

ROLUL SISTEMULUI IMUN ŞI A IMUNOTERAPIEI ÎN LIMFOAMELE NON – HODGKIN

Aliona NICORICI - doctorandă

IMSP Institutul Oncologic din Republica Moldova

Email: alionanicorici@yooho.com; tel. mob.: 068599004

Rezumat. Anticorpilor monoclonali stimulează sistemul natural de apărare a organismului pentru a ataca în mod specific celulele afectate de limfom non-Hodgkin. Anticorpilor monoclonali sunt o prezență obișnuită în organism al dumneavoastră, drept parte componentă a sistemului natural de apărare care poartă denumirea de sistem imunitar.

Sistemul imun - component major al micromediului tumoral cu care tumora prezintă un schimb permanent de semnale biologice. Răspunsul imun, particular mediat de celulele T-killer, cât și de celulele sistemului imun înăscut, poate fi un mecanism eficace în apărarea anti - tumorală. Mecanismele sistemului imun ar trebui să ofere protecția organismului față de “non-self” sau selful altora. Evident, că la pacienții cu tumori maligne se constată insuficiența mecanismelor de apărare, atât locale, cât și generale. În mod normal în aceste cazuri este indicată terapia de stimulare a statusului imun, așa numita imunoterapie.

Ce este imunoterapia?

Imunoterapia anticanceroasă reprezintă un studiu de aproape un secol ce rămâne și azi în faza experimentală. Totuși, ea face obiectul a numeroase încercări terapeutice în întreaga lume și e de mari perspective în tratarea și vindecarea cancerului.

Imunologia reprezentând, o nouă armă puternică în arsenalul tratamentelor anticanceroase.

Cuvinte-cheie: Imunoterapie, anticorpi monoclonali, imunoglobuline, sistem imun, imunologie.

Abrevieri: Anticorpilor monoclonali(AcMo), limfom non-Hodgkin(LNH), imunoglobuline(Ig), polichimioterapie(PCHT).

Summary. Rol of immune system and of immunotherapy in Non-Hodgkin lymphoma.

Monoclonal antibodies stimulate the body's natural defense system to specifically attack cells affected by non-Hodgkin's lymphoma. Monoclonal antibodies are a common feature in your body as part of the natural defense system called the immune system.

The immune system - a major component of the tumor micromedium with which the tumor presents a permanent exchange of biological signals. The immune response, particularly mediated by T-killer cells, and the innate immune system cells, can be an effective anti-tumor defense mechanism. Immune system mechanisms should provide protection for the body against “non-self” or self to others. Obviously, patients with malignant tumors find insufficient defense mechanisms, both local and general. Normally, in these cases, immune therapy stimulation therapy, called immunotherapy, is indicated.

What is immunotherapy?

Anticancer immunotherapy is a study of nearly a century that still remains in the experimental phase. However, it is the subject of many therapeutic trials around the world and it has great prospects for treating and curing cancer.

Immunology, a powerful new weapon in the arsenal of anti-cancer treatments.

Key words: Immunotherapy, monoclonal antibodies, immunoglobulins, immune system, immunology.

Abbreviations: Monoclonal Antibodies (mAb), Non-Hodgkin's Lymphoma (LNH), Immunoglobulins (Ig), Polymer Therapy (PCHT).

Резюме. Роль иммунной системы и иммунотерапии при лимфомах Нон-Ходжкин

Моноклональные антитела стимулируют естественную защитную систему организма для специфической атаки на клетки, пораженные лимфомой Нон-Ходжкин. Моноклональные антитела являющаяся частью естественной защитной системы, называемой иммунной системой. Иммунная система - важнейший компонент опухолевой микромедиумы, с помощью которого опухоль представляет постоянный обмен биологическими сигналами. Иммунный ответ, специфически опосредованный клетками Т-киллера и клетками врожденной иммунной системы, может быть эффективным механизмом противоопухолевой защиты. Механизмы иммунной системы должны обеспечивать защиту организма от «не-я» или вредных для других. Очевидно, что пациенты со злокачественными опухолями обнаруживают недостаточные защитные механизмы, как локальные, так и общие. Обычно в этих случаях показана иммунотерапия, называемая иммунотерапией.

Что такое иммунотерапия? Противоопухолевая иммунотерапия - это исследование почти века, которое все еще остается в экспериментальной фазе. Тем не менее, он является предметом многих терапевтических испы-

таний по всему миру, и у него большие перспективы для лечения и лечения рака. Иммунология, новое мощное оружие в арсенале противораковых методов лечения.

Ключевые слова: имунотерапия, моноклональные антитела, иммуноглобулины, иммунная система, иммунология.

Сокращения: моноклональные антитела (AcMo), лимфома Нон-Ходжкин (LNH), иммуноглобулины (Ig), полимерная терапия (PCHT).

Actualități. Limfomul non-Hodgkin prezintă proliferarea clonală și necontrolată a precursorilor limfoizi imaturi, care își pierd capacitatea de diferențiere și vor determina hipertrofia organului limfoid, care le găzduiește.^{1, 2, 3, 15}

Imunologia este unul din domeniile cele mai dinamice ale științelor biologice. Funcția imunitară este esențială pentru organismul uman și de aceea, disfuncțiile imunitare severe sunt incompatibile cu supraviețuirea. Pe de altă parte, activarea neadecvată a funcției imunitare are drept consecință inițierea sau progresia stărilor patologice de hipersensibilitate, ceea ce a amplificat interesul pentru studiul imunologiei. În concepția clasică, s-a dovedit că activarea funcției imunitare are un efect exclusiv benefic, protector pentru organism. În concepția modernă, funcția imunitară se definește ca o proprietate biologică esențială a organismului uman și animal, care constă în capacitatea de a diferenția rapid și specific, substanțele proprii de cele străine.^{4, 5, 8, 13}

Interacțiunea dintre tumoră și organismul-gazdă implică sistemul imun la niveluri variate și poate determina consecințe diferite. Acestea includ protecția gazdei prin rolul de supraveghere a sistemului imun, perturbarea funcțiilor sistemului imun și favorizarea dezvoltării tumorii datorită inflamației cronice.^{11, 18.}

Imunoterapia - un tip de tratament pentru LNH, care acționează asupra sistemului imun natural de apărare pentru a lupta împotriva bolii. Medicamentele folosite în imunoterapie pentru LNH se numesc anticorpi monoclonali. Anticorpii monoclonali sunt o clasă de medicamente relative nouă, iar dezvoltarea acestora reprezintă unul dintre cele mai mari progrese în tratamentul LNH din ultimii ani.^{4, 6, 7}

În cazul LNH, imunoterapia poate oferi o perioadă fără simptome de boală – cunoscută ca perioada de remisie. Aceasta este posibil prin reducerea numărului de celule maligne.^{9, 10, 18}

După finalizarea imunoterapiei, măduva produce mai multe celule sănătoase pentru a le înlocui pe cele distruse.

Imunoterapia are avantaje, printre care:

1. Specificitate înaltă anti-tumorală;
2. Eliminarea celulelor metastatice;
3. Asigură memoria imunologică;
4. Îmbunătățește și prelungește gradul de supraviețuire.

Imunoterapia reprezintă o nouă armă puternică în arsenalul tratamentelor anticanceroase.^{4, 5}

Imunoterapia constă fie în stimularea răspunsului imun atunci când el este insuficient (imunostimulare), fie în al jugula, atunci când produce efecte excesive sau nedorite (imunosupresie). Conceptul de imunoterapie se bazează pe sistemul de apărare al organismului care ne protejează împotriva unei varietăți enorme de boli.^{4, 11}

AcMo - eficienți în tratamentul unora dintre cele mai frecvente tipuri de LNH și sunt administrați, de obicei în combinație cu chimioterapia, deși, în unele circumstanțe, pot fi administrați în monoterapie.^{6, 7, 19}

AcMo acționează prin recunoașterea și legarea de o moleculă specifică care se numește CD20. Alți AcMo utilizați în tratamentul LNH au atașați de ei molecule radioactive. AcMo radioactivi utilizați în tratamentul LNH agresiv acționează tot prin legarea de moleculele CD20 de pe suprafața celulelor. Totuși, ei sunt atașați unei molecule radioactive, radiațiile se îndreaptă direct către celulele de care se leagă. Acești anticorpi sunt utilizați, de obicei, la pacienții cu LNH care nu au răspuns la tratamentul inițial sau care au suferit o recădere.^{3, 6, 21}

În 1970, prin consens între specialiști, OMS a stabilit că substanțele cu proprietăți de anticorp, să fie grupate în categoria imunoglobulinelor, pornind de la faptul că toate substanțele din acest grup au funcție imunitară și sunt cuprinse în fracția globulinică a serului.^{6, 12, 23}

Anticorpii sunt imunoglobuline care se sintetizează în organism după pătrunderea unui antigen și au proprietatea de a se cupla specific cu antigenul inductor și de a-i anihila acțiunea nocivă. Anticorpii sau Ig sunt produsul final al reacției imune (RIU). Fiecare anticorp recunoaște specific un anumit determinant antigenic sau epitop, de care se leagă cu o porțiune care are structura complementară cu a epitopului.^{4, 9, 11, 16}

Scopul lucrării. Determinarea și analiza indicilor imunității celulare și umorale în etape: primar; după 63 zile de PCHT și după 126 zile de PCHT prin studierea apariției remisiilor imunologice și imunofenotipice;

Material și metode. Lotul de studiu a fost constituit din 122 de bolnavi cu diagnosticul morfologic

confirmat de LNH, internați în Clinica Hematologică a IMSP Institutul Oncologic cu cercetarea sângelui venos.

Indicii imunologici s-au determinat prin metoda imunoenzimatică (ELISA) a valorificării concentrației totale a claselor de IgA, M și G în perioade ciclice: primar, după 63 zile și după 126 zile de tratament PCHT.

Conform metodologiei de cercetare, bolnavii cu LNH incluși în studiu au fost repartizați în conformitate cu tipurile morfologice determinate în 3 grupe omogene, cărora li s-au administrat următoarele scheme de tratament PCHT protocoale național (tabelul 1).

Tabelul 2, 3, 4 ilustrează dinamica indicilor imunologici în procesul de tratament PCHT a bolnavilor cu LNH în perioade ciclice de tratament: primar, după 63 zile și după 126 zile de PCHT.

Discuții. Indicii concentrației totale a IgA, IgM, IgG a grupului de bolnavi care au primit tratament PCHT schema Nr. 1 au avut o tendință de descreștere. Dacă IgA primar indică o valoare de $1,4 \pm 0,1$ mg/ml, atunci după 63 zile s-a atestat $1,1 \pm 0,02$ mg/ml, după 126 zile – $1,0 \pm 0,01$ mg/ml ($p < 0,05$). IgM cu indicele

primar de $1,6 \pm 0,05$ mg/ml, după 63 zile de PCHT – $1,4 \pm 0,08$ mg/ml, iar după 126 zile de PCHT relevă o scădere până la $1,2 \pm 0,06$ mg/ml ($p < 0,05$). IgG cu indicele primar de $17,5 \pm 0,2$ mg/ml, după 63 zile de tratament $16,8 \pm 0,1$ mg/ml, iar după 126 zile de PCHT este de $15,2 \pm 0,1$ mg/ml ($p < 0,05$). Aceasta semnaleză o inhibiție semnificativă a răspunsului imun și diminuarea indicilor imunoglobulinici cu 16,5% în $45,1 \pm 0,8$ mg/ml.

În grupul II de cercetare indicii IgA primar $1,4 \pm 0,08$ mg/ml, ce sunt diminuați față de norma ($N 2,15 \pm 0,85$ mg/ml) au continuat să scadă la $1,2 \pm 0,04$ mg/ml după a 63-a zi de PCHT și la $1,1 \pm 0,02$ mg/ml ($p < 0,05$) după 126 zile de tratament PCHT. Indicii IgM la fel au revendicat o tendință spre descreștere, inițial $1,6 \pm 0,1$ mg/ml ($N 1,63 \pm 0,46$), după 63 zile cură la $1,4 \pm 0,08$ mg/ml, iar după 126 zile de tratament PCHT până la $1,2 \pm 0,01$ mg/ml ($p < 0,05$). IgG inițial $19,1 \pm 0,2$ mg/ml ($N 12,3 \pm 2,97$), după 63 zile $18,8 \pm 0,2$ mg/ml și după 126 zile cu $15,6 \pm 0,03$ mg/ml ($p < 0,05$).

Deci, și în acest grup de cercetare se denotă o pornire semnificativă de diminuare a răspunsului imun cu 5,9%.

Tabelul 1.

Repartizarea bolnavilor conform schemelor de tratament PCHT

Subtipul de LNH	Bolnavii cu LNH incluși în studiu	Scheme de tratament PCHT	Denumirea preparatelor administrate
LNH agresive (limfoblastice)	56	1. CHOP	Cyclofosfan Doxorubicină Oncocin(vincristin) Prednisolon
	12 (determinată linia celulară prin biopie cu imunohisto-chimie)	2. R – CHOP	Rituximab(anti CD20) Cyclofosfan Doxorubicină Oncocin (vincristin) Prednisolon
LNH non-agresive (indolente, prolimfocitare)	54	3. CVLP	Cyclofosfan Vinblastin Leukeran Prednisolon

Tabelul 2.

Indicii concentrației totale claselor de IgA, M, G: primar, după 63 zile, după 126 zile a grupului de cercetare cu schema de tratament PCHT Nr. 1

LNH agresive (limfoblastice)			
	Primar M(mg/ml)±	M(mg/ml)± d/ă 63 zile de PCHT	M(mg/ml)± d/ă 126 zile de PCHT
IgA	$1,4 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,02$	$1,0 \pm 0,01$
IgM	$1,6 \pm 0,05$	$1,4 \pm 0,08$	$1,2 \pm 0,06$
IgG	$17,5 \pm 0,2$	$16,8 \pm 0,1$	$15,2 \pm 0,1$
p	<0,05	<0,05	<0,01
t	2,84	0,98	1,82

Tabelul 3.

Indicii imunoglobulinelor claselor A, M, G conform schemei de tratament PCHT Nr. 3 în perioade ciclice repetate pentru LNH non-agresive (indolente, prolimfocitare)

LNH indolente (prolimfocitare)			
	Primar M(mg/ml)±	M(mg/ml)± d/ă 63 zile PCHT	M(mg/ml)± d/ă 126 zile de PCHT
IgA	1,4±0,08	1,2±0,04	1,1±0,02
IgM	1,6±0,05	1,4±0,08	1,2±0,01
IgG	19,1±0,2	18,8±0,2	15,6±0,03
p	< 0,05	< 0,05	< 0,05
t	2,34	1,22	1,96

Tabelul 4.

Rezultatele indicilor imunoglobulinelor (A, M, G) conform schemei de tratament PCHT Nr. 2 în perioade ciclice repetate

LNH B - celular			
	Primar M(mg/ml)±	M(mg/ml)± d/ă 63 zile PCHT	M(mg/ml)± d/ă 126 zile de PCHT
IgA	2,5±0,02	1,7±0,02	1,9±0,01
IgM	1,6±0,01	1,4±0,04	1,4±0,03
IgG	12,3±0,03	18,8±0,2	16,7±1,3
p	<0,05	<0,01	<0,05
t	2,36	1,08	1,98

Studiul indicilor concentrațiilor totale a claselor de imunoglobuline A, M și G pentru acest grup de cercetare III a stabilit o prăbușire mică, atât după 63 zile de tratament PCHT, cât și după 126 zile de tratament, comparative cu valorile minime la inițierea tratamentului PCHT specific acestui grup de bolnavi. Deci IgA primar 2,5±0,02 mg/ml, după 63 zile 1,7±0,02 mg/ml și după 126 zile avem 1,9±0,01 mg/ml, IgM primar 1,6±0,01 mg/ml, după 63 zile 1,4±0,04 mg/ml, după 126 zile 1,4±0,03 mg/ml. IgG primar 12,3±0,03 mg/ml, după 63 zile 18,8±0,2 mg/ml și după 126 zile 16,7±1,3mg/ml.

Rezultatele obținute ne marchează faptul că bolnavii diagnosticați cu LNH a căror tratament PCHT a fost ținut cu AcMo (*Mabthera*, CD20) a eșalonat un răspuns imun semnificativ statistic atenuat, unde $p < 0,05$.

Concluzii. La bolnavii grupelor de cercetare indicii imunologici au fost diminuați atât inițial, cât și după 63 zile și în special după 126 zi postratament, astfel la grupul I - IgA - 0,98 mg/ml (N 2,15±0,85 mg/ml, ($p < 0,05$)), IgM- 1,0 mg/ml (N 1,63±0,46 mg/ml, ($p < 0,05$)), IgG 14,1 mg/ml (N 12,3±2,97 mg/ml, ($p < 0,01$)), în grupul II IgA a alcătuit 0,89 mg/ml (N 2,15±0,85, ($p < 0,05$)), IgM 1,1 mg/ml (N 1,63±0,4 6 mg/ml, ($p < 0,05$)), IgG - 16,1 mg/ml (N 12,3±2,97 mg/ml, ($p < 0,01$)), în grupul III IgA- 16,1

mg/ml (N 2,15±0,85 mg/ml, ($p < 0,05$)), IgM- 1,1 mg/ml (N 1,63±0,46 mg/ml, ($p < 0,05$)), IgG - 15,1 mg/ml (N 12,3±2,97 mg/ml, ($p < 0,05$)), ceea ce denotă că răspunsul imun este incomplet și nu a fost atestată remisie imunologică completă.

Cercetarea ne demonstrează în mod practic importanța și necesitatea efectuării examenelor imunologice, care ne vor permite stabilirea la bolnavii cu LNH a remisiilor imunologice vs remisie clinică și ne va oferi informații cu o valoare pronostică suplimentară în justificarea identificării alegerii unui tratament țină. Aceste rezultate științifice au o importanță practică deosebită, identificându-se ca factor de pronostic ce va corela puternic cu evoluția favorabilă a bolii.

Bibliografie:

1. Corcimar I. *Limfoamele nehodgkiniene*. Hematologie. 2007, p. 252-279.
2. Corcimar I., Robu M., Musteață L., Iacovleva I. *Rezultatele tratamentului limfoamelor non-Hodgkin cu grad înalt de malignitate*. Revistă științifico-practică, 2005, 3.
3. Corcimar I., Robu M., Musteață L., Maximenco E. *Limfoamele Non-Hodgkin*. Protocol clinic național, Programul Preliminar de Țară al "Fondului Provocările Mileniului" pentru Buna Guvernare, Chișinău, 2009.
4. Стратан В., Цыбырнэ Г., Чернат В., Никорич А., Тарнаруцкая Р. Иммунный ответ и его значимость при криодиструкции. Кишинёв, Молдова, Евразийский

Онкологический Журнал. 2014, 3(03), с. 936. ISSN 2309 – 7485.

5. Джажилов А.Ф. Нехожженские лимфомы-основы классификации и иммуноцитохимической диагностики. Онкология. 2013, 15(4), с. 272.

6. Vlădăreanu Ana-Maria. *Actualități în limfoamele maligne non-Hodgkiniene*. Ed. Medicală Amaltea, 2002, p. 118-127, 138,145.

7. Robu Maria¹, Corcimaru Ion¹, Musteață Larișsa¹, Popescu Maria¹, Gladîș Valentina², Musteață Vasile¹, Buruiana Sanda¹, Chiu Maria², Munteanu Victor², Cătan Cristina², Chilari Olga. *Manifestările clinice și tratamentul limfoamelor Non-Hodgkin mediastinale la adulți*. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, IMSP Institutul Oncologic, Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.

8. Rosenwald A., Wright G., Chan W. C. et al. *The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma*. New. Engl. J. Med. 2002, 346, p. 1937-1947.

9. Robu M., Corcimaru I., Musteata L. et al. *Manifestările clinice și tratamentul limfoamelor Non-Hodgkin mediastinale la adulți*. Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, IMSP Institutul Oncologic Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2015, 3(48). ISSN 1857-0011.

10. Musteata L., Corcimaru I., Robu M., Musteata V., Pinzari S., Durbailova G. *Rezultatele la distanță ale tratamentului pacienților cu remisiuni complete ale LNH generalizate în condiții de chimioterapie de menținere*. 60 Ani de Învățământ superior Medical în Republica Moldova. Anale Stiințifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2005, 3A, p. 438-440.

11. Link B.K., Maurer M.J., Nowakowski G.S. et al. *Rates and outcomes of follicular lymphoma transformation in the immunochemotherapy Era*. A report from the University of Iowa/Mayo Clinic specialized Program of research excellence molecular epidemiology resource. J. Clin.Oncol. 2013, 31(26), p. 3272-8.

12. Alina Cătană, Claudia Podia Igna, M. Deac. *Aspecte clinice și histofenotipice în limfoamele T periferice pe un lot de 197 pacienți din București*. AMT, 2011, 2(3), p. 97.

13. Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Meshkova R. Ya. *Clinical immunology and allergology with the basics of general immunology*. A textbook for universities. M. GEOTAR-Media, 2012, p. 639.

14. Calvo K., Mc Coy C.S., Stetler-Stevenson M. *Flow cytometry immunophenotyping of hematolymphoid neoplasia*. Methods Mol Biol. 2011, 699, p. 295-316.

15. Greer J., Williams M. *Non-Hodgkin Lymphoma in Adults*. Greer J., Foerster J., Rodgers G., Pareskevas F., Glader B. eds. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2009, p. 2144-2194.

16. Marcus R., Sweetenham J.W., Williams M.E. *Lymphoma: pathology, diagnosis and treatment*. Cambridge University Press, Cambridge, UK. 2007.

17. Gaza E., Okada C.Y. *Tumor cell lymphocyte-pulsed dendritic cells are more effective than TCR Id Protein vaccines for active immunotherapy of T cell Lymphoma*. J Immunol 2009, 169, p. 5227-5235.

18. Rodriguez J., Caballero M.D., Gutierrez A. et al. *High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: the Gel-TAMO experience*. Ann Oncol. 2003, 14(12), p. 1768-1775.

19. Moura I.C., Lepelletier Y., Arnulf B. et al. *A neutralizing monoclonal antibody (mAb A24) directed against the transferrin receptor induces apoptosis of tumor T lymphocytes from ATL patients*. Blood. 2004, 103(5), p. 1038-1845.

20. Shustov A.R., Savage K.J. *Does high dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation have a role in the primary treatment of peripheral cell lymphomas?* Hematology. 2008, p. 39-41.

21. Kreitman R.J. *Immunotoxins for targeted cancer therapy*. AAPS J. 2006, 8(3), p. 532-551.

22. Béné M., Kaeda J. *How and why minimal residual disease studies are necessary in leukemia: a review from WP10 and WP12 of the European Leukemia Net*. Haematologica. 2009, 94(8), p. 1135-50.

23. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. *WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. IARC Press, Lyon, France. 4th edition. 2008.