

POREKLO SLABOSTI ANTI-TUMORSKOG IMUNSKOG ODGOVORA KOD SISARA

Bubanovi} Ivan
ibubanovic@yahoo.com
Medica Centar - Ni{

UVOD

Postoji puno dokaza da tumori mogu biti imunogeni-ni. Tumorske }elije veoma ~esto ekspri-
miraju antigene u prepoznatljivoj formi za imunski sistem doma}ina, ali naj-e{)e bez posledi-
ca po tumorski rast i progresiju bolesti. Ovo je dokazano na mnogim eksperimentalnim mode-
lima i u razli-itim eksperimentalnim uslovima. Osnovni mehanizmi slabosti anti-tumorskog
imunskog odgovora kod sisara su veoma sli-ni mehanizmima slabosti anti-trofoblastnog imun-
skog odgovora u trudno}i. Sli-nost ovih mehanizama je tako velika, da je svaka slu-ajnost
isklju-ena. Mehanizmi anti-tumorskog imunskog odgovora kod sisara se su{tinski razlikuju u
odnosu na mehanizme anti-tumorskog imunskog odgovora kod ostalih klasa ki-menjaka.
Osim toga, incidenca malignih tumora kod nesisarskih klasa ki-menjaka je zna-ajno ni`a ne-
go kod sisara. Naj-e{)i tipovi malignih tumora kod nesisarskih klasa ki-menjaka se tako|e
zna-ajno razlikuju u odnosu na tipove naj-e{)ih malignih tumora kod sisara. Ovi podaci
ukazuju na mogu}nost da je imunski sistem sisara tokom anti-tumorskog odgovora zavarano
sli-no{)u izme|u tumorskih i trofoblastnih ili drugih postelji-nih }elija. Sve ovo anti-tumorskom
imunskom odgovoru sisara daje karakter imunoreproduktivnog fenomena i otvara do sada ne-
istra`ene mogu}nosti za kreiranje novih imunoterapeutskih procedura.

Klju-ne re-i: Imunski sistem, trudno}a, tumori.

MEHANIZMI SLABOSTI ANTI-TUMORSKOG IMUNSKOG ODGOVORA I MEHANIZMI GRAVIDARNE IMUNOTOLERANCIJE

Evolucija sisarskog na-ina razmno`avanja je nesumnjivo bila pra}ena problemima vezanim za
usagla{avanje mehanizama visokog stepena aloreaktivnosti, razvijanja gravidarne imunotole-
rancije i o-uvanja anti-tumorskih i anti-mikrobnih imunskih potencijala tokom trudno}e. S ob-
zirom na -injenicu da je imunski sistem sisara najslø`eniji u odnosu na sve ki-menjake i da
pokazuje najvi{i stepen aloreaktivnosti, evoluiranje sisarskog na-ina razmno`avanja je moralo
biti pra}eno paralelnim razvijanjem mehanizama gravidarne imunomodulacije, imunosupresije i
imunoadaptacije, ili ukratko re-eno razvijanjem gravidarne imunotolerancije.¹ Fenomen slabosti
anti-tumorskog imuniteta kod sisara mogao bi biti povezan sa mehanizmima gravidarne
tolerancije, pre svega zbog sli-nosti koje postoje izme|u postelji-nih tkiva i malignih tumora.²
Na kraju, mo`e se re}i da karakteristike modulacije imunskog odgovora kod pacijenata sa
malignim tumorom u progresiji odgovaraju karakteristikama modulacije imunskog odgovora u
normalnoj trudno}i. Nasuprot ovome, karakteristike modulacije imunskog odgovora kod pacije-
nata sa malignim tumorom u regresiji odgovaraju karakteristikama modulacije imunskog odgo-
vora u ugro`enoj trudno}i ili trudno}i koja }e se zavr{iti spontanom poba-ajem ili prevreme-
nim poro|ajem.^{1,2}

Produkti tumorskih, trofoblastnih i imunskih }elija

Citokini kao {to su IL-6, IL-10 i TGF- β igraju zna-ajnu ulogu u razvijanju slabosti anti-tumor-
skog imunskog odgovora i gravidarne imunotolerancije. U tom smilu IL-6 i IL-10 se pojavljuju

kao imunomodulatorni citokini, a TGF- β kao imunosupresivni citokin. Serumske vrednosti IL-6 su kod pacijenata koji boluju od malignih oboljenja značajno povišene i strogo koreliraju sa progresijom bolesti.³ Nivo serumskog IL-6 je u normalnim trudnoćama takođe značajno povišen, dok je nivo ovog citokina u ugroženim trudnoćama ili posle spontanog pobačaja značajno niži u odnosu na zdrave trudnice i neznatno viši nego kod negravidnih kontrola.⁴ IL-6 produkuju tumor-infiltrirajući limfociti (TIL), trofoblastne ćelije i decidualni limfociti.^{3,4} Povišene serumske vrednosti IL-10 su zabeležene kod pacijenata sa malignim melanomom, karcinomom pankreasa i ovarijauma. Uspešna hirurška, radio i hemoterapija, praćena regresijom tumora najčešće je udružena sa normalizovanjem serumskih vrednosti IL-10.⁵ Za IL-10 je poznato da suprimira sekreciju većine citokina, čak i citokina Th2 grupe. Stimulacija Th2 imunskog odgovora pod uticajem IL-10 je posledica antiapoptotičkog efekta ovog citokina na Th2 ćelije.⁶ Osim navedenih efekata, IL-10 u trudnoći inhibira ekspresiju MHC molekula klase I na trofoblastnim ćelijama, kao i ekspresiju receptora za IL-2 na decidualnim NK ćelijama (*natural killer*) i CTL (*cytotoxic T lymphocytes*) i čini ih manje osetljivima na aktivacione signale IL-2.⁶ Zdrave trudnice pokazuju veoma visok nivo serumskog IL-10, dok trudnice koje u anamnezi imaju nekoliko pobačaja i čija je trudnoća ugrožena imaju značajno niži serumski nivo IL-10.⁴ TGF- β kod pacijenata sa malignim bolestima i u trudnoći pokazuje skoro iste relacije kao i IL-6 i IL-10. Nivo serumskog TGF- β kod pacijenata koji imaju maligni melanom je značajno povišen u odnosu na kontrolnu grupu. Diseminacija melanoma i progresija bolesti su praćeni dodatnim skokovima serumske koncentracije TGF- β .⁷ Visoke vrednosti serumskog TGF- β su zabeležene kod zdravih trudnica sa normalnom trudnoćom, dok su ove vrednosti kod trudnica čija je trudnoća ugrožena ili se završila spontanom pobačajem ili prevremenim porođajem značajno niže.^{4,8}

Prostaglandini igraju veliku ulogu u aktivaciji i održavanju slabosti anti-tumorskog imunskog odgovora kao i u inicijaciji i održavanju gravidarne imunitolerancije. Glavni izvori imunosupresivnih prostaglandina su tumorinfiltrirajuće mononuklearne ćelije i TIL, dok su u trudnoći to trofoblastne ćelije, decidualni limfociti i mononuklearne ćelije. Prostaglandini kao što je PGE2 svoje imunomodulatorne/imunosupresivne efekte ostvaruju uglavnom putem favorizacije Th2 tipa imunskog odgovora, dok je Th1 tip imunskog odgovora suprimiran pod uticajem prostaglandina uglavnom zbog inhibicije ekspresije receptora za IL-2 na Th1 limfocitima, CTL i NK ćelijama i pojačane ekspresije receptora za IL-10, kao i zbog pojačane sekrecije IL-10.^{9,10}

Veliki broj autora je pokazao da je Th2 tip imunskog odgovora neefikasan u eliminaciji tumorskih ćelija. Nasuprot ovome Th1 tip imunskog odgovora pokazuje veliki stepen efikasnosti u eliminaciji tumorskih ćelija. Međutim, kod najvećeg broja pacijenata koji boluju od malignih bolesti dokazana je primarna dominacija Th2 tipa imunskog odgovora ili sekundarna konverzija Th1 u Th2 tip imunskog odgovora. Regresija tumora ili efikasna anti-tumorska terapija je uvek praćena dominacijom Th1 tipa imunskog odgovora sa povećanjem aktivnosti citokina kao što su IL-2, IFN- γ , TNF- α , IL-12 i IL-18, zatim povećanjem aktivnosti NK ćelija i CTL.^{7,9} Normalna trudnoća je takođe praćena konverzijom Th1 tipa imunskog odgovora u Th2 tip, značajnim promenama u odnosu Th1/Th2 ćelija i povećanjem aktivnosti citokina kao što su IL-4, IL-6, IL-10 i TGF- β . Citokinski status i odnos Th1/Th2 ćelija u slučajevima pretećeg pobačaja, preeklamptičnog sindroma ili u slučajevima nekih oblika steriliteta je na strani Th1 tipa imunskog odgovora.^{1,8}

Osim citokina, imunski odgovor u trudnoći i kod pacijenata sa malignim oboljenjima je modulisan/suprimiran molekulima kao što su onkofetalni antigeni, cancer/testis antigeni, ICAM-1, MUC-1, PSG-18, TJ6 i slični proteinski produkti tumorskih i trofoblastnih ćelija.^{11,12}

Izostanak ekspresije MHC molekula i ekspresija neklasičnih MHC molekula na tumorskim i trofoblastnim ćelijama

Ćelije većine malignih tumora slabo ili uopšte ne ekspimiraju MHC molekule klase I, izuzev neklasičnih MHC molekula kao što je HLA-G, koji se normalno ekspimiraju samo na trofoblastnom tkivu i dendritnim ćelijama timusa. Danas se zna da je stepen agresivnosti nekog malignog tumora obrnuto proporcionalan stepenu ekspresije klasičnih MHC molekula klase I

(HLA-A, HLA-B), a direktno proporcionalan stepenu ekspresije HLA-G.^{13,14} Trofoblastne ćelije zdravih trudnica eksprimiraju HLA-G molekule u značajnom broju, dok se ekspresija ostalih MHC molekula ne može dokazati. Nasuprot ovome, trofoblastne ćelije dobijene iz patoloških trudnoća ili iz trudnoća koje su završene spontanim pobačajem eksprimiraju HLA-G molekule u značajno manjem broju, dok u isto vreme postoji trofoblastna ekspresija ostalih MHC molekula klase I.^{15,16} Posledice ovakve ekspresije MHC molekula klase I su nemogućnost adekvatnog prepoznavanja tumorskih i trofoblastnih ćelija od strane CTL, dok NK ćelije zbog dobre ekspresije HLA-G molekula na tumorskim i trofoblastnim ćelijama aktiviraju mehanizme supresije sopstvene aktivnosti ili apoptoze.^{13,15}

Izostanak ekspresije kostimulatornih i adhezionih molekula na tumorskim, trofoblastnim i dendritnim ćelijama

Kostimulatorni molekuli kao što su CD80 i CD86 veoma slabo se eksprimiraju na tumorskim i dendritnim ćelijama koje infiltriraju tumorsko tkivo. Zapravo, ekspresija CD86 molekula se u izvesnoj meri može dokazati na dendritnim ćelijama i APCs (*Antigen Presenting Cells*), međutim ove ćelije aktiviraju preteno Th2 limfocite, doprinoseći dominaciji Th2 tipa imunskog odgovora.¹⁷ Trofoblastne ćelije normalno ne eksprimiraju CD80 i CD86 kostimulatorne molekule, dok decidualne dendritne ćelije veoma slabo eksprimiraju ove molekule. Slaba ekspresija kostimulatornih molekula od strane dendritnih ćelija je karakteristika normalnih i uspešnih trudnoća, dok se na decidualnim dendritnim ćelijama i APCs, dobijenim posle spontanog pobačaja ili prevremenog porođaja može dokazati značajna ekspresija CD80 molekula, koji doprinosi razvijanju Th1 tipa imunskog odgovora.¹⁸

Navedeni mehanizmi predstavljaju samo najvažnije faktore koji učestvuju u modulaciji/supresiji imunskog odgovora kod pacijenata sa malignim oboljenjima i u trudnoći. Postoji velik broj drugih mehanizama i faktora koji podjednako doprinose razvijanju navedenih fenomena. Vredi pomenuti faktore kao što su FasL (*Fas Ligands*), progesteronom indukovani blokirajući faktor (PIBF), faktori humoralnog imuniteta, citokini kao što su LIF, IL-4, IL-5, IL-12 i IL-18, i td. Odnosi navedenih i ostalih faktora kod pacijenata sa progresivnim malignim oboljenjima i u normalnoj trudnoći su skoro identični. Nasuprot ovome, ovi odnosi su takođe identični kod pacijenata čija je maligno oboljenje u regresiji i pacijentkinja sa ugroženom trudnoćom ili pacijentkinja čija se trudnoća završila spontanim pobačajem.^{1,2}

TUMORI, SISARI I NESISARSKE KLASIČNE KIČMENJAKE

Pripadnici nesisarskih grupa kičmenjaka, kao što su ribe vodozemci, gmizavci i ptice oboljevaju od malignih tumora ali je incidenca pojavljivanja malignih tumora kod nesisarskih klasa kičmenjaka daleko niža nego kod sisara. Osim toga, najčešći tipovi malignih tumora kod nesisarskih klasa kičmenjaka su virusima izazvani sarkomi, dok sisari najčešće oboljevaju od karcinoma različite etiologije.^{19,20} Efron i sar.¹⁹ navode incidencu malignih tumora kod raznih kičmenjaka. Prema njihovom istraživanju maligni tumori su identifikovani u obdukcijom nalazu kod 2,75% sisara, 1,89% ptica, 2,19% gmizavaca i 0% vodozemaca.¹⁹ S obzirom da su komparativni podaci o incidenci i vrstama malignih tumora kod različitih grupa kičmenjaka teško dostupni, pretpostavko o rastućoj incidenci malignih tumora na evolucionoj skali kičmenjaka je sasvim realna.² Postoji nekoliko mogućih objašnjenja za pomenute fenomene, i ona se uglavnom baziraju na organizaciju imunskog sistema kičmenjaka, apoptotičkom senzibilitetu tumorskih ćelija i rezistenciji DNK na onkogene agense.²

a) Primitivni imunski sistem nižih kičmenjaka poseduje efikasnije antitumorske mehanizme u odnosu na imunski sistem sisara. Anti-tumorski imunski odgovor nižih kičmenjaka se uglavnom bazira na aktivnosti urođenog imunskog odgovora, dok je jedan od faktora slabosti anti-tumorskog imuniteta kod sisara sadržan upravo u slabijoj komunikaciji između urođenog i adaptivnog imunskog sistema.²¹

b) Nesisarske klase kičmenjaka (izuzev ptica) veoma sporo odbacuju alotransplantate, zbog toga što njihove ćelije ne eksprimiraju ili veoma slabo eksprimiraju MHC molekule.²² Slaba

ekspresija ili izostanak ekspresije MHC molekula, kod njih ki-menjaka uslovljava mehanizme imunskog odgovora koji nisu ograničeni prisustvom MHC molekula. Imunski odgovor sisara je udružen sa prisustvom MHC molekula, zbog toga svako odsustvo MHC molekula na ciljnim ćelijama dovodi do duboke kompromitacije imunskog odgovora, kao što je to slučaj sa tumorskim i trofoblastnim ćelijama.^{2,14}

c) Primitivni imunski sistem i imunska reakcija koja se ne temelji na prisustvu MHC molekula, uslovljava razvijanje sasvim drugačije citokinske mreže u odnosu na citokinsku mrežu imunskog sistema sisara. Citokina kao što su IL-10 i TGF- β su nepoznati kod riba i vodozemaca, ali je TGF- β dokazan kod gmizavaca i ptica.^{23,24}

d) Postoji mogućnost da imunski sistem sisara tolerira tumorske ćelije zbog njihove sličnosti sa trofoblastnim ćelijama.²

e) Jedna od potvrđenih mogućnosti je da su maligne ćelije nesisarskih klasa ki-menjaka osetljivije na apoptotičke signale od malignih ćelija sisara.²⁵

f) Veća rezistentnost DNK njih ki-menjaka na kancerogene agense je takođe dokazana, tako da bi i ovo mogao biti još jedan od faktora niže incidence malignih tumora kod njih ki-menjaka u odnosu na sisare.^{25,26}

Ovo je samo deo pretpostavki i delimično dokazanih mogućnosti koje manje ili više uspešno pokušavaju da objasne odnose imunskog sistema i tumora i sisarskog načina razmnožavanja, kao i incidencu malignih tumora kod različitih grupa ki-menjaka.

ZAKLJUČAK

Pitanje slabosti anti-tumorskog imunskog odgovora kod sisara je još uvek otvoreno. Mogućnost da sisari plaćaju cenu u visokoj incidenci malignih tumora zbog sopstavnog načina razmnožavanja je sasvim realna. Iako znamo da su mehanizmi anti-tumorskog imunskog odgovora kod nesisarskih grupa ki-menjaka sasvim drugačiji u odnosu na ove mehanizme kod sisara, još uvek ne postoji jasan odgovor zbog čega ni ki-menjaci i ptice retko oboljevaju od malignih tumora. Ukoliko je fenomen slabosti anti-tumorskog imunskog odgovora kod sisara zaista imunoreproduktivne prirode i ukoliko moderna imunologija uspe da rasvetli mehanizme imunskog odgovora kod nesisarskih klasa ki-menjaka, otvoriće se velike mogućnosti za dizajniranje imunoterapeutskih procedura i protokola sa potpuno novim konceptom.

LITERATURA

1. Bubanović I. Kamenov B., Najman S. Immunobiološke osnove trudnoće 2002, monografija, Mrlje - Beograd.
2. Bubanović I. Origin of anti-tumor immunity failure in mammals and new possibility for immunotherapy. *Medical Hypotheses* 2003; 60/2, 152-158.
3. Zhang G.J., Adachi I. Serum interleukin-6 levels correlate to tumor progression and prognosis in metastatic breast carcinoma. *Anticancer Res* 1999; 104(1): 1427-1432.
4. Raghupathy R., Maksheed M., Azizieh F., Al-Azemi M.M. K., Hassan N.A. Bandar A. Th1 and Th2 cytokine profiles in successful pregnancy and unexplained recurrent abortions. In: Gupta S.K. *Reproductive Immunology*. Kluwer Academic Publisher, Norsa Publishing House, Delhi 2000; 149-166.
5. Fortis C., Foppoli M., Gianotti L., Galli L., Citterio G., Consogno G., Gentilini O., Braga M. Increased interleukin-10 serum levels in patients with solid tumors. *Cancer Lett* 1996; 104(1): 1-5.
6. Groux H., Cottrez F., Rouleau M. et al. A transgenic model to analyze the immunoregulatory role of IL-10 secreted by antigen-presenting cells. *J Immunol* 1999; 162: 1723-1729.
7. Krasagakis K., Tholke D., Farthmann B., Eberle J., Mansmann U., Orfanos C.E. Elevated plasma levels of transforming growth factor (TGF)-beta 1 and TGF-beta 2 in patients with dissemination malignant melanoma. *Br J Cancer* 1998; 77(9): 1492-1494.

8. Wegmann T.G., Lin H., Guilbert L., Mosmann T.R. Bidirectional cytokine interaction in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th₂ phenomenon. *Immunol Today* 1993; 14: 353-356.
9. Menetrier Caux C. Renal cell carcinoma induces interleukin 10 and prostaglandin E-2 production by monocytes. *Brit J Cancer* 1999; 79(1): 119-130.
10. Popt-Trajkovi} Z., Najman S., Kamenov B., Savic V., Bubanovi} I. Effects of indometacin on allogenic and syngenic pregnancy. *Facta universitatis* 2002; 9/2:13-17.
11. Salmaggi A., Eoli M., Frigerio S., Ciusani E., Silvani A., Boiardi A. Circulating intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and plasma thrombomodulin levels in glioblastoma patients. *Cancer Lett* 1999; 146(2): 169-172.
12. Beaman K., Angkathachai V., Gilman-Sachs A. TJ6: The Pregnancy-Associated Cytokine. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 338-341.
13. Geertsen R.C., Hofbauer G.F., Yue F.Y., Manolio S., Burg G., Dummer R. Higher frequency of selective losses of HLA-A and HLA-B allospecificities in metastasis than in primary melanoma lesions. *J Invest Dermatol* 1998; 111(3): 497-502.
14. Cabrera T., Angustias Fernandez M., Sierra A. et al. High frequency of altered HLA class I in invasive breast carcinomas. *Human Immunol* 1996; 50(2): 127-134.
15. Kovats S., Main E.K., Librach C., Stubblebine M., Fisher S.J., DeMars R. A class I antigen, HLA-G expressed in human trophoblast. *Science* 1990; 248: 220-233.
16. Pasnany L. Protection from natural killer cell-mediated lysis by HLA-G expression in target cells. *Science* 1996; 274: 279-295
17. Enk A.H., Jonuleit H., Saloga J., Knop J. Dendritic cells as mediators of tumor-induced tolerance in metastatic melanoma. *Int J Cancer* 1997; 73(3): 309-316.
18. Oliver C., Cowdrey N., Abadia-Molina A.C., Olivares E.G. Antigen phenotype of cultured decidual stromal cells of human term decidua. *J Reprod Immunol* 1999; 45(1): 19-30.
19. Effron M., Griner L., Benirschke K. Nature and rate of neoplasia in captive wild mammals, birds and reptiles at necropsy. *J Nat Cancer Inst* 1977; 59: 185-198.
20. Schumberger H.G. Tumor of fishes, amphibians, and reptiles. *Canc Res* 1948; 8: 657-753.
21. Robert J., Cohen N. Evolution of immune surveillance and tumor immunity: studies in *Xenopus*. *Immunol Rev* 1998; 166: 231-243.
22. Contrafatto G. Comparative Immunology. <http://contra.biology.und.ac.za/comp/default.htm>
23. Reboul J., Gardiner K., Monneron D., Uze G., Lutfalla G. Comparative genomic analysis of the interferon/interleukin-10 receptor gene cluster. *Genome Res* 1999; 9(3): 242-250.
24. Paulesu L. Cytokines in mammalian reproduction and speculation about their possible involvement in nonmammalian viviparity. *Microsc Res Tech* 1997; 38(1-2): 188-194.
25. Laurens N. R. Cancer resistance in amphibia. *Developmental and Comparative Immunology* 1997; 21 (2): 102-106.
26. Harshbarger J.C. Activities Report Registry of Tumors in Lower Animals. RTLA 1385. Washington, D.C., Smithsonian Institution, 1976.