

С.Ж.Афендияров атындағы
қазақ ұлттық медицина
университеті



Kazakh National Medical
University
S.D.Asfendiyarov

**Тақырыбы: “Онкогенездегі иммундық
жүйенің рөлі.”**

**Дайындаған: Таджибаева Г.
Группа: СТ15-006-02**

Алматы қаласы, 2017 жыл

План:

1. Введение
- ✓ ЦЕЛЬ
2. Субпопуляции Tregs
3. Tregs и развитие опухоли
4. Накопление Tregs в микроокружении опухоли
5. Заключение

Введение:

Согласно концепции **«иммунного редактирования»** опухоли в течение продолжительного периода взаимодействия иммунной системы и трансформирующихся клеток, которые появляются в связи с мутациями и эпигенетическими изменениями, действует иммунологический надзор.

Однако какая-то часть опухолевых клеток способна преодолевать иммунологический барьер и выживать. Эпигенетические изменения могут быть не замечены иммунной системой в отличие от мутаций, которые проявляются в экспрессии аномальных белков. К тому же генетические и эпигенетические изменения могут происходить и с клетками иммунной системы, нарушая ее работу. Со временем происходит накопление неопластических клеток, способных уклоняться от иммунных механизмов контроля, и образование опухоли, которое сопровождается формированием толерантности. Непосредственными участниками этого процесса являются регуляторные Т-клетки (**Tregs**), которые в норме играют существенную роль в поддержании иммунного гомеостаза, устанавливая ауто толерантность. . В процессе канцерогенеза Tregs не поддерживают противоопухолевый иммунный ответ, а подавляют его, тем самым способствуя опухолевой прогрессии.

ЦЕЛЬ:

- * Как и почему повышается активность Tregs у онкологических больных, каковы взаимоотношения опухоли с Tregs, остается неясным. Поэтому изучение закономерностей формирования пула регуляторных клеток, механизмов их активации, фенотипических маркеров позволит не только составить четкое представление о роли иммунной системы в канцерогенезе, но и может быть основой для более эффективного решения задач противоопухолевой терапии.

Tregs и развитие опухоли

- * В ряде исследований отмечается накопление различных типов Tregs в местах локализации опухоли и опухолевой ткани, а также увеличение их количества в крови, регионарных лимфатических узлах, селезенке у онкологических больных. В основном повышенное содержание Tregs у таких пациентов связывают с неблагоприятным прогнозом течения болезни. Однако имеются и другие сообщения о связи увеличенного количества Tregs с выживаемостью онкологических больных при разных типах злокачественных образований. Например, показано, что если активация Tregs у пациентов с раком легкого, почек, поджелудочной и молочной желез, раком желудка, печени и яичников ассоциировалась с ухудшением выживаемости, то при В- и Т-клеточной лимфоме, раке головы и шеи, кожной лимфоме повышение содержания Tregs имело положительную корреляцию с выживаемостью больных. В то же время у пациентов с раком простаты и анальным плоскоклеточным раком не обнаружено взаимосвязи между увеличением количества Tregs и выживаемостью.
- * **Получены интересные данные о том, что повышенное содержание Tregs коррелирует со стадией и гистологическим типом рака**

Tregs и развитие опухоли

- * После хирургического удаления опухоли содержание Tregs у онкологических больных значительно снижается, достигая физиологического уровня, и повышается вновь при рецидиве заболевания. Некоторые авторы предполагают существование взаимосвязи между активацией Tregs и повышением плотности сосудов и усилением ангиогенеза в микроокружении опухоли. Все это свидетельствует об активной роли Tregs в развитии опухоли. Предполагается, что вовлечение Tregs в канцерогенез является последовательным и динамичным процессом, включающим взаимодействие с APC, в частности с DC, в опухолевой ткани и регионарных лимфоузлах.

Накопление Tregs в микроокружении опухоли

- * Экспрессия регуляторными Tregs Т-клетками хемокиновых рецепторов имеет большое значение в привлечении и накоплении этих клеток в места локализации опухоли. Так, CD4+CD25+FOXP3+ Tregs экспрессируют молекулы CCR4, которые являются рецепторами к лигандам, CCL22 и CCL17. Для Tregs в основном характерна миграция в направлении CCL22, который могут продуцировать опухолевые клетки и опухольассоциированные макрофаги. Накопление CCL22 в опухолевом микроокружении отмечают многие исследователи.
- * Известно, что содержание CCL22 значительно возрастает в ответ на воспалительный сигнал интерферон (IFN)- γ , фактор некроза опухоли α (TNF α) и IL-1 β . На модели рака молочной железы показано, что при взаимодействии трансформирующихся эпителиальных клеток с НК-клетками, присутствующими в этой ткани, происходит активация последних, приводящая к секреции IFN- γ , который совместно с моноцит-производными TNF α и IL-1 β усиливает опухольассоциированную продукцию CCL22 и способствует привлечению Tregs.

* !!!!!!!!!!!!!!!

Важной стороной в отношениях Tregs с развивающейся опухолью является способность этих клеток выживать в особых условиях микроокружения опухоли. У Tregs лучше, чем у других Т-лимфоцитов, развита устойчивость к оксидативному стрессу, который часто повышен при некоторых типах рака. Кроме того, они сохраняют свою супрессорную функцию при таком уровне перекиси водорода, при котором погибают 50% CD4+ Т-клеток, что объясняется увеличением на их клеточной поверхности количества тиольных групп и внутриклеточного содержания глутатиона, обладающего антиоксидантными свойствами. Сообщается об устойчивости опухольассоциированных Tregs к апоптозу за счет снижения восприимчивости к связи с CD95, повышения экспрессии антиапоптотических генов Bcl2 и IAP1 и других механизмов

Заключение

* *Взаимоотношения Tregs с опухолью представляются сложной системой, в которую вовлекается множество компонентов. Tregs способствуют формированию опухоли уже на ранних стадиях канцерогенеза, и усиление их функциональной активности может служить одним из диагностических признаков. Вероятно, что первыми развивающиеся опухолевые клетки привлекают уже существующие nTregs, которые начинают подавлять локальный иммунный ответ на начальных стадиях развития опухоли. Затем при создании благоприятных условий (появление опухольассоциированных APC, MDSC, накопление TGF β , IL-10 и других факторов, способствующих индукции Tregs) в формировании локальной иммуносупрессии начинают принимать участие и iTregs, которые могут индуцироваться в микроокружении опухоли, а также мигрировать с периферии.*

С развитием опухоли соотношение nTregs/iTregs меняется в сторону доминирования опухольиндуцированных iTregs. Об этом свидетельствует появление разных субпопуляций iTregs у больных с прогрессирующей опухолью. Эти предположения также поддерживаются результатами исследований, проведенных с метастатической моделью карциномы легкого Льюиса. Авторы показали, что начальное привлечение и экспансия ограничены первичной опухолью, но со временем они распространяются на локальные дренирующие лимфатические узлы, затем на дистальные лимфатические узлы, селезенку и периферическое кровообращение [28]. Таким образом, важным представляется то, что активация и накопление Tregs происходят уже на раннем этапе развития опухоли, и в процессе канцерогенеза супрессорная роль этих клеток усиливается.