

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького»

ВЛИЯНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА НА ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

***Кривобок Александр Александрович
ассистент кафедры урологии***

***Научный руководитель – Малинин Юрий Юрьевич,
к.мед.н., заведующий кафедрой урологии***

Цель исследования – изучить изменения в иммунной системе пациентов на различных стадиях рака предстательной железы и определить возможности прогнозирования его течения на основе качественных и количественных изменений иммунной системы.

Объект исследования:
Пациент с раком предстательной железы

Влияние иммунного статуса пациента на прогнозирование течения рака предстательной железы

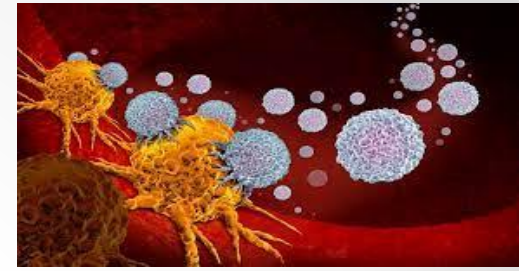
Предмет исследования:
Качественные и количественные изменения компонентов иммунной системы при заболевании

Задачи исследования :

- 1) исследовать фармацевтический рынок Донецкой Народной Республики;
- 2) провести анализ государственного регулирования всех этапов оборота лекарственных средств в Донецкой Народной Республике;
- 3) разработать краткосрочный план обеспечения лекарственной безопасности населения в Донецкой Народной Республике.



Врожденный противоопухолевый иммунитет



Активация NK
(natural killer
cells)



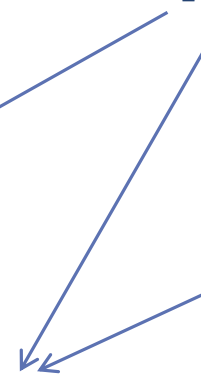
Уничтожение
дефектных клеток
или клеток без
МНС 1 класса
(major
histocompatibility
complex)

Активация
эффекторных
клеток



Фагоцитоз
дефектных клеток

Активация
макрофагов



Презентация антигена Т-
клеткам (АПК-клетки)

Клетки МНС 2
класса (major
histocompatibility
complex)

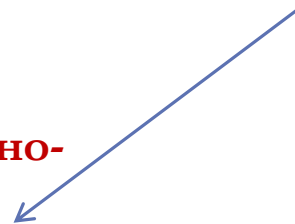


Активация дендритных
клеток

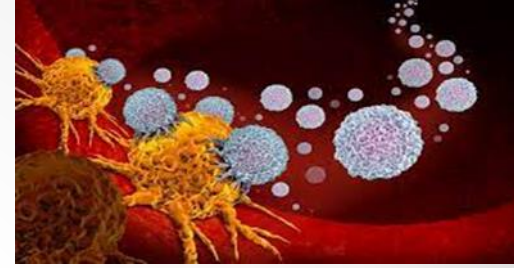


Активация адаптивного
иммунитета

Активация Т-клеточно-
опосредованного
иммунитета



Адаптивный противоопухолевый иммунитет



Механизмы развития противоопухолевой иммунологической толерантности

- **Нарушение экспрессии МНС 1 типа (до 60% опухолей, в том числе рак предстательной железы)**
- **Регуляторные Т-лимфоциты, инфильтрирующие опухолевую ткань:**
 - **секретируют иммуносупрессорные цитокины ИЛ-10 и ТФРβ – ингибитор пролиферации лимфоцитов**
 - **экспрессируют транскрипционный фактор FOXP3.**
- **Снижение активности Т-эффекторных клеток, дендритных клеток, АПК-клеток**
- **Подавление процесса ко-стимуляции Т-цитотоксических лимфоцитов**



Оценка степени инфильтрации Т-регуляторных лимфоцитов в доброкачественных тканях предстательной железы и карциноме простаты.

- Т-регуляторные лимфоциты чаще встречались:
 - - при раке, чем в неатрофической доброкачественной опухолевой ткани ($p < 0,01$)
 - в атрофической, чем в неатрофической доброкачественной опухолевой ткани ($p < 0,01$)
 - в периферической и переходных зонах, чем в центральной зоне предстательной железы
- Т-регуляторные лимфоциты одинаково встречались при раке, и в атрофической доброкачественной опухолевой ткани ($p < 0,01$)

Valdman A., Jaraj S.J., Comperat E., Charlotte F., Roupret M., Pisa P., Egevad L. Distribution of Foxp3-, CD4-, and CD8-positive lymphocytic cells in benign and malignant prostate tissue. APMIS. 2010; 118: 360-365.

Распространенность Т-регуляторных лимфоцитов при раке простаты на ранних стадиях.

- Распространенность Т-регуляторных лимфоцитов была выше в опухолевой ткани, чем в нормальной ткани простаты
- Уровень Т-регуляторных лимфоцитов в периферической крови у больных был выше, чем у здоровых доноров
- Т-регуляторные лимфоциты из опухолевой ткани простаты обладали иммуносупрессивной функцией *in vitro*
- Супернатанты опухолевых тканей содержали регуляторный Т-клеточный хемотаксин

• Miller A.M., Lundberg K., Ozenci V., Banham A.H., Hellström M., Egevad L., Pisa P. CD4+CD25^{high} T cells are enriched in the tumor and peripheral blood of prostate cancer patients. *J. Immunol.* 2006; 177(10): 7398-7405.

Определение уровня макрофагов и Т-регуляторных лимфоцитов, а так же их взаимодействия в тканях предстательной железы при злокачественном поражении

- Количество макрофагов макрофагов и Т-регуляторных лимфоцитов в опухолевых тканях предстательной железы показали значительную корреляцию ($P < 0,001$).
- Функционального взаимодействия, усиливающего иммуносупрессию, макрофаги и Т-регуляторные лимфоциты не продемонстрировали в данном исследовании
- Высокая концентрация макрофагов в опухолевой ткани предстательной железы показала корреляционную зависимость с худшим исходом заболевания и уменьшением выживаемости

Erlandsson A., Carlsson J., Lundholm M., Fält A., Andersson S.O., Andrén O., Davidsson S. M2 macrophages and regulatory T cells in lethal prostate cancer. Prostate, 2019, Vol. 79, no. 4, pp. 363-369.

Влияние концентрации в опухолевой ткани Т-регуляторных лимфоцитов, Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов на смертность от рака предстательной железы

- Пациенты с высоким содержанием Т-регуляторных лимфоцитов в окружающей опухоль среде имеют повышенный риск смерти от болезни, поскольку данные клетки вызывают иммунологическую толерантность
- Уровни Т-регуляторных лимфоцитов не показали корреляционную зависимость с показателями Глисона и уровнями ПСА
- Высокие концентрации Т-хелперных лимфоцитов и Т-цитотоксических лимфоцитов в опухолевых тканях простаты не влияли на прогноз пациента
- Наличие сопутствующего хронического воспаления в тканях простаты может способствовать ухудшению прогноза пациента

Davidsson S., Ohlson A.L., Andersson S.O., Fall K., Meisner A., Fiorentino M., Andrén O., Rider J.R. CD4 helper T cells, CD8 cytotoxic T cells, and FOXP3(+) regulatory T cells with respect to lethal prostate cancer. Mod. Pathol. 2013; 26: 448-455.

Выявление прогностической роли иммунных маркеров в прогрессировании рака предстательной железы

- Плотность инфильтрации опухолевых и паранеопластических тканей Т-регуляторными лимфоцитами связана с ухудшением прогноза и выживаемости пациентов с раком предстательной железы
- Обнаружена ко-экспрессия CD8 и PD-1 на лимфоцитах в опухолевых тканях предстательной железы
- Выявлено, что наличие лимфоцитов PD-1 + (белок запрограммированной смерти 1) в опухолях рака простаты является независимым отрицательным прогностическим маркером у пациентов.
- Использование ингибиторов лимфоцитов PD-1 на поздних стадиях рака простаты может способствовать улучшению прогноза

Ness N., Andersen S., Rakaee Khanehkenari M., Nordbakken C. V., Valkov A., Paulsen E., Nordby Y., Bremnes R. M., Donnem T., Busund L., Richardsen E. The prognostic role of immune checkpoint markers programmed cell death protein 1 (PD-1) and programmed death ligand 1 (PD-L1) in a large, multicenter prostate cancer cohort. Oncotarget. 2017; 8: 26789-26801.

Клиническое значение инфильтрации Т-регуляторными лимфоцитами различных участков простаты при ее злокачественном поражении

- Более высокая степень инфильтрации Т-регуляторными лимфоцитами опухолевой и паранеопластической зоны предстательной железы связана с рецидивом заболевания и с увеличением его неблагоприятного исхода
- При прогрессировании рака предстательной железы происходит рост численности Т-регуляторных лимфоцитов в опухолевых тканях.
- Выраженность инфильтрации и количество Т-регуляторных лимфоцитов не выявило корреляционной зависимости с показателем Глисона и уровнем простат-специфического антигена
- Рост численности и степени инфильтрации Т-регуляторными лимфоцитами тканей предстательной железы может рассматриваться как независимый фактор прогрессирования заболевания

Flammiger A., Weisbach L., Huland H. Tennstedt P., Simon R., Minner S., Bokemeyer C., Sauter G., Schlomm T., Trepel M. High tissue density of FOXP3+ T cells is associated with clinical outcome in prostate cancer. Eur. J. Cancer. 2013; 49: 1273-1279

Выводы

- 1. В возникновении и прогрессировании опухолевого процесса в организме важную роль играет нарушение функционального состояния иммунной системы.
- 2. Развитие противоопухолевой иммунологической толерантности при раке предстательной железы происходит в результате подавления адаптивного иммунитета Т-регуляторными лимфоцитами, находящимися в тканях органа
- 3. Выявлена связь между нарастанием количества и интенсивности инфильтрации опухолевых и паранеопластических тканей предстательной железы, выживаемостью пациентов и прогрессированием опухолевого процесса
- 4. Получены противоречивые данные о связи роста Т-регуляторных лимфоцитов с показателями Глисона и уровнями ПСА
- 5. Выявлен независимый фактор прогрессирования рака предстательной железы - лимфоциты PD-1 + (белок запрограммированной смерти 1)
- 6. Увеличение макрофагов в зоне паранеопластического поражения может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе при раке предстательной железы.

Перспективы дальнейших исследований



Систематизация имеющихся данных для формирования системы критериев изменений отдельных элементов иммунной системы и определения бессимптомного течения рака предстательной железы, а также прогнозирования его течения

Определение зависимости между стандартными методами диагностики и прогнозирования течения рака предстательной железы и функциональными показателями активности противоопухолевого иммунитета организма на различных стадиях

Выявление и использование в рутинной практике дополнительных диагностических маркеров раннего выявления и течения рака предстательной железы, а также оценки эффективности противоопухолевой терапии

Спасибо за внимание!

