

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-100-103

Цитирование: Заботина Т. Н., Черткова А. И., Борунова А. А., Шоуа И. Б., Кадагидзе З. Г. Может ли организм излечить себя от рака? Основные звенья иммунной системы и их роль в противоопухолевой защите. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 100–103.

МОЖЕТ ЛИ ОРГАНИЗМ ИЗЛЕЧИТЬ СЕБЯ ОТ РАКА? ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ И ИХ РОЛЬ В ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЗАЩИТЕ

Т. Н. Заботина, А. И. Черткова, А. А. Борунова, И. Б. Шоуа, З. Г. Кадагидзе

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Для корреспонденции: TNZ@ronc.ru

Иммунная система является одной из основных систем гомеостаза. Только иммунная система способна отличать «свое» от «чужого», и обеспечивать защиту организма от чужеродных агентов, включая патогенные микроорганизмы и клетки злокачественных опухолей. На существование эндогенного контроля роста опухолей указывают и случаи спонтанной регрессии опухолей. Спонтанная регрессия рака определяется как полное или частичное исчезновение злокачественной опухоли при отсутствии терапии, способной вызвать противоопухолевый эффект, однако современные подходы к лечению сократили частоту спонтанных регрессий. Иммунное микроокружение опухоли представлено как клетками миелоидного ряда, так и клетками лимфоидного происхождения. Важно отметить фенотипическую и функциональную гетерогенность каждой из этих групп клеток, опосредующих реализацию как эффекторных, так и регуляторных функций. Среди других критических факторов, влияющих на способность различных звеньев клеток осуществлять иммунные реакции, следует отметить их степень и характер инфильтрации в опухоли. Тем не менее, основными иммунокомпетентными клетками являются лимфоциты, способные для решения конкретных задач рекрутировать любые лейкоциты крови. Именно лимфоциты обладают способностью распознавать и запоминать информацию, т. е. обладают иммунологической памятью.

Иммунная система подавляет развитие злокачественных опухолей, используя различные механизмы: ликвидацию или подавление вирусной инфекции, что защищает организм от вирус-индуцированных опухолей; своевременную элиминацию патогенов и предотвращение образования воспалительного очага, способствующего развитию опухоли; специфическое распознавание опухолевых (ОСА, ОАА, ОФА) антигенов и элиминация опухолевых клеток.

Заключение: Так может ли организм излечить себя от рака? На наш взгляд, может. Об этом свидетельствуют многочисленные факты, описанные в научной медицинской литературе. Однако механизмы данного феномена окончательно не ясны. Очевидным является тот факт, что иммунная система причастна, как к возникновению рака, так и его уничтожению.

Ключевые слова: иммунная система, микроокружение опухоли, субпопуляции лимфоцитов

Иммунная система является одной из основных систем гомеостаза. Только иммунная система способна отличать «свое» от «чужого», и обеспечивать защиту организма от чужеродных агентов, включая патогенные микроорганизмы и клетки злокачественных опухолей. Существование иммунного ответа на опухоль (гипотеза иммунологического надзора за опухолевым ростом, выдвинутая Burnet 1957 and Thomas 1982) не вызывает сомнения. В настоящее время взаимоотношение иммунной системы и опухоли рассматривается как процесс иммуноредактирования, состоящий из трех фаз: элиминации (возникающие опухолевые клетки уничтожаются), равновесия (некоторые опухолевые клетки не разрушаются, но иммунная система сдерживает дальнейшее развитие опухоли) и ускользания

(опухоль прогрессирует и становится клинически очевидной) [1;2]. Значительное повышение частоты злокачественных опухолей у больных с первичными иммунодефицитами, а также у пациентов, получавших иммунодепрессивную терапию в связи с трансплантацией различных органов, подтверждает эту гипотезу [3]. На существование эндогенного контроля роста опухолей указывают и случаи спонтанной регрессии опухолей. Спонтанная регрессия рака определяется как полное или частичное исчезновение злокачественной опухоли при отсутствии терапии, способной вызвать противоопухолевый эффект. В 1966 году Эверсон и Коул опубликовали классическую монографию по этой теме, в которую были включены 176 хорошо задокументированных случаев спонтанной регрессии

рака, зафиксированных с 1900 по 1964 год, и перечислены критерии диагноза [4]. Это явление, наблюдается уже сотни, если не тысячи лет. Хотя термин «спонтанная» подразумевает «без видимой причины», обзор отчетов о случаях за последние несколько сотен лет показывает, что регрессия обычно совпадает с острыми инфекциями. Уже в те годы предполагалось, что основной механизм этого явления связан с вовлечением в процесс иммунной системы хозяина [5]. Наблюдения этого неспецифического явления привели к появлению активных методов иммунотерапии рака в 1700-х годах. К 1890-м годам Уильям Коули усовершенствовал этот подход с помощью бактериальной вакцины, которая при правильном введении могла вызвать полную регрессию обширного метастатического заболевания. К сожалению, после смерти Коули его вакцина и методика оказались в безвестности. Современные подходы к лечению сократили частоту спонтанных регрессий [6]. Shuttleworth PW и др. в работе 2023 года [7] представили отчет о двух случаях спонтанной регрессии гистологически подтвержденного рака проксимального отдела толстой кишки. Авторы ссылаются на данные о том, что спонтанная регрессия чаще встречается при колоректальном раке с микросателлитной нестабильностью, и что эти опухоли по своей природе более иммуногенны. Авторы полагают также, что в некоторых случаях опухоли никогда не проявляют себя клинически и поэтому развиваются и регрессируют полностью без ведома пациента [7]. В последнее десятилетие успех ингибиторов контрольных точек иммунитета и недавние одобрения FDA аутологичных клеточных методов лечения вывели иммунотерапию на центральное место в качестве одной из наиболее перспективных стратегий лечения рака, что значительно уменьшило проявлявшийся скептицизм по отношению к иммунотерапии рака [8]. В условиях продолжающихся усилий по разработке методов лечения рака, которые ограничивают нежелательные исходы и побочные эффекты, редкие случаи спонтанных регрессий, несомненно требуют тщательного изучения что может помочь в разработке новых методов лечения [9].

Иммунная система подавляет развитие злокачественных опухолей, используя различные механизмы:

- ликвидацию или подавление вирусной инфекции, что защищает организм от вирус-индуцированных опухолей;
- своевременную элиминацию патогенов и предотвращение образования воспалительного очага, способствующего развитию опухоли;
- специфическое распознавание опухолевых (ОСА, ОАА, ОФА) антигенов и элиминация опухолевых клеток [62–73–10].

Иммунная система обладает множеством факторов, как клеточных, так и гуморальных, способных влиять на опухолевый рост и ограничивать его. [11].

Клетками иммунной системы являются все белые клетки крови (лейкоциты), которые в качестве языка общения используют специфические белки — цитокины

(ИФН, ИЛ, ФНО и др.). Различают систему врожденного и адаптивного, системного и локального, клеточного и гуморального иммунитета. Основное микроокружение опухоли представлено как клетками миелоидного ряда — опухоль-ассоциированными макрофагами (ТАМС), миелоидными супрессорными клетками (МДСК), опухоль-ассоциированными тучными клетками (ТАМС), ассоциированными дендритными клетками (ТАДС), так и клетками лимфоидного происхождения — Т-, В-, NK-клетки. Важно отметить фенотипическую и функциональную гетерогенность каждой из этих групп клеток, опосредующих реализацию как эффекторных, так и регуляторных функций. Среди других критических факторов, влияющих на способность различных звеньев клеток осуществлять иммунные реакции, следует отметить их степень и характер инфильтрации в опухоли. Тем не менее, сегодня не вызывает сомнения, что основными иммунокомпетентными клетками являются лимфоциты, способные для решения конкретных задач рекрутировать любые лейкоциты крови. Именно лимфоциты обладают способностью распознавать и запоминать информацию, т. е. обладают иммунологической памятью.

Наиболее значительную роль в противоопухолевом иммунном ответе играют клетки адаптивного иммунитета: Т-лимфоциты.

Т-КЛЕТКИ

Важную роль, как в организации общего иммунного ответа, так и в непосредственном уничтожении поврежденных клеток, играют Т-клетки. Обычно эти функции опосредуются CD4 + и CD8 + Т-лимфоцитами, соответственно. Существует представление, что эффекторные

CD8 + Т-клетки (CD8 + Тэ) представляют собой гомогенную группу цитотоксических клеток, секретирующих большие количества IFN-γ и протеазы гранзима В, которые действуют синергически, убивая инфицированные или онкогенные клетки. Недавние открытия поставили под сомнение это положение, поскольку помимо регуляторных [12] и фолликулярных популяций CD8 + Т-клеток [13] было описано множество субпопуляций CD8 + Тэ — клеток, каждая из которых обладает различными эффекторными функциями и цитотоксическим потенциалом и играет различную роль во время противоопухолевых иммунных ответов. Эти подмножества, называемые подмножествами Тэ, также были обнаружены в микроокружении опухоли (ТМЕ), где они потенциально влияют на противоопухолевый ответ и результаты лечения пациентов [11].

Хотя CD8 + Т-клетки считаются основными эффекторами противоопухолевого иммунитета, CD4 + Т-клетки также играют важную роль в контроле опухоли, либо стимулируя, либо подавляя противоопухолевые ответы. В дополнение к хорошо известной хелперной функции необходимой для обеспечения эффективного иммунного ответа, CD4 + Т-клетки могут выполнять цитотоксические функции, которые приводят к уничтожению опухолевых

клеток, экспрессирующих человеческий лейкоцитарный антиген (HLA) класса II, или ингибируют рост опухоли за счет секреции интерферона- γ (IFN γ) и фактора некроза опухоли. С другой стороны регуляторные CD4 + Т-клетки (Treg) противодействуют опухолеспецифическим иммунным ответам путем подавления пролиферативной и противоопухолевой активности, среди других клеток, CD8 + Т-клеток и макрофагов [14;15].

В-КЛЕТКИ

В-клетки признаны основными эффекторными клетками гуморального иммунитета, которые подавляют прогрессирование опухоли, путем секреции иммуноглобулинов, стимулируя Т-клеточный ответ и непосредственно убивая раковые клетки. Учитывая эти свойства, их противоопухолевый иммунный ответ в микроокружении опухоли (TME) представляет большой интерес. Хотя иммунные реакции, связанные с Т-клетками, стали терапевтической мишенью с введением в терапию ингибиторов контрольных точек иммунитета, не все пациенты получают пользу от этого лечения. В-клеточные и связанные с В-клетками пути (ось CCL19, — 21/CCR7 и ось CXCL13/CXCR5) играют ключевую роль в активации иммунного ответа через гуморальный иммунитет и локальную иммунную активацию путем формирования третичной лимфоидной структуры (TLS). Однако В-клетки могут проявлять и некоторую протуморогенную активность в TME. Таким образом, лучшее понимание В-клеточных и связанных с В-клетками путей необходимо для разработки методов эффективного контроля рака [16].

НК-КЛЕТКИ

Не менее важную роль в контроле опухолевого роста играют клетки врожденного иммунитета, в первую очередь естественные киллеры. ЕК-клетки были открыты в 1970 годы как крупные гранулярные лимфоциты, способные уничтожать клетки опухоли без первичной сенсibilизации к мишеням. Естественные киллеры экспрессируют ингибиторные и активационные рецепторы через которые они взаимодействуют с опухолевыми клетками [17]. Выраженная антиген-независимая цитолитическая активность НК-клеток делает их привлекательными для использования в адоптивном клеточном переносе.

МИЕЛОИДНЫЕ КЛЕТКИ

В то же время опухоль обладает множественными механизмами, способными блокировать иммунную систему. Как было указано выше, определенные популяции и Т- и В-клеток могут проявлять не только эффекторную, но и супрессорную, т. е. проопухолевую активность. Мощными супрессорами являются миелоидные супрессорные клетки, определяемые в опухолевой ткани, которым посвящено значительное число исследований. Миелоид-

ные супрессорные клетки (MDSC) представляют собой гетерогенную популяцию незрелых миелоидных клеток с иммуносупрессивным действием, которая подвергается массовому размножению во время прогрессирования опухоли. Эти клетки не только напрямую поддерживают иммунное ускользание, но и способствуют инвазии опухоли посредством различных не иммунологических механизмов. Кроме того, доказано, что эта группа клеток снижает эффективность современных противоопухолевых методов лечения, таких как химиотерапия, лучевая терапия и иммунотерапия. Таким образом, MDSCs рассматриваются как потенциальные терапевтические мишени для лечения рака. Стратегии лечения, нацеленные на MDSC, показали многообещающие результаты, как в доклинических исследованиях, так и в клинических испытаниях при их применении отдельно или в сочетании с другими противораковыми методами лечения [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Так может ли организм излечить себя от рака? На наш взгляд, может. Об этом свидетельствуют многочисленные факты, описанные в научной медицинской литературе. Однако механизмы данного феномена окончательно не ясны. Очевидным является тот факт, что иммунная система причастна, как к возникновению рака, так и его уничтожению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004 Aug;21(2):137–48. doi: 10.1016/j.immuni.2004.07.017.
2. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:329–60. doi: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803.
3. Corthay A. Does the immune system naturally protect against cancer? *Front Immunol*. 2014 May 12;5:197. doi: 10.3389/fimmu.2014.00197. eCollection 2014.
4. Everson, T. C. & Cole, W. H. (1966) *Spontaneous Regression of Cancer: Philadelphia, PA: Saunders W. B.*
5. Papac RJ. Spontaneous regression of cancer. *Cancer Treat Rev*. 1996 Nov;22(6):395–423. doi: 10.1016/s0305-7372(96)90023-7.
6. Hoption Cann SA, van Netten JP, van Netten C, Glover DW. Spontaneous regression: a hidden treasure buried in time. *Med Hypotheses*. 2002 Feb;58(2):115–9. doi: 10.1054/mehy.2001.1469.
7. Shuttleworth PW, Ullah S, Scott M, Sabri S, Solkar M. Complete Spontaneous Regression of Colorectal Cancer: A Report of Two Cases. *Cureus*. 2023 May 17;15(5):e39128. doi: 10.7759/cureus.39128. eCollection 2023 May.
8. Carlson RD, Flickinger JC Jr, Snook AE. Talkin' Toxins: From Coley's to Modern Cancer Immunotherapy. *Toxins (Basel)*. 2020 Apr 9;12(4):241. doi: 10.3390/toxins1204024

9. Minacapelli CD, Leuszkiewicz P, Patel A, Catalano C, Abdel-sayed G, Lalos A et al. The Spontaneous Regression of Primary Gastrointestinal Malignancies: An Observational Review. *Cureus*. 2022 Dec 26;14(12):e32970. doi: 10.7759/cureus.32970. eCollection 2022 Dec.
10. Кадагидзе З.Г., Черткова Иммунная А. И. система и рак. *Практическая онкология*. 2016; 17(2):62–73.
11. St Paul M, Ohashi PS. The Roles of CD8+ T Cell Subsets in Antitumor Immunity. *Trends Cell Biol*. 2020 Sep;30(9):695–704. doi: 10.1016/j.tcb.2020.06.003. Epub 2020 Jul 2.
12. Yu Y, Ma X, Gong R, Zhu J, Wei L, Yao J. Recent advances in CD8+ regulatory T cell research. *Oncol Lett*. 2018 Jun;15(6):8187–8194. doi: 10.3892/ol.2018.8378. Epub 2018 Mar 29.
13. Yu D, Ye L. A Portrait of CXCR5+ Follicular Cytotoxic CD8+ T cells. *Trends Immunol*. 2018 Dec;39(12):965–979. doi: 10.1016/j.it.2018.10.002. Epub 2018 Oct 28.
14. Tokunaga R, Naseem M, Lo JH, Battaglin F, Soni S, Puccini A, B cell and B cell-related pathways for novel cancer treatments. *Cancer Treat Rev*. 2019 Feb;73:10–19. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.12.001. Epub 2018 Dec 3.
15. Zander R, Schauder D, Xin G, Nguyen C, Wu X, Zajac A, Cui W. CD4+ T Cell Help Is Required for the Formation of a Cytolytic CD8+ T Cell Subset that Protects against Chronic Infection and Cancer. *Immunity*. 2019 Dec 17;51(6):1028–1042.e4. doi: 10.1016/j.immuni.2019.10.009. Epub 2019 Dec 3.
16. Tanaka A, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Cell Res*. 2017 Jan;27(1):109–118. doi: 10.1038/cr.2016.151. Epub 2016 Dec 20.
17. Chiossone L, Dumas PY, Vienne M, Vivier E. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer. *Nat Rev Immunol*. 2018 Nov;18(11):671–688. doi: 10.1038/s41577-018-0061-z.
18. Li K, Shi H, Zhang B, Ou X, Ma Q, Chen Y. Myeloid-derived suppressor cells as immunosuppressive regulators and therapeutic targets in cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Oct 7;6(1):362. doi: 10.1038/s41392-021-00670-9.