BG Pulse Journal USA
ISSN:1947-2536 http://www.bgpulseusa.com/index.php/bg

РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ИММУНОТЕРАПИИ РАКА

Зокирова Дилдора Фарходхон кизи

Место учебы: Наманганский филиал Международного университета Кимё, медицинский факультет, 2-й курс, группа MED-N-25

zokirovadildoraxonn@gmail.com +998934435400 Научный руководитель

Камалова Гульнара Гулямовна

доктор философии по медицинским наукам (PhD), и. о. доцента, заведующая кафедрой медико-фундаментальных дисциплин

Doi: https://doi.org/10.5281/zenodo.23668975

I. Введение

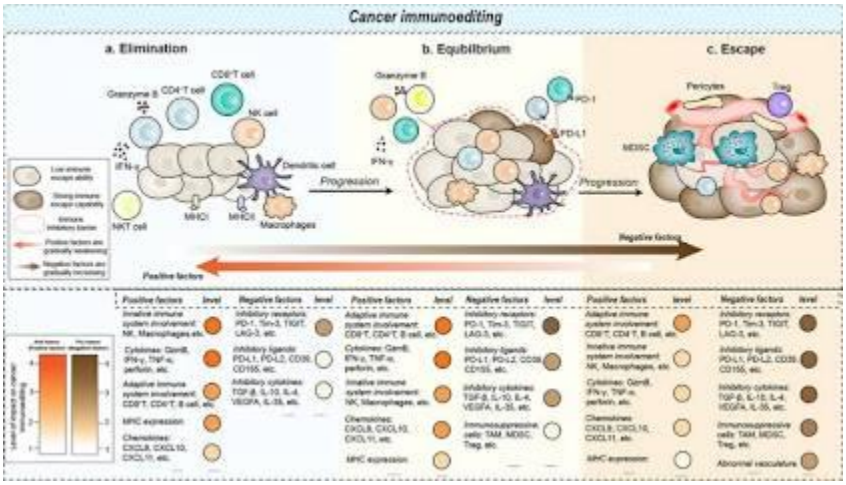
Злокачественные новообразования остаются одной из главных причин смертности во всем мире. Долгое время онкология опиралась на "классическую триаду" лечения: хирургическое удаление, химиотерапию и лучевую терапию. Эти методы направлены на прямое уничтожение опухолевых клеток, но они обладают высокой токсичностью и часто не способны предотвратить рецидив.

Связь между иммунитетом и раком была предложена еще в начале XX века Паулем Эрлихом, а в 1950-х годах Фрэнк Макфарлейн Бернет сформулировал теорию **иммунного надзора** (immune surveillance). Согласно этой теории, мутантные клетки возникают в организме постоянно, но иммунная система распознает их как чужеродные и уничтожает до того, как они успеют сформировать клинически значимую опухоль.

Однако иммунитет играет двойственную роль: он не только защищает организм, но и может выступать в роли "селекционера", который способствует выживанию наиболее агрессивных раковых клонов. В данной статье мы рассмотрим механизмы взаимодействия опухоли и иммунной системы, а также прорывы в иммунотерапии, которые произвели революцию в онкологии.

II. Концепция иммунного редактирования опухолей (Cancer Immunoediting)

Современное понимание иммунологии рака базируется на концепции "иммунного редактирования", предложенной Робертом Шрайбером. Этот процесс описывает, как иммунная система формирует свойства опухоли, и состоит из трех последовательных фаз — **"Трех Э" (Elimination, Equilibrium, Escape)**.

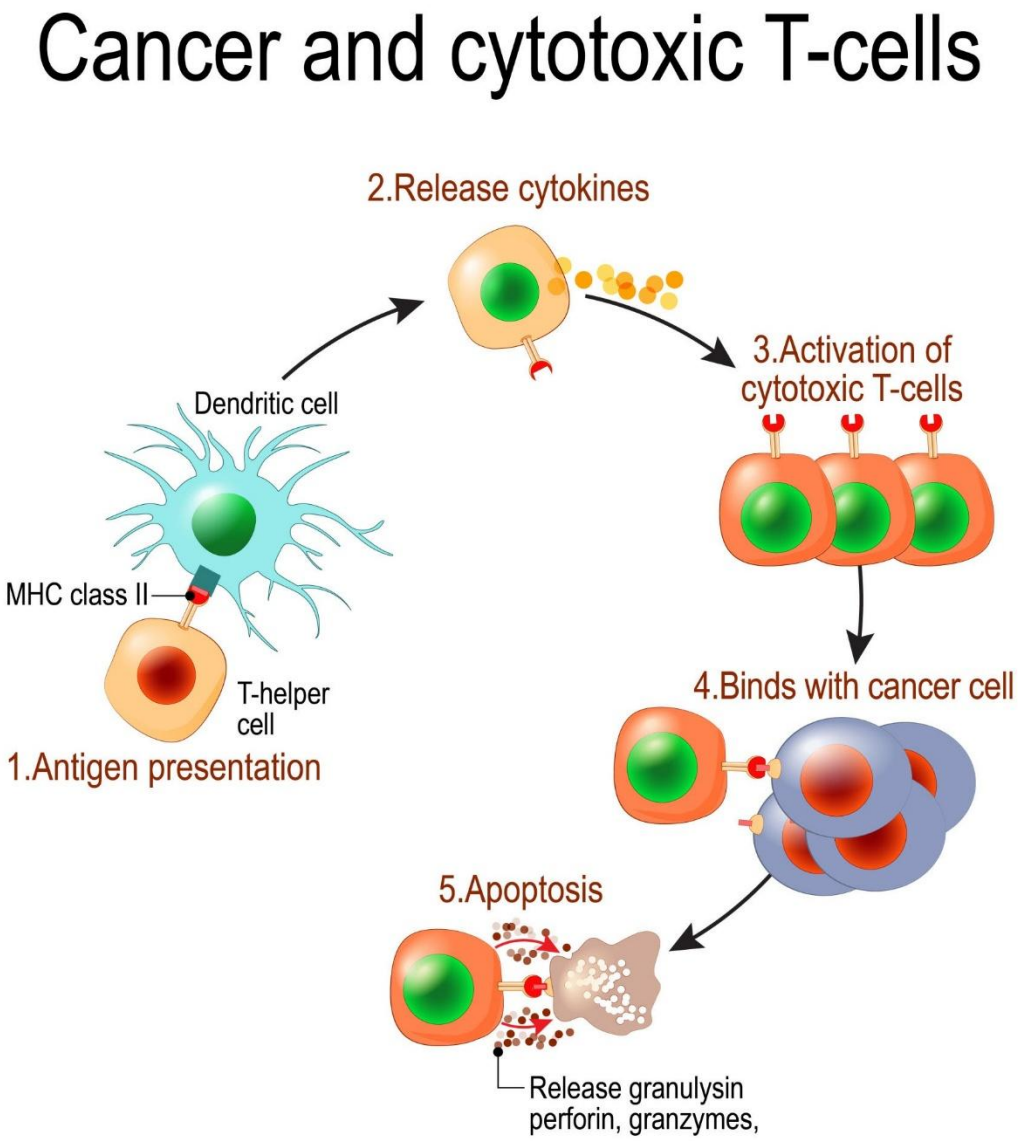


1. Фаза элиминации (Уничтожение)

Это успешная реализация иммунного надзора. Когда в здоровой ткани возникает клетка с онкогенными мутациями, она начинает вырабатывать аномальные белки (опухоль-ассоциированные антигены) и молекулы стресса.

- **Механизм:** Первыми на сигнал тревоги реагируют клетки врожденного иммунитета — натуральные киллеры (NK-клетки) и макрофаги. Они уничтожают часть опухолевых клеток и выделяют цитокины (например, интерферон-гамма), которые привлекают дендритные клетки.
- **Специфический ответ:** Дендритные клетки захватывают антигены убитой опухоли и "обучают" Т-лимфоциты. Активированные CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты проникают в очаг и целенаправленно уничтожают оставшиеся мутантные клетки с помощью перфоринов и гранзимов. В идеальном сценарии на этом этапе опухоль исчезает навсегда.

BG Pulse Journal USA
ISSN:1947-2536 http://www.bgpulseusa.com/index.php/bg
BG PULSE JOURNAL



2. Фаза равновесия (Сдерживание)

Если фаза элиминации завершилась не полностью, выживает небольшое количество раковых клеток с генетическими мутациями, делающими их устойчивыми к атакам Т-лимфоцитов.

- **Дарвиновская эволюция:** Начинается длительная (годы или десятилетия) "окопная война". Иммунная система ограничивает рост опухоли, не давая ей метастазировать, но уже не может уничтожить ее полностью.
- В этой фазе иммунитет работает как фильтр, постоянно уничтожая легко распознаваемые клетки, тем самым *вынуждая* опухоль мутировать дальше. Раковые

клетки, способные выжить в таких условиях, становятся всё более скрытными и агрессивными.

3. Фаза ускользания (Escape / Побег)

На этом этапе измененные опухолевые клоны преодолевают иммунный контроль, начинают бесконтрольно делиться и формируют клинически выявляемый рак. Ускользание обеспечивается несколькими мощными механизмами:

- **Потеря "удостоверения личности":** Раковые клетки прекращают вырабатывать на своей поверхности молекулы MHC I класса (главного комплекса гистосовместимости). Без этих молекул Т-лимфоциты буквально "слепнут" и не видят раковую клетку.
- **Иммунные контрольные точки (Checkpoints):** Опухоль начинает экспрессировать на своей поверхности белок **PD-L1**. Когда Т-лимфоцит подходит к раковой клетке, белок PD-L1 связывается с рецептором PD-1 на поверхности лимфоцита, нажимая иммунный "тормоз". Т-клетка деактивируется и впадает в состояние паралича.
- **Секреция подавляющих веществ:** Опухоль выделяет в окружающую среду трансформирующий фактор роста-бета (TGF-β), интерлейкин-10 (IL-10) и фермент индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO), которые создают вокруг нее токсичное облако, парализующее любые иммунные клетки.

III. Роль микроокружения опухоли (TME) и хронического воспаления

Опухоль — это не просто скопление мутировавших клеток. Это сложная, самоорганизующаяся экосистема, которая называется **опухолевым микроокружением (Tumor Microenvironment, TME)**. В эту экосистему входят кровеносные сосуды, фибробласты и, что самое главное, клетки иммунной системы, которые опухоль "перепрограммировала" для собственной защиты.



1. Хроническое воспаление как триггер

Воспаление — это естественный процесс заживления. Однако **хроническое воспаление** (например, при гепатитах B и C, гастрите, вызванном *H. pylori*, или курении) создает

идеальную среду для рака. Постоянный выброс активных форм кислорода повреждает ДНК здоровых клеток, вызывая мутации, а факторы роста, выделяемые для "заживления" ткани, стимулируют деление мутантных клеток. Недаром рак часто называют "незаживающей раной".

2. Клеточные "предатели"
Чтобы защититься от цитотоксических Т-лимфоцитов, опухоль привлекает в свое микроокружение иммунные клетки, подавляющие иммунитет (супрессоры).

Тип клетки	Исходная роль в организме	Как ее использует опухоль
Регуляторные Т-клетки (Treg)	Защищают от аутоиммунных болезней, успокаивая иммунитет после инфекции.	Опухоль привлекает их, чтобы они блокировали активность CD8+ киллеров в очаге.
Опухолеассоциированные макрофаги (TAM, M2-тип)	Пожирают мертвые клетки и восстанавливают ткани (вырабатывают факторы роста).	Выделяют факторы роста эндотелия сосудов (VEGF), заставляя организм прорастать новые сосуды для питания опухоли.
Миелоидные супрессорные клетки (MDSC)	Незрелые клетки костного мозга, регулирующие воспаление.	Накапливаются вокруг опухоли и выделяют фермент аргиназу, лишая Т-лимфоциты необходимых аминокислот.

3. Метаболическое голодание
Опухоль потребляет огромное количество глюкозы и кислорода. Т-лимфоциты, попадая в микроокружение опухоли, сталкиваются с острой нехваткой питательных веществ (гипоксия и гипогликемия). В сочетании с токсичными продуктами распада (например, молочной кислотой) это приводит к феномену **"истощения" (T-cell exhaustion)**: лимфоциты теряют способность убивать и впадают в спячку.

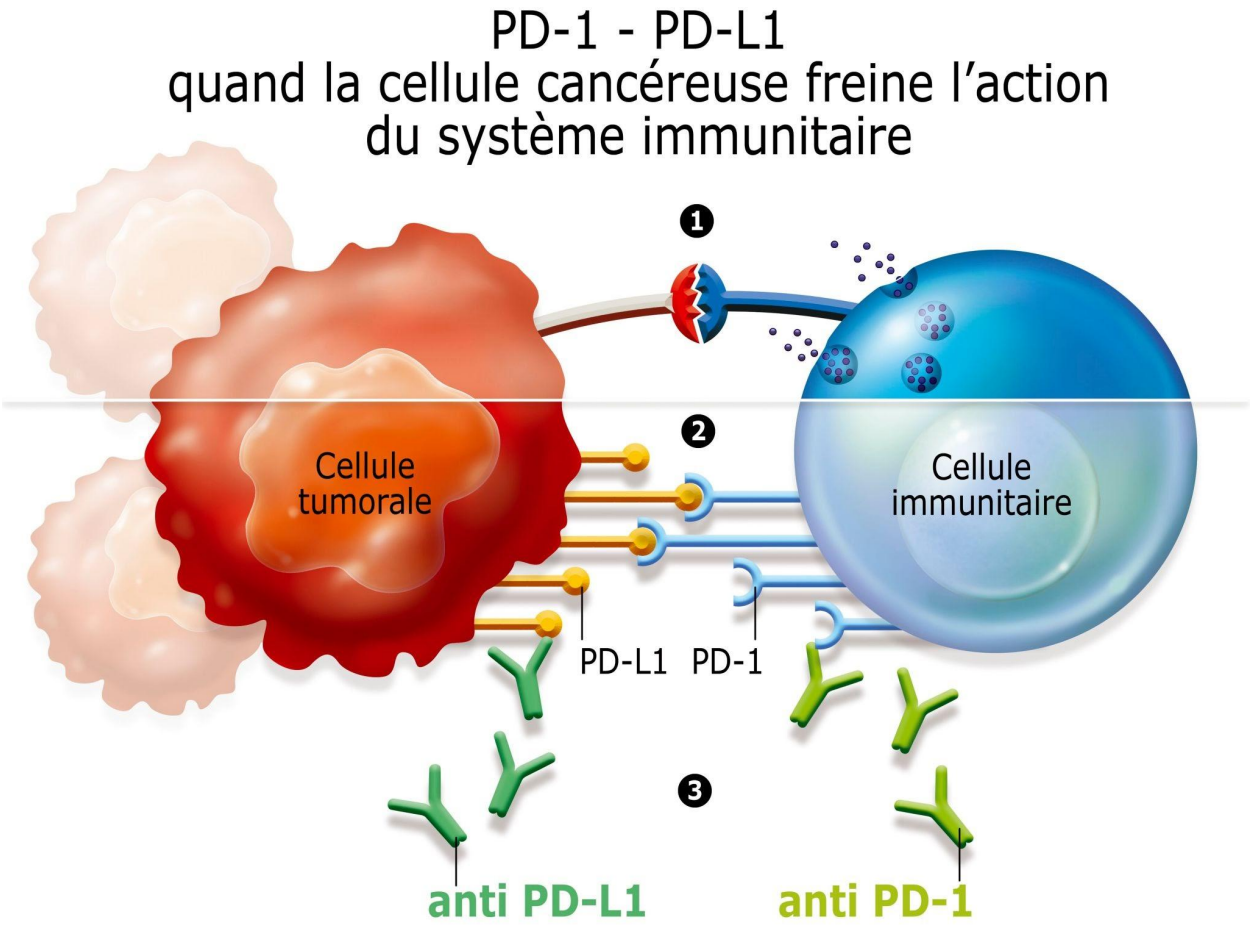
IV. Современные методы иммунотерапии рака: прорыв в онкологии
Десятилетиями ученые пытались "разогнать" иммунную систему, чтобы она убила рак, но безуспешно. Настоящий прорыв (и Нобелевская премия 2018 года) случился, когда исследователи поняли: иммунитет не нужно разгонять, с него нужно **снять тормоза**.

1. Ингибиторы иммунных контрольных точек (Checkpoint Inhibitors)
Это моноклональные антитела, которые блокируют рецепторы, подавляющие активность Т-клеток (CTLA-4, PD-1 и PD-L1).

- **Механизм:** Как мы выяснили ранее, опухоль выставляет на своей поверхности белок PD-L1. Когда Т-лимфоцит связывается с ним своим рецептором PD-1, он

выключается. Препараты-ингибиторы (например, *пембролизумаб, ниволумаб*) физически закрывают эту связь. Т-лимфоцит "прозревает" и возобновляет атаку.

- **Успехи:** Этот метод совершил революцию в лечении поздних стадий меланомы, немелкоклеточного рака легкого и рака почки.



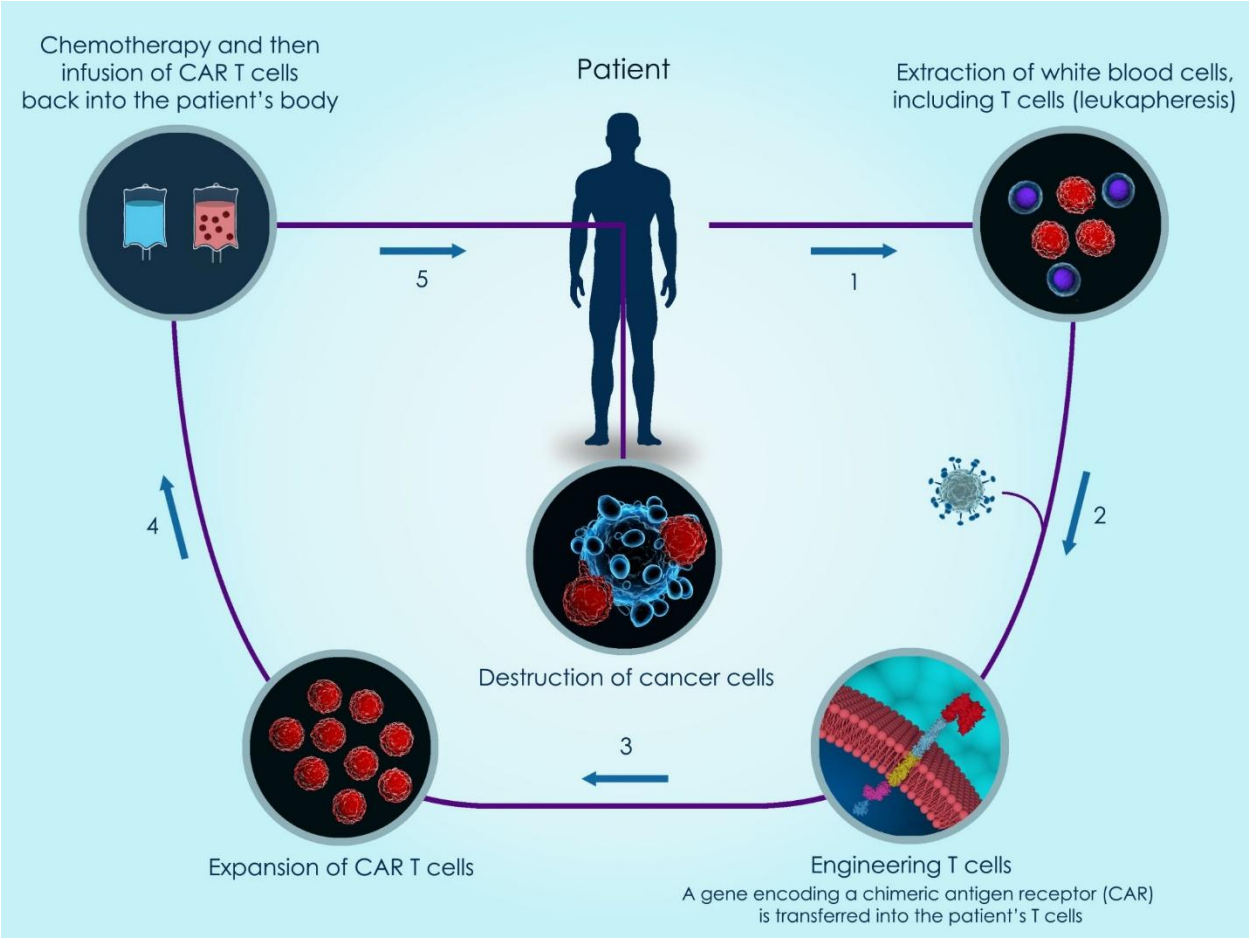
Блокировка PD-1/PD-L1 снимает иммунные «тормоза». Источник: BSIP / Universal Images Group via Getty Images.

2. Адоптивная клеточная терапия (CAR-T)

Это синтез генной инженерии и клеточной терапии. Метод превращает собственные клетки пациента в живое высокоточное оружие.

- **Как это работает:** У пациента берут кровь и выделяют Т-лимфоциты. В лаборатории с помощью вирусного вектора в их ДНК внедряют ген искусственного рецептора — **CAR (химерный антигенный рецептор)**. Этот рецептор запрограммирован находить конкретный белок на поверхности раковой клетки (например, CD19 при лейкозах).

- Клетки размножают в инкубаторе и вливают обратно пациенту. Теперь это генетически модифицированные "сосуды-убийцы", которые не зависят от уловок опухоли и напрямую уничтожают рак.
- **Успехи:** Невероятные результаты (до 80-90% ремиссий) в лечении устойчивых форм В-клеточных лимфом и острых лимфобластных лейкозов.



Принцип CAR-T клеточной терапии. Источник: Meletios Verras / Getty Images.

3. Противоопухолевые вакцины

- **Профилактические:** Вакцины от ВПЧ (вируса папилломы человека) и вируса гепатита В. Они не лечат рак, но предотвращают вирусные инфекции, которые вызывают рак шейки матки и рак печени соответственно.
- **Терапевтические:** Дендритно-клеточные вакцины (например, *Sipuleucel-T* при раке простаты). У пациента берут дендритные клетки, "знакомят" их с антигенами опухоли в пробирке и возвращают обратно, чтобы они обучили армию Т-лимфоцитов в организме. Огромные надежды сейчас возлагаются на персонализированные мРНК-вакцины против рака.

4. Биспецифические антитела (BiTE)

Это искусственно созданные молекулы-«переходники». Одним концом такое антитело цепляется за раковую клетку, а другим — за цитотоксический Т-лимфоцит. Препарат буквально притягивает иммунную клетку к опухолевой вплотную, принудительно запуская процесс уничтожения (например, препарат *блинатумомаб*).

V. Заключение

Внедрение иммунотерапии стало величайшим достижением онкологии XXI века, навсегда изменившим парадигму лечения рака. Впервые в истории медицина получила инструмент, который направлен не на прямое уничтожение опухоли (что всегда сопряжено с повреждением здоровых тканей), а на восстановление и усиление собственной системы безопасности организма. Это позволило достичь долгосрочной ремиссии, а в некоторых случаях — полного излечения пациентов с терминальными, метастатическими стадиями рака.

Однако перед современной наукой стоит еще множество нерешенных задач:

- **Проблема резистентности:** Иммунотерапия пока помогает не всем. Существуют так называемые «холодные» опухоли, в микроокружении которых практически нет Т-лимфоцитов, из-за чего препаратам просто не с чем работать.
- **Иммуноопосредованная токсичность:** Снимая «тормоза» с иммунной системы, врачи рискуют спровоцировать мощный аутоиммунный ответ, когда гиперактивные Т-лимфоциты начинают атаковать здоровые органы пациента (вызывая тяжелые колиты, пневмониты, гепатиты).

Будущее онкоиммунологии — за персонализированной и комбинированной терапией. Ученые активно работают над тем, как превращать «холодные» опухоли в «горячие» с помощью радиации или онколитических вирусов, а затем точечно добивать их ингибиторами контрольных точек и индивидуальными мРНК-вакцинами, созданными на основе генетического паспорта конкретной опухоли пациента.

Список литературы

1. **Аббас А. К., Лихтман А. Х., Пиллай Ш.** *Клеточная и молекулярная иммунология* / Пер. с англ. — М.: Логосфера, 2015. — 528 с. *(Базовые механизмы работы Т-клеток и иммунного надзора)*.
2. **Хаитов Р. М., Игнатьева Г. А., Сидорович И. Г.** *Иммунология: учебник*. — 3-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 752 с.
3. **Кадагидзе З. Г., Черткова А. И., Заботина Т. Н. и др.** Новые возможности регуляции противоопухолевого иммунитета // *Злокачественные опухоли*. — 2015. — № 1. — С. 24-30.
4. **Трякин А. А., Федянин М. Ю., Строяковский Д. Л. и др.** Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями // *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO*. — 2022. — Т. 12.

5. **Hanahan D., Weinberg R. A.** Hallmarks of cancer: the next generation // *Cell*. — 2011. — Vol. 144 (5). — P. 646-674. *(Классическая фундаментальная работа по микроокружению опухоли и механизмам ее выживания)*.
6. **Жуков Н. В.** Иммуноонкология: от теории к практике. Эволюция взглядов на взаимодействие опухоли и иммунной системы // *Практическая онкология*. — 2016. — Т. 17. — № 2. — С. 69-78.
7. **Семенова А. И.** CAR-T клеточная терапия: новые горизонты в онкогематологии // *Клиническая онкогематология*. — 2019. — Т. 12. — № 3. — С. 250-261.
8. **Новик А. В.** Механизмы ускользания опухоли от иммунного ответа и пути их преодоления // *Вопросы онкологии*. — 2018. — Т. 64. — № 3. — С. 286-294.