

Розділ 9

ІМУНОЛОГІЯ ЗЛОЯКІСНОГО РОСТУ

9.1. Загальні риси злоякісних клітин

Імунологія злоякісного росту вивчає антигени, пов'язані з пухлинами, імунну відповідь на пухлини, вплив пухлини на імунний статус організму та використання імунної системи у боротьбі з пухлиною. Перші дослідження в галузі імунології пухлин були проведені у 1943 році шляхом підшкірного уведення лабораторним мишам пухлинних клітин, які спочатку росли і утворювали вузлики та через декілька днів зникали. Таким чином цей дослід був першим підтвердженням існування протипухлинного імунітету. Пізніше було остаточно доведено існування пухлинних антигенів в організмі людини, які ще називають онкомаркерами. Припускають, що протягом життя у кожної людини постійно утворюються клітини з ознаками злоякісності, які відразу знищуються імунною системою без будь-яких поганих для організму наслідків.

Відомо, що нормальний ріст та поділ клітин є регульованими процесами, призначені для швидкого утворення нових клітин або пригнічення їхнього поділу і подальшого обмеження тривалості їхнього життя шляхом активації процесу апоптозу (в залежності від потреб організму). Гени, які регулюють ці процеси (їх називають протоонкогенами), здатні до мутації та перетворення на онкогени.

Аналогічним чином мутації, або порушення в генах-супресорах пухлин (синоніми: антионкоген, пухлинний супресор), перешкоджають їхньому інгібуєчному впливу, тим самим спричиняючи виникнення і розвиток пухлини. Таким чином, пухлини складаються з клітин, які володіють багатьма ознаками нормальних клітин, з яких вони виникли, проте мають прискорений або дисрегуляційний ріст. Подібність з нормальними клітинами є однією з причин, через які імунна система автоматично не знищує всі пухлинні клітини.

Перетворення нормальної клітини у злоякісну зазвичай є процесом а не подією. Під час процесу поділу клітини вони постійно перебувають під впливом різноманітних несприятливих екологічних факторів, зокрема канцерогенів, онкогенних вірусів та йонізуючої і ультрафіолетової радіації. Злоякісність виникає в результаті великої кількості множинних мутацій, які обумовлюють ці зміни, особливо в клітинах, генетично схильних до цих мутацій. Під час фази індукції, яка може тривати від декількох місяців до декількох років, клітини проявляють дисплазію або аномальний ріст, який ще не вважається неоплазією або пухлиною.

Фаза раку *in situ* – коли утворюються неопластичні клітини, проте вони приурочені до тканини з якої вони походять. Якщо клітини злоякісні, рак переходить до фази інвазії, а потім до розповсюдження по всьому тілу (зазвичай через кровоносні та лімфатичні судини). Відомо, що лікування є більш ефективнішим у випадку раннього виявлення новоутворення. Виявити рак на ранніх стадіях складно, оскільки в них мало клітин для ідентифікації, вони більше схожі на нормальні клітини.

Потомство клітини, що зазнає перетворення, є моноклонального походження, тобто вони ідентичні фенотипово та генотипово. Це може бути важливою особливістю в діагностиці. Оскільки швидко неконтрольована проліферація триває, можуть виникати помилки під час реплікації ДНК, що спричиняє розвиток клітинної фенотипічної та генотипної неоднорідності. Ця здатність до мутації може сприяти уникненню ракових клітин від імунної системи та протистояти хіміотерапевтичним агентам. Крім того, це ускладнює виявлення надійних маркерів пухлин, оскільки їхня експресія може змінюватися з часом.

Зазвичай, тканини пухлини більш схожі на стовбурову або ембріональну, класифікуються як погано диференційовані, або анапластичні, тоді як добре диференційовані пухлини більш схожі на нормальні тканини. Як правило, погано диференційовані пухлини є більш агресивними і призводять до більш негативного прогнозу для пацієнта. Пухлини також класифікуються за TNM-системою із визначенням розміру первинної пухлини (T), залученням сусідніх лімфатичних вузлів (N) та виявлення метастазів (M).

Імуногенні пухлинні антигени зазвичай відповідають наступними ознаками: 1) є чужорідними для організму; 2) мають значну молекулярну масу; 3) відповідно складну хімічну будову молекули; 4) властиві лише злоякісним клітинам проте буває і навпаки: ці структури є загальними для пухлинних та нормальних клітин (у “нормальних” клітин вони приховані або еспресуються на поверхні клітинної мембрани у незначній кількості). Наприклад, ознакою раку молочної залози та яєчників є підвищена експресія епідермального фактору росту (*Human epidermal growth factor receptor* – HER), онкомаркер називається HER-2/neu-1. Молекули RAS є маркером раку передміхурової залози людини. Інші онкомаркери є молекулами, які зустрічаються в організмі лише в ембріональному періоді, проте їх поява у дорослої людини також є ознакою появи пухлин (т.зв. онкофетальні антигени): альфа-фетопротейн виявляється лише у ембріональній печінці.

Часто, нормальні гени, які перебувають у неактивному стані, активуються канцерогенами. Унікальні пухлинні антигени вважаються продуктами активності цих мутантних генів. Підтвердженням теорії мутантних генів є те, що серед унікальних пухлинних антигенів відсутня або слабка перехресна реакція. Наприклад, при рентгенівському опроміненні двох генетично однорідних лабораторних тварин, виникають пухлини, які не володіють перехресною антигенністю. Навпаки – антигени пухлин, спричинені онкогенними вірусами (ретровіруси, вірус герпесу), є перехресно реактивними.

9.2. Пухлинно-асоційовані антигени

Пухлинно-асоційовані антигени (ПАА) – це антигени, присутні в пухлинній тканині у більших кількостях, ніж у нормальних тканинах. Вони часто є продуктами мутантних генів та вірусів, але також можуть виникати внаслідок аномальної експресії нормальних генів. Наприклад, фетальні пухлинні антигени найбільше експресуються як у випадку нормального розвитку тканин плоду, так і у деяких видах пухлинних захворювань. Пухлини, як правило, експресують нормальні антигени. Пухлино-асоційовані антигени не є суто пухлино-специфічними, оскільки вони також виявляються у здорових людей. Пов'язаний з певними пухлинами антиген може допомогти в скринінгу, діагностиці та проведенні імунотерапії різних злоякісних новоутворень, але такого ідеального антигену ще не знайдено.

Як вже було зазначено, пухлинні антигени є продуктами активності нормальних генів, які за нормальних умов активуються лише у ембріональному періоді онтогенезу. До них належать онкофетальні антигени. Прикладом цих антигенів є родина білків, яка асоційована з меланомою (*melanoma associated antigen* – *MAGE*), які не зустрічаються у нормальних клітинах дорослого організму (окрім тестикул, які є позабар'єрними органами для імунної системи). На сьогоднішній день тривають випробування анти-*MAGE* вакцин, які здатні активувати цитотоксичні (CD8+) Т-клітини.

До онкофетальних антигенів належить також раково-ембріональний антиген (РЕА) та альфа-фетопротеїн (αФП). Поява РЕА у сироватці крові може вказувати на появу пухлин шлунково-кишкового тракту (особливо ободової кишки, шлунку), деяких видів раку легень, підшлункової та молочної залози. Разом з тим, бувають випадки хибного визначення експресії раково-ембріонального антигену. РЕА часто виявляють у осіб, які хворіють на емфізему, виразку, панкреатит та у пацієнтів, які зловживають алкоголем або багато палють. У крові пацієнтів, що мають гепатоми та тератоканциноми тестикул, виявляють альфа-фетопротеїн, який зустрічається лише у сироватці крові вагітних жінок та новонароджених дітей.

Продукти мутантних генів

Після проведених досліджень деяких пухлинно-асоційованих антигенів, було встановлено, що ці антигени є результатом соматичної мутації (мутації, які виникають у будь-яких соматичних клітинах, що призводить до появи клітинного клону з генотипом, який відрізняється від генотипу нормальних клітин). Відомо багато прикладів пухлинних антигенів, які є результатом мутантних генів клітин. У випадку хронічного мієлолейкозу має місце вкорочення 22-ї хромосоми (т.зв. “філадельфійська хромосома”), що утворюється в результаті взаємної транслокації гену *bcr* на 22-й хромосомі та гену *abl* на 9-й хромосомі. Отриманий молекулярний еквівалент виявляється майже у всіх випадках цього захворювання і проявляється експресією химерного *bcr/abl* гену, який у свою чергу кодує химерну РНК, що призводить до підвищення тирозинкіназної активності *abl* гену. Останній відповідає за неконтрольовану проліферацію лейкоцитів.

У випадках родинної меланоми спостерігаються мутації в гені, який відповідає за синтез циклінзалежної кінази-4 (cyclin-dependent kinase – CDK-4), яка є регулятором клітинного циклу в клітині, мішенню якої є білок-інгібітор пухлинного росту *p16INK-4*.

Поява мутантного гену *p53* надалі обумовлює структурні зміни білку *p53*, який за нормальних умов пригнічує ріст клітини. Мутації *p53* білка є найбільш частою причиною серед злоякісних новоутворень людини. Зазвичай, виникнення мутацій у еволюційно консервативних ділянках гена *p53* призводить до надлишкового синтезу цього білка, який є антигеном для Т- і В-клітин. Т- і В-клітини також активуються у випадках мутацій *ras* онкогену, що також є досить поширеною мутацією у осіб із пухлинними захворюваннями.

Теорія онкогенів

Вважається, що у всіх нормальних клітинах є протоонкогени, синтезовані білки яких за звичайних умов виконують функції рецепторів факторів росту та проведення сигналів. За теорією протоонкогенів при мутації (хромосомної транслокації, точкової мутації та ампліфікації гену) або активації іншими абераційними механізмами, ці білки або надто сильно експресуються або продукуються у мутантній формі. Це спричиняє перетворення клітини у злоякісну та подальший розвиток пухлини.

При індукції пухлини онкогенним вірусом часто спостерігається перехресна реактивність. Це пов'язано з тим, що певний онкогенний вірус обумовлює експресію схожих антигенів у різних тканинах різних особин. До таких вірусів належать поліомавіруси, вірус SV40 та папіломи Шоупа, вірус Раушера (спричиняє виникнення лейкозу тварин). У людини такими є вірус Епштейна-Барр (обумовлює лімфому Беркітта, назофарингеальний рак), вірус Т-клітинного лейкозу людини 1-го типу (Т-клітинний лейкоз дорослих, HTLV-I), вірус папіломи людини (рак шийки матки).

9.3. Імунний нагляд

Беззаперечною є визначальна роль імунної системи у знищенні злоякісних клітин. Відомо, що у осіб із порушеннями імунної системи, імунодефіцитами підвищується частота виникнення пухлин, особливо у осіб похилого віку. Збільшення тривалості життя означає збільшення впливу канцерогенів, які здатні викликати появу пухлин. У осіб з імунодепресією, пухлини часто спричинені вірусною інфекцією. Крім того, частота виникнення невірусних пухлин у осіб з дефіцитом Т-клітин не збільшується, хоча це може бути пов'язано з адекватною активністю НК-клітин. Існують докази, що підтверджують гіпотезу імунного протипухлинного нагляду: НК-клітини, Т-клітини та макрофаги проникають у пухлинні тканини і це вказує на кращий прогноз; більшості пухлин властива втрата або зниження експресії МНС, що дозволяє пухлинним клітинам уникати контакту з Т-клітинами.

Деякі пухлинні антигени можуть бути низькоімуногенними, особливо якщо вони дуже схожі на звичайні антигени та індують імунну толерантність. Пухлинній клітині може бракувати молекул МНС I та II класу. Пухлина може бути стійкою до імунної відповіді, або швидкість росту пухлини може перевищувати здатність імунної системи знищити її, особливо у осіб з імунодефіцитами.

Розчинний антиген, який продукується пухлиною, може зв'язуватися з Т-клітинним рецептором, тим самим ця клітина уникає контакту з Т-клітинами. Було показано, що мікрооточення деяких пухлин є імуносупресивним, зокрема відбувається продукція імуносупресивних цитокінів, таких як трансформуючий фактор росту β та інші.

9.4. Механізми протипухлинного імунітету

Участь В-клітин

Під час культивування пухлинних клітин із білками комплексу та додавання імуноглобулінів IgM і IgG відбувається подальший лізис пухлинних клітин. На моделі лабораторних мишей було показано, що у випадках лейкозу та

лімфом імуноглобуліни в присутності комплементу здатні знищувати злоякісні клітини і зменшувати кількість метастазів деяких пухлин. Проте, якщо пухлинні клітини утворюють тверду тканину, тоді вони майже не спричиняють ніякого впливу. Разом з тим, у лабораторних умовах фагоцити руйнують злоякісні клітини лише у присутності протипухлинної сироватки та комплементу.

Для подальшого поширення пухлинних метастазів по організму, злоякісним клітинам необхідно експресувати на своїй поверхні молекули адгезії, які допомагають їм прикріплюватися один до одного та оточуючих тканин. Імуноглобуліни, спрямовані проти поверхні пухлинних клітин, знижують їхні адгезійні властивості.

Має місце антитілозалежна клітинно-опосередкована цитотоксичність, яка складається з наступних подій: прикріплення пухлинноспецифічних антитіл до плазмалемі злоякісної клітини → взаємодія з імуноглобуліновим Fc-рецептором, розташованими на поверхні гранулоцитів та макрофагів → вивільнення гранулоцитами та макрофагами цитотоксичних факторів → руйнування злоякісної клітини.

Участь Т-клітин

Дослідження показали, що Т-клітини при додаванні їх до пробірки із злоякісними клітинами (у вигляді суспензії або щільних новоутворень) спричиняють руйнівну протипухлинну дію. Цитотоксичні лімфоцити особливо активно знищують пухлини індуковані вірусами.

Натуральні кілери (НК) є окремою субпопуляцією лімфоцитів, які здатні знищувати певні злоякісні клітини без попередньої активації антиген-презентуючими клітинами. Клітини, які не експресують на своїй поверхні молекули МНС-I, є головною мішенню для НК. Зокрема, ця група лейкоцитів знищує заражені вірусом клітини, опсонізовані лейкоцити, недиференційовані, пухлинні клітини. НК (як і макрофаги) можуть продукувати фактор некрозу пухлин альфа (TNF- α), що у свою чергу обумовлює геморагічний некроз пухлини.

На сьогоднішній день використовується методика активації НК за допомогою прозапальних цитокинів. У пацієнта беруть кров з якої виділяють НК клітини та проводять їхнє культивування з цитокином ІЛ-2, після чого їх повертають до кровотоку (хоча часто разом з НК-клітинами потрапляють й інші види лейкоцитів).

Участь макрофагів та нейтрофілів

За звичайних умов, під час культивування макрофагів та нейтрофілів у культуральному середовищі разом і клітинами пухлини не спостерігається яка-небудь цитотоксичність по відношенню до останніх. Проте, у випадках додавання у культуральне середовище продуктів життєдіяльності бактерій, можна спостерігати незначну цитотоксичну реакцію макрофагів або нейтрофілів стосовно злоякісних клітин.

При активації макрофагів цитокинами (особливо IFN- α) вони також стають цитотоксичними стосовно пухлинних клітин. Th-клітини після їхньої активації антигеном окрім інтерферонів також продукують інші цитокини, які приваблюють макрофаги у місце проникнення антигену. Активация макрофагів Т-клітинами подібна до механізму гіперчутливості сповільненого типу. Антиген-специфічні Т-клітини активуються антигеном після чого відбувається вивільнення цитокинів, які у свою чергу приваблюють і активують макрофаги. Ці макрофаги стають цитотоксичними до бактерій, пухлинних і власних клітин (які перебувають

поблизу активованого макрофагу). Активовані макрофаги продукують велику кількість біологічно активних субстанцій, найактивнішою серед яких є ферменти лізосом та TNF- α . Підтвердженням протипухлинної активності макрофагів є те, що при збільшенні їхньої кількості в тканині спостерігається регрес пухлини. Проте є повідомлення про те, що макрофаги і пухлинні клітини здатні продукувати ростові фактори, які обумовлюють симбіотичне існування макрофагів і пухлинних клітин.

Цитокіни

Отже, цитокіни здатні або підсилювати протипухлинну імунну відповідь або навпаки – пригнічувати. Навіть бувають випадки, коли деякі злоякісні клітини продукують цитокіни, які стимулюють її ріст. Прикладом є трансформуючий ростовий фактор бета (TGF β), який може продукуватися пухлиною і який стимулює утворення нових судин. Разом з тим, такі цитокіни як TNF та IFN- γ обумовлюють протипухлинний вплив, оскільки однією з їхніх багатьох функцій є здатність збільшувати кількість молекул МНС-I та МНС-II на деяких злоякісних клітинах. Це сприяє підсиленню клітинно-опосередкованої протипухлинної відповіді. Цей процес допомагає організмові у боротьбі зі злоякісними клітинами, оскільки встановлено, що зменшення кількості молекул МНС на поверхні трансформованих клітин допомагає пухлині уникати реакції імунної системи (т.зв. уникнення імунного нагляду).

9.5. Уникнення пухлиною імунного нагляду

Уникнення пухлиною знищення обумовлено її зниженою імуногенністю. Це досягається втратою експресії костимуляторних молекул на поверхні злоякісної клітини а також скидування пухлинних антигенів із подальшим розвитком толерантності. Важливе значення в уникненні пухлиною імунного нагляду відіграє строма (опірна структура пухлини), яка перешкоджає імунній системі та продукує ріст-стимулюючі фактори для пухлини. Деякі види пухлин здатні синтезувати різноманітні сполуки (наприклад простагландини), які впливають супресивно на різноманітні ланки імунної системи. Таким чином, за відсутності імунодефіциту та нормальної активності імунної системи, подальший розвиток пухлини може бути обумовлений значною швидкістю росту пухлини через внаслідок чого організм буквально не встигає із нею впоратися.

9.6. Онкомаркери

Злоякісне захворювання в організмі можна виявити двома шляхами: пошук антигенів, які є специфічними для пухлинних клітин або встановлення протипухлинної імунної відповіді. У цитоплазмі або на мембранній поверхні пухлинних клітин знаходяться речовини, які не властиві нормальним клітинам організму. Цю властивість використовують для створення спеціальних ксеногенних антитіл (найчастіше застосовують антитіла миші), які з'єднують з радіоактивною речовиною. Після введення цих радіоімунокон'югатів вони зв'язуються пухлинними клітинами, що дозволяє під час проведення томографії виявити зображення пухлини та ступінь поширення метастазів.

Білки Бенс-Джонса

Це перший онкомаркер відкритий у далекому 1846 році. У випадку підозри на пухлину, яка складається з плазматичних клітин (активовані В-клітини), у

крові виявляється незвичайно високий рівень моноклональних імуноглобулінів певного ізотипу або “уламки” цих імуноглобулінів у сечі (легкі ланцюги, або т.зв. білки Бенс-Джонса). В залежності від рівня концентрації цих білків можна визначити приблизний розмір мієломної пухлини.

Альфа-фтопротеїн (αФП)

Цей пептид за нормальних умов присутній лише у сироватці крові ембріона, оскільки він продукується тільки клітинами ембріональної печінки. Його рівень істотно знижується після народження. У дорослого організму підвищення рівня αФП спостерігається у випадку раку печінки, яєчка або яєчників та при гепатиті чи цирозі печінки. Збільшення концентрації αФП у сироватці крові до 500-1000 нг/мл вказує на наявність злоякісної пухлини в організмі.

Раково-ембріональний антиген (РЕА)

Він є глікопротеїном, який зазвичай продукується клітинами, що вистилають шлунково-кишковий тракт (особливо ободову кишку). У випадку перетворення цих клітин у злоякісні РЕА вивільняється у кров. Таким чином, збільшення концентрації РЕА у крові більше 2,5 нг/мл вказує на появу пухлини (травного тракту, дихальних шляхів, грудної залози, голови, шиї). Іноді, збільшення показників РЕА може спостерігатися у випадках розвитку запальних процесів травного тракту або легень, при низці захворювань підшлункової залози, печінки.

Простато-специфічний антиген (ПСА)

ПСА є глікопротеїном, який продукується епітеліальними клітинами протоків простати. Підвищення цього маркера у крові, що сягає більше 8-10 нг/мл, свідчить про розвиток злоякісного росту. Разом з тим, доброякісне розростання або запалення простати також може спричинити посилення вивільнення ПСА у кров.

β₂ – мікроглобулін (β₂-МГ, тимотаксин)

β₂-МГ є поліпептидом, який складається з одного ланцюга, присутній у поверхневих антигенах ядра клітини. Рівень β₂-МГ у крові підвищується у разі виникнення злоякісного перетворення лімфоїдних органів, ниркової недостатності та пухлин шлунково-кишкового тракту, аутоімунних захворювань, після трансплантації органів, у осіб із синдромом набутого імунодефіциту. У випадках бактеріального менінгіту або гострого лейкозу, вміст β₂-МГ може збільшуватися у спинномозковій рідині. Разом з тим, у новонароджених та у осіб похилого віку може спостерігатися незначне підвищення β₂-МГ, що пов'язано із неповноцінним функціонуванням нирок.

Хоріонічний гонадотропін (ХГ)

ХГ за нормальних умов продукується плацентою, може в разі підвищення його рівня вище 5 МО/л вказувати на появу трофобластних пухлин, хоріокарциноми, злоякісної проліферації ворсин хоріону, тератом яєчників, пухлин дихальних шляхів, шлунку та печінки.

Трофобластспецифічний-β-1-глікопротеїн (ТБГ)

Це глікопротеїн, який можна виявити у плаценті та сироватці крові вагітних. За звичайних умов, рівень ТБГ сягає не більше 5 мкг/мл. Підвищення рівня ТБГ у крові може вказувати на хоріонепітеліому, хоріокарциному, новоутворення яєчників, грудної залози, легень, шлунково-кишкового тракту. У випадку

діагностики раку матки та яєчників, підвищення рівня ТБГ вказує на не надто сприятливий перебіг захворювання.

Тиреоглобулін (ТГ)

Цей онкомаркер відноситься до глікопротеїнів, рівень якого підвищується у випадку розвитку диференційованого раку щитоподібної залози.

Простатична кисла фосфатаза (ПКФ)

ПКФ – фермент, який міститься у лізосомах епітеліальних клітин передміхурової залози. Визначення рівня ПКФ проводять для діагностики хвороби Гоше, Німана-Піка, карциноми передміхурової залози.

Пухлинно-асоційовані антигени (СА-маркери)

СА-маркери – речовини, які належать до глікопротеїнів з високою молекулярною масою. Відкриття технології моноклональних антитіл дозволило ідентифікувати значну кількість пухлинних антигенів людини (моноклональні антитіла до екстрактів тканин пухлин, злоякісних клітинних ліній). Деякі з них виявилися специфічними пухлинними маркерами (табл. 9.1).

Таблиця 9.1. Характеристика основних пухлинно-асоційованих антигенів

Назва	Характеристика
СА 125	Маркер раку яєчників, глікопротеїн, який виявляють у плеврі, епітелії маткових труб, матки. Підвищення його рівня спостерігається при злоякісних пухлинах грудної залози, нирковій недостатності, гострому панкреатиті, цирозі печінки, жовтяниці. Первинний рак печінки, рак прямої та сигмовидної кишок, шлунка також обумовлюють підвищення рівня цього онкомаркеру.
СА 15-3	Глікопротеїн муцинового типу, продукується клітинами карциноми молочної залози. Підвищення рівня цього маркера спостерігається особливо на пізніх стадіях і з метастазами, у випадку пухлин травного тракту, легень, яєчників, печінки. Разом з тим, підвищення може спостерігатися при інших захворюваннях, таких як гепатити, цироз печінки, ниркова недостатність, хронічний бронхіт, туберкульоз, СНІД.
СА 19-9	Глікопротеїн, який виявляється в епітелії травного тракту, легень, слині, сечі, шлунковому соку. Підвищення рівня цього маркеру спостерігається при аденокарциномі підшлункової залози, ободової та прямої кишки, шлунка. Рівень СА 19-9 підвищується у випадку механічної жовтяниці.
СА 72-4	Високомолекулярний глікопротеїн, компонент поверхні епітелію. Цей маркер продукується різноманітними карциномами, при злоякісному переродженні підшлункової залози. Дослідження проводять у комбінації з СА 19-9 для контролю результату терапії карциноми шлунку, з СА 125 – для моніторингу хіміотерапії раку яєчників.
СА 242	Високомолекулярний глікопротеїн, який продукується клітинами епітелію шлунково-кишкового тракту (як і СА 19-9), особливо експресується у випадках злоякісної пухлини підшлункової залози, товстої та прямої кишки.

На сьогоднішній день відома значна кількість онкомаркерів, які використовують для діагностики злоякісного новоутворення. З появою пухлини пов'язані ферменти і гормони, які також можна виявляти за допомогою імунологічних методів. Визначення їхнього рівня є важливим критерієм ефективності лікування в онкології, для визначення росту чи регресії пухлини.

9.7. Імунотерапія

Імунотерапія є важливим аспектом імунології злоякісного росту. Можливість активації імунної системи, направленої проти пухлинних антигенів, тривалий час є важливим напрямком пошуку в імунології злоякісного росту. Методи, які застосовуються для стимулювання імунної системи, можна розділити на два типи: пасивну і активну імунотерапію. Пасивна імунотерапія передбачає застосування алогенних антитіл, цитокінів або клітин для осіб із зниженою активністю імунної системи. Активна імунотерапія передбачає безпосередню активацію імунної системи з метою вироблення власних антитіл або цитокінів для посилення імунної відповіді проти пухлини.

Пасивна імунотерапія

Існують ідеї застосування пасивного перенесення клітинного імунітету від іншої людини задля боротьби зі злоякісними новоутвореннями. Проте, реакція “трансплантат проти господаря”, висока чутливість лейкоцитів до ушкоджень являють собою перешкоди на шляху розвитку цих досліджень. Відомі успішні випадки застосування алогенних Т-клітин, які атакували лейкозні клітини в організмі реципієнта. Зазвичай, стимулювання імунної системи пацієнта є більш досяжною метою, хоча успішне перенесення Т-клітин свідчить про можливість подальшого розвитку цього напрямку.

Ткож можливим є застосування аутологічних Т-клітин. Лімфоцити, які інфільтрують тканину пухлини, після їхнього виділення розмножують у лабораторних умовах у присутності ІЛ-2. Після пригнічення Т-супресорних клітин уводять значну кількість аутологічних Т-клітин.

Значна частина досліджень стосувалася спроб уведення протипухлинних моноклональних антитіл. Протипухлинні антитіла здатні індукувати антитілозалежний клітинно-опосередкований цитоліз (обумовлений компонентами системи комплементу), лізис або опсонізацію. Антитіла, які спрямовані до специфічних рецепторів злоякісних клітин, після їхнього зв'язування з цими рецепторами здатні викликати сигнали пригнічення росту клітини або активації апоптозу. Антитіла також з'єднують із токсинами або радіоактивними ізотопами. Отримані кон'югати при приєднанні до специфічних злоякісних клітин знищують їх, причому сусідні здорові клітини залишаються неушкодженими.

Метою активної імунотерапії є вироблення у пацієнта імунної відповіді, яка допоможе подолати пухлину. Спочатку, для неспецифічної активації імунної відповіді було застосовано вакцину проти туберкульозу (БЦЖ) з метою лікування поверхневого плоскоклітинного раку сечового міхура. На сьогоднішній день, розвиток технології в лікуванні дозволяють створити нові ад'юванти та застосування стимулюючих цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин- α , інтерферон гамма, ІЛ-1, ІЛ-2.

Важливим напрямком імуноонкології є створення противірусних вакцин. Яскравим прикладом цього є вакцина проти папіломавірусу людини. Вона допомагає попередити розвиток злоякісного новоутворення, проте вона безсилна у випадку вакцинації при розвиненій хворобі. У цьому випадку необхідно розрізняти профілактичну та терапевтичну вакцинацію.

У випадку відсутності вірусної етіології раку, застосування профілактичної вакцини неможливе, оскільки значна кількість пухлинних антигенів експресується у незначній мірі і на здорових клітинах. Були також спроби вакцинації пухлинними лізатами та пептидами. Проте це також було не ефективним, оскільки пухлинні антигени є неоднорідними та містять загальні та суто специфічні антигенні детермінанти. Перспективною вважається технологія первинних дендритних клітин (ДК), що є особливо ефективними антиген-презентуючими клітинами, які здатні стимулювати як гуморальний або клітинний імунітет, так і реакції імунної толерантності. Застосування цієї технології передбачає культивування дендритних клітин пацієнта з антигеном пухлини. Після фагоцитозу пухлинних клітин, пацієнту підшкірно або внутрішньовенно вводять ці активовані ДК. Ця технологія також не дає стовідсоткового результату, проте добре доповнює основне лікування.

ПІДСУМОК

Пухлинна імунологія досліджує пов'язані з пухлинами антигени, імунну відповідь на пухлини, вплив пухлин на активацію імунної системи. Пухлинні клітини ростуть незважаючи на сигнали росту або контролю. Оскільки ці клітини ростуть та продовжують мутувати, вони можуть мати відмінності у експресії генів. Це проявляється в зміні рецепторного апарату клітини, зміні метаболічних процесів. Зазначені продукти називаються пухлинними антигенами. У здоровому організмі Т- та НК-клітини здатні розпізнати пухлинні клітини як чужорідні та знищити їх.

Пухлинні антигени зазвичай мають значну молекулярну масу, складну хімічну будову, можуть зустрічатися у нормальних клітин. Пухлинні антигени є продуктами активності нормальних генів, які за нормальних умов активуються лише у ембріональному періоді онтогенезу. У пацієнтів, які мають гепатоми та тератокарциноми тестикул, виявляють альфа-фетопротеїн, який зустрічається лише у крові вагітних та новонароджених.

Імунний протипухлинний нагляд здійснюється НК-клітинами, Т-клітинами та макрофагами. Втрата або зниження експресії МНС дозволяє пухлинним клітинам уникати контакту з Т-клітинами. Розчинний антиген, який продукується пухлиною, може блокувати Т-клітинний рецептор, що також захищає пухлину від лізису. Імуноглобуліни в присутності комплементу знищують злоякісні клітини окрім щільних пухлин. Таким чином, Т-клітини та натуральні кілери знищують пухлинні клітини або ті, які не експресують на своїй поверхні молекули МНС-I. Геморагічний некроз пухлини часто обумовлений TNF- α , який продукується також натуральними кілерами та макрофагами.

Злоякісне новоутворення виявляють шляхом пошуку антигенів, які є специфічними для пухлинних клітин або встановлення протипухлинної імунної відповіді. З появою пухлини пов'язані ферменти і гормони. Визначення їхнього рівня є важливим критерієм ефективності лікування в онкології, для визначення росту чи регресії пухлини.

Для лабораторного виявлення злоякісного новоутворення проводять дослідження експресії антигену, рецептора, аномальних генів, збільшену продукцію деяких продуктів клітини. Імуноterapia (пасивна та активна) направлена проти відповідних онкомаркерів. Проте, більшість підходів до імунотерапии в основному перебувають на етапі дослідження.

Контрольні запитання

1. Охарактеризуйте відомі імуногенні пухлинні антигени?
2. Вкажіть, яким чином здійснюється імунний нагляд над клітинами з ознаками злоякісного росту?
3. Яку роль відіграють Т-, В- та НК-клітини у протипухлинному імуноцитеті?
4. Яке значення має вплив макрофагів та нейтрофілів на пухлинні клітини?
5. Які шляхи уникнення імунного нагляду пухлиною?
6. Перелічте та схарактеризуйте основні онкомаркери, які застосовують у лабораторній діагностиці?
7. Сформулюйте основні методи та перспективні напрямки імунотерапии злоякісних новоутворень?