

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ПРОГРЕССИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

© 2019 г. Т. А. Кармакова

*E-mail: kalmar123@yandex.ru*

*Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена –  
филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»  
Минздрава РФ, Москва, Россия*

**Поступила:** 11.03.2019. **Принята:** 25.03.2019

Местные и системные иммунные реакции участвуют в развитии злокачественной опухоли на всех этапах этого процесса, от возникновения трансформированных клеток до клинической прогрессии заболевания. Обзор включает основные положения современных концепций онкогенеза и противоопухолевого иммунного надзора, иммуноредактирования опухоли и роли опухолепромотирующего хронического воспаления.

**Ключевые слова:** злокачественная опухоль, противоопухолевый иммунный надзор, иммуноредактирование

**DOI:** 10.31857/S102872210006606-1

**Адрес:** 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, д.3, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава РФ, Кармакова Татьяна Анатольевна.  
Тел./факс: +7(495) 945 87 16, 8 906 771 89 81 (моб.).

**E-mail:** kalmar123@yandex.ru

**Автор:**

**Кармакова Т. А.**, д.б.н., ведущий научный сотрудник отделения модификаторов и протекторов противоопухолевой терапии МНИОИ имени П. А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия.

Современная концепция онкогенеза рассматривает развитие злокачественной опухоли как многостадийный процесс, включающий накопление в клетках генетических и эпигенетических нарушений, критические изменения клеточной физиологии и разлад в работе систем поддержания клеточного гомеостаза. Биологически агрессивный фенотип злокачественной клетки складывается из ее самодостаточности в пролиферативных стимулах, снижения чувствительности к сигналам, ингибирующим деление, подавления внутриклеточных механизмов апоптоза, утраты репликативного старения, приобретения способности индуцировать новообразование сосудов и проникать за пределы ткани

путем инвазии и метастазирования. Одной из ключевых характеристик злокачественной клетки считается ее способность ускользать от системы иммунного надзора [1].

Понятие о противоопухолевом иммунном надзоре включает кооперативное взаимодействие существующих в организме клеточных и гуморальных иммунных реакций, которые распознают и уничтожают трансформированные клетки [2]. Главными эффекторами первой линии противоопухолевой защиты считаются клетки, относящиеся к системе врожденного иммунитета – естественные киллеры (НК-клетки). Сигналом для их активации служит отсутствие на поверхности потенциальной мишени специфических для организма белков класса МНС-I и/или аномальная экспрессия стрессорных молекул. Остатки погибших в результате цитотоксической атаки трансформированных клеток поглощаются антиген-презентирующими клетками (АПК). Это дает начало классической цепочки специфических иммунных реакций с участием Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов, которые элиминируют клетки-мишени, несущие неоантигены. Взаимосвязанные события реакций клеток врожденного и приобретенного иммунитета инициируются и регулируются посредством

специализированных распознающих, активирующих и ингибирующих рецепторных комплексов, а также обширной кооперативной сетью цитокинов, хемокинов, факторов роста и других медиаторов, выделяемых иммунными и вспомогательными клетками.

В рамках современной парадигмы, которая объясняет роль иммунной системы в процессах возникновения неоплазии и прогрессии злокачественных новообразований, наибольшее признание получила гипотеза иммуноредактирования. Данная концепция выделяет во взаимоотношениях иммунной системы и опухоли последовательные фазы: элиминацию, равновесие и ускользание [3]. *Фаза элиминации* предполагает эффективную реализацию комплекса клеточных и гуморальных цитотоксических иммунных реакций, уничтожение измененных клеток и полное восстановление генетического гомеостаза ткани. В условиях хронического давления повреждающих факторов, мутагенных воздействий и пролиферативных стимулов, при усугублении эпигенетических нарушений и генетической нестабильности возрастает вероятность возникновения трансформированных клеток, увеличивается их фенотипическое разнообразие. Селективное давление иммунного окружения приводит к постепенному накоплению неиммуногенных клонов клеток, утративших нео-антигены, антигены гистосовместимости и костимуляторные молекулы, необходимые для индукции полноценного иммунного ответа; клеток, экспрессирующих лиганды-индукторы апоптоза лимфоцитов; клеток, способных выделять факторы, которые ингибируют активность АПК и Т-лимфоцитов, привлекают Т-регуляторные клетки и супрессоры миелодного ряда. Считается, что *фаза равновесия*, то есть динамического противостояния между вариативным фенотипом образующихся трансформированных клеток и программой иммунной защиты, может годами сдерживать рост опухоли. Наступает время, когда иммунная система становится неспособной контролировать ускользающие от ее надзора измененные клетки. *Фаза ускользания*, как правило, служит началом клинического этапа развития новообразования.

Воспалительные и иммунные реакции, предназначенные природой для устранения патогенов и стимуляции восстановления тканей, могут играть неоднозначную роль в процессе онкогенеза. Система иммунных и воспалительных реакций характеризуется высокой пластичностью, а их функциональная направленность

в значительной степени зависит от микроокружения. Так, при отсутствии адекватного разрешения воспалительных процессов и переходе воспаления в хроническую форму, клетки воспалительного инфильтрата могут служить источником факторов, которые повышают мутагенный потенциал, стимулируют деление, подавляют апоптоз, ремоделируют строму и индуцируют неоангиогенез. Вялотекущие воспалительные сигналы привлекают супрессорные клетки, которые стремятся подавить воспалительные реакции и активность цитотоксических лимфоцитов. На ранних этапах онкогенеза местные и системные эффекты «опухоль-прототирующего» воспаления могут создавать благоприятную среду для появления и выживания трансформированных клеток, на этапе роста новообразования — способствовать клинической прогрессии заболевания [2, 4, 5].

В настоящее время сфера иммуноонкологии и иммунотерапии злокачественных опухолей переживает настоящий ренессанс. Толчком к этому стали объективные клинические эффекты препаратов — ингибиторов контрольных точек иммунитета и применения для лечения онкологических больных генетически модифицированных цитотоксических Т-лимфоцитов [5, 6]. Успехи дальнейшего развития иммуноонкологии связывают с глубоким изучением механизмов функциональной организации иммунной системы, ее взаимоотношений в сложной экосистеме клеток опухолевой ткани, поиском способов целенаправленного влияния на баланс про- и противоопухолевых эффектов иммунных клеток, разработкой рационального дизайна сочетания современной иммунотерапии и традиционных методов лечения, а также созданием релевантных экспериментальных моделей.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Hanahan D., Weinberg R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011, 144(5), 646–674.
2. Gonzalez H., Hagerling C., Werb Z. Roles of the immune system in cancer: from tumor initiation to metastatic progression. *Genes Dev*. 2018, 32, 1267–1284.
3. Mittal D., Gubin M. M., Schreiber R. D., Smyth M. J. New insights into cancer immunoediting and its three component phases — elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol*. 2014, 27, 16–25.
4. Bottazzi B., Riboli E., Mantovani A. Aging, inflammation and cancer. *Semin Immunol*. 2018, 40, 74–82.
5. D'Errico G., Machado H. L., Sainz B. Jr. A current perspective on cancer immune therapy: step-by-step approach to constructing the magic bullet. *Clin Trans Med*. 2017, 6, 3

6. Li Z., Song W., Rubinstein M., Liu D. Recent updates in cancer immunotherapy: a comprehensive review and perspective of the 2018 China Cancer Immunotherapy Workshop in Beijing. *J Hematol Oncol.* 2018, 11, 142.

## IMMUNE ASPECTS OF CANCER DEVELOPMENT

© 2019 Т. А. Кармакова

*E-mail: kalmar123@yandex.ru*

*P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – the branch of National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia*

**Received:** 11.03.2019. **Accepted:** 25.03.2019

Local and systemic immune responses are involved in the development of the malignant tumor at all stages of the process, from the appearance of transformed cells to the clinical progression of the disease. The review includes the main provision of the modern concepts of oncogenesis, antitumor immune surveillance, immunoediting and the role of tumor-promoting chronic inflammation.

*Key words:* cancer, antitumor immune surveillance, immunoediting

**Author:**

**Кармакова Т. А.**, PhD, Leading Researcher, Department of Modifiers and Protective Agents for Anticancer therapy, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – the branch of National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russia.