

Р.М. ХАИТОВ, З.Г. КАДАГИДЗЕ

ИММУНИТЕТ и РАК



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

2018

Глава 1

ИММУНИТЕТ — ГАРАНТ ПОДДЕРЖАНИЯ И СОХРАНЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА. НАРУШЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОСТОЯНСТВА ВНУТРЕННЕЙ СРЕДЫ ОРГАНИЗМА И ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

Интенсивные исследования научного сообщества, направленные на изучение генетических и молекулярно-клеточных механизмов функционирования системы иммунитета, вскрыли целый ряд фундаментальных закономерностей, важных в понимании особенностей ее защитных реакций, в частности противораковой защиты. Был изучен антигенный состав опухолей, исследована реакция различных форм и звеньев системы иммунитета на опухолевые антигены, изучены особенности реагирования гуморальных и клеточных иммунных реакций на трансформированные клетки, открыта важнейшая роль врожденного иммунитета в распознавании «чужого», описан ряд неизвестных ранее иммуноцитов, исследована роль субпопуляций клеток врожденного и адаптивного иммунитета в защите организма от новообразований, исследованы эффекторные механизмы иммунного реагирования организма на формирование новообразований. Механизмы формирования и функционирования системы иммунитета детально описаны в ряде обобщений отечественных авторов. Эти работы и оригинальные статьи, посвященные врожденному и адаптивному противоопухолевому иммунитету, составили объемную картину потенциальных защитных возможностей иммунной системы и продемонстрировали важнейшую роль иммунотерапии рака в противоопухолевой защите.

Опухоль в организме — генетически чужеродный трансплантат, индуцирующий формирование иммунологических реакций

Сведения о раке, о возможности образования опухолей у лиц определенных профессий, о противоопухолевой защите организма накапливались веками и до начала XX в. носили преимуществен-

но описательный характер. Считается, что термин «карцинома» был предложен еще К. Галеном при описании рака молочной железы, сходного с раком по характеру опухолевой деформации и изменившемуся рисунку кровеносных сосудов. В XV в. появились сведения о том, что у шахтеров раковые опухоли возникают чаще по сравнению с рабочими других профессий. В 1775 г. были опубликованы первые сведения (P. Pott) о профессиональных новообразованиях – раке мошонки у трубочистов. В 1845 г. Дж. Беннеттом (J.H. Bennett) в Шотландии и Рудольфом Вирховым (R. Virchow) в Германии впервые были описаны случаи заболевания лейкемией, термин «лейкоз» ввел Вирхов в 1847 г. Позже, в 1856 г., Р. Вирхов подразделил лейкозы на две формы – «линейные», ассоциированные с увеличенной селезенкой, и «лимфатические», ассоциированные с увеличенными лимфатическими узлами. Н. Фридрих (Friedreich N., 1857) предложил классифицировать лейкозы на острые и хронические, описал их клинические и патологические особенности.

Важнейшую роль в дальнейшем развитии онкологии сыграло открытие М.А. Новинским (1876, 1877) возможности переноса опухоли от одного животного другому, подтвержденное затем А. Ганау (Hanau A., 1889).

В 1901 г. Пауль Эрлих (P. Ehrlich) предложил одну из первых экспериментальных моделей опухолевого роста. В эти же годы Лео Леб (Loeb L., 1901) инициировал проведение экспериментальных исследований по изучению роста трансформированных клеток в организме «японских танцующих мышей». Эксперименты Л. Леба базировались на пересадке клеток опухоли JwA, спонтанно возникшей у одной из «танцующих» мышей, мышам той же линии и обычным мышам. У мышей донорской линии опухоль приживалась в 100 % случаев, у обычных (беспородных) мышей – отторгалась.

Это был весьма заметный прорыв в онкоиммунологии, поскольку открыл новые возможности для изучения особенностей роста опухолей в реципиентах разных генотипов. Так, проводимые независимо друг от друга исследования К.Д. Енсена (Jensen C.D., 1903) и Л. Леба (1908) показали значимость генетических взаимоотношений между опухолью и реципиентом, которому инъецированы опухолевые клетки. При генетической подобности опухоли и мышей-реципиентов регистрировали рост новообразований, при генетических различиях пересадка опухолевых клеток была неэффективной. Более того, в серии исследований П. Эрлиха (1907) было установлено, что у некоторых мышей опухоли

либо не прививались, либо после непродолжительного роста рассасывались. В этом случае у 60–90% мышей развивалась стойкая устойчивость к повторной прививке опухолевой ткани. Анализируя полученные данные, П. Эрлих предположил (1909), что трансформированные клетки постоянно возникают в организме человека и что иммунная система сканирует и уничтожает эти трансформированные клетки.

Это было одно из первых заключений о роли иммунной системы в поддержании генетического гомеостаза и защиты организма от раковой агрессии. Важнейшим этапом развивающегося учения о контролирующей роли иммунной системы в росте опухолевых клеток было опубликованное в 1912 г. сообщение К. Да Фано (С.А. Da Fano) о том, что резистентность к пересаживаемым опухолям может быть обусловлена иммунологической активностью лимфоцитов. Наконец, в 1914 г. Кларенс Литтл (С.С. Little) обнаружил, что приживление в организме реципиента аллогенной опухоли (т.е. от генетически чужеродного — неродственного донора того же самого вида) контролируется доминантными генами реципиента.

Следует отметить, что в изучении особенностей опухолевого роста и тонких механизмов взаимодействия иммунной системы с опухолью незаменимую помощь сыграло выведение ряда линий высокоинбредных животных, в частности мышей, получаемых в результате многократных братско-сестринских скрещиваний (не менее 20 последовательных поколений) и проводимого при этом искусственного отбора. К настоящему времени известно огромное количество генетически различающихся линий животных, однако все особи в пределах одной конкретной линии идентичны друг другу по всем генам. Выведение линий животных, отличающихся по чувствительности к индукции опухолевого роста, стало важным этапом в экспериментальных исследованиях по изучению иммуногенетических закономерностей роста новообразований. Более того, выведение линий мышей с различной чувствительностью к опухолеобразованию, стало прямым доказательством того, что рак является наследственно детерминированным признаком. Так, по данным Н.Н. Медведева (1964, 1966), у мышей линий А и СЗН частота спонтанных опухолей молочной железы составляет 95%, у мышей линий DBR и С57BL — менее 1%. Опухоли легких у мышей линии А составляют 95%, у мышей линии СЗН — 5–10%. Лимфолейкоз у мышей линий АКР и С58 развивается в 80–90% случаев. У гибридов F_1 и BC_1 , полученных в результате скрещивания высококорактовой линии мышей А с низкорактовой линией С57L или $(A \times C57L) \times C57$, регистрируется формирование

опухолей легких существенно реже по сравнению с высокоракковой линией, но чаще по сравнению с низкоракковой.

Выведение ряда линий мышей, открывшее возможность получения для экспериментальных исследований практически любого необходимого генетически контролируемого материала, заключение о роли генотипа в росте опухоли и предположение о действии иммунной системы, в частности лимфоцитов, на опухолевый рост открыли эру иммуногенетических исследований процесса новообразований. Важнейшим в этом отношении было исследование Э. Тиццера (Tyzzer E.E., 1907), не только продолжившего экспериментальные исследования Л. Леба, но и значительно их расширившего и углубившего. Э. Тиццер пересаживал клетки опухоли JwA мышам родительской линии («танцующим»), обычным мышам, гибридам первого поколения (F_1) между «танцующими» и обычными мышами, гибридам второго поколения (F_2), а также гибридам возвратного скрещивания (BC_1) между гибридами F_1 и «танцующими» или обычными мышами. Автору удалось показать, что пересаженная опухоль в 100% случаев приживается у мышей родительской линии и у мышей-гибридов F_1 , не приживается у беспородных животных и приживается лишь у части мышей F_2 и BC_1 . Аналогичные результаты были получены и другими исследователями (Little C.C., 1924; Strong L.C., 1926 и др.).

Проведенный количественный анализ полученных данных установил, что количественные соотношения животных с прижившейся и отторгнутой опухолью полностью соответствуют законам наследования признаков, открытых Менделем. Более того, из проведенных экспериментов следовал ряд важнейших выводов:

- спонтанно возникшая опухоль, по сути дела, является генетически чужеродным трансплантатом, подобным опухоли, возникающей при пересадке реципиентам аллогенных опухолевых клеток;
- опухоли экспрессируют антигены, отличающиеся от таковых нормальных клеток опухоленосителя;
- опухолевые антигены обладают линейной специфичностью;
- линейная специфичность опухолевых антигенов аналогична таковой антигенов нормальных тканей;
- линейноспецифические опухолевые антигены, как и таковые нормальных тканей, наследуются по менделевским законам наследования признаков;
- линейноспецифические антигены опухолевых тканей, как и таковые нормальных тканей, находятся под контролем иммунной

системы и подчиняются одним и тем же законам трансплантационного иммунитета.

На основании анализа проведенных экспериментальных исследований К. Литтл и Э. Тиццер (1916) сформулировали основные генетические законы роста опухолевых клеток, пересаженных от одной особи (доноры) другой (реципиенты), в основе которых лежат иммунологические взаимоотношения опухолевого трансплантата и его реципиента. Эти законы обеспечили прочную основу для дальнейшего развития иммуногенетических исследований закономерностей опухолевого роста. Более того, было установлено, что законы приживления и отторжения опухолей полностью соответствуют данным, полученным при трансплантации нормальных тканей животным сингенных (пересадки между генетически идентичным особями одной линии) и аллогенных (пересадки между особями различных линий в пределах вида) линий, гибридам F_1 , F_2 и BC_1 . Доказано, что противоопухолевый иммунитет регулируется теми же механизмами и подчиняется тем же закономерностям, что и трансплантационный. Сформулированные законы сводятся к следующему:

- опухолевые трансплантаты в пределах той линии, в которой спонтанная опухоль первоначально возникла, прогрессивно растут и убивают 100% животных;
- опухолевые трансплантаты внутри данного вида, но за пределами той линии, в которой опухоль возникла, не растут или растут временно и неминуемо рассасываются;
- опухолевые трансплантаты прогрессивно растут и убивают 100% гибридов F_1 , полученных от скрещивания животных двух линий, у одной из которых возникла данная спонтанная опухоль;
- опухоли прогрессивно растут и убивают только часть животных F_2 и BC_1 , полученных от прямого скрещивания и возвратного скрещивания гибридов F_1 с невосприимчивым родителем. Процент восприимчивых животных в этих случаях может быть большим или меньшим, зависящим от генетического родства между опухолью и невосприимчивым хозяином, но не превышает 75% для животных F_2 от прямого скрещивания и 50% для животных BC_1 от возвратного скрещивания гибридов F_1 с невосприимчивым родителем;
- опухоль, возникшая у гибрида F_1 от скрещивания двух линий мышей, прогрессивно растет и убивает 100% гибридов F_1 , но не растет у животных исходных родительских линий. Опухоль растет также у части мышей F_2 и BC_1 ;

- опухоль, возникающая у гибрида второго или дальнейших поколений, полученных в результате скрещивания мышей любых двух линий, прогрессивно растет и убивает 100% гибридов F_1 .

Развивая эти исследования, Дж. Хэлдэн (Haldane J.B.S., 1933) обнаружил, что в возникшей опухоли сохраняются многие антигены той ткани, из которой она возникла. Это привело автора к предположению о том, что антигены опухоленосителя, чужеродные тканевым антигенам реципиента, стимулируют иммунологический ответ реципиента существенно эффективнее по сравнению с таковым, индуцируемым опухолеспецифическими антигенами самой опухоли. Предположение было весьма значимым, поскольку определяло не только стратегию дальнейших разработок иммунологических задач противоопухолевой защиты организма, но и изучение тканевых антигенов в качестве мишеней эффекторных механизмов системы иммунитета. Проверка этой гипотезы диктовала необходимость оценки специфичностей, определяющих совместимость тканей, для начала определения групп крови у мышей разных инбредных линий. В 1936–38 годах английский патолог Питер Горер (P.A. Gorer) описал открытые им четыре группы крови мышей. Оценивая экспрессию антигенов в количественно характеризующих модельных системах, учитывающих трансплантационные закономерности отторжения новообразований, П. Горер заключил, что отторжение опухолевого аллотрансплантата сопровождается образованием у реципиента агглютинирующих антител к эритроцитам животных донорской линии. Исследования установили, что приживление опухолевого трансплантата определяется двумя или тремя генами, один из которых является доминантным, контролирующим антиген II группы крови. Таким образом, классические эксперименты П. Горера подтвердили предположения о том, что недостаточность иммунитета чревата формированием новообразований, регрессия опухолевого аллогенного трансплантата имеет иммунологическую основу, а гены, контролирующие отторжение аллотрансплантата (т.е. опухоли, пересаживаемой между генетически чужеродными особями одного и того же вида, например мышей), представляют собой те же гены, которые кодируют экспрессию нормальных, неопухолевых, антигенов.

Дальнейшая разработка базовых иммуногенетических закономерностей, установленных П. Горером, привела к открытию целого ряда фактов и явлений, составляющих суть иммунологической науки сегодняшнего дня. Американский генетик Джордж Снелл (Snell J.D., 1948) для обозначения специфичностей, определяющих генетическую совме-

стимость тканей и контролирующих восприимчивость или резистентность организма к пересадкам опухолевых или нормальных тканей, ввел термин «антигены гистосовместимости» и назвал их H-факторами или H-генами. Исследованиями французского гематолога Жана Доссе (J.B.G.J. Dausset), американского генетика Баруха Бенацерафа (B. Benacerraf), голландского иммуногенетика Ван Руда (J.J. Van Rood), австралийца Питера Догерти (P.C. Doherty), швейцарца Рольфа Цинкернагеля (R.M. Zinkernagel) и многих других исследователей была открыта система генов млекопитающих, контролирующая иммунологические реакции врожденного и адаптивного иммунитета на поступление в организм генетически чужеродных антигенных специфичностей, включая опухолевые; были открыты гены иммунного ответа (Ig-гены), контролирующие эффективность ответа иммунной системы на антигенный материал, включая опухолевый; была открыта система двойного распознавания, в соответствии с которой иммунный ответ на антигены, в том числе опухолевые, формируется в результате распознавания иммунной системой не только генетически чужеродных молекул антигена, но и антигенов гистосовместимости. В соответствии с результатами двойного распознавания система иммунитета «молчит» и не функционирует (молекулы антигена и антигены гистосовместимости «свои»), система иммунитета формирует реакции гуморального (молекулы антигена «чужие», антигены гистосовместимости «свои») или клеточного иммунитета (молекулы антигена и антигены гистосовместимости «чужие») (рис. 1).

Значимость этих открытий для понимания физиологических основ функционирования системы иммунитета, для разработки проблем противоопухолевой и противоифекционной защиты организма, для создания современных диагностических систем и эффективных иммуномодулирующих средств трудно переоценить. Их важность подтверждена присуждением Нобелевских премий, высшей награды международного научного сообщества: Дж.Д. Снелл, Ж.Б.Г.Ж. Доссе, Б. Бенацераф «За открытия, касающиеся генетически детерминированных структур на поверхности клеток, которые регулируют иммунологические реакции» (1980); П. Догерти, Р.М. Цинкернагель «За открытия, касающиеся специфичности клеточно-опосредованной иммунной защиты» (1996).

Таким образом, было доказано, что опухоли генетически несовместимы с организмом опухоленосителя и по сути дела представляют собой генетически чужеродный трансплантат, процесс приживания

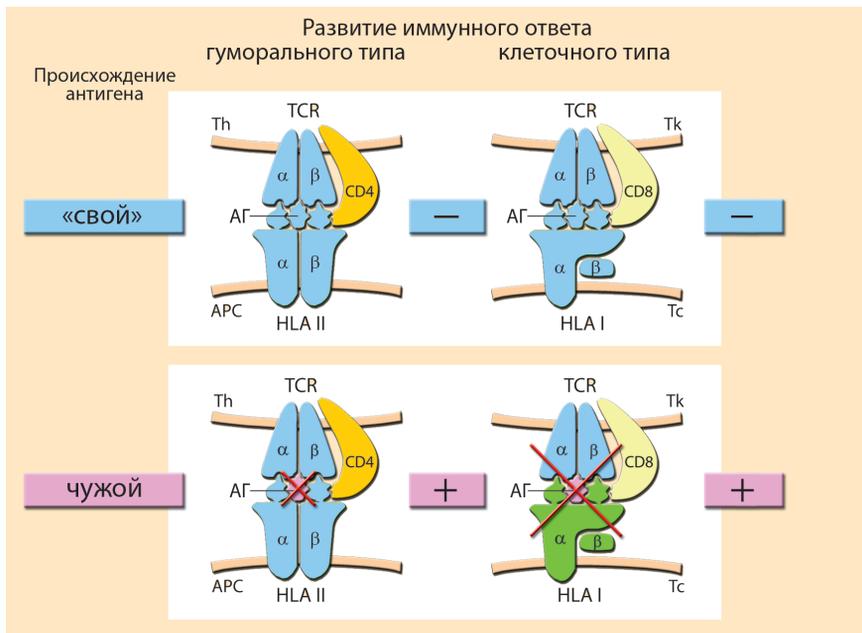


Рис. 1. Процесс двойного распознавания и его результаты. Условные обозначения: TCR (*T Cell Receptor*) – T-клеточный рецептор; CD4, CD8 – корецепторы; APC (*Antigen Presenting Cell*) – антигенпредставляющая клетка; HLA I, HLA II (*Human Leukocyte Antigen I, II*) – антигены главного комплекса гистосовместимости человека классов I и II (лейкоцитарные антигены человека классов I и II); α , β – цепи TCR и HLA; Th (*T helper*) – T-хелпер; Tk (*T killer*) – T-киллер; АГ – антиген

и отторжения опухоли подчиняется менделевским законам наследования признаков, генетическая несовместимость определяется экспрессией в опухолевых клетках антигенов, чужеродных для опухоленосителя, опухолевые антигены, как и антигены нормальных тканей, индуцируют иммунный ответ, направленный против характеризующих опухоль генетически чужеродных специфичностей. Одним из факторов, определяющих развитие иммунного ответа против трансформированной клетки и ее потомства, являются хромосомные аномалии. По сведениям, представленным Дж. Юнис (Yunis J.J., 1987), почти во всех вариантах лейкозов и лимфом обнаруживаются хромосомные дефекты (96%), в $\frac{2}{3}$ случаев этих заболеваний выявляются стойкие хромосомные аномалии.

Значимыми для развития экспериментальной онкологии явились также доказательства вирусной природы опухолей у млекопитающих, полученные у кроликов Р. Шоупом (Shope R.E., 1932, 1933) — фиброма, папиллома; у мышей Дж. Биттнером (Bittner J.J., 1936) — рак молочной железы; Л. Гроссом (Gross L., 1951), Ш. Френд (Friend Ch., 1957) и Дж. Молони (Moloney J.V., 1960) — лейкоз. Именно эти вирусы, названные по имени открывших их авторов (вирусы Рауса, Шоупа, Биттнера, Гросса, Френд, Молони), наиболее часто используются научным сообществом в экспериментальных целях.

Фактором, трансформирующим нормальные клетки в опухолевые при инфекции, оказалась ДНК (Avery O.T. et al., 1944).

Поддержание генетического постоянства внутренней среды организма (иммунологический надзор) — центральная задача системы иммунитета

Одним из значимых источников трансформированных клеток, индуцирующих процесс образования опухоли, являются постоянно происходящие в организме мутации. Роль мутаций в индукции опухолевого роста впервые отметил Т. Бовери (Boveri T., 1914), сторонником мутационной теории канцерогенеза был Н.Н. Петров (1940). По расчетам академика Р.В. Петрова (1976), тело большинства млекопитающих состоит из 10^{12} – 10^{13} генетически идентичных клеток. При клеточном делении примерно одна клетка из миллиона мутирует. Следовательно, в таком организме, как организм человека, в каждый данный момент должно быть в среднем около 10 млн мутировавших клеток. Их измененная функция или нарушения функций клеточных клонов, возникших из таких трансформированных клеток, могут сделать маложизнеспособной особь, так же как и всю совокупность особей данного уровня организации.

Таким образом, многоклеточные организмы могут существовать при одном неперемennom условии — наличии эволюционно сформированной специальной системы распознавания и элиминации соматических мутаций. Лауреат Нобелевской премии Ф.М. Бернет, рассматривая связь между частотой возникновения новообразований и иммунологическим статусом людей (1971), приводит данные литературы, свидетельствующие о том, что злокачественные узелки в аутопсийном материале, например щитовидной железы, встречаются