

Н.П. Савина

РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, г. Обнинск

В данной статье приведены сведения литературы об антигомеостатической роли иммунной системы у онкологических больных. При этом в работе не ставится цели подробного изложения достигнутых знаний в мире с приведением противоположных точек зрения по данному вопросу. Основной задачей является аргументированное изложение своего понимания проблемы, чем и обусловлен характер построения статьи.

В то же время следует отметить, что в современных публикациях довольно широко представлены отечественные и зарубежные обзорные и оригинальные исследования о механизмах действия иммунокомпетентных клеток и развитии опухолевого процесса [11, 18,19,20,33] с разнообразными подходами и позициями авторов. Например, одни авторы ориентируются на данные, подтверждающие вывод о том, что иммунная система действует как внешний супрессор опухолей, но может парадоксально способствовать инициированию, содействию и прогрессии рака [38]. Другие подчеркивают, что биология опухолей не может быть понята лишь путем уточнения особенностей только раковых клеток, необходимо учитывать вклад микроокружения в развитие опухолей [23]. Рассматриваются также онкологические заболевания в эволюционном аспекте как неизбежный спутник человека и онтогенетическая данность таких фундаментальных атрибутов живых организмов, как наследственность и изменчивость, как поиск природного анатомо-функционального разнообразия особей [9]. Полагают, что из-за многообразия путей избегания и супрессии иммунной системы при злокачественном процессе, то есть их вырожденности, следует невозможность и ненадежность противостояние раку моноиммунотерапией [9,37].

Опубликовано достаточно много сведений по физиологии и патологии гомеостатических процессов в большинстве своем на тканевом или органном уровне [4,6, 12,19]. Однако актуальность вопроса иммунологического гомеостаза у онкологических больных обострена публикацией сенсационных результатов изучения ранней стадии развития злокачественной опу-

холи в PLoS Biology [21] и их демонстрацией в видеокадрах, обошедших мир в теленовостях в середине декабря 2010 года. Объектом стала генетически измененная аквариумная рыбка (zebrafish) — *Danio rerio*, прозрачные органы которой позволяют наблюдать развитие клеточных процессов.

Большинство воздействующих на человека канцерогенов активны в организме zebrafish с развитием почти аналогичной онкопатологии. В данном эксперименте использованы онкогенные формы Ras и Src для трансформации клеток эмбрионов рыбки. При моделировании меланомы экспрессирован онкоген V12RAS из человеческого HRasG12V (промоутер – *mitfa*) [31].

В режиме реального времени продемонстрировано как на самой ранней стадии образования опухолевых клеток незамедлительно привлекаются и кооптируются клетки врожденной иммунной системы. Выявлен эффект хемотаксиса — движения лейкоцитов по градиенту химической концентрации в ответ на стимулирующее влияние опухоли, привлекающей иммунocyты, как при банальной инфекции. Для сигнально-регуляторной активации лейкоцитов малигнизированные клетки образуют цитоплазматические мостики. Ростовые сигналы от клеток иммунной системы помогают злокачественным клеткам распространяться по организму. Между тем, априори у клеток этой системы защитная специализация.

Практический вывод, предлагаемый авторами сводится к необходимости создания лекарств, разрушающих химический мостик между опухолевыми клетками и лейкоцитами, и тем самым замедляющих их распространение. Допускается, что болезнь на ранних стадиях может поддаваться обычным противовоспалительным средствам подобно тому, как это наблюдается при лечении некоторых ран.

Упомянутое экспериментальное наблюдение в определенной степени солидарно с нашим представлением об антигомеостатической роли иммунной системы у онкологических больных [7]. В частности, обращалось внимание на то, что в стационар, как правило, госпитализируются больные с клинически определяемой опу-

холью, т.е. с очевидной несостоятельностью иммунологического гомеостаза.

Отмечалось также то обстоятельство, что в распространение опухолевого заболевания вовлекаются органы иммунной системы, в частности, лимфатические узлы. Определенная параллель с иммунным ответом на банальную инфекцию находит отражение в табл.1.

Таблица 1. Сопоставление некоторых иммунологических феноменов в реакциях организма на инфекционные и опухолевые антигены

Характеристика феномена	Воспаление	Карцинома
Реакция зависит от восприимчивости организма	+	-
Проявление иммунологической инертности организма (неспособности к адекватным реакциям)	-	+
Начало процесса в барьерных тканях	+	+ /
Лимфогенно-гематогенное распространение процесса	+	+
Завершение процесса деструкцией и элиминацией патогена/антигена	+*	-
Развитие «иммунитета» (невосприимчивости)	+*	-

Условные обозначения: + — положительный ответ

Ответная реакция организма на антигены является саморегулирующейся и, как правило, стереотипной. Патогенез воспалительного процесса обусловлен вирулентностью иммуногена и органо-циркуляторным устройством иммунной системы. Иммунологические события разворачиваются в месте внедрения инфекционного антигена. После адгезии микробов на клетках покровного эпителия и попадания в субэпителиальное пространство инфекционный агент распространяется лимфогенным путем в регионарный лимфатический узел, который становится местом формирования иммунного ответа по гуморальному или клеточному типу. Рекрутированные иммунные клетки осуществляют санацию организма нередко ценой апоптоза.

Во взаимоотношении же иммунокомпетентных и опухолевых клеток очевидна противоположная картина по элиминации патогена и развитию иммунитета. Такой анализ существенно дополняют результаты модельных исследований, проведенных на zebrafish. Авторами подмечена изначальная активность появившихся одной — двух раковых клеток, заманивающих лейкоциты хемоаттрактантами. Последующие клонированные опухолевые клетки также взаимодействуют

с представителями врожденной иммунной системы.

В связи с расширением понимания взаимодействия злокачественного образования и иммунной системы на молекулярно-клеточном уровне, исключительно важно еще раз обратиться к анализу роли иммунной системы как звена гомеостаза при формировании опухоли с оценкой центрального органа — тимуса, иммуноцитов, ассоциированных с кишечником, и стволовых клеток.

В проводившихся исследованиях обсуждается неспецифическая иннатная и специфическая адаптивная способность иммунной системы препятствовать возникновению и развитию рака и несостоятельность функции иммунной системы как исполнительного органа. Приводятся многочисленные данные о неадекватной роли опухолеассоциированных тимусзависимых иммунокомпетентных клеток и представителей врожденных иммунных механизмов — макрофагов и натуральных киллеров [1,2,12,17]. Описан целый ряд причин несостоятельности противоопухолевых иммунных реакций. Главное, вероятно, состоит в том, что опухолевые клетки (еще до формирования опухоли как относительно самостоятельного органа) включаются организмом в категорию "своего", т.е. на них распространяется иммунологическая толерантность. В пользу этого говорят и сведения о накоплении в опухолевой ткани опухолеспецифических регуляторных [CD4+CD25+Foxp3+ Т-клеток (TReg)], которые защищают опухолевые клетки «от иммунной системы» [32,36,39] (т.е. от развития аутоиммунных реакций).

В дополнение уместно сравнить противоопухолевую резистентность с адаптивным иммунным ответом, который развивается только при условии предварительной активации врожденного иммунитета через Toll-like (TL)-рецепторы [24,30,31]. Без этого не разовьется воспаление, не будут экспрессированы костимулирующие молекулы, необходимые для активации иммунных реакций. Иллюстрацией значимости этих процессов является разная тактика иммунной системы в отношении симбиотических и патогенных организмов в кишечнике: только вторые индуцируют воспаление и последующий иммунный ответ. Тип реакции зависит в основном от антигенпрезентирующих (дендритных) клеток. Особенности же реакции иммунной системы на опухолевые клетки сходны с реакцией на симбиотические микробы и пищевые антигены (анергией). Выбор между иммунитетом и толерантностью происходит преимущественно на уровне дендритных клеток. Видимо, поэтому усилия иммунологов, направленные на то,

чтобы на основе дендритных клеток обратить толерантность в иммунитет путем создания онковакцин [5] не всегда эффективны. Между тем, эффект от такого метода (частичная регрессия опухоли) состоит не в повышении иммунитета, а в его преодолении, т.е. разрушении аутоиммунной толерантности.

Можно предположить, что злокачественные клетки, являясь объектом иммунного распознавания, в свою очередь, влияют не только на функцию опухолеассоциированных иммунокомпетентных клеток, но и на систему в целом, детерминируя характер гомеостатических реакций организма. Очевидно, в этом и состоит основное различие симбиотического единства организма с микрофлорой, с одной стороны, и новообразованием, с другой.

Нами отмечено [5], что при заболевании клеток самой иммунной системы (тимические опухоли и хронический лимфолейкоз) явно не защитную, а «противоопухолевую» роль играют тимуснезависимые Т-лимфоциты $\gamma\delta^+$ и В1 – клетки, характеризующиеся более ранним развитием в онтогенезе по отношению к иммунокомпетентным клеткам, имеющим тимическое и костномозговое происхождение.

Какова же роль самого тимуса в гомеостазе больных раком и существует ли в этом случае проблема уникальности тимуса как органа? Полагают, что уникальность тимуса состоит в том, что только в нем сосредоточены все факторы, необходимые для развития Т-клеток, которые вне тимуса пространственно разобщены [13]. По-видимому, роль тимуса «важна» и у опухоленосителя, но не является критической для развития онкопроцесса. Об этом свидетельствуют, например, исследования роста и ангиогенеза индуцированного рака молочной железы под влиянием NK4 — антагониста HGF/SF у бес-тимусных мышей (nude) [29].

Одним из ключевых положений предлагаемой концепции [7] было то, что иммунная система, по образному выражению, «изменяет» организму онкологического больного. Такой постулат базировался на данных литературы о несостоятельности противоопухолевого иммунного надзора и всей иерархически организованной защитно-регуляторной системы иммунитета. В поисках понимания причины двойной роли иммунной системы наши рассуждения привели к выводу о том, что рост опухоли следует рассматривать как развивающуюся систему от иммортализованной клетки до формирования комплекса (органа), тесно связанного с внутренней средой макроорганизма. Можно допустить, что возможность развития неоплазмы как органа из любой клетки организма закладывается в эмбриогенезе и пусковым механизмом является процесс трансформации и его результат.

незе и пусковым механизмом является процесс трансформации и его результат.

В принятой в последнее время иерархической модели гетерогенного клеточного состава новообразований, в качестве главной определена роль стволовых клеток опухоли [17] с их способностью к обновлению и другими свойствами, присущими стволовым клеткам нормальных тканей [28]. Одним из наиболее широко представленных маркеров является CD133+ (prominin-1) [22], обнаруженный в стволовых клетках многих опухолей [22,27,41]. Несмотря на то, что данный трансмембранный белок вырабатывается и в нормальных стволовых клетках [25], полагают, что в малигнизированных клетках он сверхэкспрессирован.

Стволовые клетки опухоли («органа»), очевидно, играют ту же роль, что и стволовые клетки любого другого органа, так как они развиваются в пределах тканевой дифференцировки опухоли определенного гистогенеза. Немаловажной особенностью стволовых клеток опухоли является взаимодействие их с микроокружением. Особый интерес представляет влияние гемопоэтических стволовых клеток CD34+ [15] на развитие злокачественного процесса, в частности, участие в васкуляризации опухоли [14], регуляции дифференцировки при определенных условиях в эндотелиальные клетки [40], образования преметастатических ниш и т.д. [26, 28].

Считается, что метастаз представляет собой позднее событие в эволюции опухоли. Тем не менее, представлены сведения о том, что предрасположенность опухолей к метастазированию может быть предсказана с помощью молекулярного типирования исходной опухоли [34]. Эти данные свидетельствуют о том, что способность к метастазированию заложена в геноме конкретной раковой клетки и должны быть в контексте указанной модели стволовых клеток опухоли.

Накопленный большой опыт по изучению клинической картины злокачественных опухолей дает основание полагать, что их прогрессирование проявляется в эффективном росте метастазов в различных негомологичных тканях. На основании того, что развитие одной злокачественной клетки приводит в итоге к смерти сбалансированного, самодостаточного макроорганизма, используя в качестве инструмента иммунную систему, можно предположить, что в каждой клетке организма предсуществуют генетические механизмы, направленные против его гомеостатических основ.

В норме тесно связанные между собой нервные, эндокринные и иммунные регулирующие механизмы обеспечивают взаимодей-

ствие отдельных тканей, органов и систем организма в достижении единого приспособительного гомеостатического эффекта. Следуя логике взаимоотношения опухоли и иммунного гомеостаза, можно заключить, что при злокачественном перерождении клетки такое взаимодействие всех гомеостатических систем может только разрушать относительное динамическое постоянство состава и свойств внутренней среды и устойчивость основных физиологических функций организма опухоленосителя.

Увлечение иммунологов анализом феноменов на клеточном и молекулярном уровне в кооперации «опухоль – макроорганизм» и недооценка гомеостатических систем сужает взгляд на патологию и на вариант поиска адекватных и эффективных мер борьбы с ней. В силу этого заслуживает дальнейшего обсуждения эффективность противоопухолевой иммуностимулирующей терапии, как и эффективность практически любой самостоятельной иммунотерапии. Понятно, что перспективность существующих подходов определяют время и исследования, которые позволят оценить правильность выбранного пути.

Бесспорно, что нужно искать оригинальные решения и средства воздействия с учетом рецепторных и молекулярных структур опухолевых и иммунокомпетентных клеток. Нечто подобное делается при химиотерапии [42]. Существенно, в то же время, что полихимиотерапия, угнетая рост опухоли и одновременно лейкопоз как центральное звено врожденного иммунитета, не гарантирует защиты от дальнейшего развития заболевания. Банальная же противовоспалительная терапия, широко применяемая в онкологии, не оказывает заметного влияния на опухоль. С другой стороны, по ряду наблюдений ежедневный прием аспирина в низких дозах уменьшает риск развития рака прямой кишки и смертность от этого заболевания [16, 35].

Вполне очевидно, что развитие имеющихся и создание новых направлений в области иммунологии опухолей предопределены не столько техническими возможностями, сколько знаниями, которые могли бы ответить на вопрос, почему появление злокачественной клетки с неограниченной потенцией к делению, по существу бессмертной, независимо от этиологии канцерогенеза, является недопустимым нарушением генетического кода, при котором разворачиваются события, приводящие к самоуничтожению индивидуума. Существующая концепция о том, что рак является генетической болезнью, в основе которой лежат

изменения в геноме клетки [3, 8, 10], отвечает не на все возникающие вопросы. Уточнение генетических механизмов функции основных звеньев гомеостаза может служить одной из эффективных опор в подходах к лечению ранних стадий рака без хирургии, облучения и химиопрепаратов. Для коррекции же функции иммунной системы необходима переоценка существующего вектора иммунологических подходов в терапии рака.

В качестве одного из конкретных решений видится возможность блокирования экспрессии генов опухолевых клеток, контролирующей активизацию функции иммунной системы, что может быть достигнуто посредством использования наноразмерных частиц направленной специфичности, например, олигонуклеотидов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Головизин М.В. Вмешательство раковых клеток в процессы созревания и селекции Т-лимфоцитов как фактор опухолевой прогрессии // Иммунология. — 2001. — № 6. — С. 4-10.
2. Дейчман Г.И. Естественный отбор и ранние изменения фенотипа опухолевых клеток *in vitro*: приобретение новых механизмов защиты // Канцерогенез. Руководство / Под ред. Д.Г. Заридзе. — М.: Медицина. — 2004. — С. 92-111.
3. Канцерогенез. Руководство / Под ред. Д.Г. Заридзе. — М.: Медицина. — 2004. — 576 с.
4. Маянский А.Н., Маянская И.В. Реактивность и медиаторные функции интестинальных эпителиоцитов в системе мукозального гомеостаза // Иммунология. — 2004. — № 3. — С. 185 — 192.
5. Москалева Е.Ю., Северин С.Е. Перспективы создания противоопухолевых вакцин с использованием дендритных клеток человека // Иммунология. — 2002. — № 1. — С. 8-15.
6. Полетаев А.Б., Арапов Н.А. Рак: альтернативный взгляд // Росс. онкол. журнал. — 2009. — № 3. — С. 53-56.
7. Савина Н.П. Антигомеостатическая роль иммунной системы у онкологических больных // Росс. онкол. журнал. — 2009. — № 2. — С. 53-56.
8. Сverdlov Е.Д. «Гены рака» и передача сигнала в клетке // Молекул. генет. микробиол. Вирусол. — 1999. — № 2. — С. 3-22.
9. Харченко Е.П. Канцерогенез: иммунная система и иммунотерапия // Иммунология. — 2011. — № 1. — С. 50 — 56;
10. Черезов А. Е. Общая теория рака: тканевый подход. — М.: Изд-во МГУ. — 1997. — 252 с.
11. Чикилева И.О., Караулов А.В., Анисимова Н.Ю., Киселевский М.В. Двойственная роль толлподобных рецепторов в регуляции противоопухолевого иммунитета // Иммунология. — 2010. — № 1. — С. 52 — 55.
12. Ярилин А.А. Гомеостатические процессы в иммунной системе. Контроль численности лимфоцитов // Иммунология. — 2004. — № 5. — С. 312-320.

13. Ярилин А.А., Пинчук В.Г., Гриневич В.А. Структура тимуса и дифференцировка Т-лимфоцитов. – Киев: Наукова думка, 1991. – 248 с.
14. Ahn G.-O., Brown J.M. Role of endothelial progenitors and other bone marrow-derived cells in the development of the tumor vasculature // *Angiogenesis*. – 2009. – Vol. 12. – 2. – P. 159-64.
15. Baum C.M., Weissman I.L., Tsukamoto A.S., Buckle A.M., Peault B. Isolation of a candidate human hematopoietic stem-cell population // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 1992. – Vol. 89. – P. 2804–2808.
16. Benamouzig R., Uzzan B. Aspirin to prevent colorectal cancer: time to act? Preview // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – 9754. – P. 1713. DOI: 10.1016/S0140-6736(10) 61509-7.
17. Bonnet D., Dick J. E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell // *Nature Medicine*. – 1997. – 3. – P. 730 – 737. doi:10.1038/nm0797-730.
18. Carrozzi L., Viegi G. Allergy and cancer: biological and epidemiological rebus // *Allergy*. – 2005. – Vol. 60. – Issue 9. – P.1095–1097.
19. De Visser K.E., Eichten A., Coussens M. Paradoxical roles of the immune system during cancer development // *Cancer*. 2006 – Vol. 6. – P. 24–37.
20. Dunn G. P., Old L. J., Schreiber R. D. The Three Es of Cancer Immunoediting // *Annu. Rev. Immunol.* – 2004. – Vol. 22. – P. 329-360.
21. Feng Y., Santoriello C., Mione M., Hurlstone A., Martin P. (2010) Live Imaging of Innate Immune Cell Sensing of Transformed Cells in Zebrafish Larvae: Parallels between Tumor Initiation and Wound Inflammation // *PLoS Biol.* – 8. – 12: e1000562. doi:10.1371/journal.pbio.1000562.
22. Florek M., Haase M., Marzesco A.-M. et al. Prominin-1/CD133, a neural and hematopoietic stem cell marker, is expressed in adult human differentiated cells and certain types of kidney cancer // *Cell Tissue Res.* – 2005. – Vol. 319. – P. 15-26.
23. Hanahan D, Weinberg R. Hallmarks of Cancer: The Next Generation // *Cell*. – 2011, Vol. 144, Issue 5. P. 646-674.
24. Janeway C. A., Jr., Medzhitov R. Innate immune recognition // *Annu. Rev. Immunol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 197-216.
25. Kania G., Corbeil D., Fuchs J. et al. Somatic stem cell marker prominin-1/CD133 is expressed in embryonic stem cell-derived progenitors // *Stem Cells*. – 2005. – Vol. 23. – 6. – P. 791-804.
26. Kaplan R. N., Riba R. D., Zacharoulis S. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche // *Nature*. – 2005. – Vol. 438. – P. 820-827. doi:10.1038/nature04186.
27. Li C., Heidt D.G., Dalerba P., et al. Identification of pancreatic cancer stem cells // *Cancer research*. – 2007. – Vol. 67. – 3. – P. 1030–1037. doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-2030. PMID 17283135.
28. Li L., Neaves W.B. Normal stem cells and cancer stem cells: the niche matters // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66. – 9. – P. 4553-4557.
29. Martin T. A., Parr C., Davies G. et al. Growth and angiogenesis of human breast cancer in a nude mouse tumour model is reduced by NK4, a HGF/SF antagonist // *Oxford Journals Life Sciences & Medicine Carcinogenesis*. – 2003. – Vol. 24. – 8. – P. 1317-1323.
30. Medzhitov R., Janeway C. A., Jr. Innate immune recognition and control of adaptive immune responses // *Seminars in Immunology*. – 1998. – Vol. 10. – 5. – P. 351-353.
31. Medzhitov R., Janeway C. A., Jr. Seif-defens: the fruit fly style // *Proc. Natl.Acad. Sci. USA*. – 1998. – Vol. 95. – 2. – P. 429-430.
32. Michailidou C, Jones M, Walker P, Kamarashev J, Kelly A. et al. Dissecting the roles of Raf- and PI3K-signalling pathways in melanoma formation and progression in a zebrafish model // *Dis Model Mech*. – 2009. – Vol. 2. – 7-8. – P. 399–411.
33. Prehn R. T. An immune reaction may be necessary for cancer development // *Theor. Biol. Med. Model.* – 2006. – V.3. – P.6 – 22.
34. Roepman P, de Koning E., van Leenen D. Dissection of a metastatic gene expression signature into distinct components // *Genome Biology*. – 2006. – 7:R117. doi:10.1186/gb-2006-7-12-r117.
35. Rothwell P.M., Fowkes G.R., Belch J. F.F. et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials // *Lancet*. – 2011. – Vol. 377. – 9759. – P. 31 – 41. DOI: 10.1016/S0140-6736(10) 62110-1.
36. Sakaguchi S., Sakaguchi N., Shimizu J., Yamazaki S. et al. Immunologic tolerance maintained by CD25+ CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance // *Immunol. Rev.* – 2001. – Vol. 182. – P.18-32.
37. Swann J.B., Smyth M.J. Immune surveillance of tumors // *J. Clin. Invest.* – 2007. – V. 117. – P.1137-1146.
38. Vesely M. D., Kershaw M. H., Schreiber R. D., Smyth M. J. Natural Innate and Adaptive Immunity to Cancer // *Annu. Rev. Immunol.* – 2011. – 29. P. 235–71.
39. Waldmann H., Graca L., Cobbold St., Adams E., Tone M., Tone Y. Regulatory T cells and organ transplantation // *Seminars in Immunology*. – 2004. – Vol.16. – P.119-126.
40. Young M.R.: Tumor skewing of CD34+ progenitor cell differentiation into endothelial cells // *Int. J. Cancer*. – 2004. – Vol. 109. – P. 516-524.
41. Zhang S., Balch C., Chan M.W. et al. Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68. – P. 4311–4320.
42. Zitvogel L., Kepp O., Aymeric L. et al. Inregation of Host-Related Signatures with Cancer Cell-Derived Predictors for the Optimal Management of Anticancer Chemotherapy. Review // *Cancer Research*. – 2010. – Vol. 70. – 23. – P. 9538-9543.

Поступила в редакцию 25.03. 2011