

ОПУХОЛЕГЕНЕЗ КАК АУТОИММУННЫЙ ПРОЦЕСС

Козлов В.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

Резюме. Данные, представленные в статье, обоснованно говорят о том, что реакции иммунной системы в ходе развития аутоиммунной патологии и в процессе опухолевого роста, по существу, являются аутоиммунными реакциями, направленными на аутоантигены тканей различных органов и опухоль-ассоциированные антигены. Последние, помимо самой опухоли, экспрессируются клетками нормальных органов и тканей. При этом различия характеризуются недостаточной активностью клеток-супрессоров в первом варианте и повышенной активностью во втором варианте. Следует учитывать возможность идентичности механизмов реагирования лимфоцитов как при аутоиммунной патологии, так и при онкогенезе. Положение об аутоиммунности опухолевого процесса является принципиально важным моментом с точки зрения биологии опухолевого роста, а с точки зрения медицины оно может стать вектором поиска новых медикаментозных воздействий, направленных на подавление супрессорной активности регуляторных клеток без риска индуцировать аутоиммунные заболевания. На основании имеющихся литературных данных можно говорить о том, что процесс формирования аутоиммунной патологии основан на нарушении механизмов иммунной толерантности к аутоантигенам. При этом данные механизмы касаются как центральной толерантности, так и периферической толерантности. В первом случае Т-клетки с высокоаффинным рецептором с активностью против аутоантигенов не подвергаются негативной селекции в тимусе и мигрируют на периферию с готовностью индуцировать аутоиммунные процессы. При этом на периферии Т-регуляторные супрессорные клетки не срабатывают в отношении подавления их активности. Налицо нарушение механизмов как центральной, так и периферической толерантности. В случае опухолевого роста показано, что подавление активности Т-регуляторных клеток заканчивается развитием аутоиммунной патологии на фоне торможения роста опухоли. Последние данные мировой литературы позволяют говорить о направленности реакции клеток иммунной системы против опухоль-ассоциированных антигенов, а не против опухоль-специфических антигенов. Следует предположить, что эти Т-клетки эффекторы против опухоль-ассоциированных антигенов оказались на периферии также после миграции из тимуса, не пройдя негативной селекции. Однако на периферии их противоопухолевая активность была подавлена Т-регуляторными клетками. По-видимому, следует считать, что реакция иммунной системы на рост опухоли носит характеристики аутоиммунной реакции на опухоль-ассоциированные антигены с индукцией механизмов ее активности с помощью Т-регуляторных клеток иммунной системы.

Ключевые слова: опухолегенез, онкогенез, тимус, аутоантигены, миграция Т-клеток, Т-регуляторные клетки, иммунопатология

Адрес для переписки:

Козлов Владимир Александрович
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (383) 222-26-74.
Факс: 8 (383) 222-70-28.
E-mail: vakoz40@yandex.ru

Address for correspondence:

Vladimir A. Kozlov
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
14 Yadrintsevskaya St
Novosibirsk
630099 Russian Federation
Phone: +7 (383) 222-26-74.
Fax: +7 (383) 222-70-28.
E-mail: vakoz40@yandex.ru

Образец цитирования:

В.А. Козлов «Опухолегенез как аутоиммунный процесс»
// Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 4.
С. 703-712. doi: 10.15789/1563-0625-TAA-3152
© Козлов В.А., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

V.A. Kozlov "Tumorigenesis as an autoimmune process",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2025, Vol. 27, no. 4, pp. 703-712.
doi: 10.15789/1563-0625-TAA-3152
© Kozlov V.A., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-TAA-3152

TUMORIGENESIS AS AN AUTOIMMUNE PROCESS

Kozlov V.A.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. The data presented in the article reasonably indicate that the immune system responses during the development of autoimmune pathology and in the process of tumor growth are, in fact, autoimmune responses directed at autoantigens of various tissues and organs, and tumor-associated antigens. The latter, in addition to the tumor itself, are also expressed by the cells of normal organs and tissues. At the same time, the differences are characterized by insufficient activity of suppressor cells in the first variant, and enhanced activity in the second variant. One should take into account a potential identity of the mechanisms of lymphocyte responses, both in autoimmune pathology and in oncogenesis. The concept of autoimmunity promoting the tumor development is a fundamentally important point, with regard of the tumor growth biology. In view of medicine, this approach may provide a vector for searching novel drug effects aimed at inhibiting the suppressor activity of regulatory cells, without higher risk of inducing autoimmune disorders. On the basis of available literature data, one may suggest that the formation of autoimmune pathology is caused by the impaired mechanisms of immune tolerance to autoantigens. Moreover, these mechanisms concern both central tolerance and peripheral tolerance. In the first case, T cells bearing high-affinity receptors directed against autoantigens are not subject to negative selection in the thymus and migrate to the periphery, being ready to induce autoimmune processes. At the same time, peripheral T regulatory suppressor cells do not work with respect to suppression of their activity. There is an evident disturbance of the both central and peripheral tolerance mechanisms. In the case of tumor growth, it has been shown that suppression of T regulatory cells results in development of autoimmune pathology, along with inhibition of tumor growth. The recent data from the literature allow us to suggest a targeted reaction of immune cells against tumor-associated antigens, and not against tumor-specific antigens. One should assume that these T cell effectors against tumor-associated antigens also have reached the peripheral tissues after migration from the thymus, without undergoing negative selection. However, their antitumor activity on the periphery could be suppressed by T regulatory cells. Apparently, it should be considered that the immune response to tumor growth exhibited features of an autoimmune response to tumor-associated antigens with induction of its activities by means of T regulatory immune cells.

Keywords: *tumorigenesis, oncogenesis, thymus, autoantigens, T cell migration, T regulatory cells, immunopathology.*

Имеются данные, свидетельствующие об увеличении риска развития опухоли на фоне аутоиммунной патологии и аутоиммунной реакции при опухолевом росте [11]. Несколько слов об основах активности иммунной системы при аутоиммунной патологии и опухолевом росте. Аутоиммунный процесс характеризуется наличием аутоантител и цитотоксических Т-клеток к различным антигенам тканей и органов организма и ослабленной супрессорной функцией Т-регуляторных клеток (Treg) прежде всего. В свою очередь не контролируемый рост опухоли происходит на фоне ослабленной или отсутствующей специфической противоопухолевой активности цитотоксических Т-клеток эффекторов и гиперактивности супрессорных Treg. Естественно, что эти два иммунокомпromетированных процесса характеризуются многими «второстепенными» процессами, сопровождающими их формирование. На первый взгляд, эти два процесса противоположны друг другу по активности

клеток с эффекторной и регуляторной активностями. Но так ли это?

Несколько слов об органе, который является местом производства всех, абсолютно всех Т-лимфоцитов. Этим органом является тимус. Формирование в тимусе Т-клеточного отдела иммунной системы происходит в три этапа: миграция клеток-предшественников из костного мозга в тимус [43, 45]; ряд дифференцировочно-пролиферативных процессов в тимусе и, наконец, миграция клеток из тимуса с расселением на периферии [37]. Перед миграцией из тимуса клетки проходят этап негативной селекции, когда клетки с незначительной аффинностью ТКР (клеточный рецептор тимоцитов) мигрируют из тимуса, клетки со средней аффинностью дифференцируются в иммунорегуляторные клетки Treg, а клетки с высокой степенью аффинности ТКР погибают в тимусе [13]. Стоит подчеркнуть, что аффинность определяет степень родства ТКР к эпитопам различных аутоантигенов, презентруемых эпителиальными и дендритными клетками тимуса. Как

можно видеть, крайние степени родства ТКР к эпитопам определяют и противоположную судьбу клеток: гибель и миграцию. Средняя степень аффинности довольствуется дифференцировкой наивных тимоцитов в Treg [17].

Возможно, к сожалению, тимус является одним из первых органов, который, по-видимому, подвержен процессу инволюции, постепенному снижению с возрастом морфофункциональных характеристик. Существует несколько мнений по поводу механизмов возрастной инволюции тимуса. Одно из них рассматривает в качестве причины данного процесса снижение миграции в тимус с возрастом из костного мозга клеток ранних предшественников Т-клеток. Другое мнение основывается на данных о дефектах клеточных стромальных ниш в костном мозге и тимусе [23]. Разумно предположить, что оба этих механизма участвуют в формировании процесса инволюции тимуса в равной или не равной степени, но они оба, несомненно, будут принимать участие. Здесь необходимы дополнительные исследования. Думается, что нельзя не принимать во внимание роль в процессе инволюции тимуса дендритных клеток, одних из основных индукторов как гибели тимоцитов, так и участников избегания тимоцитами процесса негативной селекции с последующей их миграцией на периферию, что будет вносить вклад в уменьшение клеточности в тимусе в процессе старения [17].

Сам по себе процесс инволюции тимуса с первого года жизни несет на себе патофизиологический груз, заключающийся в том, что постепенно с возрастом на периферии уменьшается число Т-клеток, принимающих участие в распознавании чужеродных, в том числе и опухолевых антигенов. При этом далеко не все Т-клетки, настроенные против аутоантигенов, погибают в тимусе в результате негативной селекции при участии генов AIRE и Fezf2 [28]. А для чего тогда одновременно с наивными Т-клетками в тимусе воспроизводятся регуляторные клетки Treg, которые при миграции из тимуса на периферии направлены на подавление, прежде всего, активности аутоагрессивных Т-клеток? Надо думать, что на периферии Treg будут подавлять активность тех Т-клеток-эффекторов, активность которых направлена против аутоантигенов и которые не погибли в тимусе в результате негативной селекции. Как это происходит в онтогенезе, не совсем ясно. Происходит ли негативная селекция тимоцитов и образование Treg-клеток к одним и тем же антигенным эпитопам, а не погибшие клетки мигрируют вместе с Treg к одним и тем же антигенным эпитопам? А последние в тимусе не способны подавлять активность будущих индукторов аутоиммунных реакций? Или эти оба процесса носят

некий ступенчатый характер с добавлением количества эпитопных характеристик в обоих процессах в процессе онтогенеза?

Теперь о мигрантах Т-клетках с незначительной аффинностью ТКР к эпитопам, которые на периферии становятся наивными Т-клетками (нТ-клетки) [41]. В принципе, у них три судьбы: либо распознать чужеродный антиген и вовлечься в процесс формирования иммунного ответа к нему, либо провзаимодействовать с аутоантигенами и отдифференцироваться в клетку памяти [10], либо в условиях воспаления встать на путь дифференцировки в клетки-эффекторы [12]. Третий путь имеет место быть у нТ-клеток на периферии — это под влиянием действия на них TGF- β и IL-6 превратиться в регуляторные iTreg [31].

Но и это еще не совсем все. Оказывается, при увеличении количества какого-либо аутоантигена эти Т-клетки с низко-аффинным ТКР могут инициировать «нормальный» аутоиммунный ответ с образованием клеток-эффекторов [40]. Такое впечатление, что Т-клеточные мигранты из тимуса выполняют роль «троянского коня» при увеличении количества какого-либо собственного антигена. Принято считать, что клетки с высоко аффинным рецептором к эпитопам аутоантигенов погибают в тимусе и не мигрируют из него. Но так ли это всегда? По крайней мере показано, что при определенных ситуациях активность того же AIRE-гена снижается и часть Т-клеток с высоко аффинным рецептором к эпитопам аутоантигенов мигрируют из тимуса и взаимодействуют на периферии с аутоантигенами. Это показано при изучении влияния женских половых гормонов и лекарственных препаратов типа denosumab [35]. Причем во втором случае это касается Т-клеток, специфических к эпитопам аутоантигенов и опухолей-ассоциированных антигенов (ОАА), так как регистрировался противоопухолевый эффект указанных в случае denosumab и индукций аутоиммунных реакций в женском организме [2]. Уместно напомнить, что ОАА являются представителями ауто-антигенов и подобные им экспрессируются также и на нормальных клетках различных органов. Представляется интересным снижение или отсутствие супрессорного эффекта в обоих случаях в отношении этих мигрировавших клеток со стороны как tTreg, так и iTreg на периферии. По-видимому, это может говорить в пользу предположения, что те клетки тимуса с высоко аффинным рецептором, которые должны были погибнуть в тимусе в результате негативной селекции, либо резистентные к действию регуляторных клеток либо их супрессорная активность этих клеток снижена.

В литературе описано достаточное количество данных, свидетельствующих об участии Т-клеток в опухолевом росте, как на уровне цитотоксических клеток эффекторов, так и на уровне регуляторных клеток с иммуносупрессорной активностью [1, 32]. При этом цитотоксическая активность $CD8^+$ лимфоцитов подавлена внутри опухолевого микроокружения. Можно опереться на данные о результатах противоопухолевого эффекта антител против чек-пойнт молекул PD-1, PDL-1 и CTLA-4. Показано, что применение этих антител, обладающих противоопухолевой активностью в определенной степени, способствует индукции у 60% опухоленосителей аутоиммунного процесса в виде формирования различного рода аутоиммунных синдромов [22]. Подобного рода данные были получены при лечении пациентов с меланомой препаратом адъювантом интерфероном α -2b, когда на фоне положительного терапевтического эффекта в отношении самой опухоли появлялись различные симптомы аутоиммунной патологии [14]. О чем можно думать в этом случае, если иммуносупрессия способствует активации иммунокомпетентных клеток эффекторов, участвующих в индукции аутоиммунных реакций? Не говорит ли это о том, что активность этих аутоагрессивных клеток эффекторов была направлена против тех аутоантигенов, которые относятся к ОАА (опухоль-ассоциированные антигены) на опухолевых клетках и одновременно являются составной частью антигенного материала клеток других органов и тканей? Если бы цитотоксичность Т-клеток в опухолевом микроокружении была направлена против ОСА (опухоль-специфические антигены, или неоантигены, являющиеся продуктами мутировавших генов и отсутствующие на нормальных клетках), то использование чек-пойнт-антител не должно приводить к развитию аутоиммунных реакций, так как среди нормальных клеток отсутствуют клеточные элементы с антигенными характеристиками, подобными ОСА и поэтому клетки вне опухоли не подвергались бы цитотоксическому действию Т-клеток-эффекторов после снятия супрессорного действия на Treg. По-видимому, можно думать, что подавление супрессорной активности регуляторных клеток затрагивает не только активность Treg, располагающихся в опухолевом микроокружении, которая направлена на подавление активности $CD8^+$ клеток-эффекторов с цитотоксической активностью против опухолевых антигенов, включая и ОСА, и ОАА опухолевых клеток. Возможно, при этом подавляется активность тех Treg, которые ингибировали активность Т-клеток-эффекторов против аутоантигенов, не экспрессированных на опухолевых клетках. В литературе нет данных об

индукции чек-пойнт-антителами аутоиммунных реакций в интактном, безопухолевом организме. Интересные данные получены при лечении опухолевых пациентов, у которых до опухолевого процесса регистрировалась та или иная аутоиммунная патология [19]. С одной стороны, аутоиммунная патология в большей или меньшей степени связана с миграцией из Т-клеток с высокоаффинным ТКР к аутоантигенам, активность которых не была подавлена теми же Treg на периферии. С другой стороны, в случае опухоли, аналогично из тимуса мигрировали Т-клетки с высокоаффинным ТКР к ОАА, но активность которых была заингибирована Treg. Во-первых, интересно, одни и те же или разные эпитопы выступают в роли мишеней в обеих патологиях? И почему в первом случае регистрируется недостаточная супрессорная активность регуляторных клеток, а во втором — повышенная активность, но только в отношении цитотоксических Т-клеток, участвующих в противоопухолевом иммунитете? Остается предположить, что клетки самой опухоли продуцируют некие факторы, усиливающие супрессорную активность регуляторных клеток. О снятии иммуносупрессорного эффекта при действии на опухоль чек-пойнт-антител говорят данные о торможении роста опухоли и даже полная остановка роста опухоли. Следовательно, чек-пойнт-антитела вызывают подавление супрессорной активности Т-клеток, что ведет к ингибции роста опухоли и в дальнейшем к индукции аутоиммунной реакции. Такова предполагаемая цепь событий при действии антител против контрольных молекул.

Очевидно, как в случае спонтанно развивающихся аутоиммунных заболеваний, так и в случае индуцированных аутоиммунных реакций в ходе терапии опухолей регистрируется цитотоксическая активность Т-клеток эффекторов в отношении аутоантигенов на фоне снижения активности регуляторных Т-клеток супрессоров. То есть в первом случае мы имеем дело с активным аутоиммунным процессом, во втором случае речь идет о потенциальном развитии аутоиммунного процесса против ОАА, как бы временного подавленного регуляторными механизмами. Но суть при этом одна и та же: развитие реакций, направленных на взаимодействие с аутоантигенами.

В процессе онтогенеза многочисленные воздействия на организм (радиация, инфекция, цитотоксические и другие лекарственные средства, инволюция тимуса, старение) индуцируют лимфопению (Lymphopenia-Induced Proliferation, LIP). Гомеостатические механизмы внутри иммунной системы делают все, чтобы исправить эту ситуацию. Корректирующие лимфопению механизмы подразделяют на два: медленная го-

меостатическая пролиферация, поддерживаемая комплексом ГКГС с низкой аффинностью к аутоантигенам, IL-7 и IL-15 [8, 38]; быстрая спонтанная пролиферация, индуцированная IL-6 и взаимодействием высокой аффинности рецепторов с аутопептидами или с пептидами симбиозных бактерий, презентированными молекулами ГКГС [21, 26, 36].

Интересные данные получены при изучении механизмов гомеостатической пролиферации, причем в самом процессе принимают участие до 30% клеток. Показано, что в процессе гомеостатической пролиферации регистрируется накопление клеток с аутоагрессивностью против собственных антигенов как наивных, так и клеток памяти, при этом первые могут дифференцироваться во вторые, увеличивая их численность [30]. Следовательно, определенная степень продолжения аутораспознавания является физиологическим требованием Т-клеточного гомеостаза. Очевидно, узнавание комплекса ауто-ГКГС/пептид чрезвычайно важно для процесса гомеостатической пролиферации, который сохраняет постоянный уровень пула периферических Т-клеток. Уместно здесь напомнить, что все Т-клетки в тимусе в процессе негативной селекции проходят ритуал знакомства с аутоантигенами, презентированными эпителиальными и дендритными клетками. Данные литературы неопровержимо говорят об индуцирующей роли лимфопении в индукции развития целого ряда аутоиммунных заболеваний. Интересно, что довольно часто лимфопения является одним из показателей иммунопатогенеза данных заболеваний [30]. При этом эти клетки проявляли активность и против опухолевых антигенов, которые следует отнести к разряду ОАА, так как в процессе пролиферации Т-клетки могут сталкиваться с презентацией эпитопов ОАА. Было выдвинуто предположение даже о возможности использования индукции гомеостатической пролиферации для терапии опухолей [6]. Показано, что процесс гомеостатической пролиферации индуцирует цитотоксический эффект Т-клеток также против клеток опухолевых метастазов [6]. Несомненно, это может свидетельствовать о том, что специфичность ОАА, тождественная, по-видимому, с аутоантигенами собственных тканей организма, не изменяется в метастазах основной опухоли.

В принципе, специфические к ОАА Т-клетки должны проходить в тимусе процесс негативной селекции с последующей индукцией иммунной толерантности к ОАА по центральному типу. Следует думать, что в случаях индукции аутоиммунной реакции и противоопухолевой активности при гомеостатической пролиферации эти

Т-клетки со специфическими ТКР к ним не подверглись процессу негативной селекции и мигрировали на периферию с потенциальной способностью реагировать на собственные антигены. Однако на периферии их цитотоксическая активность в обоих случаях не подавлялась супрессии со стороны тех же Treg, возможно, это связано с недостаточной пролиферативной активностью этих клеток при гомеостатической пролиферации. Другое дело, представляется не ясным идентичность или не идентичность эпитопов тех аутоантигенов, которые в одном случае участвуют в индукции в аутоиммунной реакции, а в другом — в процессе формирования противоопухолевого иммунитета.

В принципе, два гена (AIRE и Fezf2), экспрессирующиеся в эндотелиальных клетках в тимусе, несут ответственность за процесс негативной селекции в тимусе, который определяет гибель клеток в тимусе с высоко аффинными рецепторами со спецификой к эпитопам аутоантигенов. Предполагается, что в сумме эти два гена отвечают за гибель Т-клеток в тимусе со специфическими TCR приблизительно к 2000 эпитопам аутоантигенов. По некоторым данным, Aire ген взаимодействует с продуктами 1553 генов, а Fezf2 ген — с 640 генами [39]. Эти число ниже количества эпитопов аутоантигенов в организме если учесть, что количество белок-кодирующих генов в организме насчитывается до 19411. Вероятно, что данные о роли этих двух генов будут дополняться числом эпитопов аутоантигенов, которые будут распознаваться с их участием. Биоинформатический анализ показывает, что более 60% тканево-специфических антигенов в mTECs регулируются Aire и/или Fezf2 генами. Не исключено, что существуют и другие гены, подобные AIRE и Fezf2, участвующие в процессе негативной селекции. Наконец, нельзя исключить возможность, что некое число Т-клеток со спецификой к определенной части эпитопов-аутоантигенов мигрируют из тимуса, не подвергаясь процессу негативной селекции. Естественно и то, что при нарушении активности генов AIRE и Fezf2, на периферию будут мигрировать Т-клетки с высоко аффинными рецепторами против аутоантигенов, индуцируя развитие аутоиммунных реакций. По-видимому, для подавления аутоагрессивных Т-клеток, которые мигрируют на периферию из тимуса, не подвергаясь негативной селекции, и формируется популяция клеток Treg, которые мигрируют из тимуса. Именно последним отведена роль ингибиторов активности аутоагрессивных Т-лимфоцитов на периферии для предотвращения развития аутоиммунной патологии.

Показано, что активность AIRE-гена контролируется половыми гормонами. Известно, что

женщины болеют аутоиммунными заболеваниями в три и более раз чаще мужчин. Оказалось, что женские половые гормоны подавляют активность данного гена, что является причиной миграции из тимуса Т-клеток с активностью против эпителиальных аутоантигенов, что и является, по-видимому, одной из причин развития у них аутоиммунной патологии [35]. Что касается мужских половых гормонов, то они обладают противоположным эффектом, усиливая экспрессию AIRE-гена и активность процесса негативной селекции [2]. Возможно, с этим их эффектом связан факт, что онкопатология регистрируется чаще у мужчин, чем у женщин. Кстати, следует упомянуть, что в процессе старения у мужчин снижается уровень продукции того же тестостерона [33], что может проявляться снижением активности AIRE гена с последующим увеличением частоты заболевания аутоиммунной патологии в старом возрасте. Инволюция тимуса быстрее протекает у мужчин, чем у женщин со всеми вытекающими последствиями [16, 18], как то: уменьшение числа клеток, мигрирующих из тимуса, количества составляющих популяцию наивных Т-клеток на фоне возрастания численности Treg. И все это реализуется в виде повышенной склонности к развитию аутоиммунной и онкопатологии [23].

Было обнаружено, что в индукции центральной Т-клеточной толерантности в тимусе принимает участие ген *Btl2a2* своим поверхностным рецептором *butyrophilin* на тимических эпителиальных клетках. Оказалось, что гипофункция этого гена у мышей обуславливает усиление функциональной активности CD4⁺ и CD8⁺Т-клеток на фоне изменения активности Treg-клеток. При этом у этих можно индуцировать заболевание «экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит». Кроме того, у мышей регистрировалось усиление активности клеток противоопухолевого иммунитета [29]. Можно думать, что Т-клетки с нарушенной экспрессией данного гена АПК имели специфическую направленность к одним и тем же эпитопам аутоантигенов как в случае индукции аутоиммунного процесса, так и в случае опухолевых клеток, экспрессирующих определенные ОАА.

Данные, приведенные выше, свидетельствуют об участии в противоопухолевом иммунном ответе ОАА, помимо ОСА. С другой стороны, ОАА являются теми же антигенами, против которых, этих же или других ОАА тех же опухолевых клеток направлено действие иммунокомпетентных клеток-эффекторов с индукцией аутоиммунной реакции. Показано, что при спонтанном развитии опухоли в организме животных определяются цитотоксические лимфоциты со специфической активностью против ОАА, активность которых

может быть усилена при помощи дополнительной иммунизации этими антигенами, но регрессия опухоли сопровождается индукцией аутоиммунного процесса [27]. При этом оказалось, что, усиливая аффинность ТКР к ОАА, можно индуцировать противоопухолевый иммунный ответ к этой же опухоли без видимых признаков индукции аутоиммунной реакции [34]. Эти данные дополнительно свидетельствуют о роли аутоиммунной реакции организма в противоопухолевом иммунитете с участием ответа к ОАА.

Отдельные данные говорят о том, что в клетках отдельных опухолей ОАА составляет до 94% от всего числа антигенов на клеточной поверхности. К сожалению, такие данные отсутствуют в отношении большей части опухолей. Нет четких данных о числе мутаций в соматических клетках, являющихся потенциальной предтечей развития опухоли. Показано, например, что среди взрослых стволовых клеток тонкого кишечника, толстого кишечника, печени определяется около 40 новых мутаций в год [3]. Имеются неопровержимые доказательства роста числа опухолей в процессе старения. По данным ВОЗ, к 2050 году пропорция больных раком среди пациентов старше 60 лет увеличится с 12% до 22% и достигнет значения 2 миллиарда человек [9]. В то же время, также в процессе старения, регистрируется увеличение признаков развития аутоиммунной патологии [42]. Данные подобного рода ставят вопрос о подобии механизмов развития этих двух патологий и конкретно о роли ОАА, если принять во внимание участие последних в индукции противоопухолевого иммунитета. Можно предполагать, что Т-клетки с ТСР достаточно высокой аффинностью к эпитопам ОАА резистентные к процессу негативной селекции в тимусе мигрируют из тимуса на периферию, где их активность подавляется Treg. В дальнейшем эти Treg по механизму инфекционной супрессии подавляют иммунный ответ уже к ОСА, индуцируя активность Treg, ингибирующих ответ клеток-эффекторов, специфических к эпитопам ОСА [15]. Следует подчеркнуть, что ОСА не презентуются эпителиальными и дендритными клетками в тимусе и ответ к ним формируется на периферии по законам классических иммунных ответов клеточного или гуморального типов. Не исключено, что здесь подключается еще один механизм супрессии, под названием *bystander* (подави свидетеля), когда регуляторные клетки, индуцированные в ответе к одному антигену, подавляют ответ к другому антигену с участием других антиген-презентирующих клеток [24]. Все эти данные дают основание говорить о преимущественном, первоочередном ответе иммунной системы при опухолевом росте на аутоантигены (ОАА),

которые являются потенциальными индукторами развития аутоиммунной патологии. При этом аутоантигены при опухолевом росте и аутоиммунном процессе могут быть разные, но базисный механизм, по-видимому, один и тот же — миграция на периферию Т-клеток из тимуса с TCR высокой аффинности, специфическими для эпитопов аутоантигенов. Принципиальные различия заключаются в том, что при опухолевом процессе возрастает супрессорная активность Treg, а при аутоиммунном процессе супрессорная активность Treg снижается. Удобней предположить для онкогенеза, что клетки опухоли, которых нет при аутоиммунном процессе, являются индукторами повышения супрессорной активности Treg. В пользу этого предположения имеются данные в литературе [1]. С точки зрения последовательности развития аутоиммунного и опухолевого процессов при старении организма можно предположить следующее. По времени в онтогенезе аутоиммунность формируется достаточно рано, когда активность CD8⁺ цитотоксических лимфоцитов находится на достаточно высоком уровне, чтобы участвовать в гибели соматических клеток, а недостаточность активности Treg не позволяет осуществить супрессию цитотоксических клеток. В процессе старения организма активность последних снижается, и супрессивного потенциала Treg недостаточно, чтобы нейтрализовать цитотоксическую активность Т-клеток. При этом и опухолевые клетки определенного генеза начинают продуцировать субстанции, способные повышать супрессорную активность регуляторных клеток. Вопрос о сочетанности или несочетанности аутоиммунного процесса и онкогенеза в возрастном аспекте упирается в проблему однородности или не однородности тех аутоантигенов, которые индуцируют и аутоиммунный и опухолевый процессы, или одни аутоантигены являются мишенью для развития аутоиммунного процесса, другие — для опухолевого процесса. Представляется логичным, что суть здесь одна: в обоих случаях мишенью действия цитотоксических лимфоцитов являются аутоантигены.

Несколько слов о происхождении опухолевых клеток в организме как таковых. Если учесть огромное количество мутировавших клеток в организме, возникающих на протяжении всего онтогенеза организма, и тот факт, что из всего этого множества реализуется трансформация в опухоль только у одной клетки, то какова роль в этом процессе соотношения на поверхности ОАА и ОСА во взаимодействии с иммунной системой? В литературе сформировалось предположение о роли механизмов «иммунного редактирования» опухолевого роста [7, 25]. Противоопухолевый иммунный процесс подразделяется на три фазы:

ликвидация (elimination), равновесие (equilibrium), убежание (escape). С точки зрения антигенности опухолевой клетки, фаза ликвидации должна быть обусловлена сильным иммунным ответом и, по-видимому, без существенного участия Treg. Возможно, здесь иммунная система реагирует, в основном, на ОСА без участия в процессе ОАА. Фаза равновесия, очевидно, характеризуется вовлечением в процесс ОАА с постепенным накоплением в опухолевом микроокружении клеток с супрессорной активностью. Наконец фаза убежания отражает законченность процессами формирования супрессорного состояния в окружении опухоли в результате механизмов, сопровождающих ответ к ОАА клетками, к которым была выработана периферическая толерантность с участием Treg. В принципе, вряд ли представляется возможным проследить все эти три фазы развития на одной опухоли, когда фазу ликвидации вообще невозможно отследить ввиду гибели опухоли как таковой. Фазы равновесия и убежания подразделяются по формальным признакам, ибо не описаны случаи обратного развития опухоли в случае «победы» эффекторных клеток иммунной системы. Тогда фаза равновесия — это просто временная стадия развития фазы убежания, когда процесс движется только в одну сторону.

Известно, что гибель Т-клеток в тимусе, индуцированная AIRE-геном в ЭКТ, происходит при взаимодействии таких факторов, как RANK и RANKL, экспрессированных на тимоцитах и ЭКТ, участвующих в процессе негативной селекции. Показано, что блокада взаимодействия RANKL на ЭКТ с RANK на тимоцитах с помощью моАт denosumab способствует миграции из тимуса Т-клеток с высоко-аффинным рецептором, специфичным для ауто-антигенов, без влияния на них негативной селекции [4]. При этом регистрируется значительный противоопухолевый эффект, который усиливается при совместном использовании этих антител с чек-пойнт-антителами [5, 20, 35]. Полученные результаты следует интерпретировать с точки зрения миграции из тимуса Т-клеток со специфическими рецепторами для ОАА, но не для ОСА, так как последние являются неоантигенами для организма, и они не экспрессируются клетками тимуса и не подвергаются процессу негативной селекции.

Таким образом, представленные литературные данные позволяют говорить о том, что онкопатологию следует относить к аутоиммунной патологии, ибо основа онкопатологии, так же как и аутоиммунной патологии, составляет реакция Т-клеток со специфичностью их ТКР к определенным эпитопам аутоантигенов, расположенным на клетках нормальных органов и

тканей при аутоиммунной патологии или на опухлевых клетках. По-видимому, при обеих патологиях в патогенезе принимают участие одни и те же регуляторные клетки с иммуносупрессорной активностью тимусного происхождения, а именно nTreg, которым уготована роль хранителей иммунной толерантности к аутоантигенам. При наличии общих характеристик иммунопатогенеза (наличие аутоантигена и цитотоксических Т-лимфоцитов), различия касаются функциональной активности клеток Treg, активность которых подавлена при аутоиммунной патологии и увеличена при онкопатологии. Именно последние различия лежат в основе отличий в активности цитотоксических Т-лимфоцитов, с

проявлением их активности при аутоиммунной патологии и подавленной активности при онкопатологии. Если учесть, что после проведения чек-пойнт-иммунотерапии опухоли активность цитотоксических лимфоцитов возобновляется в полную силу, тогда вся тяжесть различий в иммунопатогенезе ложится на популяцию клеток Treg, когда вся иммунотерапия должна быть направлена на стимуляцию их активности при аутоиммунной патологии и подавление активности – в онкопатологии. Безусловно, иммунотерапия в обоих случаях должна носить комплексный характер с учетом различных частных характеристик иммунопатогенеза обеих патологий.

Список литературы / References

1. Ahmadpour S., Habibi M.A., Ghazi F.S., Molazadeh M., Mohammad Pashaie M.R., Mohammadpourf Y. The effects of tumor-derived supernatants (TDS) on cancer cell progression: A review and update on carcinogenesis and immunotherapy. *Cancer Treat. Res. Commun.*, 2024, Vol. 40, 100823. doi: 10.1016/j.ctarc.2024.100823.
2. Berrih-Aknin S., Panse R.L., Dragin N. AIRE: a missing link to explain female susceptibility to autoimmune diseases. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2018, Vol. 1412, no. 1, pp. 21-32.
3. Blokzijl F., de Ligt J., Jager M., Sasselli V., Roerink S., Sasaki N., Huch M., Boymans S., Kuijk E., Prins P., Nijman I.J., Martincorena I., Mokry M., Wiegerinck C.L., Middendorp S., Sato T., Schwank G., Nieuwenhuis E.E., Verstegen M.M., van der Laan L.J., de Jonge J., IJzermans J.N., Vries R.G., van de Wetering M., Stratton M.R., Clevers H., Cuppen E., van Boxtel R. Tissue-specific mutation accumulation in human adult stem cells during life. *Nature*, 2016, Vol. 538, pp. 260-264.
4. Castellano D., Sepulveda J.M., Garcia-Escobar I., Rodrigues-Antolin A., Sundlo V.A., Cortes-Funes C. The Role of RANKL-ligand inhibition in cancer: the story of denosumab. *Oncologist*, 2011, Vol. 16, pp. 136-145.
5. de Groot A.F., Appelman-Dijkstra N.M., van der Burg S.H., Kroep J.R. The anti-tumor effect of RANKL inhibition in malignant solid tumors – A systematic review. *Cancer Treat. Rev.*, 2018, Vol. 62, pp. 18-28.
6. Dummer W., Niethammer A.G., Baccala R., Lawson B.R., Wagner N., Reisfeld R.A., Theofilopoulou A.N. T cell homeostatic proliferation elicits effective antitumor autoimmunity. *J. Clin. Invest.*, 2002, Vol. 110, pp. 185-192.
7. Dunn G.P., Bruce A.T., Ikeda H., Old L.J., Schreiber R.D. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat. Immunol.*, 2002, Vol. 3, no. 11, pp. 991-998.
8. Ernst B., Lee D.S., Chang J.M., Sprent J., Surh C.D. The peptide ligands mediating positive selection in the thymus control T cell survival and homeostatic proliferation in periphery. *Immunity*, 1999, Vol. 11, pp. 173-181.
9. Fane M., Weeraratna A.T. How the ageing microenvironment influences tumour progression. *Nat. Rev. Cancer*, 2020, Vol. 20, no. 2, pp. 89-106.
10. Fink P.J. The biology of recent thymic emigrants. *Annu. Rev. Immunol.*, 2013, Vol. 31, pp. 31-50.
11. Franks A.L., Slansky J.E. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. *Anticancer Res.*, 2012, Vol. 329, no. 4, pp. 1119-1136.
12. Friesen T.J., Ji Q., Fink P.J. Recent thymic emigrants are tolerized in the absence of inflammation. *J. Exp. Med.*, 2016, Vol. 213, no. 6, pp. 913-920.
13. Gill J., Malin M., Sutherland J., Gray D., Hollander G., Boyd R. Thymic generation and regeneration. *Immunol. Rev.*, 2003, Vol. 195, pp. 28-50.
14. Gogas H., Ioannovich J., Dafni U., Stavropoulou-Giokas C., Frangia K., Tsoutsos D., Panagiotou P., Polyzos A., Papadopoulos O., Stratigos A., Markopoulos C., Bafaloukos D., Pectasides D., Fountzilas G., Kirkwood J.M. Prognostic significance of autoimmunity during treatment of melanoma with interferon. *N. Engl. J. Med.*, 2006, Vol. 354, no. 7, pp. 709-718.
15. Gravano D.M., Vignali D.A. The battle against immunopathology: infectious tolerance mediated by regulatory T cells. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2012, Vol. 69, no. 12, pp. 1997-2008.
16. Gui J.G., Mustachio L.M., Su D.M., Craig R.W. Thymus size and age-related thymic involution: Early programming, sexual dimorphism, progenitors and stroma. *Aging Dis.*, 2012, Vol. 3, no. 3, pp. 280-290.
17. Hadeiba H., Butcher E.C. Thymus-homing dendritic cells in central tolerance. *Eur. J. Immunol.*, 2013, Vol. 43, no. 6, pp. 1425-1429.

18. Hun M.L., Wong K., Gunawan J.R., Alsharif A., Quinn, K., Chidgey A.P. Gender disparity impacts on thymus aging and LHRH receptor antagonist-induced thymic reconstitution following chemotherapeutic damage. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 302. doi: 10.3389/fimmu.2020.00302.
19. Kennedy C., Bhatia S., Thompson J.A., Grivas P. Preexisting autoimmune disease: implications for immune checkpoint inhibitor therapy in solid tumors. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 2019, Vol. 17, no. 6, pp. 750-757.
20. Khan I.S., Mouchess M.L., Zhu M.L., Conley B., Fasano K.J., Hou Y., Fong L., Su M.A., Anderson M.S. Enhancement of an anti-tumor immune response by transient blockade of central T cell tolerance. *J. Exp. Med.*, 2014, Vol. 211, no. 5, pp. 761-768.
21. Kieper W.C., Troy A., Burghardt J.T., Ramsey C., Lee J.Y., Jiang H.Q., Dummer W., Shen H., Cebra J.J., Surh C.D. Recent immune status determines the source of antigens that drive homeostatic T cell expansion. *J. Immunol.*, 2005, Vol. 174, no. 6, pp. 3158-3163.
22. Kumara P., Bhattacharyya P., Prabhakar B.S. A comprehensive review on the role of co-signaling receptors and trep homeostasis in autoimmunity and tumor immunity. *J. Autoimmun.*, 2018, Vol. 95, pp. 77-99.
23. Liang Z., Dong X., Zhang Z., Zhang Q., Zhao Y. Age-related thymic involution: Mechanisms and functional impact. *Aging Cell*, 2022, Vol. 21, no. 8, e13671. doi: 10.1111/ace13671.
24. Millington O.R., Mowat A.M., Garside P. Induction of bystander suppression by feeding antigen occurs despite normal clonal expansion of the bystander T cell population. *J. Immunol.*, 2004, Vol. 173, no. 10, pp. 6059-6064.
25. 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, Vol. 27, pp. 16-25.
26. Moses C.T., Thorstenson K.M., Jameson S.C., Khoruts A. Competition for self ligands restrains homeostatic proliferation of naive CD4 T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, Vol. 100, pp. 1185-1190.
27. Overwijk W.W., Theore M.R., Finkelstein S.E., Surman D.R., de Jong L.A., Vyth-Dreese F.V., Delleman T.A., Antony P.A., Spiess P.J., Palmer D.C., Heimann D.M., Klebanoff C.A., Yu Z., Hwang L.N., Feigenbaum L., Kruisbeek A.M., Rosenberg S.A., Restifo N.P. Tumor regression and autoimmunity after reversal of a functionally tolerant state of self-reactive CD8 T cells. *J. Exp. Med.*, 2003, Vol. 198, no. 4, pp. 569-580.
28. Qi Y., Zhang R., Lu Y., Zou X., Yang W. Aire and Fezf2, two regulators in medullary thymic epithelial cells, control autoimmune diseases by regulating TSAs: Partner or complement? *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 948259. doi: 10.3389/fimmu.2022.948259.
29. Sarter K., Leimgruber E., Gobet F., Agrawal V., Dunand-Sauthier I., Barras E., Mastelic-Gavillet B., Kamath A., Fontannaz P., Guéry L., Duraes F.V., Lippens C., Ravn U., Santiago-Raber M.L., Magistrelli G., Fischer N., Siegrist C.A., Hugues S., Reith W. Btn2a2, a T cell immunomodulatory molecule coregulated with mhc class II genes. *J. Exp. Med.*, 2016, Vol. 213, pp. 177-187.
30. Sheu T.T., Chiang B.L. Lymphopenia, lymphopenia-induced proliferation, and autoimmunity. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 8, 4152. doi:10.3390/ijms22084152
31. Shevach E.M., Thornton A.M. tTregs, pTregs, and iTregs: similarities and differences. *Immunol. Rev.*, 2014, Vol. 259, no. 1, pp. 88-102.
32. Speiser D.E., Miranda R., Zakarian A., Bachmann M.F., McKall-Faienza K., Odermatt B., Hanahan D., Zinkernagel R.F., Ohashi P.S. Self antigens expressed by solid tumors do not efficiently stimulate naive or activated T cells: implications for immunotherapy. *J. Exp. Med.*, 1997, Vol. 186, no. 5, pp. 645-653.
33. Stanworth R.D., Jones T.H. Testosterone for the aging male; current evidence and recommended practice. *Clin. Interv. Aging*, 2008, Vol. 3, no. 1, pp. 25-44.
34. Stone J.D., Harris D.T., Kranz D.M. TCR affinity for p/MHC formed by tumor antigens that are self-proteins: impact on efficacy and toxicity. *Curr. Opin. Immunol.*, 2015, Vol. 33, pp. 16-22.
35. Su M.A., Anderson M.S. Pulling RANK on cancer: blocking Aire-mediated central tolerance to enhance immunotherapy. *Cancer Immunol. Res.*, 2019, Vol. 7, pp. 854-859.
36. Tajima M., Wakita D., Noguchi D., Chamoto K., Yue Z., Fugo K., Ishigame H., Iwakura Y., Kitamura H., Nishimura T. IL-6-dependent spontaneous proliferation is required for the induction of colitogenic IL-17-producing CD8⁺ T cells. *J. Exp. Med.*, 2008, Vol. 205, pp. 1019-1027.
37. Takaba H., Takayanagi H. The mechanisms of T cell selection in the thymus. *Trends Immunol.*, 2017, Vol. 38, no. 11, pp. 805-816.
38. Tan J.T., Dudl E., LeRoy E., Murray R., Sprent J., Weinberg K.I., Surh C.D. IL-7 is critical for homeostatic proliferation and survival of naive T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, Vol. 98, pp. 8732-8737.
39. Tomofuji Y., Takaba H., Suzuki H.I., Benlaribi R., Martinez C.D.P., Abe Y., Morishita Y., Okamura T., Taguchi A., Kodama T., Takayanagi H. Chd4 choreographs self-antigen expression for central immune tolerance. *Nat. Immunol.*, 2020, Vol. 8, pp. 892-901.
40. Tuncel J., Holmberg J., Haag S., Hopkins M.H., Wester-Rosenlöf L., Carlsen S., Olofsson P., Holmdahl R. Self-reactive T cells induce and perpetuate chronic relapsing arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2020, Vol. 22, no. 1, 95. doi: 10.1186/s13075-020-2104-7.

41. van den Broek T., Borghans J.A.M., van Wijk F. The full spectrum of human naive T cells. *Nat. Rev. Immunology*, 2018, Vol. 18, no. 6, pp. 363-373.
42. Wang Y., Dong C., Han Y., Gu Z., Chi Sun C. Immunosenescence, aging and successful aging. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 942796. doi: 10.3389/fimmu.2022.942796.
43. Zdrojewicz Z., Pachura E., Pachura P. The thymus: a forgotten, but very important organ. *Adv. Clin. Exp. Med.*, 2016, Vol. 25, no. 2, pp. 369-375.
44. Zhu M.L., Bakhru P., Conley B., Nelson J.S., Free M., Martin A., Starmer J., Wilson E.M., Su M.A. Sex bias in CNS autoimmune disease mediated by androgen control of autoimmune regulator. *Nat. Commun.*, 2016, Vol. 7, 11350. doi: 10.1038/ncomms11350.
45. Zúñiga-Pflücker J.C. The original intrathymic progenitor from which T cells originate. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 183, no. 1, pp. 3-4.

Автор:

Козлов В.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий лабораторией клинической иммунопатологии, научный консультант ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Author:

Kozlov V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Clinical Immunopathology, Scientific Advisor, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 29.11.2024

Отправлена на доработку 02.12.2024

Принята к печати 23.03.2025

Received 29.11.2024

Revision received 02.12.2024

Accepted 23.03.2025