

САРАНЦЕВА К. А., ЛАКТИОНОВА Л. В., РЕУТОВА Е. В., ЧЕРНЕНКО П. А., БРЕДЕР В. В.
SARANTSEVA K. A., LAKTIONOVA L. V., REUTOVA E. V., CHERNENKO P. A., BREDER V. V.

Иммунология: формирование иммунного ответа как ведущего фактора противоопухолевой защиты

Immunology: immune response as leading protection factor against cancer

Цитирование: SARANTSEVA K.A., LAKTIONOVA L.V., REUTOVA E.V., CHERNENKO P.A., BREDER V.V.
Immunology: immune response as leading protection factor against cancer. Malignant Tumours 2016; 2: 5–14.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–2–5–14

Резюме

Перспектива эффективной иммунотерапии для лечения пациентов с диагнозом рак теперь становится клинической реальностью. Понимание основ взаимодействия опухоли и иммунной системы, путей иммунорегуляции, механизмов ускользания от иммунного надзора позволяет выявить и реализовать новые терапевтические подходы для обеспечения современных стратегий лечения рака. В обзоре представлен современный взгляд на формирование противоопухолевого иммунитета. Обсуждается роль основных участников – компонентов врожденного и адаптивного иммунитета, механизмы реализации иммунного ответа и их особенности.

Abstract

The prospect of effective immunotherapies for the treatment of patients with cancer is now becoming a clinical reality. A basic understanding of interaction between the tumor and the immune system, immune regulation pathways, mechanisms of escape from immune control allows to identify and implement new therapeutic approaches for cancer treatment. This review provides a modern view on the formation of anti-tumor immunity. The role of the key players are discussed – the components of innate and adaptive immunity, the mechanisms of the immune response and their features.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

иммунология, онкология, противоопухолевый иммунитет

KEY WORDS

immunology, oncology, antitumor immunity

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Саранцева Ксения Андреевна – аспирант, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Лактионова Людмила Валентиновна – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора – главный врач Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, e-mail: laktionova@list.ru

Реутова Елена Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное

CONTACT INFORMATION

Sarantseva Ksenia Andreevna – post-graduate student, FGBU (Federal State Budgetary Institution) N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: sarantsevaka@gmail.com

Laktionova Ludmila Valentinovna – MD, PhD, DSc, professor, chief doctor of Federal Research Clinical Center of the Specialized Types of Health Care and Medical Technologies FMBA of Russia, e-mail: laktionova@list.ru

Reutova Elena Valer'evna – MD, PhD, senior staff scientist, FGBU N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the

учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: evreutova@rambler.ru

Черненко Полина Андреевна – к.м.н., научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: lace@mail.ru

Бредер Валерий Владимирович – к.м.н., ведущий научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: vbreder@yandex.ru

Ministry of Health of the Russian Federation,
e-mail: evreutova@rambler.ru

Chernenko Polina Andreevna – MD, PhD, research fellow, FGBU N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: lace@mail.ru

Breder Valery Vladimirovich – MD, PhD leading research scientist, FGBU N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: vbreder@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ

Жизнедеятельность любого организма в окружении конкурирующих за среду обитания живых существ – от первых многоклеточных до млекопитающих и человека, невозможна без совершенной системы защиты от агрессии конкурентов. Эту задачу на протяжении всей истории развития живого на Земле решает иммунная система, которой, в широком смысле этого понятия, располагает каждый из ныне существующих про- и эукариотов. В процессе эволюции первые живые существа решали проблемы сосуществования с помощью врожденной иммунной системы, способной на быстрый ответ. Около 500 млн лет назад у бесчелюстных рыб впервые появляется особый элемент специализированной системы иммунной защиты – лимфоциты, которые в последующей истории развития позвоночных разделились на две взаимосвязанные популяции Т- и В-лимфоцитов [1]. В дальнейшем представители первых позвоночных в дополнение к врожденной иммунной системе приобрели новую совершенную защиту – адаптивную иммунную систему, что и позволило им положить начало новому классу всего живого и прекрасно сохраниться до наших дней [2].

Разумеется, функционирование иммунной системы в организме сопряжено с неспецифическими механизмами резистентности к инфекциям (врожденный иммунитет), а также с работой нервной, сердечно-сосудистой, эндокринной и других систем. Иммуитет – это функция иммунной системы, цель которой распознавание поврежденных тканей, чужеродных агентов и наведение на них механизмов окончательной деструкции и элиминации из организма [3].

Иммунный ответ можно охарактеризовать формулой: до-иммунное воспаление → антиген-презентация дендрит-

ными клетками и макрофагами → распознавание антигена лимфоцитами (активация, пролиферация, дифференцировка, эффекторное функционирование) → деструкция тканей (иммунное воспаление) → выведение продуктов распада → супрессия завершеного иммунного ответа, апоптоз эффекторных лимфоцитов [3].

Это актуально не только для ликвидации микроорганизмов, но и для контроля и уничтожения злокачественных клеток. В этой статье рассматриваются основы общих иммунных реакций, механизмы регуляции иммунитета, взаимодействия иммунной системы и злокачественной прогрессии, известные способы ускользания опухоли от иммунного контроля. Иммунный ответ реализуется за счет двух взаимосвязанных систем: врожденного и адаптивного иммунитета, которые включают десятки типов клеток, находящихся в различных средах и тканях организма. Первым условием успешной работы иммунной системы является эффективное распознавание «чужих» и «своих». Врожденный и адаптивный иммунитет отвечают за распознавание и уничтожение чужеродных агентов, но механизмы различны.

Важную роль в формировании адаптивного иммунитета играет главный комплекс гистосовместимости (ГКГ или MHC – major histocompatibility complex) – группа генов в коротком плече 6 хромосомы (рисунок 1). Они кодируют молекулы MHC, располагающиеся на клеточных мембранах, которые играют важнейшую роль в идентификации «своих» и распознавании чужеродного. Главный комплекс гистосовместимости человека получил название HLA (human leucocyte antigen). Молекулы HLA играют важнейшую роль в регуляции иммунного ответа и сами являются сильными антигенами. Молекулы MHC образуются всеми клетками позвоночных. Полиморфизм этих белков настолько велик, что представляется маловероятным, чтобы

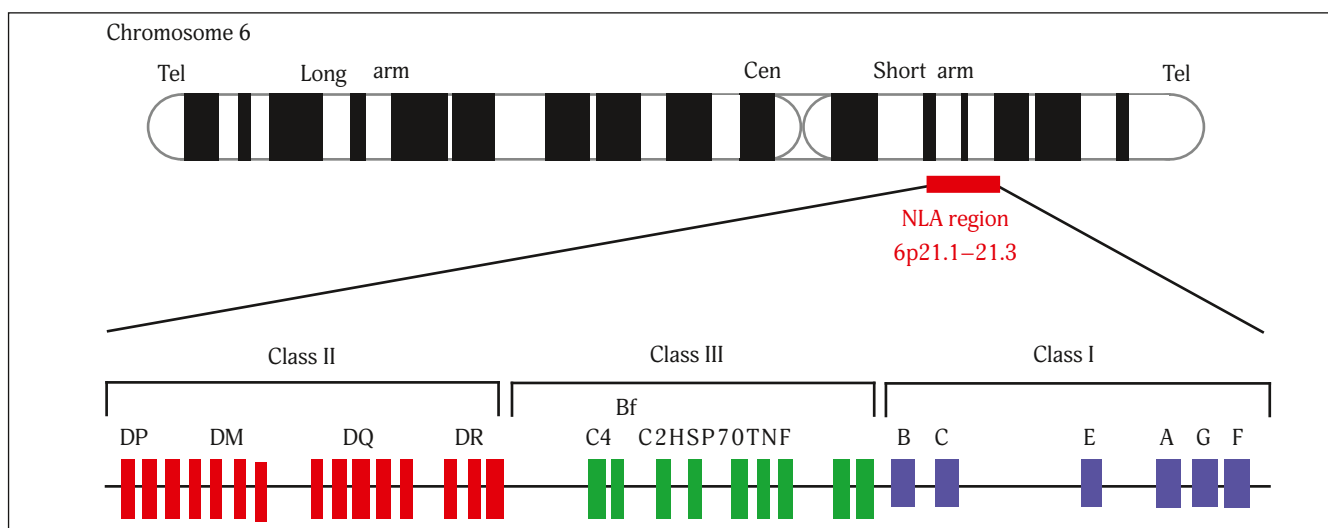


Рис. 1. Главный комплекс гистосовместимости

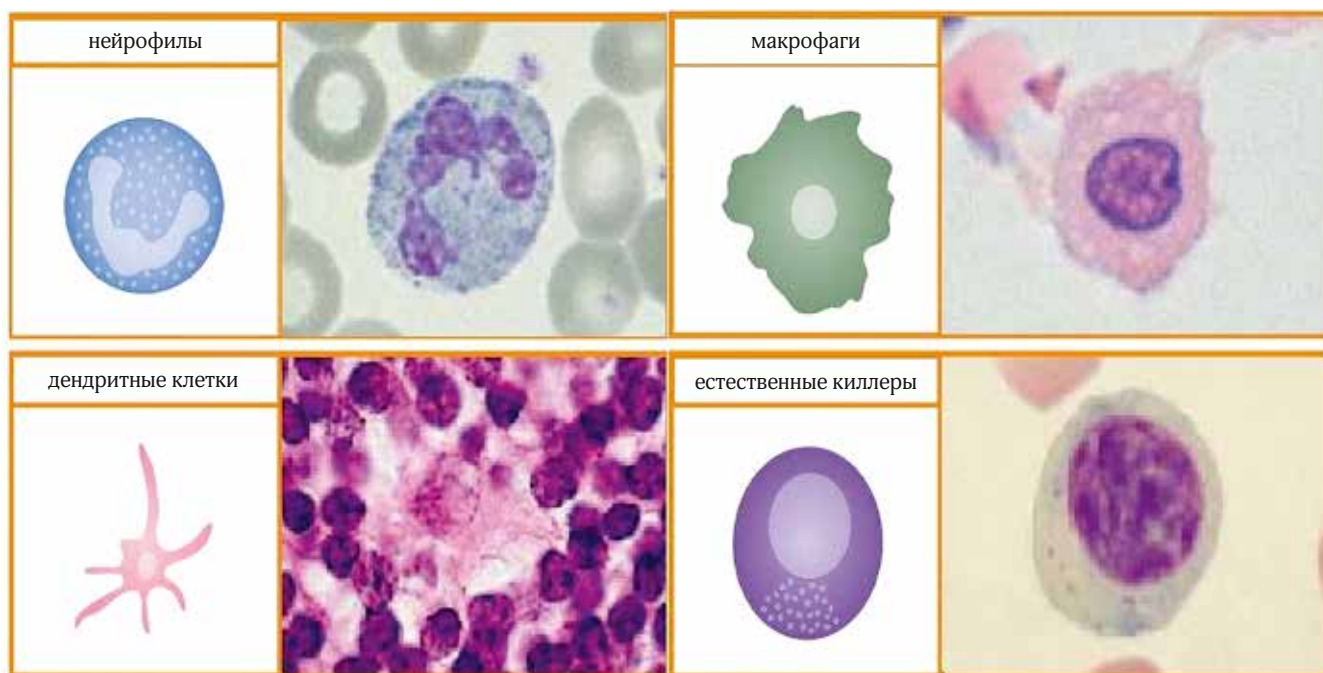


Рис. 2. Врожденный иммунитет – типы клеток

два индивидуума несли одинаковый набор белков МНС, если они не являются однойцевыми близнецами [4, 5]. Белки МНС подразделяются на два больших класса. Белки МНС класса I найдены на поверхности почти всех ядерных клеток организма. Именно эти белки ответственны за отторжение тканей при аллогенной трансплантации. Они состоят только из α -цепи, связанной с β_2 -микроглобулином небольшим инвариантным белком. Молекулы белков МНС класса II построены из двух гомологичных пептидных цепей (α и β). Они находятся на поверхности клеток иммунной системы и отличают последние от остальных клеток организма.

ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ – ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ОБОРОНЫ

Врожденный иммунный ответ развивается быстро при участии различных эффекторных клеток (рисунок 2): естественных киллеров (natural killers, NK или ЕК-клетки), полиморфно-ядерных нейтрофилов и антиген-презентирующих клеток (АПК) – макрофагов и дендритных клеток (ДК), и не нуждается для стимуляции в специфических антигенах. При этом вырабатываются интерферон-гамма

(ИФН- γ), перфорин и воспалительные цитокины, вызывающие гибель опухолевой клетки [6].

Естественные киллеры, натуральные киллеры (англ. Natural killer cells – NK cells) – большие гранулярные лимфоциты, обладающие цитотоксичностью против опухолевых клеток и клеток, зараженных вирусами. В настоящее время NK-клетки рассматривают как отдельный класс лимфоцитов. NK-клетки формируются в результате дифференцировки лимфобластов (общих предшественников всех лимфоцитов), они не имеют Т-клеточных рецепторов. NK-клетки выполняют цитотоксическую и цитокин-продуцирующие функции и являются одним из важнейших компонентов клеточного врожденного иммунитета. Основная функция NK – уничтожение дефектных клеток организма или клеток без молекул главного комплекса гистосовместимости I типа (МНС класса I) на поверхности, которые недоступны для действия цитотоксических лимфоцитов [7, 8]. Уменьшение, модификация или потеря комплексов МНС класса I на поверхности клетки может быть следствием опухолевой трансформации или вызваны вирусом. На поверхности NK-клеток выявлены активирующие и блокирующие рецепторы, обеспечивающие баланс их активности и возможности последующей дифференцировки [9]. NK-клетки также задействованы в реализации адаптивного иммунного ответа через реализацию антителозависимой клеточной токсичности и в формировании антиген-специфической иммунологической памяти [10].

Фагоцитоз (поглощение инфицированных и трансформированных клеток нейтрофилами и макрофагами с дальнейшим ферментативным разрушением структуры) – основа врожденной иммунной реакции, реализуется как при инфекции, так и при опухолевом росте. Основной пул эффекторных клеток – это короткоживущие (примерно от 5 до 90 часов) полиморфно-ядерные нейтрофилы, которые поглощают чужеродные агенты или дефектные клетки и уничтожают их с помощью «дыхательного взрыва». Поврежденный кислородзависимыми и независимыми механизмами объект фагоцитоза подвергается деструкции с участием лизосомальных ферментов [11].

Макрофаги являются вторым видом фагоцитов, которые приходят в очаг повреждения, хотя некоторые макрофаги находятся в тканях. Это большие, гранулодерживающие клетки с высоким деструктивным потенциалом. Важно отметить, что кроме уничтожения болезнетворных микроорганизмов, макрофаги способны расщеплять чужеродные агенты до пептидов и представлять (или презентовать) их совместно с молекулами главного комплекса гистосовместимости II класса (МНС II). Молекулы МНС играют важную роль во взаимодействии врожденного и адаптивного иммунитета при презентации (передаче информации) антигена. Т-клетки распознают пептиды,

представленные на молекулах МНС, и получают сигнал к активации. Таким образом, макрофаги несут ответственность за уничтожение чужеродных патогенов и активацию Т-клеточно-опосредованного иммунного ответа [12].

В то время как макрофаги достаточно эффективны и в разрушении чужеродных клеток, и как антиген-презентирующие клетки (АПК), **дендритные клетки** (ДК), также обладающие фагоцитарной активностью, наиболее эффективны в антиген-презентации, именно они отвечают за формирование адаптивного иммунного ответа. Тканевые дендритные клетки стимулируются «сигналом опасности», который они получают при связывании специфических собственных Toll-подобных рецепторов (TLR) с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMPs – pathogen-associated molecular patterns), присутствующими на различных чужеродных агентах и микроорганизмах, но отсутствующими у «хозяина». Антиген-презентирующие клетки экспрессируют несколько типов TLRs (у человека 11 типов) и обладают целым набором других видов рецепторов, которые связывают различные PAMPs [13, 14].

После TLR-стимуляции дендритные клетки получают сигнал к дифференцировке. Они утрачивают фагоцитарную функцию и мигрируют в лимфатические узлы. Антиген-презентирующие клетки представляют Т-клеткам МНС-связанные патогенные пептиды. Если чужеродный агент впервые распознается иммунной системой, то дендритные клетки передают информацию Т-клеткам путем взаимодействия с Т-клеточными рецепторами (TCR), которые нацелены на распознавание этих пептидов. Если чужеродные антигены ранее вторгались в организм, то реагируют Т-клетки памяти, которые имеют специфичный рецептор для распознавания данного пептида. В обоих случаях активируются Т-лимфоциты, и запускается адаптивный иммунитет [14, 15].

НАЙТИ И УНИЧТОЖИТЬ – ЗАДАЧИ АДАПТИВНОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Адаптивный или специфический иммунный ответ – это клеточно-опосредованная и гуморальная (или антител-специфическая) реакция, обеспечиваемая Т- и В-лимфоцитами (рисунок 3). В-лимфоциты отвечают за выработку специфических антител, в ходе клеточно-опосредованного иммунного ответа проходит активация макрофагов, естественных киллеров, антиген-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов и выработка разнообразных цитокинов. Ключевая функция адаптивной иммунной системы – формирование иммунологической памяти, в которой каждый распознанный патоген «запоминается» в виде специфического антигена [4].

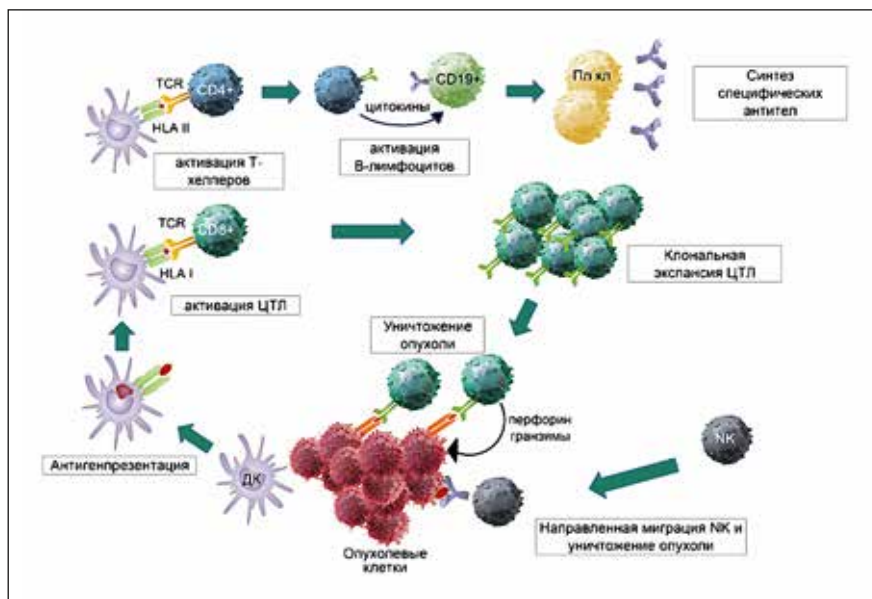


Рис. 3. Схема иммунного ответа

Тканевые дендритные клетки (ДК) взаимодействуют с опухолевой клеткой. Попаавший при фагоцитозе внутрь клетки антиген подвергается переработке. Образовавшиеся пептидные фрагменты внутри АПК формируют комплексы с подходящими для этого антигенами HLA I или II класса. Образовавшиеся комплексы транспортируются на мембрану АПК, где и презентуются для распознавания Т-клеточными рецепторами. ДК мигрируют через лимфатические сосуды в регионарный лимфатический узел, где контактируют с наивными цитотоксическими лимфоцитами CD8+ и Т-хелперами CD4+. В результате успешной антигенпрезентации происходит распознавание

антигена Т-лимфоцитом посредством взаимодействия через TCR, что способствует дифференциации Т-клеток и расширению данного клона (клональной экспансии Т-клеток). Вследствие этого появляется достаточное количество эффекторных клеток, способных реализовать иммуно-опосредованную элиминацию опухолевых антигенов.

Активированные Т-клетки (хелперы и ЦТЛ) мигрируют в очаг. CD4+ Т-хелперы вырабатывают IFN-γ и другие цитокины, стимулирующие В-лимфоциты, цитотоксические Т-клетки и обеспечивающие эффективную работу макрофагов. CD8+ Т-клетки осуществляют взаимодействие с клетками опухоли при наличии экспрессии молекул HLA I класса (распознавание опухолевого антигена гена в комплексе с HLA I класса с помощью TCR) и выделяют гранзимы и перфорины и другие цитотоксические сигналы, вызывая лизис опухолевой клетки.

Провзаимодействовавшие с антигеном и с Т-хелперами В-лимфоциты пролиферируют и дифференцируются в антителопродуценты – плазматические клетки. Плазматические клетки синтезируют антитела конкретной специфичности.

NK-клетки принимают активное участие в формировании иммунного ответа, разрушая покрытые антителами опухолевые клетки или опухолевые клетки, потерявшие молекулы HLA I класса. Взаимодействуя через Fc-рецептор со специфическими иммуноглобулинами, NK-клетки обеспечивают антителозависимую клеточную цитотоксичность.

Основная анатомическая составляющая адаптивной иммунной системы – это лимфоидная ткань, а главными действующими факторами являются популяции В- и Т-лимфоцитов. Появляются они из стволовых клеток, затем, по мере необходимости, преобразуются в центральных органах иммунной системы в соответствующие ситуации разновидности клеток, далее они попадают в кровь и, перемещаясь с ней по организму, работают как защитные клетки иммунной системы.

Частью адаптивного иммунитета является гуморальный иммунный ответ, реализуемый В-лимфоцитами. Развитие В-клеток начинается в костном мозге, затем они мигрируют из костного мозга во вторичные лимфоидные органы (селезёнку и лимфатические узлы), где происходит их дальнейшее созревание, презентация антигена, пролиферация и дифференцировка в плазматические клетки и В-клетки памяти. Система адаптивного иммунитета способна распознавать миллионы отдельных антигенных детерминант. Эта

способность основана на огромном разнообразии (как минимум 10^9) антиген-специфичных рецепторов лимфоцитов – TCR и иммуноглобулинов, которые реализуются благодаря V(D)J-рекомбинации [16] – механизму соматической рекомбинации ДНК, происходящему на ранних этапах дифференцировки лимфоцитов и приводящему к формированию антиген-распознающих участков иммуноглобулинов и Т-клеточного рецептора. Это позволяет В-клеткам вырабатывать высокоспецифичные иммуноглобулины (антитела).

Антитела – это особый класс гликопротеинов, присутствующий в виде мембрансвязанных рецепторов на поверхности В-лимфоцитов, в виде растворимых молекул в сыворотке крови и тканевой жидкости. Они обладают способностью очень избирательно связываться с конкретными видами молекул и являются важнейшим фактором специфического гуморального иммунитета. Антитела имеют широкий спектр эффекторных функций: связыва-

ние с чужеродными патогенами для реализации фагоцитоза («опсонизация»), лизис мишеней через систему комплемента, нейтрализация инфекционных частиц и связывание антител с антигеном для придания специфичности уничтожению патогенов с помощью NK-клеток.

Неактивированные (наивные) В-клетки находятся в покое до получения сигнала. Когда В-клетки вновь сталкиваются с ранее встреченным антигеном, они дифференцируются, созревают и начинают продуцировать иммуноглобулины более высокого сродства к причинному патогену. В-клетки могут образовывать долгоживущие плазматические клетки или В-клетки памяти, которые сохраняются в течение жизни в костном мозге и обеспечивают поддержание высокой концентрации специфических антител для защиты от конкретных патогенов. Важно отметить, что В-клетки могут инициировать иммунный ответ без помощи Т-клеток, однако, для продукции специфических антител В-клетке требуется стимуляция от Т-хелперов [17].

Т-лимфоциты являются центральным звеном адаптивного иммунитета. Цитотоксические Т-лимфоциты, экспрессирующие CD8, и Т-хелперы, экспрессирующие CD4, развиваются из предшественников костного мозга (тимоцитов) в тимусе. При дифференцировке Т-лимфоцитов в структурах тимуса происходит стохастическая перестановка их зародышевой линии ДНК в локусах TCR (TCR α и TCR β), сродни перегруппировки ДНК в В-клетках. Это приводит к генерации огромного пула клонов тимоцитов, каждый из которых экспрессирует TCR, способный распознавать конкретный эпитоп (часть макромолекулы антигена).

В процессе дифференцировки и отбора в тимусе появляются Т-лимфоциты, которые распознают собственные пептиды как чужеродные, что приводит к аутоиммунной реакции. В случае появления Т-клеток, которые после получения стимула реагируют слишком сильно (аутореактивные), данный клон элиминируется с помощью апоптоза. Т-клетки, распознающие МНС и не реагирующие на собственные пептиды, получают сигнал дифференциации, что способствует их пролиферации и миграции из тимуса во вторичные лимфоидные органы.

Важнейшая функция антигенов HLA I и II класса – обеспечение взаимодействия между Т-лимфоцитами и антиген-презентирующей клеткой в процессе формирования иммунного ответа. Т-лимфоциты распознают чужеродный антиген лишь после его переработки макрофагами, соединения с антигенами HLA и появления этого комплекса на поверхности АПК. Способность Т-лимфоцитов распознавать чужеродные антигены только в комплексе с антигенами HLA называют ограничением по HLA [3].

Цитотоксические Т-клетки (ЦТЛ или cytotoxic T-cells – CTL) распознают инфицированные или трансформированные клетки через пептиды, ассоциированные с молекулами HLA I класса. Стимулированные CD8+ Т-лимфоциты

лизируют клетки-мишени посредством секреции цитотоксических гранул (гранзим и перфорин), также секретируют гамма-интерферон (IFN- γ), который активирует близлежащие макрофаги. CD8+ Т-клетки являются главными игроками в формировании противоопухолевого ответа. Опухолевые клетки приобретают мутации и начинают экспрессировать мутантные пептиды, которые являются чужеродными для организма («neoantigens») и могут быть распознанными компонентами врожденной и адаптивной иммунной системы. Этот так называемый иммунный контроль, который позволяет иммунной системе длительное время «держат в узде» облигатные и факультативные предраковые состояния и опухоли. Однако приобретение дополнительных мутаций измененными клетками может способствовать ускользанию опухоли от иммунного контроля и опухолевой прогрессии [18].

Т-хелперы (Th-клетки), экспрессирующие CD4, участвуют в регуляции иммунного ответа. Антиген-презентирующие клетки, представляющие на поверхности чужеродные пептиды, ассоциированные с молекулами МНС II класса, существуют в небольших количествах. Если Т-хелперы реагируют на комплекс «пептид + молекула МНС II класса с высокой степенью сродства», они активируются и быстро размножаются. В этот период Th-клетки получают дополнительные сигналы от АПК через цитокины. Экспрессия цитокинов, контролируемая TLR-стимуляцией и другими факторами окружающей среды, определяет дифференциацию Th-клетки в эффекторные линии: Th1, Th2, Th17 и т.д. Эти клоны Th-хелперов запрограммированы секретировать определенные панели цитокинов при дальнейшей стимуляции. Например, Th1-клетки секретируют интерферон-гамма и фактор некроза опухоли (ФНО или tumor-necrosis factor – TNF), активирующие макрофаги и осуществляющие противовирусный и/или противоопухолевый ответ. Th2-клетки секретируют интерлейкин (ИЛ)-4 и ИЛ-13, которые активируют В-клетки и клетки врожденного иммунитета. Цитокиновая регуляция иммунного ответа направлена на устранение патогенов. Кроме того, зрелые CD4+ и CD8+ Т-клетки остаются в лимфатических сосудах, лимфоузлах и костном мозге как Т-клетки памяти, способные реагировать на конкретный патоген при повторном контакте.

МЕХАНИЗМЫ УСКОЛЬЗАНИЯ ОПУХОЛИ ОТ ИММУННОГО ОТВЕТА

Иммунная система является невероятно мощной, специфичной структурой, нацеленной на элиминацию любых чужеродных агентов. Как же она «пропускает» появление и рост опухолевых клеток? Опухоль продуцирует множество вариантов антигенов (мутированных и немутирован-

ных) и потому может вызвать адекватную реакцию иммунной системы [19]. Однако потеря антигенности позволяет опухоли ускользать от иммунного надзора, в частности, при структурном или функциональном нарушении антиген-презентирующего механизма вследствие дефекта и/или утраты молекул HLA [20]. Нарушение экспрессии молекул HLA I класса выявляется в 20–60% опухолей, в том числе при меланоме, раке легкого, молочной железы, простаты и мочевого пузыря [21].

Однако, даже если опухоль «видна» иммунной системе, т.е. вполне «антигенна», она может ускользать от контроля, используя механизмы подавления иммуногенности. Например, IFN- γ , вырабатываемый опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами, может увеличивать выработку и презентацию иммуносупрессивных молекул PD-L1 на опухолевых клетках [22]. Существует целый ряд стимуляторов и блокаторов иммунного ответа, выявляемых как на опухолевых клетках, так и в ее микроокружении (строме, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты). Подобно упомянутому молекулярному взаимодействию PD-1/PD-L1 такие молекулы, как LAG-3, TIM-3, VISTA, CD244, CD160 и BTLA, в состоянии определять клеточную судьбу цитотоксических Т-лимфоцитов, подавляя или активизируя локальную иммунную реакцию [23].

Для активации адаптивного иммунного ответа против любого антигена, он должен быть распознан лимфоцитами как чужеродный. Противоположностью способности распознавать и элиминировать «чужое» является специфическая неотвечаемость к «собственным» антигенам, называемая иммунологической толерантностью. Существует два основных пути формирования естественной толерантности. Первый (центральный) обеспечивается программой развития лимфоцитов в центральных органах иммунной системы – тимусе и костном мозге, в ходе реализации которой аутореактивные клоны лимфоцитов элиминируются. Второй путь (периферическая толерантность) осуществляется с помощью механизмов, которые работают на периферии и предотвращают или ограничивают аутореактивную активацию лимфоцитов.

Механизмы периферической толерантности можно подразделить на две категории: механизмы, обусловленные отсутствием ко-стимулирующих сигналов, приводящие к анергии (неотвечаемости на антигенные стимулы) аутореактивных В- и Т-лимфоцитов, и супрессорный механизм подавления аутоиммунного ответа, осуществляемый регуляторными Т-лимфоцитами [24].

Несмотря на высокую специфичность TCR для антигена, взаимодействие только антигена и TCR не является достаточным, чтобы вызвать пролиферацию или дальнейшую дифференцировку наивных Т-клеток. Т-клеткам требуется второй сигнал, так называемая «ко-стимуляция», который сообщает Т-клеткам, что данный пептид получен из

«опасного» источника. Ко-стимуляция происходит при взаимодействии CD28-рецепторов Т-лимфоцитов с молекулой B7 на поверхности антиген-презентирующей клетки. АПК через стимуляцию TLR получает сигнал «опасности» и передает его Т-клеткам с помощью ко-стимуляции. Цитотоксическая активность Т-клеток, получающих только TCR стимуляцию в отсутствие ко-стимуляции, подавляется. Это один из основных механизмов периферической толерантности, аналогичный механизм регуляции имеют В-клетки. Кроме того, Т-клетки имеют ко-ингибирующие молекулы CTLA4 и PD-1 (checkpoint), которые действуют как негативные регуляторы активации. Эти механизмы важны для защиты хозяина от аутоиммунных заболеваний, однако, они также эффективно используются опухолью для ускользания от иммунного контроля. Например, опухоль может избежать иммунного ответа за счет увеличения экспрессии лиганда PD-L1 для ко-ингибирующей молекулы PD-1 Т-лимфоцита. Применение препаратов, блокирующих взаимодействия PD-1 и PD-L1, имеет значительный успех в иммунотерапии некоторых форм рака [25–27].

В дополнение к мембранным факторам, снижающим активность Т-лимфоцитов, есть иммуносупрессорные клеточные популяции, которые поддерживают периферическую толерантность. Наиболее широко изученными являются регуляторные Т-клетки (Трег или Treg). Трег-клетки – это субпопуляция CD4+ Т-лимфоцитов, наделенных мощным подавляющим действием посредством секреции иммуносупрессорных цитокинов ИЛ-10 (ингибитора активности макрофагов и Th1) и TGF β – ингибитора пролиферации лимфоцитов [28]. Трег-клетки экспрессируют транскрипционный фактор FOXP3, который функционирует как регулятор развития и функционирования [29]. Мутация гена FOXP3, приводящая к глубокому дефициту регуляторных Т-клеток (CD3+CD4+CD25+Foxp3+), обуславливает редкое заболевание – наследственный синдром, названный IPEX (Immunodysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy X-linked – сцепленная с X-хромосомой иммунная дисрегуляция, полиэндринопатия, энтеропатия).

Мишенями действия Трег-клеток являются как Т-эффекторные клетки, так и дендритные клетки, ответственные за презентацию антигена и активацию Т-клеток. При дистантном механизме цитокины, выделяемые Трег-клетками, например трансформирующий ростовой фактор бета (TGF β), связываются со своими рецепторами на поверхности Т-эффекторных клеток и ингибируют их активацию, тем самым подавляют иммунный ответ. Важным механизмом также служит захват ИЛ-2 при помощи CD25 рецептора и секвестрация рецептора у эффекторных Т-клеток, что препятствует активации после связывания комплекса молекулы HLA с антигеном. Трег-клетки, взаимодействуя

с рецептором CD86 (B7–2) на дендритных клетках при помощи белка CTLA-4, способны ингибировать активацию Т-клеток дендритными клетками. При прямом механизме супрессии Трег-клетки взаимодействуют с эффекторными Т-клетками, вызывая апоптоз, что эффективно подавляет пул активированных цитотоксических Т-лимфоцитов и способствует росту опухоли. Истощение Трег-клеток или ингибирование их функции могут привести к регрессии опухоли под действием гипериммунного ответа [30, 31].

Кроме Трег-клеток в микроокружении опухоли присутствуют другие клетки, проявляющие иммуносупрессивные свойства; важнейшими из них являются опухоль-ассоциированные макрофаги (TAM – tumor-associated macrophages), регулирующие активность В-клеток, и клетки-супрессоры миелоидного ряда (myeloid-derived suppressor cells – MDSCs). Парадоксально, но хроническое воспаление само по себе стимулирует рост опухоли, в дополнение к механизмам, подавляющим противоопухолевый иммунитет [32]. Хронически активированные лейкоциты вырабатывают молекулы с непосредственным

опухоль-стимулирующим воздействием, такие как эпидермальный фактор роста, TGF β и TNF. Состояние хронического воспаления предоставляет опухоли дополнительные преимущества, увеличивая вероятность появления и накопления онкогенных мутаций.

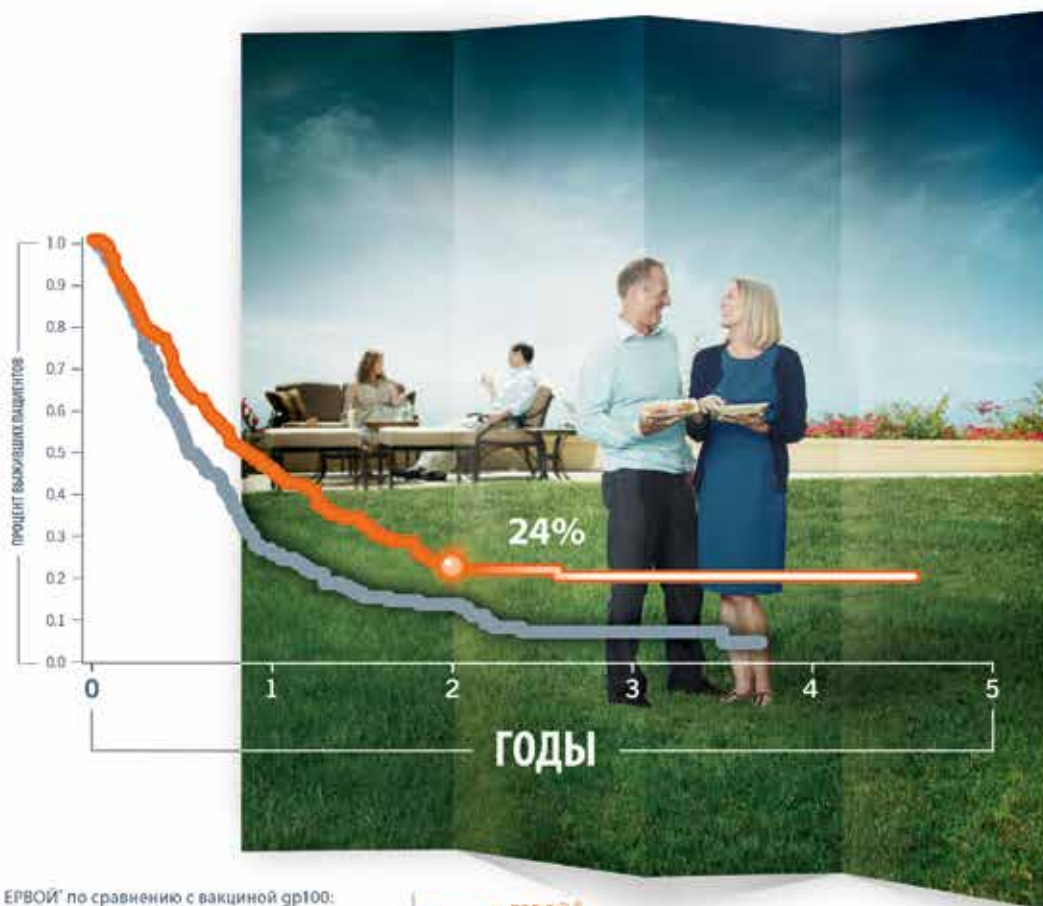
ВЫВОДЫ

Иммунитет является мощной многоуровневой системой, которая играет важную роль в патогенезе любого заболевания человека. Понимание сложных механизмов взаимодействий между главными игроками имеет решающее значение для оценки вклада иммунной системы в развитии различных патологий. Кроме того, изучение иммунорегуляторных путей, участвующих в реализации иммунного ответа, позволяет не только лучше понять функции иммунной системы, но выявить и реализовать новые терапевтические возможности для обеспечения современных стратегий лечения рака.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

- Beck G. and Habicht G. S. Immunity and the Invertebrates. Scientific American. 1996; p. 6–66.
- Litman G. W. Sharks and the Origins of Vertebrate Immunity. Scientific American. 1996; p. 67–71.
- Хаитов Р. М., Игнатъева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология. Норма и патология. Москва, Медицина, 2010, 750 с.
Haitov R. M., Ignateva G. A., Sidorovich I. G. Immunologiya. Norma i patologiya. Moskva, Meditsina, 2010, 750 s.
- Janeway C. A. Jr, Travers P., Walport M. et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. New York: Garland Science; 2001.
- Duquesnoy R. J., Trucco M. Genetic basis of cell surface polymorphisms encoded by the major histocompatibility complex in humans. Crit Rev Immunol. 1988; 8(2):103.
- Medzhitov R., Janeway C. A. Jr. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. Curr. Opin. Immunol. 1997; 9: 4–9.
- Plackett T. P., Boehmer E. D., Faunce D. E., Kovacs E. J. Aging and innate immune cells. J Leukoc Biol. 2004; 76: 291–299.
- Vivier E. et al. Innate or Adaptive Immunity? The Example of Natural Killer Cells. Science. 2011; 331 (6013): 44–49.
- Terunuma H. et al. Potential role of NK cells in the induction of immune responses: implications for NK cell-based immunotherapy for cancers and viral infections. International Reviews of Immunology. 2008; 27 (3): 93–110.
- Arina A. et al. Cellular liaisons of natural killer lymphocytes in immunology and immunotherapy of cancer. Expert Opinion on Biological Therapy. 2007; 5 (5): 599–615.
- Dahlgren C. and Karlsson A. Respiratory burst in human neutrophils. Journal of Immunological Methods. 1999; 232 (1–2): 3–14.
- Plowden J., Renshaw-Hoelscher M., Engleman C., Katz J., Sambhara S. Innate immunity in aging: impact on macrophage function. Aging Cell. 2004; 3:161–167.
- Blander J. M., Medzhitov R. Toll-dependent selection of microbial antigens for presentation by dendritic cells. Nature. 2006; 440: 808.
- Banchereau J., Steinman R. M. Dendritic cells and the control of immunity. Nature. 1998; 392: 245.
- Smith C. M. et al. Cognate CD4(+) T cell licensing of dendritic cells in CD8(+) T cell immunity. Nat. Immunol. 2004;5: 1143.

Доказанная долговременная выживаемость – новый уровень эффективности терапии у пациентов с нерезектабельной и метастатической меланомой, ранее получавших лечение



Почти удвоение одно- и двухлетней выживаемости¹

46%
ОДНОЛЕТНЯЯ
выживаемость¹

24%
ДВУХЛЕТНЯЯ
выживаемость¹

ЕРВОЙ® по сравнению с вакциной gp100:
HR (соотношение рисков) = 0.66
(95% CI (доверительный интервал): 0.51, 0.87),
P=0.0026^{2,*}

— ЕРВОЙ®
— gp100

* Без поправки на множественное сравнение.

¹ ЕРВОЙ® инструкция по применению.

² Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N Engl J Med. 2010;363(8):711-23.

Первый и единственный иммуно-онкологический препарат, достоверно обеспечивающий долговременную выживаемость: практически удвоение одно- и двухлетней общей выживаемости

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЕРВОЙ® (YERVOY®)

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ПР-003609, ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ: ЕРВОЙ® (YERVOY®), МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: ипилимумаб (Ipilimumab), ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: раствор для инфузий. СОСТАВ: 1 флакон с раствором для инфузий содержит: активное вещество: ипилимумаб 53,5 мг или 213,6 мг, вспомогательные вещества: прометамид 1,4-диэстера 33,7 мг или 134,3 мг; натрия хлорид 62,6 мг или 249,8 мг; гликолизол 107,0 мг или 426,8 мг; лимонная кислота 0,42 мг или 1,67 мг; полисорбат 80 1,97 мг или 4,26 мг; натрия гидроксид и хлоридофосфат натрия – q.s. до pH 7,0; вода для инъекций – q.s. до 10,7 мл или до 42,6 мл. **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** противоопухолевые средства, иммуноингибиторы. Код АТХ: L01XC11. **ВОЗРАЖЕНИЕ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ:** ипилимумаб не рекомендуется применять у пациентов с метастатической меланомой в возрасте старше 75 лет при неэффективности или непереносимости предшествующей терапии. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** - гиперчувствительность к любому компоненту препарата. - детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности. - Беременность и период грудного вскармливания. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** Исследования применения препарата ЕРВОЙ® у беременных женщин не проводилось. Исследования из области репродуктивной токсичности препарата. Выведение из организма (1 месяц) происходит через клеточный барьер; последствия применения препарата на развитие плода не изучены. Применение препарата ЕРВОЙ® при беременности противопоказано. Во время лечения у женщин детородного возраста рекомендуется применение контрацепции. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВАНИЕ:** Препарат должен вводиться под руководством врача, имеющего опыт лечения иммуноонкологических заболеваний. Рекомендуемая доза препарата ЕРВОЙ® взрослым составляет 3 мг/кг массы тела в виде 90-минутной внутривенной инфузии, повторяемой каждые 3 недели. Курс лечения – 4 введения. При непереносимости введения пациент должен получить полную курс лечения (4 дозы) независимо от клинической реакции и/или от побочных эффектов или роста опухолевой массы. Дозы должны вводиться в виде инфузий. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** В большинстве случаев побочные эффекты возникают при лечении с различными типами опухолей препаратом ЕРВОЙ®. Наиболее частыми побочными эффектами являются: кожные реакции, желудочно-кишечные расстройства, мышечные боли, головная боль, кашель, ринит, отек, гипотензия, тахикардия, диарея, сыпь, зуд, гипонатриемия, слабость, рвота, снижение аппетита и абдоминальные боли. В большинстве случаев побочные реакции были вызваны от легкой до средней степени (степени 1 и 2). Терапия была прервана из-за побочных реакций у 10 % пациентов. **ПЕРИОДИЧЕСКАЯ МОНИТОРИНГОВАЯ ПРОВЕРКА:** Максимальные периодические дозы препарата ЕРВОЙ® не установлены. В клинических исследованиях использовались дозы препарата до 20 мг/кг массы тела, при введении этой дозы отмечались токсические эффекты, препарат не был выведен. При продолжении лечения дозы должны заключаться в симптоматической поддерживающей терапии в сочетании с возмещением побочных реакций при тщательном наблюдении за пациентом. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Препарат ЕРВОЙ® может вызывать тошноту, в том числе с рвотой, понос, кожные реакции, мышечные боли, головные боли, гипонатриемия, тахикардия, диарея, сыпь, зуд, гипонатриемия, слабость, рвота, снижение аппетита и абдоминальные боли. Пациенты должны быть информированы о возможных побочных эффектах и о том, что они могут быть тяжелыми или угрожающими жизни в зависимости от времени приема, однако лечение таких случаев не исключает курса лечения после введения последней дозы препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА:** Раствор для инфузий 5 мл/фл. По 10 мл или 42 мл во флаконах из темного стекла типа I, укупоренных бутылочной пробой и запечатанных колпачком с запорной оплотненной крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещать в пачку картонную. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** Отпускается по рецепту. **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ:** Приобретать препарат необходимо только у официального представителя в РФ: ООО «Бристол-Майерс Сквибб», 105064, г. Москва, Земляной вал, д. 9, тел. 1495 755-92-67, факс 495 755-92-62. Для получения подробной информации о препарате и/или инструкции по применению.



Bristol-Myers Squibb

© 2016 Bristol-Myers Squibb. All rights reserved. 731RU16PR02205-01

16. Мейл Д., Бростофф Д., Рот Д., Ройтт А. Иммунология. 7 (оригинальное). Москва: Логосфера, 2007–105–568 с.

Meyl D., Brostoff D., Rot D., Roytt A. Immunologiya. 7 (originalnoe). Moskva: Logosfera, 2007–105–568 s.
17. Mauri C., Bosma A. Immune regulatory function of B cells. *Annu Rev Immunol.* 2012;30: 221–41.
18. Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2004 Jan; 4(1):11–22.
19. Coulie P. G., Van den Eynde B. J., van der Bruggen P., Boon T. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat.Rev Cancer* 2014; 14:135–46.
20. Schreiber R. D., Old L. J., Smyth M. J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011; 331: 1565–70.
21. Campoli M., Ferrone S. HLA antigen changes in malignant cells: epigenetic mechanisms and biologic significance. *Oncogene.* 2008; 27:5869–85.
22. Taube J. M., Anders R. A., Young G. D., Xu H., Sharma R., McMiller T.L. et al. Colocalization of inflammatory response with B7-h1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci Transl Med.* 2012; 4: 127ra37.
23. Pardoll D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012; 12:252–64.
24. Le Mercier I., Chen W., Lines J. L., Day M., Li J., Sergeant P. et al. VISTA Regulates the Development of Protective Antitumor Immunity. *Cancer Res.* 2014; 74:1933–44.
25. DeFranco A., Locksley R. M., Robertson M. Immunity. The immune response in infectious and inflammatory disease. London, 2007, Ch. 12: 208–299.
26. Pardoll D. M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2012 Mar 22; 12(4):252–64.
27. Drake C. G., Jaffee E., Pardoll D. M. Mechanisms of immune evasion by tumors. *Adv Immunol.* 2006; 90:51–81.
28. Vesely M. D., Kershaw M. H., Schreiber R. D., Smyth M. J. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol.* 2011; 29:235–71.
29. Хаитов Р. М. Иммунология 2-е издание, 2013, 528 с.

Haitov R. M. Immunologiya 2-e izdanie, 2013, 528 s.
30. Zhang L., Zhao Y. The regulation of Foxp3 expression in regulatory CD4(+)CD25(+)T cells: multiple pathways on the road. *J. Cell. Physiol.* 2007; 211 (3): 590–597.
31. Horne Z. D., Jack R., Gray Z. T., Siegfried J. M., Wilson D. O. et al. Increased levels of tumor-infiltrating lymphocytes are associated with improved recurrence-free survival in stage 1A non-small-cell lung cancer. *J Surg Res.* 2011 Nov; 171(1):1–5.
32. Coussens L. M., Zitvogel L., Palucka A. K. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: A magic bullet? *Science.* 2013; 339:286–291.