



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ  
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”  
DIN REPUBLICA MOLDOVA

# ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ И ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ

***КРИСТИНА ТОМА,***

др.мед.наук,

ассистент кафедры

Пульмонологии и аллергологии

# ТРАНСПЛАНТ

- Трансплантация = полная или частичная замена больного органа/ткани на другой функционирующий (здоровый) орган/ткань от донора.
- Пересаженный орган или ткань называется трансплантатом, а получатель трансплантата - реципиентом.
- Органы или ткани могут быть получены от живого донора или от умершего (мертвого мозга) донора.

# ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ

- Трансплантация является важной клинической процедурой
- Трансплантация используется для замены органов, утративших свою функцию
- Трансплантация является единственной формой лечения большинства заболеваний в конечной стадии
- Трансплантация оказалась инструментом для изучения/понимания иммунных механизмов - ГКГ был впервые описан в контексте трансплантации

Organul transplatat	Exemple de boală
Corneea	Keratoconus, distrofii, keratite
Rinichi	Insuficiență renală terminală
Inimă	Insuficiență cardiacă
Plămâni/Inimă-plămâni	Hipertensiune pulmonară, fibroză chistică
Ficat	Cancer, ciroză, atrezie biliară
Celule stem (MOH/sânge periferic)	Leucemie, imunodeficiențe
Piele (autograft)	Arsuri
Pancreas	Diabet zaharat
Insule pancreatice	Diabet zaharat
Intestin subțire	Cancer, insuficiență intestinală
Celule neuronale	Boală Parkinson
Celule stem hematopoietice	Multe afecțiuni

В 1905 году - первая успешная пересадка - пересадка роговицы.  
В 1954 году - первая успешная пересадка почки между близнецами.  
В 1967 году - первая пересадка человеческого сердца.

# ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ

- Самым большим препятствием для трансплантации остается иммунная система
- В норме иммунная система стремится уничтожить любую чужеродную (несамостоятельную) структуру.
- Несамостоятельные клетки распознаются немедленно, распознавая мембранные антигены МНС, кодируемые основными генами комплекса гистосовместимости.
- Многочисленные механизмы и пути борьбы с несамостоятельными клетками
- Эти механизмы вовлечены в отторжение/отказ от пересаженных органов, поскольку иммунная система реципиента распознает их как несамостоятельные.

# Функция трансплантационного иммунитета

- *обеспечивает элиминацию из организма чужеродных в генетическом отношении клеточных элементов, а также собственных клеток, синтезирующих чужеродные вещества или адсорбировавших чужеродные антигены.*

**Трансплантационные антигены** - расположены на поверхности любых ядросодержащих клеток, строго контролируются генами гистосовместимости. У человека наибольшее их количество содержится в лимфоидной ткани, селезенке, лимфоузлах, коже.

**Система трансплантационных антигенов (HLA)**, обеспечивает биологическую индивидуальность организма, осуществление иммунологического надзора, приводящего к повреждению, гибели и удалению из организма антигенно чужеродных клеток и тканей.

# ВИДЫ ТРАНСПЛАНТАТА

**АУТОТРАНСПЛАНТАТ** - собственная ткань донора, пересаженная ему же;

**АЛЛОТРАНСПЛАНТАТ** - (*гомотрансплантат*) - орган или ткань, пересаженные между представителями одного и того же вида, имеющие разный генотип (трансплантация органа от одного человека - другому);

**КСЕНОТРАНСПЛАНТАТ** - (*гетеротрансплантат*) - орган или ткань, пересаженные в пределах двух разных видов (пересадка печени от свиньи - человеку).

# ТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ

## Основные законы трансплантации:

- трансплантация проводится между генетически родственными представителями одного вида: косангвинами, генетически идентичными (однойяцевыми близнецами);
- отказ от трансплантации между представителями одного вида, которые не являются генетически идентичными (разные гаплотипы);
- трансплантация от одного родителя (с гаплотипом А или В) возможна для их потомства с тем же гаплотипом (А или В).



# Трансплантационный антиген

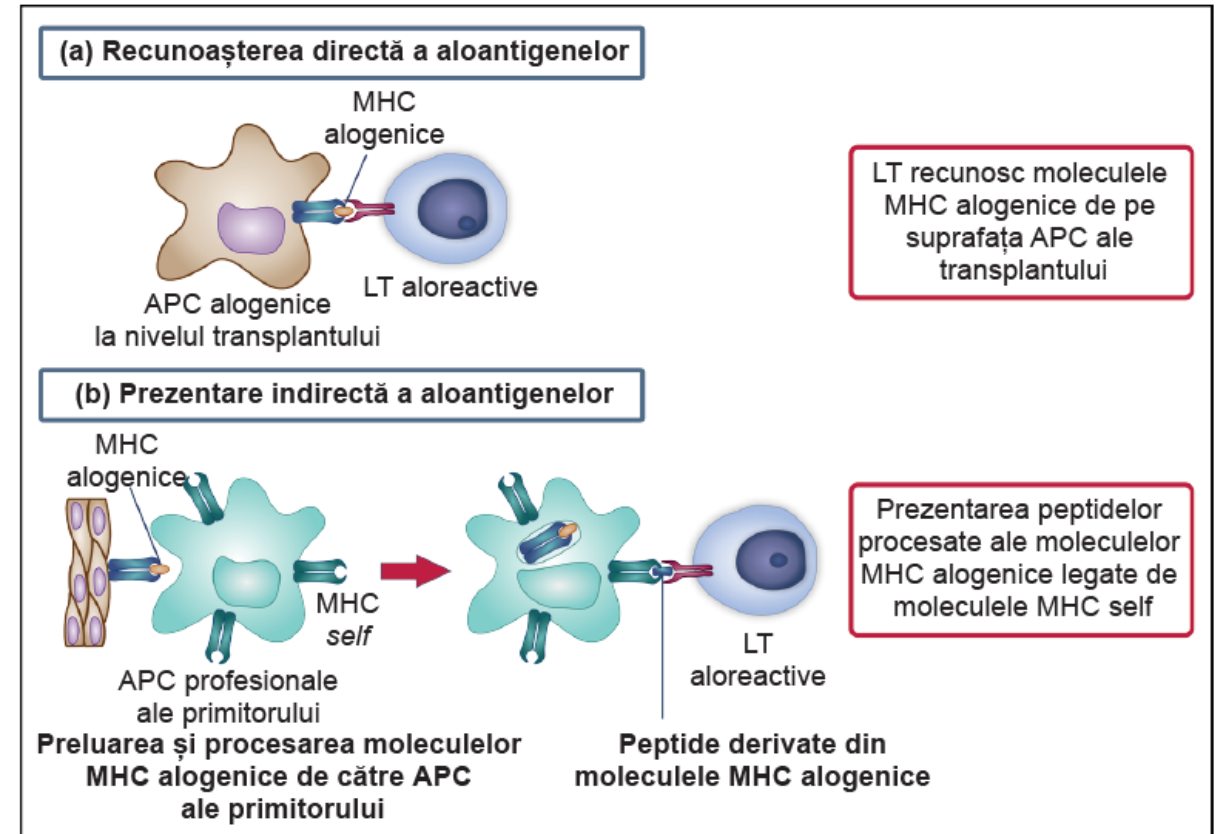
- Антигены, ответственные за запуск иммунного ответа против трансплантата, называются антигенами трансплантата (или аллоантигенами).
- Различают 3 типа антигенов:
  - антигены групп крови
  - основные антигены гистосовместимости
  - минорные антигены гистосовместимости

# Антигены гистосовместимости

- Распознавание аллоантигенов

- Прямое распознавание - ЛТ распознает необработанные аллогенные молекулы МНС → аллореактивный ЛТ

- Непрямое распознавание - антигенпредставляющие клетки хозяина (APCs) обрабатывают молекулы аллогенного МНС и представляют их ЛТ → активация ЛТ хозяина



# Стадии трансплантационного иммунитета:

- **Распознавания** чужеродного трансплантата (осуществляется в регионарных лимфоузлах, при контакте Т-лимфоцитов с антигенами трансплантата).
- **Иммунизации** - размножение клона ЦТТ-лимф (Т-киллеры), попадающих в кровоток и концентрирующихся в сосудах и тканях трансплантата.
- **Разрушения** - продукция медиаторов разрушения

# ВИДЫ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

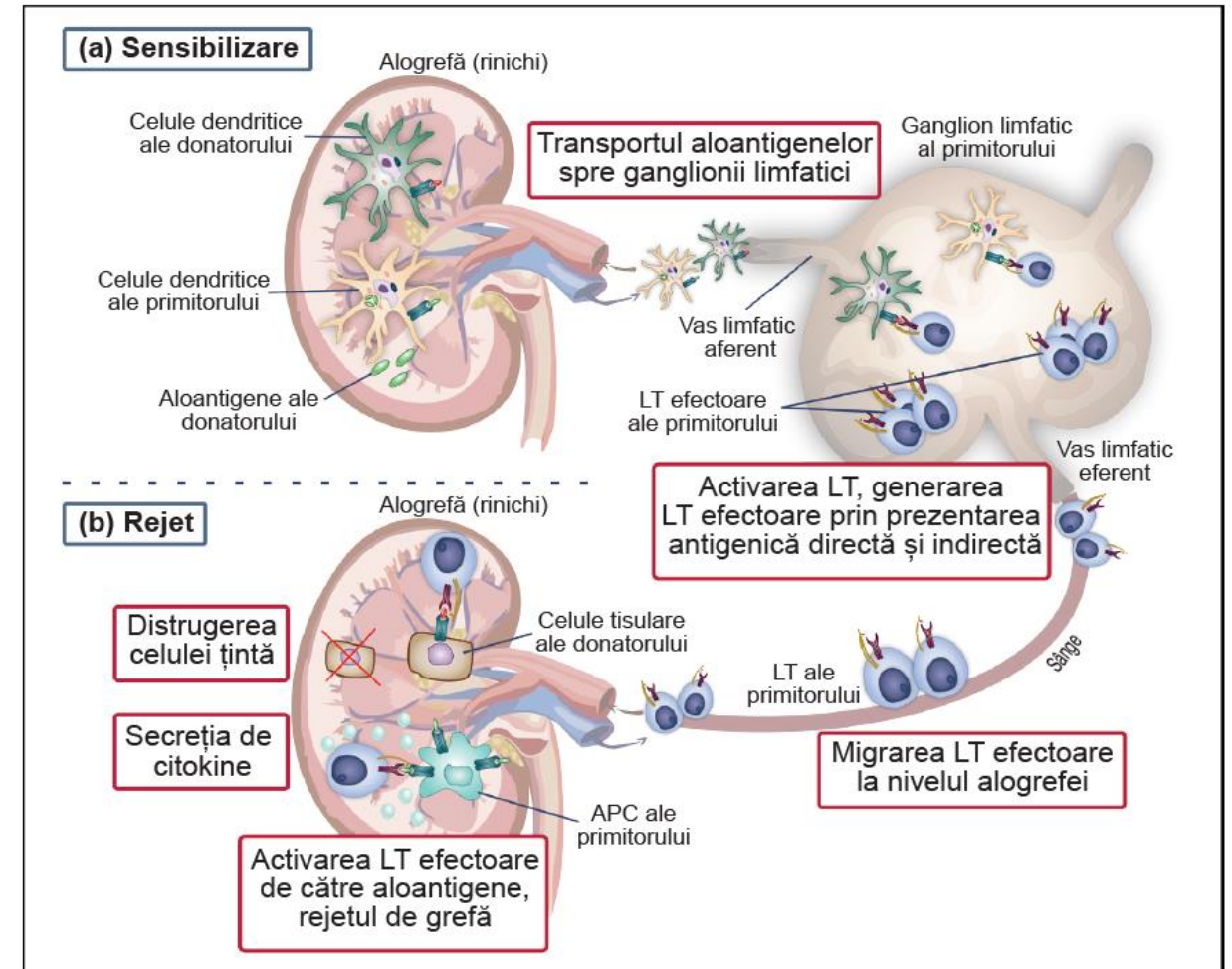
- ✓ ***Сверхострое отторжение*** - через несколько часов после пересадки (у реципиентов предварительно сенсibilизированных к антигенам трансплантата: больные с повторной пересадкой, многочисленными гемотрансфузиями или гемодиализом, много рожавшие женщины);
- ✓ ***Острое раннее отторжение*** - в первые 10 дней после трансплантации (опосредуется ГЗТ);
- ✓ ***Острое отсроченное отторжение*** - после 11 суток после трансплантации;
- ✓ ***Хроническое отторжение*** - месяцы, годы; развивается если донор и реципиент различаются по слабым локусам HLA (в условиях применения иммунодепрессантов, осуществляется в основном антителами).

# Типы отторжения трансплантата - Эффекторныe механизмы

- Иммунокомпетентный хозяин распознает чужеродные антигены в пересаженных тканях и вызывает иммунный ответ, который в конечном итоге приведет к отторжению трансплантата (реакция "хозяин против трансплантата").
- С другой стороны, если хозяин иммунокомпрометирован, то пересаженные иммунокомпетентные ЛТ распознают чужеродные антигены в тканях хозяина и провоцируют реакцию "трансплантат против хозяина".
- Время выживания трансплантата уменьшается в порядке: аутоотрансплантат - изотрансплантат - аллотрансплантат - ксенотрансплантат.
- Отторжение трансплантата - это многоступенчатый процесс:  
распознавание аллоантигена,  
активация лимфоцитов,  
клональная экспансия Т-лимфоцитов  
воспаление с отторжением трансплантата.

# Активация аллореактивных Т-лимфоцитов

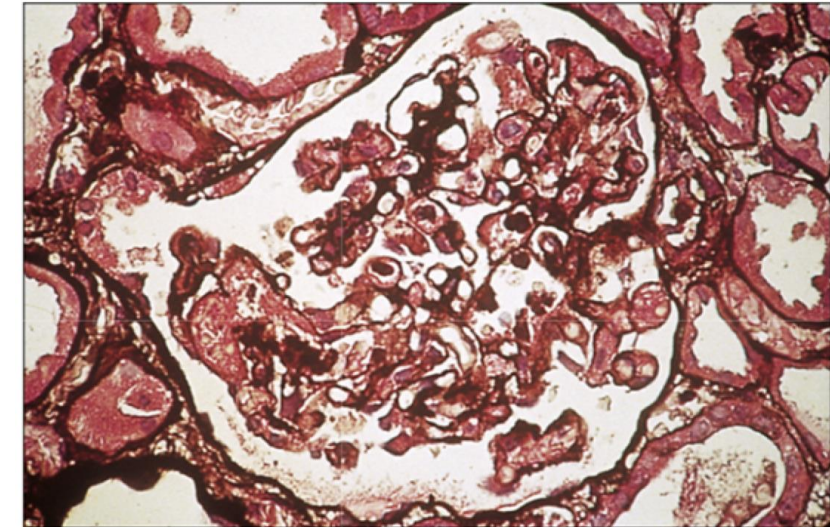
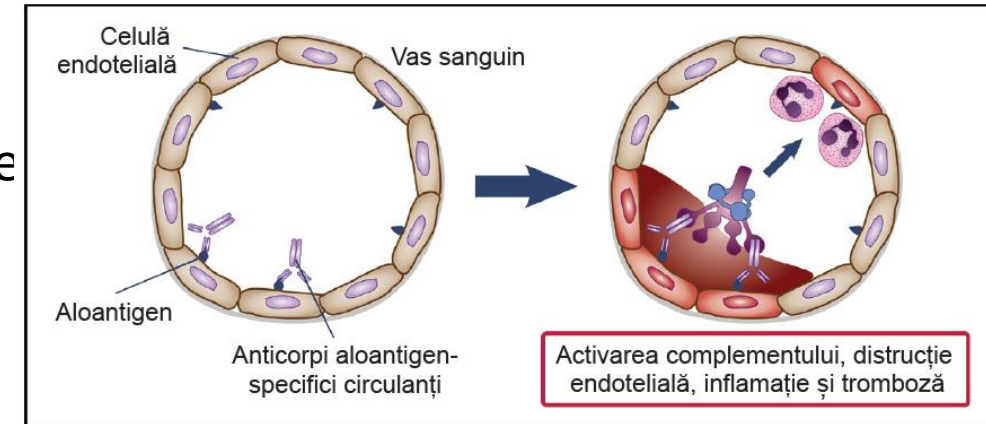
- После прямого или непрямого распознавания аллоантигена ЛТ во вторичных лимфоидных тканях происходит активация и клональная экспансия аллореактивных ЛТ с их дифференцировкой в эффекторные ЛТ.
- Запускается клеточный иммунный ответ, аллореактивные ЛТ мигрируют в аллотрансплантат и опосредуют повреждение органа трансплантата.



# Сверхострое отторжение

- Это наиболее тяжелая форма отторжения трансплантата
- Происходит в течение нескольких минут/часов после пересадки
- У реципиента есть **заранее сформированные антитела**, которые реагируют с донорской тканью
- Был сенсибилизирован к молекулам МНС донора в результате предыдущих трансплантаций, повторных переливаний крови, беременности
- Может иметь заранее сформированные антитела (в результате несовместимости по группе крови ABO)

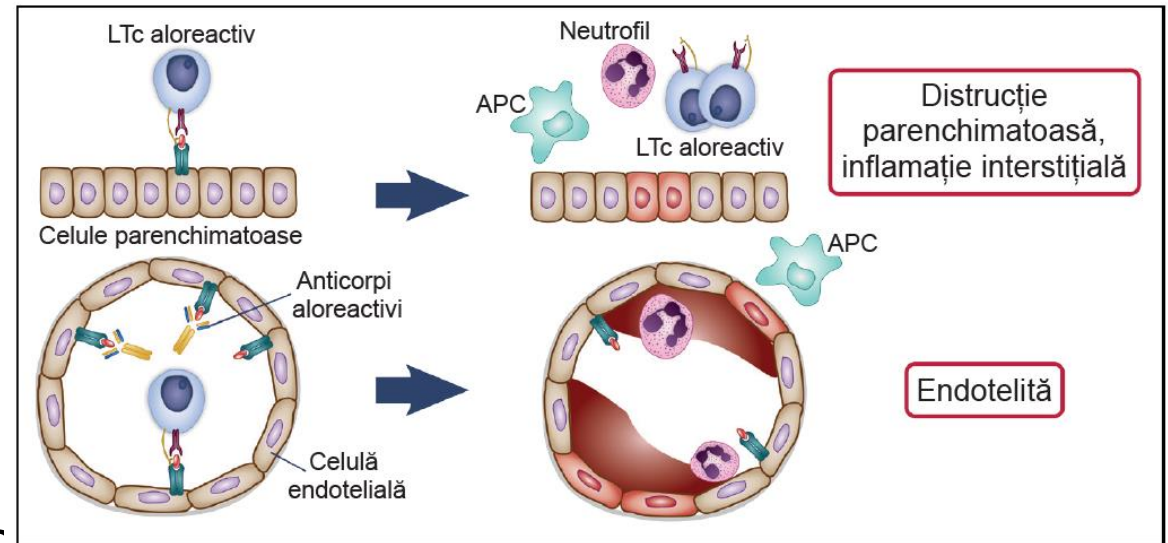
→ связываются с эндотелиальными клетками сосудов,  
→ вызывают эффекторный иммунный ответ путем активации комплемента, гибели или активации эндотелиальных клеток,  
→ вызывают агрессивную воспалительную реакцию с повышенной проницаемостью сосудов, внутрисосудистым свертыванием крови и разрушением пересаженного органа.



Rejet hiperacut. Necroza extensivă a capilarelor glomerulare asociată cu hemoragie interstițială masivă, la 24-48h de la transplant (HE, x200)

# Острое отторжение

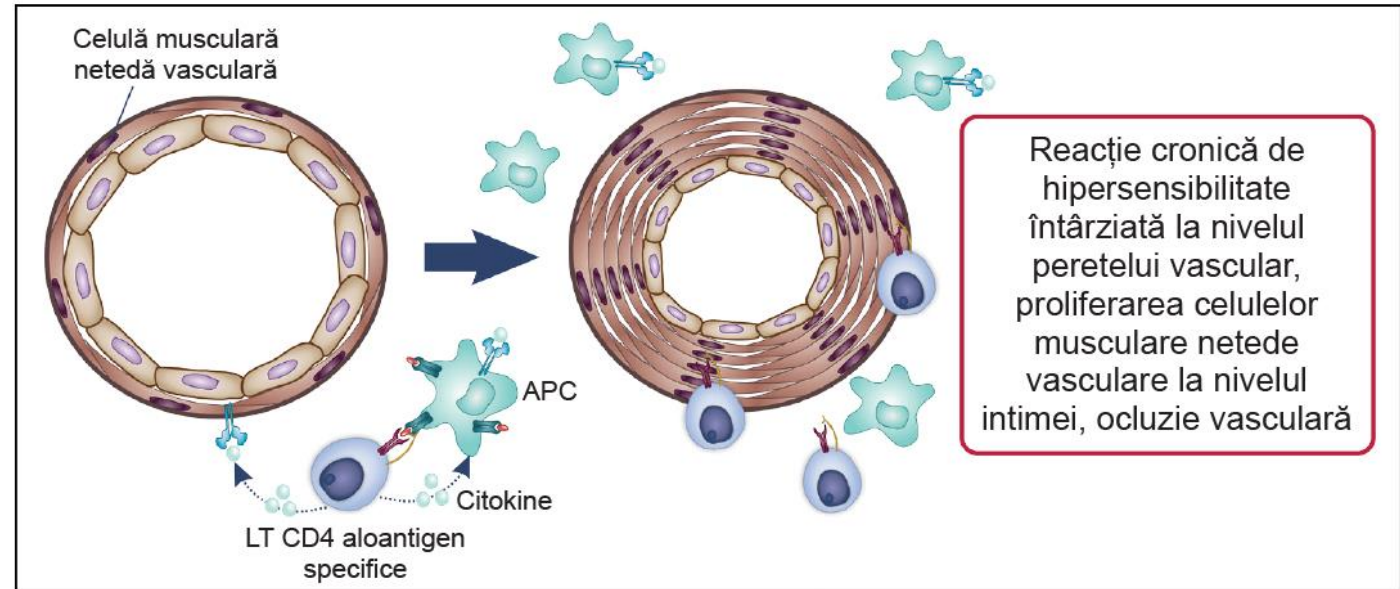
- Оно вызвано активацией аллоспецифических ЛТ, способных разрушить трансплантат.
- Острое отторжение - процесс разрушения паренхимы пересаженного органа и кровеносных сосудов, опосредованный аллореактивными ЛТ и антителами
- цитотоксические (CD8+) аллореактивные ЛТ с эндотелиальными и паренхимальными клетками опосредуют повреждение тканей
- Посттрансплантационные аллореактивные антитела также могут участвовать → повреждение сосудов





# Хроническое отторжение

- При хроническом отторжении повреждение гладкомышечных волокон сосудов приводит к пролиферации клеток и окклюзии просвета.
- Это связано с хроническими реакциями гиперчувствительности замедленного типа на аллоантигены в сосудистой стенке.



## Болезнь трансплантата против хозяина (*graft versus host disease, GvHD*)

- Она возникает у пациентов, перенесших трансплантацию, которые находятся в состоянии иммунокомпромиссии и неспособны отторгнуть трансплантат.
- представляет собой иммунный ответ иммунокомпетентных лимфоцитов донора против тканей хозяина.
- Это наиболее важная проблема при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток/медуллярного костного мозга, но также может возникать при трансплантации печени.

GvHD схож с механизмами отторжения трансплантата, за исключением того, что в этом случае ЛТ донора распознают антигены гистосовместимости реципиента как несамостоятельные.

Основные мишени GvHD: кожа, печень, пищеварительный тракт.

GvHD имеет 4 стадии: I (легкая) → IV (очень тяжелая).

- I стадия - легкий кожный зуд, диарея, повышение печеночных ферментов ↑
- IV стадия - генерализованная буллезная эритродермия и десквамация кожи, ферменты печени ↑↑↑↑, тяжелая диарея и боли в животе → смерть

## Болезнь трансплантат против лейкемии

- Болезнь "трансплантат против лейкемии" может наблюдаться у пациентов с острыми лейкозами, злокачественными лимфомами, миеломами и солидными опухолями.
- Иммунокомпетентные клетки донора также атакуют остаточные опухолевые клетки реципиента, поэтому легкая форма GvHD благоприятна для выживания пациента и снижения риска рецидива злокачественного процесса.

# ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА

**Подбор совместимой пары донор-реципиент ( типирование тканей по HLA)**

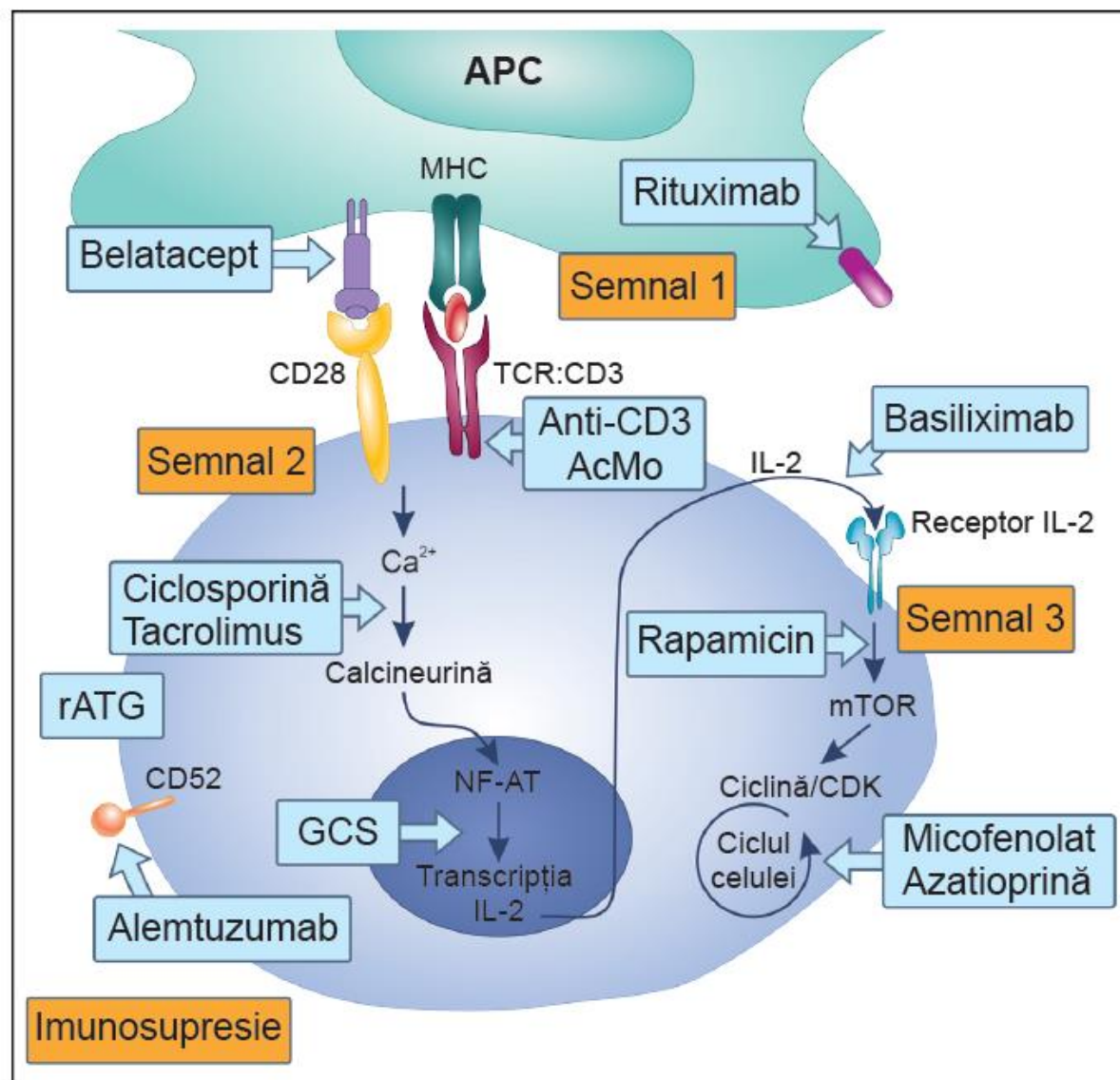
- а) серологический тест
- б) смешанная культура лимфоцитов (СКЛ)
- в) типирование цитотоксическими Т-клетками

## **2. Подавление трансплантационных реакций**

- а) иммуносупрессоры
- б) антилимфоцитарная сыворотка (АЛС)
- в) облучение.

# Иммunosupresia при трансплантации

- Основная цель иммуносупрессии - избежать запуска аллоиммунного ответа путем предотвращения активации ЛТ и последующего высвобождения цитокинов и пролиферации клеток.
- Иммуносупрессия показана всем пациентам, перенесшим трансплантацию
- Исключение:
  - монозиготные близнецы
  - пересадка роговицы (иммунопривилегированный орган)
- **В отсутствие иммунной супрессии аллотрансплантаты разрушаются**



# Онкологические заболевания и канцерогенез

- В нормальных условиях производство новых клеток строго регулируется
- Количество любого конкретного типа клеток остается достаточно постоянным у взрослого человека.
- Иногда может возникнуть клетка, которая больше не реагирует на нормальные механизмы контроля роста, бесконтрольно размножается, избегает апоптотических сигналов (не уничтожается апоптозом) → рак

# Основные признаки рака

(Hanahan D., Weinberg R.A., 2011)

1. Поддержание пролиферативной активности.
2. Блокирование действия генов-супрессоров опухолевого роста.
3. Устойчивость к программируемой клеточной смерти.
4. Поддержание состояния бессмертия клеток.
5. Стимуляция образования кровеносных сосудов.
6. Активация миграции клеток и метастазирования.

# *Происхождение рака*

- Опухоль – результат опухолевой трансформации нормальных клеток.
- Опухоль – последствие вирусной инфекции.
- Опухоль последствие хронического воспаления.



# Роль воспаления в индукции рака



Существует две категории воспаления, ассоциированного с раком:

1. Воспалительный очаг как индуктор опухолевого роста.
2. Воспаление вокруг опухолевых узлов.

# Онкологические заболевания и канцерогенез

- Большинство видов рака человека → медленное и постепенное накопление мутаций в генах белков, регулирующих клеточный цикл
  - чрезмерная активация белка, способствующего росту клеток (кодируется **онкогенами**)
  - инактивация белка, который обычно замедляет рост клеток (кодируется генами-супрессорами опухолей, также называемыми **антионкогенами**).

Некоторые из этих мутаций наследуются, а другие могут быть результатом воздействия факторов окружающей среды.

Обычно требуется несколько мутагенных событий, которые могут происходить в течение многих десятилетий, прежде чем разовьется опухоль.

- Уже давно установлено, что иммунная система играет важную роль в распознавании и уничтожении опухолей посредством нескольких механизмов:
  - уничтожение вирусов, обладающих канцерогенным действием;
  - быстрое уничтожение патогенов и регуляция воспаления;
  - активное выявление и уничтожение трансформированных клеток ("иммунный надзор").

# Онкогены - определения

- **Протоонкогены** - гены, контролирующие нормальные, физиологические процессы деления, дифференцировки и апоптоза клеток.
- **Онкогены** - гены, экспрессия которых переводит клетку в режим аномальной активности за счет продуктов, стимулирующих неконтролируемую пролиферацию и отсутствие ответа на регуляторные факторы. Онкогены возникают под действием мутагенных факторов на протоонкогены.
- **Антионкоген** (ген-супрессор опухоли) - тип гена, регулирующий рост (деление и репликацию) клеток. Когда антионкоген мутирует, может произойти неконтролируемый рост клеток → развитие рака.

Жизнеспособность опухоли обеспечивается даже несколькими сотнями онкогенов;

- **Иммунные контрольные точки** - важным компонентом иммунной системы является ее способность не атаковать нормальные клетки организма.
- Для этого она использует "контрольные точки" - молекулы на иммунных клетках, которые необходимо активировать (или деактивировать) для запуска иммунного ответа.
- Опухолевые клетки иногда используют эти контрольные точки, чтобы избежать атаки иммунной системы.

# Факторы риска возникновения опухолей

- Опухоль всегда = изменение генома клетки;
- Физические факторы: ионизирующее излучение, механическое раздражение и т.д. и т.п;
- Химические факторы - канцерогенные (также имеют эффект повреждения клеточной ДНК): бензол, CCl<sub>4</sub> и т.д;
- Биологические факторы
  1. Вирусные инфекции (вызывают генетические изменения, поддерживают хроническое воспаление):
    - ДНК-вирусы:
      - Вирус Эпштейна-Барра (EBV): лимфома Беркитта, лимфома Ходжкина, назофарингеальная карцинома;
      - HSV (вирус папилломы человека): рак шейки матки;
      - Вирус гепатита В (HBV): рак печени;
      - HBV, HCV: гепатоцеллюлярная карцинома,
      - Вирус простого герпеса (HSV) тип 8: саркома Капоши;
    - РНК-вирусы:
      - HTLV-1,2 (Т-лимфотропный вирус человека) Т-клеточный лейкоз, Т-клеточная лимфома;
  2. Пожилые люди
  3. Иммунодефицит
  4. Депрессивное состояние;

# Опухолевый антиген, опухолевые маркеры

- **TSA (Tumor Specific Antigen)** - опухолеспецифические антигены - антигены, возникающие под действием химических или биологических факторов (вирусные инфекции), которые экспрессируются только на опухолевых клетках.  
Их присутствие указывает на наличие опухоли;

## **ТАА (опухолевый ассоциированный антиген).**

Может также экспрессироваться на поверхности здоровых клеток (например, во время внутриутробной жизни);

Молекулы МНС,

Рецепторы факторов роста;

Ганглиозиды,

Антигены дифференцировки;

Онкофетальные антигены - экспрессия у взрослых антигенов, которые в нормальных условиях присутствуют только во время внутриутробной жизни;

# Антигенность опухоли - опухолевые маркеры

Опухолевые маркеры для клинического применения

- **Группа белков, гормонов, ферментов, рецепторов и других клеточных продуктов**, которые сверхэкспрессируются и производятся в повышенных количествах злокачественными клетками

Нормальные клеточные компоненты, присутствующие в небольших количествах у здоровых людей

- Используются для мониторинга роста опухоли, рецидива опухоли, во время или после лечения, стадиялизации и прогноза рака.

- Большинство опухолевых маркеров не пригодны для скрининговых тестов

- Могут давать ложноположительные результаты: ПСА ↑ при инфекциях мочевыводящих путей или доброкачественной гипертрофии предстательной железы; СА-125 ↑ при воспалении фаллопиевых труб; СЕА/СА-20-9 ↑ при воспалительных заболеваниях кишечника





**Thyroid**  
 CT, CEA,  
 thyroglobulin

**Primary Liver**  
 AFP



**Gastric**  
 CEA, TAG 72,  
 CA 19.9



**Breast**  
 CEA, CA 15.3,  
 C-erbB-2,

**Pancreas**  
 CEA, CA 19.9

**Colo-rectal**  
 CEA

**Prostate**  
 PSA



**Cervical**  
 SCC,  
 CYFRA

**Lung**  
 CEA, SCC,  
 CYFRA, CA 15.3 ,  
 TAG 72  
 NSE, ProGRP



**Endometrial**  
 CEA, CA 19.9, CA 125



**Melanoma**  
 S-100, MIA

**Head and Neck**  
 CEA, SCC,  
 CYFRA 21.1

**Ovary**  
 CA 125, CA 19.9,  
 AFP,  $\beta$ -HCG

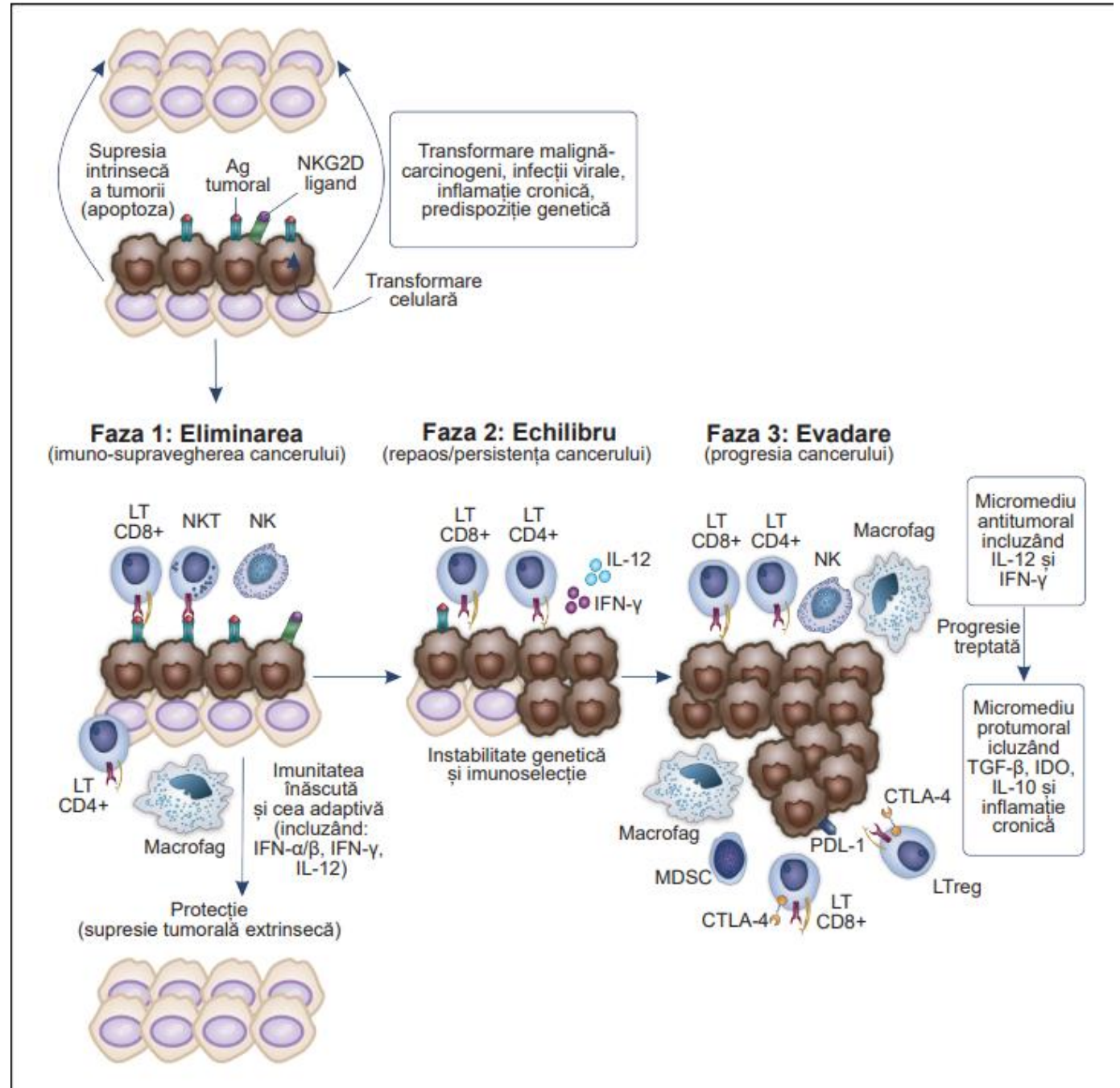
# Эффекторные механизмы противоопухолевого иммунитета

*Современная концепция иммунных взаимоотношений между опухолью и организмом «концепция 3 E»*

**1. удаление (elimination)** – успешная элиминация трансформированных клеток и предотвращение развития опухоли

**2. равновесие (equilibrium)** – опухолевые клетки избегают гибели под влиянием иммунных механизмов (период равновесия между влиянием иммунной системы и прогрессирующим ростом опухоли)

**3. ускользание (escape)** – прогрессирующее развитие опухоли, ускользание из под контроля иммунной системы



# Иммунотерапия в онкологии

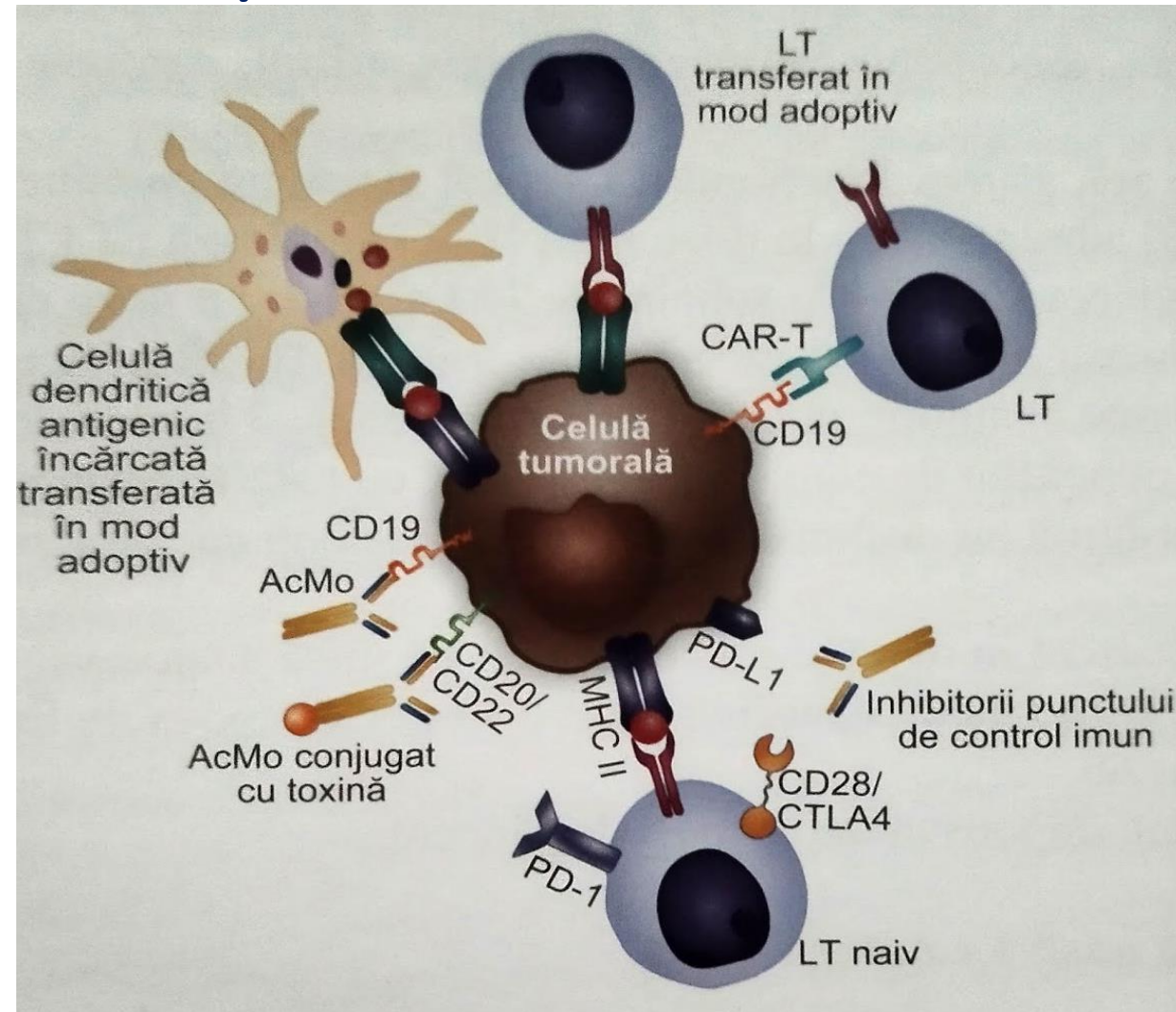
**Иммунотерапия** - это лечение заболеваний путем изменения активности иммунной системы. Иммунотерапия заключается либо в стимулировании иммунного ответа при его недостаточности (иммуностимуляция), либо в его подавлении при чрезмерных или нежелательных эффектах (иммуносупрессия)

# Иммунотерапия в онкологии

- Использование клеток иммунной системы в качестве "оружия" против неопластических клеток, тем самым вызывая или усиливая специфический противоопухолевый иммунный ответ.
- Эффекты/мишени иммунотерапии при неоплазии основаны на механизмах, с помощью которых опухолевые клетки ускользают от наблюдения иммунной системы и продолжают бесконтрольно размножаться, вторгаясь и уничтожая хозяина

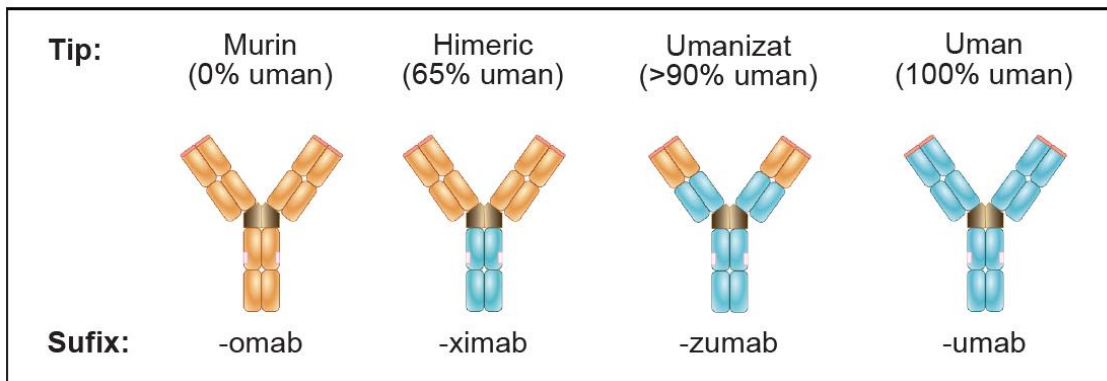
# Иммунотерапия в онкологии (типы терапий):

1. **Моноклональные антитела (mAbs)**, которые избирательно связываются с раковыми клетками;
2. **Аутологичные (собственные) дендритные клетки**, которые были загружены опухолевыми антигенами, размножены *in vitro* и повторно введены пациенту; перенос Т-лимфоцитов (адоптивный), полученных от пациента, размноженных, модифицированных *in vitro* и повторно введенных пациенту;
3. **CAR-T-терапия (химерные антигенные рецепторные Т-клетки)** - терапия с помощью ЛТ, созданных путем добавления к ЛТ химерного рецептора (полученного с помощью генной инженерии), распознающего опухолевый антиген, их размножения *in vitro* и повторного введения пациенту; это одновременно клеточная терапия, генная терапия и иммунотерапия;
4. **Ингибиторы иммунных контрольных точек (immune checkpoint inhibitor)** - использование АсМо, специфичных для одной или нескольких поверхностных молекул (CTLA-4, PD-1 или PD-L1 и т.д.), участвующих в регуляции или подавлении иммунной активности.



# Моноклональные антитела (mab)?

- Моноклональные антитела - это идентичные копии, продуцируемые одним клоном плазматических клеток.
- Это антитела, которые распознают один тип эпитопа одного специфического антигена.
- Синтетические моноклональные антитела получают название в зависимости от терапевтической мишени и источника происхождения + окончание "mab" (monoclonal antibodies).



	Ținta de acțiune		Sursa AcMo		+ mab
Prefix	Os	- o (s)	Uman	-u-	
	Cardiovascular	- c (i)	Umanizat	-zu-	
	Imunomodulare	- l (i)	Himeric	-xi-	
	Interleukine	- k (i)	Murin	-a-	
	Tumoare	- t (u)			
	Virus	- v (i)			

Exemplu: Ce-tu-xi-mab - tumoare - himeric. Pani-tum-u-mab - tumoare - uman.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Опухоль является многостадийным процессом, где ведущую роль играют онкогены, нарушение передачи сигнала и энергетического обмена клетки
- Опухолевые клетки устойчивы к запрограммированной клеточной смерти.
- Опухолевые антигены являются собственными модифицированными молекулами организма человека.
- Опухолевые клетки устойчивы к иммунному контролю со стороны организма человека.
- Иммунная система играет двойственную роль в канцерогенезе, сдерживая и/или ускоряя прогрессию опухоли.
- Иммунодиагностика широко используется в диагностике рака.
- Иммунотерапия (МКА, раковые вакцины) является эффективным методом лечения онкологических заболеваний человека.