

Теория за някои механизми на туморно-индуцирана имуносупресия: блокиране на Т-лимфоцитите и противотуморния имунитет при бластомно-болни

Доц. Влади Манев

Катедра по Военна епидемиология и хигиена, Военно-медицинска академия

Резюме

Проучването на механизмите на тумор-индуцираното блокиране на Т-лимфоцитите и тяхното деблокиране има решаващо значение за постигане на нужната ефективност на противотуморните ваксини и успеха на имунобиологичната терапия като цяло. Биологичната терапия на злокачествените тумори е най-бързо развиващото се стратегическо направление в медицината. Темата на статията третира изключително важен раздел от имунологията на туморите през последните 20–30 години, а именно механизмите на тумор-индуцираната имуносупресия и блокирането на противотуморния имунитет. Целта на разработената оригинална теория е да представи аргументи за наличието на единен взаимно-свързан и общ имунопатогенетичен механизъм на блокиране на функцията на Т-лимфоцитите и за самозащитата на злокачествената клетка от клетките на противотуморния имунитет. Прави се литературен обзор по проблема, който включва заглавия както от 70-те и 90-те години на ХХ век, така и най-съвременни проучвания от последните 5–6 години. Разработената оригинална теория включва три механизма на тумор-индуцирана имуносупресия и един механизъм за деблокиране. Същите предпоставят възможности за развитие на концепция за единна имунопатогенетична терапевтична доктрина с деблокиране на противотуморния имунитет.

Ключови думи: изплъзване на злокачествената клетка от имунологичен надзор, блокиране на TCR на Т-лимфоцитите, Т-клетъчна смърт и рак, механизми на тумор-индуцирана имуносупресия, имуноен дефицит, рак.

Some mechanisms of tumor induced immunosuppression: T-lymphocyte and anti-tumor immunity block in patients with blastoma

Vladi Manev

Military Medical Academy

Abstract

Studying the mechanisms of tumor-induced blocking of T-lymphocyte and their unblocking is a crucial event with great significance for acquiring the necessary efficiency for anti-tumor vaccines and for the successful of immuno-biotherapy in general. Biological therapy of

malignant tumors is extremely fast developing strategy direction in medicine so far. The topic of this publication is focused on the very important part of immunology of the tumors, namely the mechanisms of tumor-induced immuno-suppression and blocking of the anti-tumor immunity. The aim of the original theory presented here is to offer evidence for the existence of uniform mutually connected and immuno-pathogenetical mechanism for blocking T-lymphocyte's function and also for protection of malignant cells from the cells responsible for the anti-tumor immunity. It also provides a profound summarized review of the reported data in the literature since the 20th century till last few years in that field. The originally developed theory includes 3 mechanisms of tumor-induced immuno-suppression and one unblocking mechanism. The latter provide an opportunity for further development of a concept for united immuno-pathogenetical therapeutic doctrine based on unblocking of anti-tumor immunity.

Key words: tumor cell's escape, TCR-blocking, T-cell death, immunodeficiency, cancer.

Установени са редица биологични механизми и фактори, които участват в тумор-продуцираната имуносупресия и имат пряко или посредствено влияние върху процеса на самозащита на злокачествената клетка от клетъчния имунологичен надзор.³¹

Основна причина за метастазизиране на злокачествените тумори са възможностите на злокачествената клетка да създава условия за нарушения в контролната функция на имунната система. Тумор-обусловената имуносупресия позволява туморът да се „изплъзва“ от ефективен имунологичен надзор, осъществяван от Т-клетъчните функции от продукти, отделяни от туморната клетка.^{8, 38, 22} Водещо значение при карциномите за развитието на имунологичен толеранс, придружен с Т-клетъчна смърт, е хроничната стимулация на Т-клетките.³¹ В този процес важно участие имат процеси, мо-

гулиращи активността на Т-клетъчния рецептор (TCR),^{24, 38, 22} както и микросредата около туморната клетка.⁴²

Много отдавна е обърнато внимание, че някои серумни фактори инхибират клетъчния имунитет и потискат функциите на макрофагите.¹⁷ Доказано е, че α -фетопротеинът³⁶ и С-реактивният протеин³⁵ имат имunosупресивен ефект. В серума на болния са намерени фактори, отделяни от злокачествената клетка, които понижават или блокират адхезивната способност на белите кръвни клетки. Това касае Т-лимфоцитите и естествените килъри, които по този начин не могат да осъществяват ефективна цитолитична активност.³² Същите клетки възстановяват цитотоксичната си активност в присъствие на серуми от здрави.³³

Според редица автори блокирането на противотуморния имунитет е свързано с участието на някои специфични молекули, отделяни от самия злокачествен тумор, които осигуряват защитата на тумора от имунната система на организма.^{40, 30} Този въпрос обаче все още остава нерешен. Изследователските търсения продължават точно в тази стратегическа посока, защото познаването на ключовите молекули и клетъчни структури, отговорни за блокиране на функцията на Т-клетките, би дало възможност да се изработи и стратегия за възстановяване на противотуморния имунитет.¹⁸ Установено е, че злокачественият тумор секретира имunosупресивни молекули, каквито са трансформиращият растежа фактор β (TGF- β) и интерлевкин-10 (IL-10), които имат ключова роля в тумор-индуцираната имunosупресия. Нивото на продукцията на TGF- β от туморните клетки корелира с техния метастатичен потенциал.⁹ Неутрализирането на TGF- β би профилактирало не само развитието на метастазите, но също би инхибирало и растежа до пълното отстраняване на тумора от организма при различни злокачествени тумори: рак на гърдата, меланома и малигнения глиосарком. Подобни надежди възникват от резултатите при експериментални модели на животни.⁴² За PGE₂ е известно, че играе значима роля в туморното развитие, като подпомага процесите на бластогенеза.^{12, 41, 18, 21}

Изясняването на механизмите на блокиране на ефекторната и контролната функция на имунната система върху злокачествените клетки би дало обяснение защо все още е толкова ниска ефективността на противотуморните ваксини¹⁴ и защо решаването на този ключов проблем е първото необходимо и задъл-

жително условие за прогрес в противотуморната терапия.^{22, 9, 27}

В литературата има данни за инхибиране на способността на Т-лимфоцитите да образуват розетки с овнешки еритроцити при някои заболявания с имуноен дефицит,^{10, 13, 20} включително неоплазии.³⁷

CD2 е ко-рецептор на Т-клетъчния рецептор и едновременно рецептор за овнешки еритроцити (Е-рецептор). CD2 иницира клетъчната адхезия чрез свързване на LFA-3 (Leucocyte Function Antigen-3), който е гликопротеин и адхезивен клетъчен рецептор, намиращ се върху епителни и ендотелни клетки и върху съединителната тъкан.³⁹ CD2 също така доставя ко-стимулаторни сигнали за CD3-индуцираната Т-клетъчна пролиферация и при активиране на естествени килъри (NK). CD2 участва в многомолекулен комплекс заедно с ζ -веригата на Т-клетъчния рецептор и p59fyn, тирозин-киназа от семейството на нерецепторните Src-тирозин-кинази. Този комплекс индуцира сигнална/укаскага/у.²³

Инхибиращ ефект на карциноембрионалния антиген (CEA) върху CD2/Е-рецептора на Т-лимфоцитите при карциномно болни

Наши изследвания *in vitro* при болни с карциноми с различна локализация на болестния процес (стомашно-чревен тракт, урогениталната система, карциноми на белия дроб, както и при някои злокачествени заболявания на хемопоетичната и лимфната тъкан) установиха статистически значим инхибиращ ефект на карциноембрионалния антиген (CEA) върху Е-рецептора (CD2), поради специфично сенсibiliзиране на Т-лимфоцитите към CEA, съпровождащо болестния процес.^{2, 7, 26} Кой звена от сигналния/ите път/ища на CD2 засяга инхибиращият ефект на CEA остава да бъде уточнено. Възможно е този ефект да касае пространствено екраниране на значителна част от активната повърхност на Т-лимфоцита, както е вероятно и участието на други механизми на сигнална трансдукция, иницирана при свързване на CEA с клетъчната мембрана.²⁴ Нашите изследвания с непряка имунофлуоресценция потвърждават, че инхибиращият ефект е опосредстван от свързване на CEA към лимфоцитите.⁷ Ефектът на инхибиране на Е-рецептора от CEA е регистриран за първи път от нас през 1983 година,² а една година по-късно друг автор потвърждава нашите резултати.¹⁶

Концепция за последователността на събитията, предизвикани от СЕА върху Е-рецептора (CD 2) на Т-лимфоцитите

СЕА е свързан с адхезивна молекула – СЕАСАМ-1 (Carcinoembryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecule -1). Същата се експресира върху епитела, ендотела на кръвоносните съдове, левкоцитите, бактерии (стафилококи), много различни по локализация карциноми. СЕАСАМ-1 участва в регулацията на клетъчните сигнали за пролиферация и диференциация, апоптоза и ангиогенеза.²⁵ Същевременно СЕА се свързва и сенсibiliзира Т-лимфоцитите.^{2, 26} Предполагамата последователност на събитията, които биха могли да произтичат след свързването на СЕА със сенсibiliзирания Т-лимфоцит, са: **1.** Сенсibiliзираният Т-лимфоцит свързва СЕА; **2.** Последният свързва специфични антители с образуване на имунни комплекси, които наблюдавахме с високочувствителна имунофлуоресцентна техника;² **3.** По пътя на сигнални механизми, както и на стерични взаимодействия, се възпрепятства ефективният контакт на Т-лимфоцита със злокачествената клетка.¹⁶

СЕА е ключова молекула в тумор-индуцирания блок на Е-рецептора (CD2). Бластомният процес често е съпроводен от имunosупресия, която е изразена в различна степен и се установява при изследване на клетъчния имунитет на пациенти със злокачествено заболяване. Иmunният дефицит се изразява най-често с понижено на Т-лимфоцитните количествени и качествени (функционални) показатели и на някои групи компоненти от клетъчния имунитет.¹⁵ Нашите резултати показваха обаче наличие на «скрит» дефицит. За някои болни установихме, при нормални стойности на параметрите на клетъчния имунитет, силно инхибиране на CD2 в присъствие на СЕА.²⁶ Това показва, че отделяният от самия тумор СЕА е ключова молекула в предизвикания от тумора блок на Е-рецептора, който е стимулатор на Т-клетъчните функции.^{23, 39}

Явление на реверзибилност (ин витро) на инхибиращия ефект на СЕА върху Е-рецептора (CD2) на Т-лимфоцитите

Процесът на инхибиране *in vitro* на Е-рецептора на Т-лимфоцитите в нашите изследвания при болни с карциноми е обратим.^{6, 7} Въпреки напредналите стадии при повечето болни, след допълнително обработване на лимфоцитите с някои повърхностно-активни вещества в определена концентрация (Туин 85 и „Линофарм“) и при определени условия

може да бъде възстановена („отблокирана“) Е-рецепторната активност на Т-лимфоцитите и да се получи достоверно повишение в броя на Е-розеткообразуващите клетки.^{5, 6, 7} Това е неизвестен досега механизъм на деблокиране на Т-лимфоцитите в туморната имунология и дава възможност установеният от нас феномен да бъде използван в терапевтичната практика с възможности за практическо възстановяване на блокирания Т-клетъчен противотуморен имунитет. Нашите констатации за обратимост на блока на Т-лимфоцитите в противотуморния имунитет се потвърждават и в следващи проучвания на други автори.⁴¹

СЕА е ключова молекула в тумор-индуцираната имунопатогенетична каскада. Концепцията за участие на клетъчни и плазмени фактори за блокиране на Т-клетъчния противотуморен имунитет е представена на фиг. 1.

Известно е, че когато върху клетъчната мембрана на мононуклеарните клетки, както и върху тази на злокачествената клетка, се свързват имунни комплекси, се възпрепятства цитолитичната активност на специализираните клетки от имунната система.³² Образуването на имунните комплекси на повърхността на клетъчната стена е първото необходимо и задължително условие за отключване и на процесите на кръвосъсирване, свързани етапно с:

1. Тромбоцитна агрегация;

2. Включване на фактори от кръвосъсирването;

3. Промяна на вискозитета и настъпване на различни фази и степени на плазмена коагулация, като се създават условия за фибриноидни отлагания и групи молекули върху мембраните на злокачествените клетки. Така се сформира както върху лимфоцитите, така и около злокачествената клетка, трудно преодолим защитен клетъчно-плазмен вал, екраниращ и правещ недостъпна туморната клетка за ефektorните клетки от имунната система (фиг. 2).³²

Схематично имунопатогенетичните процеси на „изплъзване“ на злокачествената клетка от имунологичен надзор вероятно стартират със следната последователност:

1. Т-лимфоцитите специфично свързват СЕА.^{2, 26} Протичат сигнали, водещи до супресия, усилваща се и по стеричен път. Стига се до Т-имунен дефицит.³⁸

2. Клетките, които притежават Fc-рецептори за Fab-фрагмента на IgG, образуват имунни комплекси с СЕА, а вероятно и с други

разтворими антигени. Имуните комплекси предизвикват активиране на Т-супресорите.⁴⁰

3. Имуните комплекси водят до повишаване на тромбоцитната агрегация. Последната въвлича и свързва тромбоцитите с Т-лимфоцитите и други ефекторни клетки от имунната система.¹⁹

4. Отключват се каскадни процеси, отнасящи се към хемостазата и кръвосъсирването, без да се стига винаги до последното, но винаги с повишен риск от тромбоемболизъм.¹⁹

5. Функцията на Т-лимфоцитите се оказва вpletена и блокирана от "екраниращ блокиращ вал", който е със същият състав, както при туморната клетка: а) имунни комплекси, съдържащи СЕА-специфично анти тяло; б) агрегирани тромбоцити; в) фибриноидни отлагания и в различна степен променена или коагулирала плазмена среда (фиг. 1).²⁴

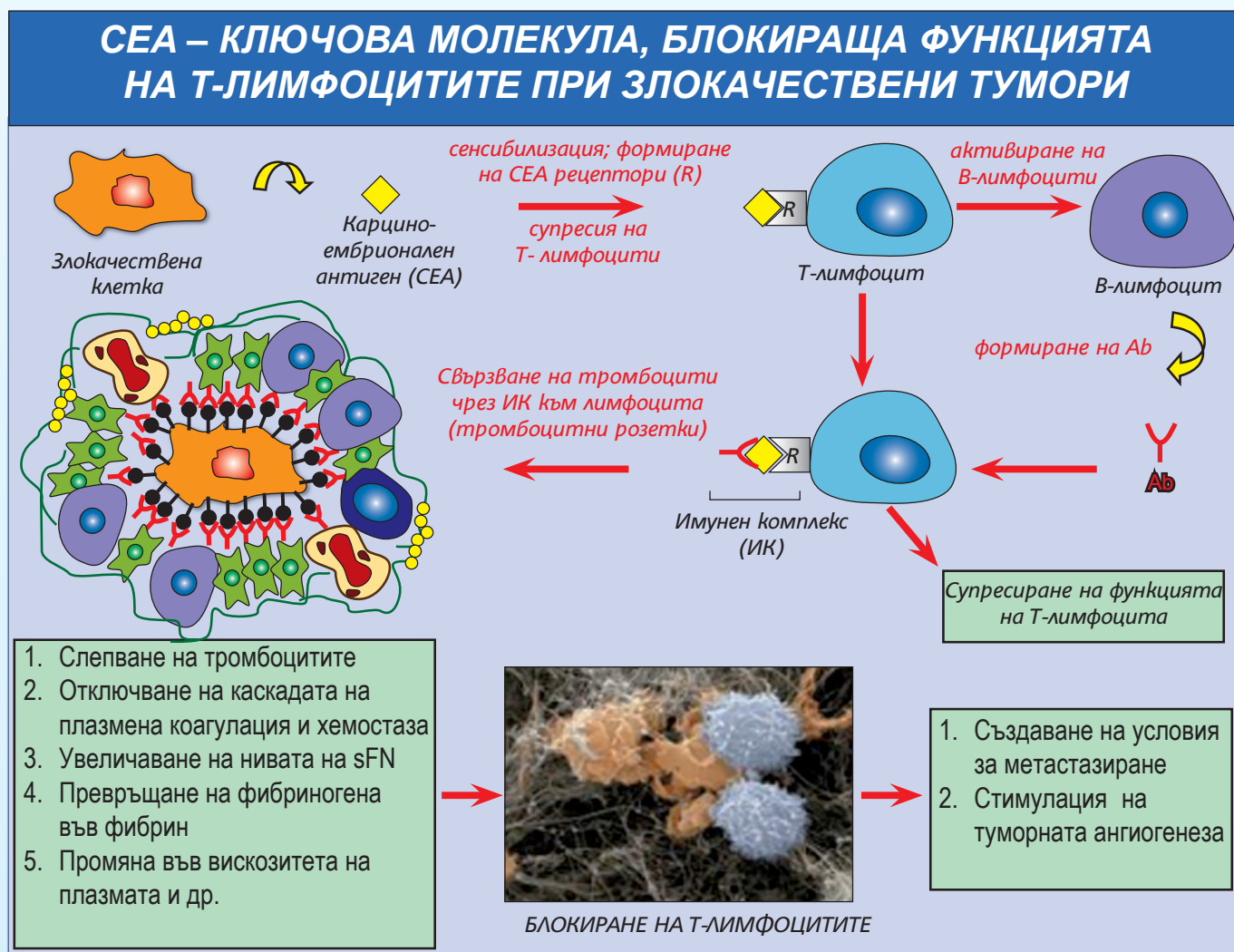
6. Доказано е, че при плазмената коагулация с образуване на мрежа от фибрин се включват още неутрофилни и други бели кръвни клетки. Същият клетъчно-плазмен комплекс възпрепятства

директния и ефективен контакт с прицелната злокачествена клетка. Така последната може да се изплъзва от цитолитичната активност на специализираните клетки на имунната система.

Установеният общ имунопатогенетичен механизъм на дефетиране на имунологичния надзор и защитата на злокачествената клетка, придружено с изплъзването ѝ от ефективен контрол, позволява да бъде разработена и обсъдена единна терапевтична концепция за имунопатогенетична терапията при злокачествените тумори (фиг. 2).

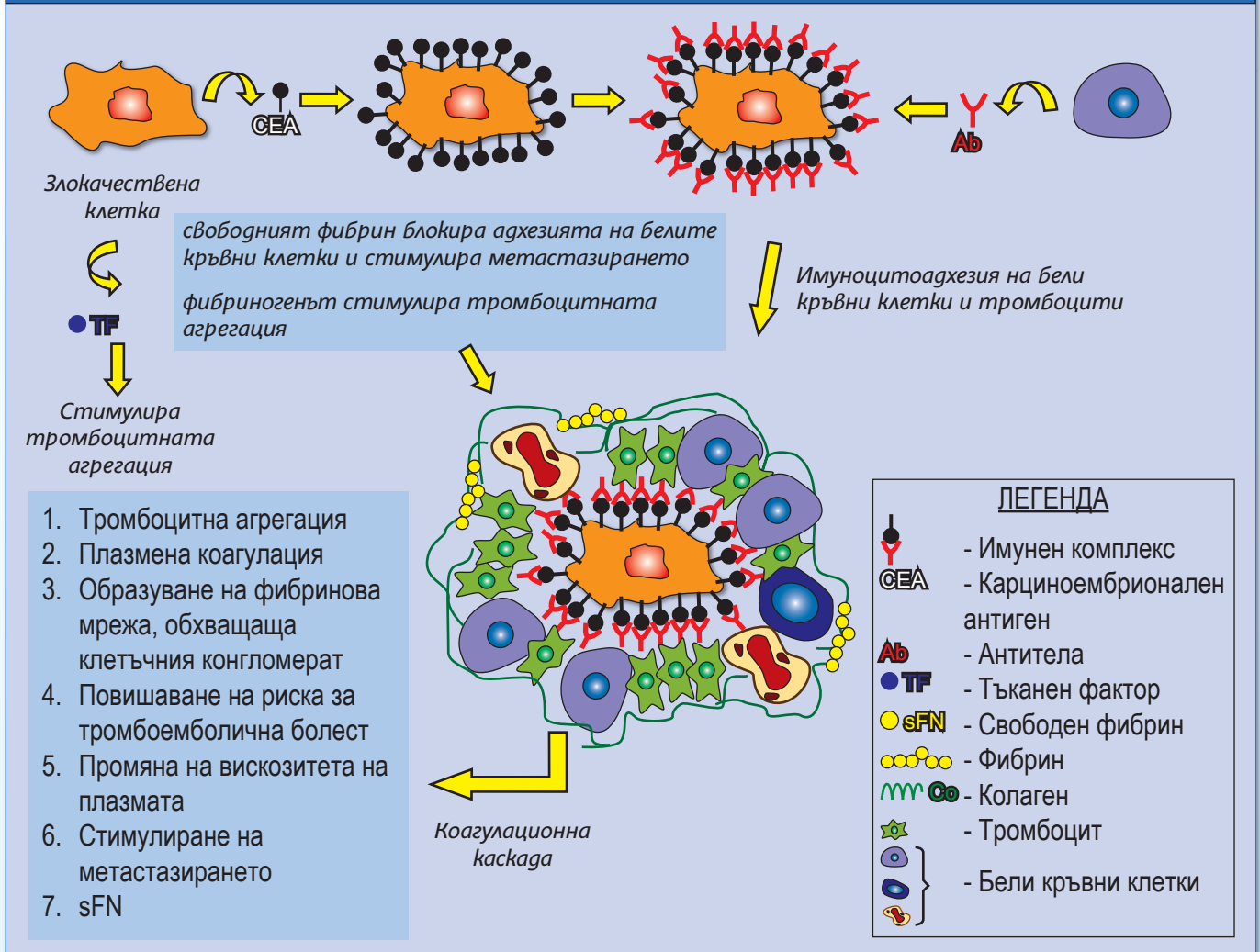
Явление на различна устойчивост на E-рецептора (CD2) в норма и патология. Неустойчивост или повишена лабилност (отцепване) на CD2-рецептора при бластомно-болни, друг ключов механизъм в тумор-предизвиканото блокиране функцията на Т-лимфоцитите

При изследване на различни групи болни с онкологични заболявания установихме



Фиг. 1. СЕА – ключова молекула, блокираща функцията на Т-лимфоцитите при злокачествени тумори

ЗАЩИТА НА ТУМОРНАТА КЛЕТКА ОТ ИМУННАТА СИСТЕМА



Фиг. 2. Защита на туморната клетка от имунната система

in vitro, че Е-рецепторът на Т-лимфоцитите има различна устойчивост при въздействие с по-висока концентрация, различна от тази, с която се постига стимулиращ ефект на повърхностно активни вещества (Туин 85). Тази неустойчивост и различна стабилност на Е-рецептора корелира с тежестта на болестния процес при болни с различни патологии.^{1, 27, 28} Този подход за определяне на стабилността на Е-розеткообразуващите клетки при използване на по-високи концентрации детергент е апробиран и потвърден в независима лаборатория по клинична имунология под ръководството проф. Михаил Огнянов, Катедра по гастроентерология на МА, през 1983 г. Повишени серумни нива на Е-рецептора на Т-лимфоцитите са установени и при други патологии, свързани с имунодефицит.³⁴ Тази неустойчивост на Е-рецептора, или повишена „ронливост“, корелира с тежестта на болестния процес, придружава имунодефицитните състояния и може да претендира като друг ключов механизъм за инхи-

биране и блокиране ефекторната функция на Т-лимфоцитите в противотуморния имунитет.

Явление на повишена имуноцитотоксичност на автоложни тромбоцити върху лимфоцитите и други мононуклеарни клетки съпровожда бластомния процес. Трети механизъм на туморно-индуцирано блокиране на Т-клетъчния имунитет

Следващите ни проучвания показаха, че процесите на развитие на злокачествения процес са съпроводени с повишена имуноцитотоксичност на тромбоцитите върху лимфоцитите.^{3, 4, 29} Този феномен беше наблюдаван при 41 бластомни болни (неоплазии на стомашно-чревния тракт, неоплазии на белия дроб и болни със злокачествени заболявания на хемопоетичната система) и потвърден с имунофлуоресцентна техника.^{3, 4, 29} При група от 31 клинично здрави гарители намерихме със статистическа достоверност

значително по-нисък брой на тези характерни «розетки», образувани при свързване между тромбоцити и лимфоцити. Този имуноцитoadхерентен метод би бил полезен като допълнителен критерий за: 1) наличие на болестен процес, ангажиращ клетъчния имунитет; 2) допълнителен клетъчен показател за активиране на каскадата на хемокоагулация при т.н. имуноасоциирани заболявания – злокачествените, аутоимунните, алергичните и други заболявания.

Имуноцитoadхеренцията между тромбоцити и лимфоцити при нашите проучвания разкрива още един механизъм на блокиране на функцията на противотуморния имунитет, осъществяван основно от мононуклеарните клетки. Той може да даде още едно обяснение за сложните и комплексни механизми, които участват в туморно-индуцираното блокиране на противотуморния имунитет при бластомно-болни. Струпването на конгломерат от тромбоцити върху лимфоцитите покрива значителна част от активната им мембранна повърхност и дори само механически вече е предпоставка за възпрепятстване на нормалната функция на лимфоцитите. Оформя се специфичен микроскопски вид на мононуклеарните клетки, адхерирани тромбоцити, условно именувани от нас като „тромбоцитни таралежи“ поради външното сходство с таралеж.^{3, 29} С непряка имунофлуоресценция установихме, че процесът на имуноцитoadхеренцията е имунологично обусловен⁴ и съпровожда бластомния процес. Изводите, които направихме при установяване на този трети механизъм на туморно-индуцирано блокиране на Т-клетъчния имунитет, е, че имуноцитoadхеренцията на тромбоцити и левкоцити при бластомно болни може да доведе до няколко събития:

1. При развитие на злокачествен процес, покривайки значима част от функционалната мембранна повърхност на мононуклеарните клетки, тромбоцитите биха могли да блокират не само активни домени от плазмените мембрани на лимфоцитите/мононуклеарни клетки, но и да възпрепятстват ефекторната им функция спрямо злокачествените клетки, като пространствено пречат за установяване на необходимия близък контакт с туморната клетка, който е задължителен за осъществяване на цитолизата на туморната клетка.

2. Феноменът на имуноцитoadхеренция на аутоложните тромбоцити върху лимфоцитите е съпроводен с образуването на имунни комплекси (ИК) като свързващо звено между мембраните на клетките. Доказано е, че ИК върху тромбоцитите отключват каскада от процеси, свър-

зани с хемостазата, а повишените стойности на разтворимите имунни комплекси водят до повишена агрегация на тромбоцитите.¹¹

Тези процеси, които водят до тромбоцитна агрегация, са свързани пряко със съществуващия риск от развитие на хронична тромбоемболична болест при пациенти със злокачествени новообразувания, както и с метастазирането и туморната ангиогенеза.¹⁹ Промяната в плазменния вискозитет, образуването на фина фибринова мрежа около имунните клетки с цитолитична активност възпрепятства и прави практически невъзможно осъществяването на ефективен контакт между ефекторната клетка и клетката мишена. Ние допускаме, че същите процеси се развиват и върху повърхността на злокачествената клетка и биха могли успешно да защитават злокачествения тумор от противотуморния имунитет и да осигурят безпрепятствено туморното развитие (фиг. 2, 1). Вероятно последователността в каскадата от събития, предизвикани от имуноцитoadхеренцията на тромбоцитите, следва последователността на събитията от класическата общобиологична схема на хемостазата и кръвосъсирването, като пунктуално процесите са следните: Имуноцитoadхеренцията на тромбоцитите води до слепване и агрегиране на тромбоцитите. Последните секретират ТхА₂ и АДФ, чрез които се активират и други тромбоцити. Получава се процес на „верижна реакция“. Адхеренцията на тромбоцитите се усилва посредством участието на Ca²⁺, фибриноген, мембранните рецептори CD41 (platelet glycoprotein IIb/IIIa platelet membrane adhesive protein receptor complex), CD49b (integrin alpha subunit), CD29 (integrin beta-1), CD51 (integrin alpha-V), с участието на още адхезивни протеини. Агрегацията е в зависимост от концентрацията на АДФ, който активира Ca²⁺ и простагландиновия синтез. Агрегацията е обратима реакция. В тромбоцитния агрегат се образуват фибринови нишки и в близост с колагенови влакна този процес се стимулира от колагена и базалната мембрана. За това логично е допускването ни, че, поради по-високите концентрации на колагена в бластома, процесите на каскадата на хемокоагулация ще бъдат многократно по-интензивни, масивни и плътни при солидния тумор, отколкото върху мононуклеарните клетки (фиг. 2). В същото това време тромбинът, заедно с колагена, предизвиква вискозна метаморфоза на тромбоцитите. Този процес гарантира необратимостта на процеса. Въвличат се плазмени фактори на кръвосъсирването. Активира се и образуването на фибрин.¹⁹

Образуваните имунни комплекси върху клетъчните мембрани на Т-лимфоцитите допълнително водят до потискане на функцията на Т-лимфоцитите с усилване на Т-клетъчен имунен дефицит, а също разтворимите имунни комплекси потискат имунния отговор и индуцират имунен дефицит чрез стимулиране на Т-супресорите, както и могат да бъдат инхибирани рецепторите за цитофилни антители върху макрофагите.^{11, 32} Допълнително се адхерират и автоложни тромбоцити (фиг. 1).

Усилията на много автори, работили върху механизмите на блокиране на имунната система от „раковата“ клетка, и нашите експериментални резултати доведоха до създаване на концепция за единен комплекс, представени на фиг. 1 и 2. Те нагледно обясняват участието на клетъчни и плазмени фактори в общ каскаден механизъм на имунопатогенетична верига, който блокира ефективността на клетките на имунната системасцитолитичен ефект при самозащитата на злокачествения тумор (фиг.2).

Комплексът схематично представя участието на установените от нас три патогенетични фактори, а именно: 1) инхибиращия ефект на карциноембрионалния антиген върху Т-лимфоцитите; 2) различната устойчивост на Е-рецептора на Т-лимфоцитите, която корелира с активността на болестния процес, закономерно асоцииран с имунодефицитни състояния като израз на връзката между структура и функция; и 3) явлението на имуноцитoadхеренцията на автоложни тромбоцити върху мононуклеарните клетки като трети блокиращ фактор в тумор-индуцираната супресия на клетъчния противотуморен имунитет (фиг. 1).

Изводи и заключение

1. В теорията хронологично са представени установените от нас (ин витро) взаимно свързани три механизма на блокиране на Т-лимфоцитите, както следва:

1.1. Установихме, че СЕА е ключова молекула за блокиране на Т-лимфоцитите с възникване на тумор-индуциран имунен дефицит и блокиране на противотуморния имунитет.

1.1.1. Установихме обратимост на процеса (*in vitro*) на блокиране на Т-лимфоцитите от СЕА, респ. доказахме възможността за деблокиране под въздействие на някои нейногенно повърхностно-активни вещества (ПАВ) с определена концентрация.

1.2. При изследване на различни групи бластомно болни доказахме неустойчивост (отцепване) на Е-рецептора (CD2), който е отговорен за функцията и диференциацията на Т-лимфоцитите.

Под въздействие на някои нейногенни повърхностно активни вещества се изяснява на рецепторно ниво друг механизъм на блокиране функцията на Т-лимфоцитите, вероятно протеолитично отцепване на екстрацелуларна част от рецептора и/или в резултат на повишена лабилност във фосфолипидния строеж на мембраната, свързана с болестния процес, и се проявява под влияние на използваните ин витро ПАВ.

1.3. Доказахме имуноцитoadхеренция на автоложни тромбоцити върху лимфоцити при бластомно-болни като още един възможен механизъм за блокиране на функцията на мононуклеарните клетки в противотуморния имунитет.

2. Установихме общност в механизмите на тумор-индуцираното блокиране на Т-лимфоцитите и че същият или сходен е имунопатогенетичният механизъм, който злокачествената клетка използва за защита от клетките на противотуморния имунитет (фиг. 2)

3. Доказаните от нас молекулярни и клетъчни механизми на тумор-индуцирана супресия са условие за развитие на имунологичен толеранс и клетъчна смърт на блокираните Т-лимфоцити, особено в микроокружението, непосредствено около злокачествения тумор.

Легенда на използваните най-често съкращения:

CEA	– карциноембрионален антиген
PGE2	– простагландин E2
TCR	– Т-клетъчен рецептор
TGF-β	– трансформиращ растежа фактор β
CD2	– ко-рецептор на Т-клетъчния рецептор и едновременно рецептор за овнешки еритроцити (Е-рецептор)
LFA-3	– левкоцитен функционален антиген 3
p59fyn	– тирозин-киназа от семейството на нерцепторните Src-тирозин-кинази
TxA2	– тромбоксан A2

Литература

1. Манев В. Метод за определяне степента на увреждане на имуноцитoadхерентната способност на тимус-зависимите лимфоцити. Авт. свид. Рег.№ 49478 /1980.
2. Манев В. Метод за установяване на сенсibiliзация на Т-лимфоцитите към карциноембрионален антиген. Авт. свид. Рег.№ 41087 /1983.
3. Манев В. Метод за установяване на свързване на автоложни тромбоцити върху лимфоцити от бластомно болни. Авт. свид. Рег.№.69134 /1985.
4. Манев В., Пенкова К. Метод за установяване на свързване на автоложни тромбоцити върху лимфоцити. Втора младежка научна конференция на ТНТМ. София, 1986, Сб. Рез., 24 стр.
5. Манев В., Шишманов Д., Алексиев Н.. Стимулиращ ефект на препарата "Линофарм" (ДСО "Фармахим") върху Е-розеткообразуването ин витро при болни с неоплазии на белия гроб. Военно-медицинско дело 1985; 4, 33–36.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.