

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова:

злокачественная опухоль, микроокружение, клетки системы иммунитета, фибробласты, эндотелиальные клетки, экстрацеллюлярный матрикс, метаболическое микроокружение.

РОЛЬ КЛЕТОК СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА В МИКРООКРУЖЕНИИ ОПУХОЛИ. II. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КЛЕТОК СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА С ДРУГИМИ КОМПОНЕНТАМИ МИКРООКРУЖЕНИЯ

Резюме. Обсуждаются особенности взаимодействия клеток системы иммунитета с экстрацеллюлярным матриксом, фибробластами, эндотелиальными клетками как основными компонентами микроокружения, поскольку с точки зрения автора представление о роли системы иммунитета в микроокружении опухоли может быть наиболее объективным при учете связи этой системы с другими компонентами микроокружения. Рассматриваются также возможные пути влияния изменений метаболизма микроокружения на функции клеток системы иммунитета, что дает основание говорить об их метаболическом репрограммировании.

При достаточном разнообразии данных о различных компонентах микроокружения (МкО) опухоли вопрос о взаимодействии клеток системы иммунитета с этими компонентами нуждается в дальнейшем изучении. Имеющиеся, пока еще не очень многочисленные данные показывают, что все клетки системы иммунитета включаются в различные формы взаимодействия с другими элементами МкО и влияют на реализацию их функций. Поэтому, не удивительно, что необходимость изучения взаимодействия между всеми компонентами МкО опухоли в последние годы привлекает все больше внимания [1–3].

Взаимодействие с экстрацеллюлярным матриксом. Экстрацеллюлярный матрикс (ЭцМ) или интерстициальная ткань — резервуар разнообразных клеточных белков, способных взаимодействовать со многими клетками. Различные ферменты (матричные металлопротеиназы (ММПs), лизосомальные ферменты, дезоксирибонуклеаза, липазы, коллагеназы, эластаза, миелопероксидаза), а также другие белки, секретируемые клетками системы иммунитета, опухолевыми клетками (ОК) и нормальными, могут активно модифицировать ЭцМ. В интерстициальном пространстве осуществляются как межклеточные взаимодействия, так и взаимодействия различных клеток с ЭцМ. Нарушение этого взаимодействия, что особенно характерно для МкО опухоли, приводит к генерации новых молекул ЭцМ. В результате создаются условия для модификации рецепторов различных клеток, что нарушает доступ ростовых факторов, других цитокинов (Цк) и изменяет активность клеток [4–7].

Основным компонентом ЭцМ являются ММПs, которые относятся к большому семейству кальций-зависимых цинксодержащих эндопротеиназ; способностью к их продукции обладают все клетки

МкО. Одно из первых мест в регуляции выделения ММПs занимают специфические тканевые ингибиторы (ТИМPs), которые связываются с активной формой ММПs, и только баланс между тканевыми ингибиторами и ММПs обеспечивает нормальный гомеостаз в ЭцМ [8, 9]. Регуляция ММПs и ТИМPs происходит под контролем Цк, включением различных посттранскрипционных путей и необходимой эпигенетической модификацией [10].

Несмотря на то что роль ММПs еще не в полной мере изучена, не оставляет сомнений, что она выходит далеко за рамки участия в разрушении ЭцМ. Эти протеазы сегодня рассматривают как ключевые регуляторы различных неопластических процессов, которые влияют на дифференцировку, пролиферацию и выживаемость ОК, способствуя выделению митогенных факторов из различных клеток и резервуаров ЭцМ [8, 11, 12]. Выяснилось также, что ММПs, в частности ММП-9, может регулировать рост эпителиальных и эндотелиальных клеток путем влияния на основную мембрану [13]. Наконец, очень важна роль ММПs, особенно ММП-2 и ММП-9, в процессе микроваскуляризации опухоли [8, 14]. С экспрессией ММПs связано и перераспределение различных рецепторов адгезии, которые не только обеспечивают взаимодействие между отдельными клетками, но и различных клеток с ЭцМ. Принципиально новым можно считать происходящее изменение взгляда на ЭцМ как на структуру, стабилизирующую состояние клеток и защищающую тканевую гомеостаз. Не менее принципиальна и точка зрения, согласно которой фрагменты ЭцМ (коллагены, эластин, ламинины и др.) оказывают влияние на все клетки системы иммунитета, в частности нейтрофилы (Нф), моноциты, макрофаги (Мф) и др., и способны изменять их активность [15]. Этот далеко

не полный перечень влияний MMPs свидетельствует о том, что протеолитическое моделирование ЭцМ, в частности с участием MMPs, очень важно на всех этапах роста опухоли и воспаления [15].

Большую значимость для взаимодействия с ЭцМ имеет экспрессия интегрина- $\alpha_5\beta_1$ и кадгерина (адгезия с участием последнего происходит при увеличении фосфоинзитол-3-киназа, а также рецепторов протеаз, подобных uPAR — urokinase plasminogene activator) [7, 9]. Необходимо подчеркнуть, что экспрессия тех или иных молекул адгезии, подобно другим структурам, зависит от особенностей опухоли, на что неоднократно обращают внимание I. Fidler и соавторы [9]. При несомненной значимости многих субстанций, способных изменять ЭцМ, особое внимание уделяется MMP-2 и MMP-9 [7, 9, 16–19].

Чрезвычайно важная роль состояния ЭцМ делает понятным тот большой интерес, который вызывает вопрос об участии клеток системы иммунитета в его регуляции. Однако, как отмечалось, информация о роли клеток системы иммунитета как источника MMPs и условиях выделения последних немногочисленна. Тем не менее существуют работы, которые показывают, что различные клетки системы иммунитета могут продуцировать MMPs. Так, показано, что Т-лимфоциты (Т-Лц) способны выделять MMP-9 и MMP-3 [20, 21]. Дифференцированное изучение влияния отдельных субпопуляций Т-Лц, в частности $CD4^+$ и $CD8^+$, показало, что именно активированные $CD4^+$ Т-Лц способствуют деградации коллагена (процесс, который происходит при их взаимодействии с фибробластами (Фб)), усиливают активность MMPs и деградацию ЭцМ [21]. Изучение механизма повышения уровня MMPs в Лц мышей с опухолью выявило, что такое повышение может происходить с включением различных сигнальных путей Лц [22]. В процесс выделения MMPs включаются и В-Лц, в частности одна из их субпопуляций — В-1. Изучение этих клеток привело к заключению, что, во-первых, В-1 могут мигрировать в участки воспаления, трансформируясь в фенотип, подобный Мф, а во-вторых, их взаимодействие с ОК (в частности меланомы) приводит к выделению MMPs и повышает метастатический потенциал ОК [23].

Важным источником MMPs являются и Нф, которые продуцируют MMP-1, MMP-8, MMP-9 и др. При этом MMP-9 Нф преимущественно выявляют внутри островков дисплазии, в то время как MMP-9 Мф — по периферии пораженных участков; присутствие Нф усиливает ангиогенез, а их удаление супрессирует взаимодействие VEGF/VEGFR [24].

Большими возможностями продукции MMPs обладают и тучные клетки (ТК), которые выделяют MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 и MMP-13 [25]. К этому следует добавить, что важными активаторами MMPs являются химаза и триптаза, а химаза проявляет себя и как регулятор активности про-MMP-9 и MMP-2 [26]. При оценке роли ТК следует учитывать, что MMP-9 ТК продуцируется только в условиях воспаления [22].

Существенными возможностями для ремоделирования ЭцМ располагают и катионные белки эозинофилов (Эф), особенно при их культивировании с Фб; добавление культуральной среды к ЭцМ приводит к его изменению [27]. Общая схема взаимодействия клеток системы иммунитета с ЭцМ представлена на рис. 1.

Большая значимость клеток системы иммунитета в регуляции ЭцМ обосновывается еще и тем, что именно эти клетки являются основными источниками Цк, которые обеспечивают состояние ЭцМ. Роль клеток системы иммунитета как источника MMPs в отдельных опухолях различается [28]. Например, при нейробластоме основной их источник — клетки стромы, при плоскоклеточной карциноме — ТК, Нф и Мф, а при асците — Мф [16, 17].

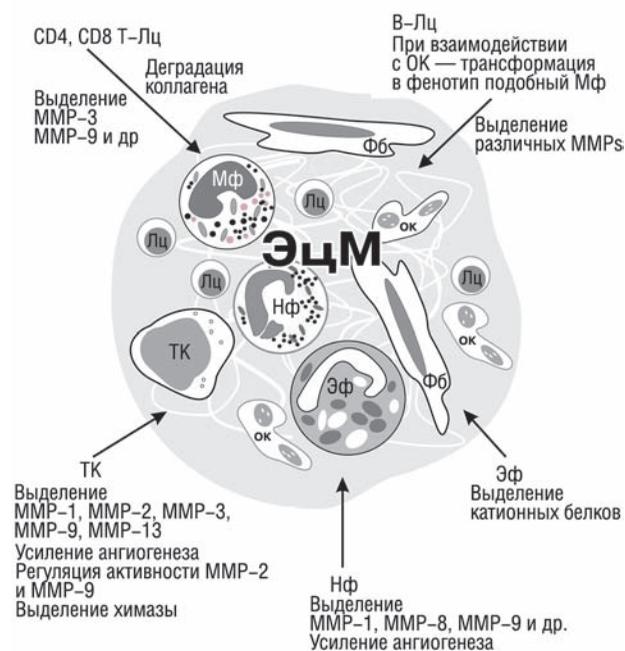


Рис. 1. Влияние клеток системы иммунитета на состояние ЭцМ

Взаимодействие с фибробластами. Как известно, Фб — основной клеточный элемент реактивной стромы как первичных, так и метастазирующих опухолей [29–31]. Фб представляют собой гетерогенную популяцию, клетки которой отличаются по своему дифференцировочному потенциалу и способности продуцировать различные биологически активные вещества; в состав этих веществ входят также медиаторы, участвующие в метастазировании, включая СОХ-2 и ПГЕ-2 [32]. Количество Фб МкО опухоли определяется органоспецифичностью. Например, количество Фб при раке легкого практически не претерпевает изменений [33]. В отличие от этого количество Фб МкО меланомы, рака молочной железы, кишечника, простаты увеличивается; в этих случаях Фб активно инфильтрируют опухоль внутри и способствуют ее развитию [5, 34, 35].

В участках воспаления Фб продуцируют большое количество Цк: IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12p40, IL-12p70, IL-17, TNF α , MCP-1, INF γ , коллаген I

типа, различные MMPs, фибронектин и его изоформы, а также экспрессируют рецепторы ко многим биологически активным веществам и рецептор семейства TOLL (TLR-3) [5, 12, 29, 36–38]. Фб МкО опухоли приобретают новые свойства, которыми не обладают таковые нормальных тканей, изменяют свой фенотип и проявляют повышенную чувствительность к HIF-1 α [31, 39]. Кроме того, в условиях гипоксии усиливается и выделение Фб этого фактора. Синтез Цк в большинстве случаев реализуется с участием фактора NF-карраВ, который модулирует транскрипцию генов, кодирующих Цк, молекулы адгезии, антиапоптотические белки и др. [29].

Практически все эффекты Фб в опухолевом МкО, как правило, проявляются при их взаимодействии с ОК и клетками системы иммунитета. Например, взаимодействие с ОК сопровождается выделением FSP-1 (fibroblast secreted protein 1), а также таких Цк, как TGF β , CXС-12, SDF α (ростовой фактор Фб), коллаген I типа, MMP-13 и др. [40, 41]. Во взаимодействие с Фб включаются практически все клетки системы иммунитета. Так, Нф и ТАМ (tumor associated macrophages) служат для Фб, также как и для других клеток стромы, источником многих ростовых факторов, что имеет особо важное значение для карцином с большим количеством Фб [42]. Для развития опухоли с высокой ангиогенной активностью большое значение приобретают ТК, так как они так же, как и ТАМ, являются источником щелочной формы фактора роста Фб — bFGF [43]. При взаимодействии с Th17-Лц повышается продукция ангиогенных факторов не только Фб, но и ОК [44]. Т-Лц и Эф необходимы для продукции Фб таких Цк, как SCF, IL-17, IL-6, что, например, показано при болезни Ходжкина [45]. Взаимодействия Фб с другими клетками представлены на рис. 2.

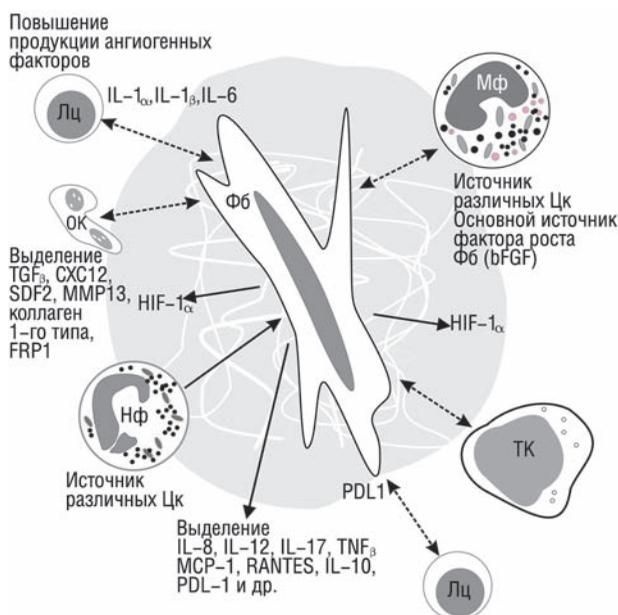


Рис. 2. Взаимодействие Фб с другими компонентами МкО. Примечание: HIF-1 α — гипоксия-индуцибельный фактор 1 α .

Наряду с Фб в формировании МкО принимают участие и миофибробласты (миоФб), которые на конечном этапе своей дифференцировки экспрессируют α -актин мышечных волокон. Роль миоФб изучена в значительно меньшей степени, однако они имеют особенно важное значение для МкО опухолей с большим содержанием этих клеток: миофибробластома, миофибросаркома, ангиофибросаркома и др. [46]. Активация миоФб сопровождается экспрессией различных MMPs и их ингибиторов; взаимодействие таких миоФб с Лц, в частности асцитической жидкости при карциноме желудка, способствует инвазии и метастазированию [47].

Взаимодействие с эндотелиальными клетками. Значимость функционирования эндотелиальных клеток (ЭК) МкО не может быть преувеличена, так как от их состояния зависит основной патогенетический компонент роста опухоли — неоваскуляризация, развитие которой предусматривает не только участие ЭК, но и клеток гладкомышечных волокон, а также перицитов [48]. Перициты могут дифференцироваться в клетки мышечных волокон, Фб и остеокласты, а их взаимодействие с ЭК очень важно для сосудистого ремоделирования [49]. Поэтому отсутствие перицитов коррелирует с эндотелиальной гиперплазией, увеличением диаметра капилляров, изменением структуры ЭК и увеличением трансмембранной проницаемости сосудов [50, 51].

Опухольассоциированные ЭК и перициты экспрессируют широкий спектр Цк. Наряду с классическими проангиогенными и провоспалительными Цк, они экспрессируют и PDGFR β , эта экспрессия характеризуется гетерогенностью даже внутри ЭК одной и той же опухоли [52].

В условиях гипоксии под влиянием HIF происходит экспрессия SDF-1 ЭК, в результате чего увеличивается их адгезия со всеми типами клеток [53]. Это создает благоприятный фон и для взаимодействия с клетками системы иммунитета. Кроме того, ЭК имеют на своей поверхности различные адгезивные молекулы, которые позволяют им взаимодействовать с различными типами клеток. В частности, экспрессия CD40 обеспечивает взаимодействие с CD40L положительными Т-Лц [54]; экспрессия VCAM-1 способствует адгезии к Эф, Мф, Нф и др. [55].

Вызывают несомненный интерес данные о сравнительно недавно идентифицированной мембранной структуре PD-1 и ее лигандах — PDL-1 и PDL-2, относящихся к семейству молекул В-7. Этот интерес обусловлен тем, что указанные структуры имеют непосредственное отношение к иммуносупрессии: PD-1 экспрессируется на Т-Лц и взаимодействует с PDL-1, который экспрессируется ЭК. Результат этого взаимодействия — выраженное снижение Т-клеточного ответа, и поэтому PD-1 рассматривается как критический негативный регулятор Т-клеток [56, 57]. ТАМ экспрессируют эндотелиальный белок (EPAS1) и его экспрессия в ряде случаев может быть связана с ак-

тивацией ЭК [58]. Взаимодействие ТАМ с ЭК увеличивает экспрессию MCP-1 и M-CSF, что сопровождается усилением ангиогенеза благодаря увеличению продукции VEGF-A [59].

Взаимодействие с опухолевыми клетками. Эта форма взаимодействия представляется чрезвычайно важной не только потому, что она отражается на особенностях МкО в целом, но и на свойствах клеток системы иммунитета и ОК. Имеются факты, которые показывают, что нередко взаимодействие между клетками системы иммунитета и ОК приводит к изменению фенотипа первых и усилению злокачественности фенотипа вторых, что, например, показано при взаимодействии Мф с клетками меланомы [60]. Исследование взаимодействия клеток системы иммунитета и ОК до настоящего времени в основном было сосредоточено на роли различных Цк, продуцируемых этими клетками [61]. Наряду с этим информация о влиянии других субстанций, выделяемых ОК, на функции клеток системы иммунитета представлена ограниченным числом данных. Последнее объясняется прежде всего недостатком сведений об этих субстанциях и их иммуномодулирующих эффектах вообще и в МкО в частности. Поэтому имеющиеся единичные данные литературы несомненно интересны. Примером влияния одной из таких субстанций может служить семафорин (Sema3), в частности его изоформа Sema-3A, которая может негативно влиять на иммунологические функции [62, 63]. Рецепторы этого белка нейтрофилин и плексин экспрессируются клетками системы иммунитета, в частности дендритными клетками (ДК) и Т-Лц. Sema-3A выявляют также на клетках таких опухолей, как глиомы, рак молочной железы, легкого и др. [64–66]. Именно Sema-3A ингибирует первичный Т-клеточный ответ, их взаимодействие с ДК и вызывает дисфункцию этих клеток в МкО; ингибция происходит в результате блокады сигнальных путей, компонентами которых являются G-белок Ras и митоген-активированные протеинкиназы [62]. Поскольку рецепторы Sema-3A экспрессируют и ЭК, авторы высказывают точку зрения, что его влияние в МкО осуществляется на двух уровнях — действие на ОК, а также другие клетки МкО.

Представляется очень важным изучение влияния различных метаболитов ОК на функции клеток системы иммунитета. Немногочисленные данные показывают, что метаболиты ОК могут нарушать функции антигенпрезентирующих клеток (АПК). В частности, метаболит ОК — молочная кислота вызывает дисфункцию ДК, что способствует ускользанию опухоли из-под иммунологического контроля и может негативно влиять на результативность вакцинации [67].

Наряду с взаимодействием, осуществляемым с участием различных Цк и других продуктов, не менее важным являются и прямые межклеточные взаимодействия. Примером такого взаимодействия может быть

следующее: известно, что экспрессия HLA-G ОК оказывает прямое ингибирующее действие на Т-Лц, АПК, естественные киллеры (НК). Как выяснилось, гипоксия регулирует экспрессию HLA-G в клетках многих опухолей (меланомы, рак молочной железы, легкого, почки) и тем самым способствует ускользанию опухоли из-под иммунологического контроля, защищая ОК от взаимодействия с Т-Лц [68].

Метаболическое микроокружение и активность клеток системы иммунитета. Все процессы, которые сопровождаются взаимодействием различных компонентов МкО, изменяют и его метаболическую составляющую. В первую очередь это касается изменения кислотности, что связано с активным выделением CO_2 , молочной кислоты и активацией кислых протеаз. Как известно, повышенная кислотность характерна для МкО большинства солидных опухолей. В таких условиях на поверхности ОК появляются микровезикулы, содержащие биологически активные молекулы (рецепторы, MMPs, адгезивные молекулы), способные интенсивно влиять на инвазию, васкуляризацию, адгезию [69]. В связи с этим трудно исключить, что эти молекулы могут модифицировать и функциональную активность клеток системы иммунитета. Возможность изменения активности клеток системы иммунитета в условиях повышенной кислотности подтверждается рядом фактов. Так, повышенная кислотность снижает рН-зависимые функции ряда эффекторных клеток, в частности цитотоксичность НК, негативно влияет на противоопухолевую защиту и способствует уходу опухоли из-под иммунологического контроля [70, 71]. Это объясняет, почему изменение рН может отражаться как на активности клеток системы иммунитета, так и эффективности иммунотерапии, например ЛАК-терапии [72]. Далее, в условиях снижения рН в МкО повышается экспрессия CD147 — молекулы, относящейся к семейству иммуноглобулинов; эта молекула экспрессируется всеми лейкоцитами, ЭК и участвует в адгезии всех типов клеток [73].

В условиях кислой среды может изменяться и взаимодействие между молекулами белков, что способно изменять их конформационные связи. Выделение опухолью полиаминов нарушает белок-белковое взаимодействие в связи с конкуренцией за свободные радикалы — процесс, который не может не отразиться на функционировании различных клеток системы иммунитета.

Развитие гипоксии и изменение кислотности среды, способствуя ослаблению функций НК и поэтому является одним из механизмов ускользания опухоли от их действия. Описан новый механизм такого ускользания, связанный с быстрой интернализацией TLR-3 наивными НК, находящимися в МкО. Подтверждением этого служит тот факт, что стимуляция TLR-3 избирательным стимулятором (polyinosinic-polycytidylic acid — Poly I:C) снижает его интернализацию и активирует НК [38].

Наконец, при разрушении MMPs, которые в своем составе содержат цинк, последний, выделяясь, может оказывать влияние на функционирование системы иммунитета, проявляя себя как вторичный мессенджер при передаче внутриклеточных сигналов [74, 75].

Несмотря на всю важность вопроса о функционировании в МкО ДК, он стоит практически в начале своего изучения. Известно, что ДК одними из первых мигрируют в МкО опухоли, однако не всегда их присутствие приводит к развитию иммунологического ответа. Такие факты свидетельствуют в пользу того, что для полного понимания характера взаимодействия ОК и ДК необходима дифференцированная оценка роли отдельных клонов этих клеток, однако такой оценки до настоящего времени нет. В связи с этим вполне правомочно звучит вопрос, относящийся к ДК МкО: «Дендритные клетки — друзья или враги?» [76].

Как видно из изложенного, метаболиты ОК могут нарушать функции клеток системы иммунитета. Поэтому представляется возможным говорить о метаболическом репрограммировании клеток системы иммунитета по аналогии с таковой возможностью в отношении ОК [77].

Представленные данные свидетельствуют о том, что клетки системы иммунитета влияют на все компоненты МкО опухоли, которые в свою очередь способны воздействовать на клетки системы иммунитета.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известный факт существования связи между воспалением и раком, установленный еще R. Virchow, сегодня получает новое развитие, базирующееся на современных представлениях о механизмах воспаления и онкогенеза. Несмотря на сложности обобщения соответствующих данных, приведенных выше, а также в сообщении [83], определяются несколько фактов, которые можно рассматривать, как принципиально важные.

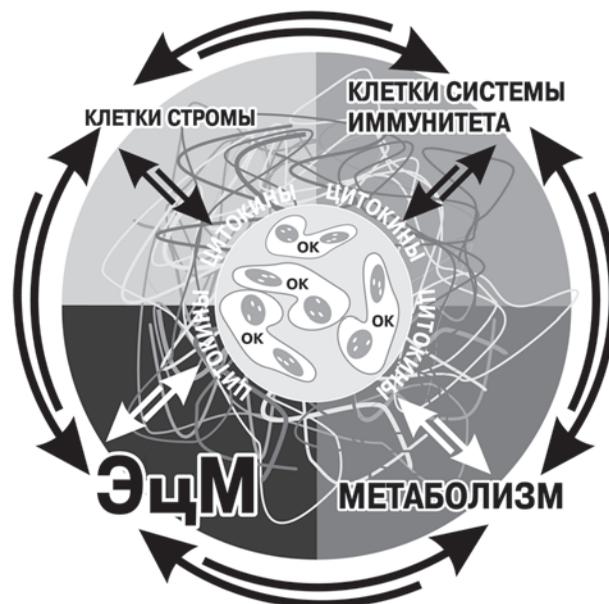
- Воспаление и гипоксия нарушают баланс в иммунологических механизмах защиты, изменяют функции клеток системы иммунитета и создают условия для стимуляции роста опухоли, что связано с изменениями функций клеток системы иммунитета, их взаимодействием с другими компонентами МкО, а также с дисрегуляцией на уровне Цк.

- В МкО формируются сложные взаимодействия между отдельными клетками и не менее сложная сеть цитокиновой регуляции. Поэтому выделить особую значимость отдельных участников крайне трудно. Однако практически центральная роль клеток системы иммунитета как в воспалении, так и в противоопухолевой защите, их большая гетерогенность и огромный спектр биологических эффектов выделяемых субстанций, позволяют склониться к точке зрения о первостепенной роли системы иммунитета в формировании МкО.

- При воспалении и гипоксии создаются все условия для проявления негативного влияния клеток системы иммунитета; во многом это осуществляется благодаря их взаимодействию со всеми компонентами МкО, а также с ОК. В результате происходит активное выделение разнообразных Цк, деградация ЭцМ, усиление ангиогенеза и активация механизмов, подавляющих противоопухолевую активность системы иммунитета.

- Взаимодействие клеток системы иммунитета с другими компонентами МкО многогранно и отличается в зависимости от гистогенеза и локализации опухоли, а продукция медиаторов и экспрессия их рецепторов различными клетками могут отличаться даже внутри одной опухоли.

- Максимально объективное представление о функциях клеток системы иммунитета может быть получено при условии изучения их взаимодействия с другими компонентами МкО с учетом метаболических особенностей, что обобщает рис. 3.



Изменения на генетическом уровне и репрограммирование клеток

Изменение фенотипа ОК и системы иммунитета

Ремоделирование ЭцМ

Неоваскуляризация

Дисфункция различных клеток

Нарушение регуляции на уровне Цк и др. биологически активных веществ

Изменение метаболизма

Рис. 3. Общая схема взаимодействия различных компонентов МкО

Из всего сказанного следует, что перед исследователями стоит задача самой высокой сложности — определить основные закономерности функционирования системы иммунитета с учетом органоспецифичности, особенностей опухоли, ее локализации, стадии процесса, клеток стромы, ЭцМ и метаболического окружения. Более того, клеточный состав МкО характеризуется очень высокой вариабельностью, которая зависит от комбинации различных Цк, клеток-

продуцентов и стадии их зрелости, особенностей опухоли, этапа ее развития, состояния ЭцМ и метаболического окружения. При бесспорной значимости всех компонентов МкО главенствующее место принадлежит изменениям его клеточной составляющей [4, 78, 79]. Все процессы в МкО и прогрессия опухоли неразрывно связаны с нарушением генетического профиля клеток с их эпигеномными изменениями. В связи с этим нельзя не обратиться к последней работе I. Fidler и соавторов, которые показали, как разнообразны генетические изменения клеток МкО, и как они могут отличаться даже в пределах одной опухоли, а также, что именно влияние МкО формирует метастатический потенциал ОК [4, 9].

Представленный материал свидетельствует, что в формировании МкО и в сложнейших взаимоотношениях между отдельными его компонентами центральное место принадлежит Цк. При всех больших достижениях в учении о роли Цк в настоящее время еще не представляется возможным говорить о четких закономерностях регуляции с их участием вообще и в МкО особенно. Объясняют это объективные причины: количество вновь идентифицированных Цк все увеличивается, выявляются новые биологические эффекты уже известных Цк. Поэтому становится очевидной необходимость ухода от однозначных трактовок роли практически всех Цк [60, 61]. Подтверждением этого могут быть новые данные о некоторых членах семейства IL-1, которые продуцируют практически все клетки МкО, а также ОК. Показано, что, во-первых, IL-1 β активен в секреторируемой форме, в то время как IL-1 α — в основном в мембранно-связанной (в МкО находится преимущественно секреторируемая форма); во-вторых, сравнительное изучение выявило, что IL-1 α и IL-1 β участвуют в различных стадиях процесса, что требует иного понимания принципа иммунотерапии рака с воздействием на IL-1 [80]. В МкО опухоли система регуляции нарушается не только в связи с изменением продукции Цк основными клетками-продуцентами, но и с большими возможностями ОК секретировать их, что особенно проявляется при метастазирующих опухолях [81]. Это распространяется на все Цк, определяемые в МкО, включая хемокины, выделение которых ОК привлекает все новых участников воспаления [82].

Многими авторами возможность стимуляции роста опухоли с участием клеток системы иммунитета рассматривается как парадокс. Однако вряд ли можно предположить, что процесс эволюции оставляет место для парадоксов. Такую разнонаправленность действия клеток системы иммунитета, в частности в опухолевом процессе, вероятнее всего можно рассматривать как трагедию организма. В МкО происходит изменение программы функций клеток системы иммунитета соответственно создающимся условиям, и основная задача исследователей — найти пути к перепрограммированию негативных влияний этих клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nazareth MR, *et al.* Characterization of human lung tumor-associated fibroblasts and their ability to modulate the activation of tumor-associated T cells. *J Immunol* 2007; **178** (9): 5552–62.
2. Shurin MR, *et al.* Intratumoral cytokines/chemokines/growth factors and tumor infiltrating dendritic cells: friends or enemies? *Cancer Metastasis Rev* 2006; **25** (3): 333–56.
3. Kleeff J, *et al.* Pancreatic cancer microenvironment. *Int J Cancer* 2007; **121** (4): 699–705.
4. Fidler IJ, Poste G. The «seed and soil» hypothesis revisited. *Lancet Oncol* 2008; **9** (8): 808.
5. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; **420** (6917): 860–7.
6. Mantovani A, *et al.* Tumour immunity: effector response to tumour and role of the microenvironment. *Lancet* 2008; **371** (9614): 771–83.
7. DeClerck YA, *et al.* Proteases, extracellular matrix, and cancer: a workshop of the path B study section. *Am J Pathol* 2004; **164** (4): 1131–9.
8. Chantrain CF, *et al.* Stromal matrix metalloproteinase-9 regulates the vascular architecture in neuroblastoma by promoting pericyte recruitment. *Cancer Res* 2004; **64** (5): 1675–86.
9. Nakamura T, *et al.* Stromal metalloproteinase-9 is essential to angiogenesis and progressive growth of orthotopic human pancreatic cancer in parabiont nude mice. *Neoplasia* 2007; **9** (11): 979–86.
10. Clark IM, *et al.* The regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; **40** (6–7): 1362–78.
11. Lakka SS, *et al.* Synergistic down-regulation of urokinase plasminogen activator receptor and matrix metalloproteinase-9 in SNB19 glioblastoma cells efficiently inhibits glioma cell invasion, angiogenesis, and tumor growth. *Cancer Res* 2003; **63** (10): 2454–61.
12. Kenny HA, *et al.* The initial steps of ovarian cancer cell metastasis are mediated by MMP-2 cleavage of vitronectin and fibronectin. *J Clin Invest* 2008; **118** (4): 1367–79.
13. van Kempen LC, *et al.* Epithelial carcinogenesis: dynamic interplay between neoplastic cells and their microenvironment. *Differentiation* 2002; **70** (9–10): 610–23.
14. Chandrasekar N, *et al.* Modulation of endothelial cell morphogenesis in vitro by MMP-9 during glial-endothelial cell interactions. *Clin Exp Metastasis* 2000; **18** (4): 337–42.
15. Adair-Kirk TL, Senior RM. Fragments of extracellular matrix as mediators of inflammation. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; **40** (6–7): 1101–10.
16. Huang S, *et al.* Contributions of stromal metalloproteinase-9 to angiogenesis and growth of human ovarian carcinoma in mice. *J Natl Cancer Inst* 2002; **94** (15): 1134–42.
17. Coussens LM, *et al.* MMP-9 supplied by bone marrow-derived cells contributes to skin carcinogenesis. *Cell* 2000; **103** (3): 481–90.
18. Park MJ, *et al.* Protein kinase C- α activation by phorbol ester induces secretion of gelatinase B/MMP-9 through ERK 1/2 pathway in capillary endothelial cells. *Int J Oncol* 2003; **22** (1): 137–43.
19. Qian X, *et al.* Thrombospondin-1 modulates angiogenesis in vitro by up-regulation of matrix metalloproteinase-9 in endothelial cells. *Exp Cell Res* 1997; **235** (2): 403–12.
20. Di Sabatino A, *et al.* Blockade of transforming growth factor beta upregulates T-box transcription factor T-bet, and increases T helper cell type 1 cytokine and matrix metalloproteinase-3 production in the human gut mucosa. *Gut* 2008; **57** (5): 605–12.
21. Mikko M, *et al.* Human T cells stimulate fibroblast-mediated degradation of extracellular matrix in vitro. *Clin Exp Immunol* 2008; **151** (2): 317–25.
22. Owen JL, *et al.* Molecular events involved in the increased expression of matrix metalloproteinase-9 by T lymphocytes of mammary tumor-bearing mice. *Int J Mol Med* 2008; **21** (1): 125–34.

23. Pérez EC, *et al.* B-1 lymphocytes increase metastatic behavior of melanoma cells through the extracellular signal-regulated kinase pathway. *Cancer Sci* 2008; **99** (5): 920–8.
24. Nozawa H, *et al.* Infiltrating neutrophils mediate the initial angiogenic switch in a mouse model of multistage carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; **103** (33): 12493–8.
25. Duerr S, *et al.* Metalloproteinases in juvenile angiofibroma — a collagen rich tumor. *Hum Pathol* 2008; **39** (2): 259–68.
26. Noël A, *et al.* Matrix metalloproteinases at cancer tumor-host interface. *Semin Cell Dev Biol* 2008; **19** (1): 52–60.
27. Zagai U, *et al.* The effect of eosinophils on collagen gel contraction and implications for tissue remodelling. *Clin Exp Immunol* 2004; **135** (3): 427–33.
28. Boyd S, *et al.* Differential expression of stromal MMP-1, MMP-9 and TIMP-1 in basal cell carcinomas of immunosuppressed patients and controls. *Virchows Arch* 2008; **452** (1): 83–90.
29. Mueller L, *et al.* Stromal fibroblasts in colorectal liver metastases originate from resident fibroblasts and generate an inflammatory microenvironment. *Am J Pathol* 2007; **171** (5): 1608–18.
30. Fidler IJ. The organ microenvironment and cancer metastasis. *Differentiation* 2002; **70** (9–10): 498–505.
31. Yang Y, *et al.* Polo-like kinase 3 functions as a tumor suppressor and is a negative regulator of hypoxia-inducible factor-1 alpha under hypoxic conditions. *Cancer Res* 2008; **68** (11): 4077–85.
32. Baglole CJ, *et al.* More than structural cells, fibroblasts create and orchestrate the tumor microenvironment. *Immunol Invest* 2006; **35** (3–4): 297–325.
33. Redente EF, *et al.* Tumor signaling to the bone marrow changes the phenotype of monocytes and pulmonary macrophages during urethane-induced primary lung tumorigenesis in A/J mice. *Am J Pathol* 2007; **170** (2): 693–708.
34. Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; **6** (5): 392–401.
35. Bhowmick NA, *et al.* Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature* 2004; **432** (7015): 332–7.
36. Fidler IJ, *et al.* The role of the organ microenvironment in the biology and therapy of cancer metastasis. *J Cell Biochem* 2007; **101** (4): 927–36.
37. Botero JE, *et al.* Profiling of inflammatory cytokines produced by gingival fibroblasts after human cytomegalovirus infection. *Oral Microbiol Immunol* 2008; **23** (4): 291–8.
38. Xie L, *et al.* Head and neck cancer triggers the internalization of TLR3 in natural killer cells. *Int J Mol Med* 2007; **20** (4): 493–9.
39. Olumi AF, *et al.* Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium. *Cancer Res* 1999; **59** (19): 5002–11.
40. Arihiro S, *et al.* Vascular smooth muscle cells and pericytes express MMP-1, MMP-9, TIMP-1 and type I procollagen in inflammatory bowel disease. *Histopathology* 2001; **39** (1): 50–9.
41. Egeblad M, *et al.* The fibroblastic coconspirator in cancer progression. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2005; **70**: 383–8.
42. Nyberg P, *et al.* Tumor microenvironment and angiogenesis. *Front Biosci* 2008; **13**: 6537–53.
43. Esposito I, *et al.* Inflammatory cells contribute to the generation of an angiogenic phenotype in pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 2004; **57** (6): 630–6.
44. Numasaki M, *et al.* Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood* 2003; **101** (7): 2620–7.
45. Aldinucci D, *et al.* Interactions between tissue fibroblasts in lymph nodes and Hodgkin/Reed-Sternberg cells. *Leuk Lymphoma* 2004; **45** (9): 1731–9.
46. Desmoulière A, *et al.* The stroma reaction myofibroblast: a key player in the control of tumor cell behavior. *Int J Dev Biol* 2004; **48** (5–6): 509–17.
47. Koyama S. Coordinate cell-surface expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors on cancer-associated myofibroblasts from malignant ascites in patients with gastric carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005; **131** (12): 809–14.
48. Hellström M, *et al.* Role of PDGF-B and PDGFR-beta in recruitment of vascular smooth muscle cells and pericytes during embryonic blood vessel formation in the mouse. *Development* 1999; **126** (14): 3047–55.
49. Gerhardt H, Betsholtz C. Endothelial-pericyte interactions in angiogenesis. *Cell Tissue Res* 2003; **314** (1): 15–23.
50. Gerhardt H, Semb H. Pericytes: gatekeepers in tumour cell metastasis? *J Mol Med* 2008; **86** (2): 135–44.
51. Gerhardt H, Betsholtz C. Endothelial-pericyte interactions in angiogenesis. *Cell Tissue Res* 2003; **314** (1): 15–23.
52. Kuwai T, *et al.* Targeting the EGFR, VEGFR, and PDGFR on colon cancer cells and stromal cells is required for therapy. *Clin Exp Metastasis* 2008; **25** (4): 477–89.
53. Ceradini DJ, *et al.* Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med* 2004; **10** (8): 858–64.
54. Campean V, *et al.* CD40-CD154 expression in calcified and non-calcified coronary lesions of patients with chronic renal failure. *Atherosclerosis* 2007; **190** (1): 156–66.
55. Suwaki T, *et al.* Modification of eosinophil function by suplatast tosilate (IPD), a novel anti-allergic drug. *Int Immunopharmacol* 2001; **1** (12): 2163–71.
56. Blank C, *et al.* Blockade of PD-L1 (B7-H1) augments human tumor-specific T cell responses in vitro. *Int J Cancer* 2006; **119** (2): 317–27.
57. Zha Y, *et al.* Negative regulation of T-cell function by PD-1. *Crit Rev Immunol* 2004; **24** (4): 229–37.
58. Kode A, *et al.* Influence of a thiazole derivative on ethanol and thermally oxidized sunflower oil-induced oxidative stress. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; **18** (5): 565–71.
59. Varney ML, *et al.* Paracrine regulation of vascular endothelial growth factor — a expression during macrophage-melanoma cell interaction: role of monocyte chemotactic protein-1 and macrophage colony-stimulating factor. *J Interferon Cytokine Res* 2005; **25** (11): 674–83.
60. Бережная НМ, Чехун ВФ. Иммунология злокачественного роста. Киев: Наук думка, 2005. 792 с.
61. Бережная НМ, Чехун ВФ. Система интерлейкинов и рак. Киев: ДИА, 2000. 224 с.
62. Catalano A, *et al.* Semaphorin-3A is expressed by tumor cells and alters T-cell signal transduction and function. *Blood* 2006; **107** (8): 3321–9.
63. Delaire S, *et al.* Biological activity of soluble CD100. II. Soluble CD100, similarly to H-SemaIII, inhibits immune cell migration. *J Immunol* 2001; **166** (7): 4348–54.
64. Bachelder RE, *et al.* Competing autocrine pathways involving alternative neuropilin-1 ligands regulate chemotaxis of carcinoma cells. *Cancer Res* 2003; **63** (17): 5230–3.
65. Rieger J, *et al.* Human malignant glioma cells express semaphorins and their receptors, neuropilins and plexins. *Glia* 2003; **42** (4): 379–89.
66. Catalano A, *et al.* Cross-talk between vascular endothelial growth factor and semaphorin-3A pathway in the regulation of normal and malignant mesothelial cell proliferation. *FASEB J* 2004; **18** (2): 358–60.
67. Gottfried E, *et al.* Tumor-induced modulation of dendritic cell function. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008; **19** (1): 65–77.
68. Rouas-Freiss N, *et al.* Expression of tolerogenic HLA-G molecules in cancer prevents antitumor responses. *Semin Cancer Biol* 2007; **17** (6): 413–21.
69. Giusti I, *et al.* Cathepsin B mediates the pH-dependent proinvasive activity of tumor-shed microvesicles. *Neoplasia* 2008; **10** (5): 481–8.
70. Fischer B, *et al.* Acidic pH inhibits non-MHC-restricted killer cell functions. *Clin Immunol* 2000; **96** (3): 252–63.

71. Fischer B, et al. An acidic microenvironment inhibits antitumoral non-major histocompatibility complex-restricted cytotoxicity: implications for cancer immunotherapy. *J Immunother* 2000; **23** (2): 196–207.

72. Severin T, et al. pH-dependent LAK cell cytotoxicity. *Tumour Biol* 1994; **15** (5): 304–10.

73. Iacono KT, et al. CD147 immunoglobulin superfamily receptor function and role in pathology. *Exp Mol Pathol* 2007; **83** (3): 283–95.

74. Verma RP, Hansch C. Matrix metalloproteinases (MMPs): chemical-biological functions and (Q)SARs. *Bioorg Med Chem* 2007; **15** (6): 2223–68.

75. Hirano T, et al. Roles of zinc and zinc signaling in immunity: zinc as an intracellular signaling molecule. *Adv Immunol* 2008; **97**: 149–76.

76. Shurin MR, et al. Intratumoral cytokines/chemokines/growth factors and tumor infiltrating dendritic cells: friends or enemies? *Cancer Metastasis Rev* 2006; **25** (3): 333–56.

77. Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. *Cancer Cell* 2008; **13** (6): 472–82.

78. Pelekanou V, et al. Expression of TNF-superfamily members BAFF and APRIL in breast cancer: immunohistochemical study in 52 invasive ductal breast carcinomas. *BMC Cancer* 2008; **8**: 76.

79. de Visser KE, et al. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer* 2006; **6** (1): 24–37.

80. Apte RN, Voronov E. Is interleukin-1 a good or bad «guy» in tumor immunobiology and immunotherapy? *Immunol Rev* 2008; **222**: 222–41.

81. Kinder M, et al. Metastatic breast cancer induces an osteoblast inflammatory response. *Exp Cell Res* 2008; **314** (1): 173–83.

82. Zhang L, et al. Tissue microenvironment modulates CXCR4 expression and tumor metastasis in neuroblastoma. *Neoplasia* 2007; **9** (1): 36–46.

83. Бержная Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. I. Клетки и цитокины-участники воспаления. *Онкология* 2009; **11** (1(39)): 6–17.

ROLE OF IMMUNE SYSTEM CELLS IN TUMOR MICROENVIRONMENT. II. INTERACTION OF THE IMMUNE SYSTEM CELLS WITH OTHER MICROENVIRONMENT COMPONENTS

N.M. Berezhnaya

Summary. *According to the author's opinion, the role of immune system in tumor microenvironment may be objectively highlighted only if its relation to other components of microenvironment is accounted. Respectively, the patterns of interaction of the cells of immune system with extracellular matrix, fibroblasts, endothelial cells as the main components of microenvironment, are discussed. Also, the possible ways of influence of altered metabolism of microenvironment on the functions of the cells of immune system allowing consider the hypothesis on their metabolic reprogramming, are presented.*

Key Words: tumor, microenvironment, immune system cells, fibroblasts, endothelial cells, extracellular matrix, microenvironment metabolic.

Адрес для переписки:

Бержная Н.М.
03022, Киев, ул. Васильковская, 45
Институт экспериментальной патологии,
онкологии и радиобиологии
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины
E-mail: berezh@onconet.kiev.ua