В ряде исследований было показано, что имеется также выраженное снижение экспрессии ко-стимулирующих молекул на поверхности антигенпрезентирующих клеток, необходимых для индукции иммунного ответа. Это прежде всего касается ко-стимулирующих молекул CD80/86 и CD40, индуцирующих цитотоксичность и поддерживающих их длительную активность [6]. Установлено, что ведущая роль в этом процессе принадлежит субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов с фенотипом CD8+CD28-, которые, кроме того, ингибируют пролиферацию CD4+ (Т-хелперов) и CD8+CD28+ (Т-цитотоксических). Неоднородной является и популяция хелперных клеток CD4+. Т-хелперы с фенотипом CD4+CD25+ продуцируют большие количества TGF β , ИЛ-4 и ИЛ-10, обладающих супрессивным действием на Th1 – индукторы Т-клеточного ответа. Повышенное количество клеток с фенотипом CD4+CD25+ определено при различных опухолях желудочно-кишечного тракта, немелкоклеточном раке легкого, меланоме, Т-клеточной лимфоме, лимфоме Ходжкина [7]. Среди популяции В-лимфоцитов у онкологических больных обнаружен клон с аномальным фенотипом CD21/sTn. Предполагается, что накопление В-лимфоцитов сопровождается снижением продукции γ -интерферона и ИЛ-12, приводящим к анергии цитотоксических лимфоцитов, увеличением продукции TGF β , о роли которого в усилении опухолевого роста говорилось ранее. Немаловажную роль в усилении опухолевого роста играют и противоопухолевые антитела. Так, показано, что при меланоме накопление антител класса G и M может препятствовать цитотоксическим реакциям и сопровождается выделением ИЛ-1b, ИЛ-6 и VEGF (сосудистого фактора роста) стромальными клетками, что усиливает инвазию и метастазирование опухоли (рис. 4).

Литература

1. Rammensee H. G., Falk K., Rotzchke O. MHC molecules as peptide receptors // *Curr Opin Immunol.*— 1993.— № 5.— P. 35–40.
2. Expression of TRAIL(TNF-related apoptosis-inducing ligand) and its receptors in normal colonic mucosa, adenomas, and carcinomas / J. J. Koornstra, J. H. Kleibeuker, C. M. Van Geelen et al. // *J. Pathol.*— 2003.— Vol. 200, № 3.— P. 327–335.
3. Transforming growth factor beta inhibits the antigen-presenting functions and antitumor activity of dendritic cell vaccines / J. J. Kobbie, R. S. Wu, R. A. Kurt et al. // *Cancer Res.*— 2003.— Vol. 63, № 8.— P. 1860–1864.
4. Melanoma cell expression of Fas (Apo-1/CD95) ligand: implications for tumor immune escape / M. Hahne, D. Rimoldi, M. Schroter et al. // *Science.*— 1996.— Vol. 274, № 5291.— P. 1363–1366.
5. TAP1 down regulation in primary melanoma lesions: an independent marker of poor prognosis / J. Kamarashev, S. Ferrone, B. Seifert et al. // *Int. J. Cancer.*— 2001.— Vol. 95, № 1.— P. 23–28.
6. Complementary dendritic cell-activating function of CD8+ and CD4+ T-cell in the development of T helper type 1 responses / R. B. Mailliard, S. Egawa, Q. Cai et al. // *J. Exp. Med.*— 2002.— Vol. 195, № 4.— P. 473–483.
7. Immunosuppressive regulatory T-cells are abundant in the reactive lymphocytes of Hodgkin lymphoma / N. A. Marshall, L. E. Christie, L. R. Munro et al. // *Blood.*— 2004.— Vol. 103, № 5.— P. 1755–1762.
8. Бережная Н. М., Чехун В. Ф. Иммунология злокачественного роста.— К.: Наук. думка, 2005.— 791 с.
9. Биологические методы лечения онкологических заболеваний: Пер. с англ. / Под ред. В. Т. Де Вита, С. Хеллмана, С. А. Розенберга.— М.: Медицина, 2002.— 936 с.

Поступила 04.03.2008

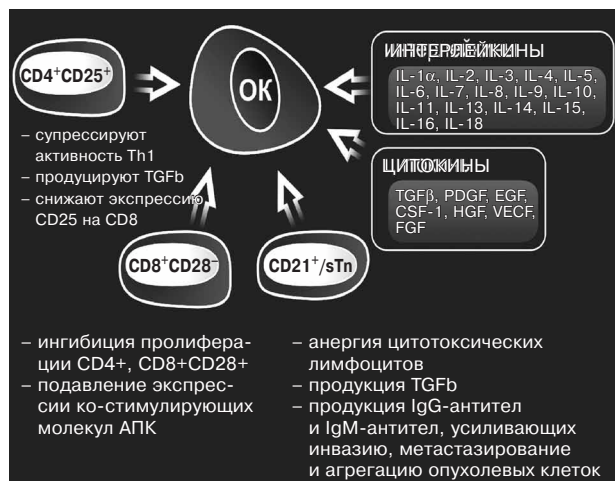


Рис. 4. Ингибция эффекторных механизмов иммунной защиты

Ограниченность рамок статьи не дает возможности представить огромный объем данных о роли иммунных реакций в развитии опухолевого процесса. В последние годы опубликовано множество работ, в том числе несколько монографий [8, 9], посвященных изучению этого вопроса. Вместе с тем автор надеется, что даже приведенный здесь краткий анализ отдельных известных фактов, убедительно свидетельствующих о неоднозначности и противоречивости реакций иммунной системы на наличие злокачественной опухоли в организме человека, заставит клинициста более осторожно подходить к применению иммунопрепаратов в лечении онкологических больных. Это особенно важно потому, что общепринятые методы исследования, в частности так называемая иммунограмма, не дают возможности однозначно верифицировать ни один из вариантов иммунных реакций.