

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

Ключевые слова:

злокачественная опухоль, микроокружение, система иммунитета, цитокины, иммуносупрессия.

РОЛЬ КЛЕТОК СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА В МИКРООКРУЖЕНИИ ОПУХОЛИ. I. КЛЕТКИ И ЦИТОКИНЫ — УЧАСТНИКИ ВОСПАЛЕНИЯ

Резюме. Обзор представляет анализ данных литературы о роли ряда клеток системы иммунитета (макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы), выделяемых ими цитокинов и других биологически активных веществ в микроокружении опухоли. Основной акцент сделан на реализации механизмов, с помощью которых в стимуляции роста опухоли могут участвовать многие клетки системы иммунитета, на роли гипоксии в поляризации их функций (в частности макрофагов) и их ремоделировании. Значительное внимание уделено вопросу о роли отдельных клеток в формировании иммуносупрессии. В частности, детально рассматривается роль MDSC — моноцито-зависимых супрессорных клеток, CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ T-лимфоцитов, Th17 и др.

Среди разнообразных направлений исследований в фундаментальной онкологии в последние два десятилетия большое внимание уделяют изучению микроокружения (МкО) опухоли. В этих исследованиях объединились усилия различных специалистов — биохимиков, молекулярных биологов, генетиков, иммунологов, морфологов, гистологов и многих других. Как самостоятельное направление учение о МкО сформировалось в начале 90-х годов прошлого столетия и связано с именем I. Fidler, которого с полным основанием можно считать основоположником современных представлений о МкО с позиций роли стромы, клеток воспаления и цитокинов (Цк). Тем не менее прототипом учения о МкО была оригинальная гипотеза S. Paget «о семени и почве» (soil and seed), высказанная еще в 1886 г. (цит. по I. Fidler, 2007), которая в последующем нашла свое отражение и при изучении других аспектов МкО, в частности метаболического [1].

Одним из первых при характеристике МкО является вопрос о его морфологических составляющих. К таковым относят клетки стромы (соединительная ткань), клетки системы иммунитета, кровеносные и лимфатические сосуды, экстрацеллюлярный матрикс (ЭцМ). Уже давно известно, что соединительная ткань обладает большим полиморфизмом и пластичностью. Еще большим разнообразием обладают клетки системы иммунитета, которые практически во всех органах и тканях прямо или опосредованно взаимодействуют с клетками стромы. Очевидно это обстоятельство послужило поводом к выделению исследователями отдельных систем (гистиоцитарной, ретикулоэндотелиальной, мезенхимальной), к которым с различной периодичностью относили (или исключали из них) те или иные клетки системы иммунитета и стромы. Оставляя в стороне имевшие место многолетние дискуссии по поводу обоснованности включения различных клеток в упомянутые выше систе-

мы, можно констатировать, что основными клетками, определяющими особенности МкО, являются фибробласты, миофибробласты, перициты, фибробластзависимые перициты, муральные клетки (формируют внутренний слой сосудов), многочисленные клетки системы иммунитета, в первую очередь участники воспаления (нейтрофилы (Нф), макрофаги (Мф), тучные клетки (ТК) и др.), клетки мышечных волокон, в некоторых случаях и адипоциты, а также основная неклеточная структура — ЭцМ [2, 3].

Обсуждая роль соединительной ткани (стромы) в формировании МкО нельзя не сказать о следующем. Если гипотезу S. Paget можно считать прототипом учения о МкО, то основоположником учения о роли соединительной ткани при различных патологических состояниях и, в частности при раке, является А.А. Богомолец. Именно им еще в 20–30-е годы прошлого столетия было создано учение о физиологической системе соединительной ткани, и именно ему мы обязаны концепцией о том, что при всех сложностях взаимодействия опухоли и организма состояние соединительной ткани является одним из моментов, определяющих исход этого взаимодействия. Развивая эту мысль, А.А. Богомолец пишет: «Макрофагальные элементы соединительной ткани имеют важное значение в борьбе организма против ракового новообразования» [4].

Существует еще один важный аспект — биохимические (метаболические) особенности МкО. К ним, прежде всего, относятся кислотность, уровень гипоксии, наличие различных видов реактивного кислорода и др. Не менее важными являются и такие патофизиологические показатели, как внутритропучевый кровоток, проницаемость сосудов, парциальное давление, скорость кровотока и др. [5, 6]. В настоящее время с полным основанием можно говорить о том, что между биохимическими особенностями МкО и функциональной активностью его клеток существует

тесная связь, так как, с одной стороны, секретируемые клетками субстанции способны прямо или опосредованно влиять на биохимические свойства МкО, а с другой — биохимические особенности могут изменять функциональную активность его клеток.

Несмотря на то что при формировании МкО в каждом конкретном случае имеются отличия в зависимости от гистогенеза опухоли, стадии ее развития, особенностей органа, где она развивается (органоспецифичность), фенотипа опухолевых клеток (ОК), существуют факторы, которые одинаково важны для формирования МкО различных солидных опухолей. Среди таких факторов центральное место занимает гипоксия или оксидативный стресс [7–9]. Влияние гипоксии, в первую очередь, осуществляется путем индукции фактора транскрипции — HIF (hypoхiа inducible factor), мишенями которого являются гены, обеспечивающие адаптацию клеток к гипоксии и стимуляцию ангиогенеза. Известны две субъединицы HIF — HIF- α , имеющая изоформы -1 α , -2 α и -3 α , и HIF- β , однако для неоваскуляризации наиболее важна первая [8]. HIF характеризуется мультифункциональностью, которая проявляется в активном влиянии на различные процессы в МкО: контроль и регуляцию ангиогенеза, апоптоза, клеточного цикла, уровня многих белков. Основной модулятор экспрессии HIF — транскрипционный фактор NF- κ B [7, 10–12].

До настоящего времени лидирующее значение в формировании МкО придавалось HIF-1 α , так как эта изоформа активно влияет на ангиогенез, апоптоз, контролируя экспрессию соответствующих генов, и по мнению ряда авторов может быть критерием прогноза, так как коррелирует со степенью дифференцировки, ангиогенеза и выживаемостью [13]. Исследование HIF-2 α выявило важные свойства и этой изоформы: 1) способность индуцировать экспрессию VE-кадгерина, которой HIF-1 α не обладает; в этом процессе HIF-2 α кооперирует с фактором транскрипции Ets-1, активирующим экспрессию VE-кадгерина [14]; 2) способность усиливать пролиферацию злокачественно трансформированных клеток и нормальных фибробластов [15]; 3) корреляция уровня HIF-2 α с прогнозом при некоторых опухолях, например нейробластоме [16].

При бесспорной значимости HIF в развитии МкО имеется информация и о том, что важным медиатором ответа на стресс, в том числе на гипоксию, является Polo-like-kinase-3 (Plk3), отсутствие которой увеличивает рост опухоли и усиливает ангиогенез. На основании опытов с Plk3-дефицитными мышами было сделано предположение, что усиление роста в условиях гипоксии лишь частично обусловлено HIF-1 α [17]. Воздействие гипоксии на течение опухолевого процесса реализуется также системой пролил-гидроксилаз (PHD), в частности изоформой PHD2, экспрессия которой приводит к снижению злокачественного фенотипа [7].

Еще один факт важен для формирования МкО всех опухолей. Как известно, под термином «мик-

роокружение» (microenvironment) подразумевается комплекс факторов, которые характеризуют события внутри опухоли. Наряду с этим, не менее существенны и процессы, происходящие в непосредственной близости от опухоли, и обуславливающие их факторы (ткань, окружающая опухоль, — environment). Уже в своих первых работах по МкО I. Fidler обратил внимание на то, что тканевое окружение влияет на функции ОК, стромы опухоли, продукцию энзимов деградации и отличается большим разнообразием в зависимости от особенностей того органа, где локализуется опухолевый процесс [18]. Органоспецифичность отражается и на характере взаимодействия между ОК и такими регуляторами гомеостаза, как Цк и ЭцМ, что в конечном итоге может изменять пролиферацию, ангиогенез и выживаемость. Показательным примером роли органной специфичности являются опыты с клетками меланомы: клетки меланомы, имплантированные в кожу, экспрессируют очень высокий уровень IL-8, резко усиливая ангиогенез, в то время как клетки этой же линии, введенные в печень — не продуцируют IL-8 [19]. Именно установление роли органного окружения позволила прийти к заключению, что терапия опухоли должна включать воздействие и на него [19–23].

Клетки системы иммунитета, инфильтрирующие опухоль, в частности Мф и лимфоциты (Лц), уже давно являются объектом активного изучения иммунологами, в результате которого показано, что их присутствие может по-разному влиять на рост опухоли [24]. Однако до настоящего времени остается много неясного, в принципиальном вопросе: какова роль клеток системы иммунитета приобретающей агрессивность в МкО и в динамике опухолевого процесса? Очевидно, что ответ на этот вопрос следует искать в изучении взаимодействия клеток системы иммунитета с другими компонентами МкО. Трудность изучения вопроса связана со многими обстоятельствами: неоднородностью популяционного и субпопуляционного состава клеток системы иммунитета и многообразием продуктов их синтеза; способностью каждой из клеток в зависимости от степени зрелости и этапа роста опухоли оказывать диаметрально противоположное действие; способностью ОК не только изменять функции клеток системы иммунитета, но и их фенотип.

В настоящем обзоре основной акцент сделан на условиях и механизмах, способствующих стимуляции роста опухоли, — направлении, изученном существенно меньше по сравнению с механизмами противоопухолевой защиты, но являющемся в высшей степени важным для понимания подходов к терапии.

Клетки и Цк — участники воспаления. Имеется достаточно подтверждений тому, что хроническое воспаление (как правило, инфекционного происхождения) является фактором риска развития опухоли, ее прогрессирования и метастазирования [7, 25–29]. Однако в последнее время этот известный факт вызвал

новую волну интереса, что, по всей вероятности, во многом связано со стремительным развитием учения о Цк и установлением следующих закономерностей: преобладающее количество Цк обладает провоспалительным действием; существует прямая и тесная связь между усилением неоваскуляризации опухоли и повышением уровня Цк, обладающих ангиогенными свойствами; идентифицированы Цк с выраженными свойствами хемоаттрактантов, обеспечивающих миграцию клеток воспаления в МкО опухоли; многие ОК продуцируют Цк, используют их для усиления собственного роста и привлечения других клеток к участку воспаления; выявлено наличие прямой связи между активацией некоторых протоонкогенов (например семейства *Ras*) и повышением продукции Цк, включая хемокины [30, 31].

Как известно, основными участниками воспаления являются Нф, Мф, ТК, некоторые субпопуляции дендритных клеток (ДК), эозинофилы (Эф). Значительно меньший удельный вес в развитии воспаления имеют Лц, в частности естественные киллеры (НК), естественные киллерные Т-Лц (НКТ), В-Лц.

В связи с обсуждением роли воспаления, как фактора риска развития опухоли возникает еще один вопрос: все ли его формы могут рассматриваться как факторы риска? Есть основания ответить на этот вопрос отрицательно, так как некоторые формы асептического воспаления могут быть фактором противоопухолевой защиты. Это подтверждается тем, что между развитием аллергического воспаления (без сопутствующих инфекций) и злокачественным ростом отмечена обратная корреляция [32]. Для такой корреляции существует ряд предпосылок, обусловленных патогенезом атопии: высокий уровень IgE, рецепторы к которому экспрессирует большинство клеток с цитотоксической активностью; высокий уровень IL-4 и IL-13, способных оказывать противоопухолевое действие; исходная активация В-Лц и соответственно условия для презентации антигенов опухоли и синтеза противоопухолевых антител; возможное тормозящее (дозозависимое) влияние гистамина на рост опухоли при его взаимодействии с H₁-рецепторами [32, 33].

Макрофаги микроокружения. Центральное место в индукции воспаления наряду с Нф принадлежит Мф — источнику многих Цк и других биологически активных молекул. По количеству выделяемых субстанций Мф занимают одно из ведущих мест и конкуренцию им могут составить преимущественно ТК. Такая способность Мф сочетается с разнообразием их функций: презентация антигена, фагоцитоз, цитотоксичность, регуляция активности многих клеток и др. [24]. Мф МкО — TAM (tumor associated macrophages), отличаются выраженной способностью адаптироваться к гипоксии — одному из важнейших факторов опухолевой прогрессии; большинство прогрессирующих солидных опухолей активно инфильтрированы Мф [34]. Миграция

Мф в опухолевую ткань обеспечивается соответствующими хемоаттрактантами, которые продуцируются клетками воспаления, в первую очередь Нф, собственно Мф и ОК. Наиболее активные хемоаттрактанты Мф: CCL-2 (семейство CC) и CSF-1; их уровень коррелирует с плотностью Мф во многих опухолях [35, 36]. Привлечение моноцитов из периферической крови осуществляется под влиянием таких хемоаттрактантов как CCL-5, CCL-7, CCL-8, EGF, M-CSF и др. [37]. TAM реализуют уникальную транскрипционную программу, что сопровождается экспрессией генов многих Цк: IL-10, CCL-2, CCL-5, CXCL-9, CXCL-10, CXCL-6, TGF β , IL-1, IL-6 [38].

К настоящему времени известен ряд особенностей TAM, которые отличают их от обычных Мф. Одной из основных является способность TAM накапливать HIF-1 α , HIF-2 α , которые усиливают их адаптацию к низкому уровню O₂ [39, 40]. В результате этого могут происходить изменения как на уровне некоторых эффекторных функций, так и внутриклеточных процессов: усиливается HIF-1 α -зависимый фагоцитоз, снижается цитотоксичность; существенно снижается активность p50 NF- κ B, p65 и других белков параллельно со снижением iNOS и IL-12 [39, 41]. Общей особенностью TAM является усиление продукции провоспалительных Цк, путем включения p38 MAPK [42]. В условиях гипоксии по-иному реализуются и эффекты компонентов противоопухолевой защиты. Примером может быть NO, который повреждает NO-чувствительные опухоли, а при гипоксии активирует пролил-гидроксилазы, стабилизирующие активность HIF-1 α и усугубляет гипоксию [43]. Перечисленные, а также другие свойства TAM зависят от стадии их активации, стадии опухолевого процесса и определяют влияние на пролиферацию, апоптоз, ангиогенез и ЭцМ [44].

Для понимания роли Мф МкО большое значение имеют многочисленные работы A. Mantovani и сотрудников. Работами этих авторов показано, что при определенных условиях Мф могут поляризоваться в 2 субпопуляции — M-1 и M-2, первые из которых способны убивать ОК, а вторые — усиливать их рост [26, 34, 45]. При этом следует отметить, что впервые распределение Мф на M-1 и M-2 было проведено С. Mills в 2000 г. (по аналогии с Th-1 и Th-2 Лц), однако их детального описания не было [46]. Указанные субпопуляции различаются по ряду параметров: по спектру продуцируемых Цк и других субстанций, функциям, экспрессии поверхностных структур, ответу на различные стимулы, потребности в различных хемоаттрактантах и некоторым морфологическим особенностям [47].

По своим биологическим свойствам M-1 могут быть охарактеризованы, как клетки с выраженными эффекторными свойствами, способные активно участвовать в защите как против микроорганизмов, так и злокачественно трансформированных клеток. M-1 отличаются активной продукцией IL-12, IL-23,

кислорода, азота и низким уровнем секреции IL-10; продуцируют NO, который в сочетании с супероксидами может способствовать выделению цитотоксических пероксинитритов [48]. В отличие от M-1, M-2 участвуют в стимуляции роста опухоли, в первую очередь благодаря выделению таких Цк, как VEGF, EGF, TGF β , IL-8; характеризуются низким уровнем продукции IL-12, IL-23 и высоким IL-10 [26]. Выделяют 2 субтипа M-2 — M-2a и M-2b, генерация которых обусловлена различными стимулами [49]. Несмотря на то, что TAM представлены двумя субпопуляциями Мф, их фенотип и функции (усиление ангиогенеза, ремоделирование ЭцМ и супрессия адаптивного иммунитета) во многом идентичны M-2 [34, 37]. Фенотип M-2 характеризуется экспрессией рецептора маннозы, CD23, активность этих клеток во многом связана с увеличением аргиназы, которую рассматривают как основной ограничительный фактор синтеза NO и полиаминов, а также как центральный механизм подавления их цитотоксичности [50–53].

Наряду с этим TAM экспрессируют и гены, характерные для M-1, например INF-индуцибельные, что свидетельствует об определенном промежуточном положении TAM [54, 55]. Молекулярные основы поляризации TAM обусловлены специальной программой транскрипции с участием NF- κ B, STAT-3, HIF-1, как основных реализаторов этой программы [34, 38, 56].

Возникает вопрос: каковы условия поляризации TAM в M-2 и приобретения последними способности стимулировать опухоль? В ответе на этот вопрос может быть использован ряд фактов, среди которых одно из первых мест занимает продукция Мф, Лц, клетками стромы и ОК различных Цк. К числу таких Цк прежде всего следует отнести IL-1, M-CSF, PDGF, TGF β , IL-6, IL-10, CSF-1, а также всех членов семейства IL-17 (IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D и IL-17F) [34, 57]. Провоспалительным действием обладают и недавно идентифицированные Цк — IL-32 и IL-33 [58, 59]. Однако роль последних в опухолевом процессе и МкО, в частности, до настоящего времени не исследована.

Как важный фактор поляризации TAM в M-2 можно рассматривать изменение активности NF- κ B TAM, что приводит к неадекватному ответу на различные стимулы [34]. Способствует поляризации и образованию конъюгатов TAM с ОК с усилением продукции матричных металлопротеиназ (MMP) — MMP-2 и MMP-9 [60]. Стало известно, что в процессе поляризации TAM в M-2 участвуют и TLR (рецепторы семейства TOLL) [61].

При достаточной убедительности фактов, обосновывающих роль гипоксии, как основную в поляризации TAM, заслуживает внимание и недавно появившаяся альтернативная точка зрения, согласно которой прослеживается связь между iNOS-зависимым NO-апоптозом и поляризацией в M-2. Как известно, NO Мф способен разрушать

ОК путем апоптоза. Фагоцитируя апоптотические тельца, Мф функционально перегружаются, что приводит к их репрограммированию — процессу, в который включаются различные факторы, продуцируемые Мф, в частности Цк и iNOS. В итоге снижается экспрессия аргиназы и увеличивается прогрессия опухоли; iNOS-зависимый NO может использовать HIF-1 α -зависимые системы, имитируя гипоксию и используя генетическую программу опухоли на выживаемость. Такая альтернативная точка зрения отражена в высказывании А. Wiegert: «только при понимании кругооборота NO в комбинации с гипоксией мы будем способны обоснованно использовать имеющуюся информацию для рациональной терапии» и нельзя не согласиться, что она заслуживает внимания [62, 63].

Мф дифференцированно регулируют МкО, и их активность во многом зависит от характера стимулов, которые могут быть различными в отдельных участках опухоли (такими стимулами чаще всего являются разнообразные продукты опухоли): в участках инвазии TAM усиливают подвижность ОК, а при отсутствии сосудов и перинекротических участках — ангиогенез [64]. Приведенные данные показывают, что дальнейшее изучение этого направления даст возможность ответить на вопрос: можно ли и каким образом предотвратить поляризацию TAM в M-2 и создать условия для реализации эффектов M-1, что предоставит новые возможности для терапии.

Тучные клетки в микроокружении опухоли. Интерес к выяснению роли ТК в опухолевом процессе возник еще в начале прошлого столетия, когда Р. Ehrlich обратил внимание на то, что опухоль молочной железы мышей интенсивно инфильтрирована ими. В последующем было показано, что инфильтрация ТК характерна для многих опухолей: меланомы, нейросаркомы, карциномы легкого, яичника и многих других [65–67]. Тем не менее значение инфильтрации опухоли ТК вот уже более 100 лет остается предметом дискуссий. Однако сегодня известно, что подобно другим клеткам системы иммунитета, их роль в опухолевом процессе может быть двойной — усиление или торможение роста опухоли [24]. Такой широкий диапазон влияний во многом осуществляется благодаря многообразию их функций и большому количеству секретируемых продуктов [68].

Можно выделить несколько основных механизмов, с помощью которых ТК способны стимулировать рост опухоли. Центральное место принадлежит их способности усиливать ангиогенез, что осуществляется с помощью Цк с выраженным ангиогенным действием — VEGF, IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , SCF, PDGF, а также различных протеолитических ферментов, гепарина, гистамина, простагландинов, лейкотриенов, многих хемоаттрактантов (RANTES и др.); усилению ангиогенеза может способствовать и аденозин, рецепторы к которо-

му (A2A, A2B, A3) экспрессируют ТК [69]. Выделение этих медиаторов ТК происходит в результате их дегрануляции, однако сигналы, которые их контролируют, во многом остаются неясными и очевидно в значительной мере обусловлены органоспецифичностью [70–72].

Наряду с выраженной способностью участвовать в неоваскуляризации, ТК активно влияют и на деграцию ЭцМ, что может осуществляться прямо или опосредованно: прямо — действием различных протеолитических ферментов ТК; опосредовано — путем выраженного влияния на фибробласты, Мф и ОК, которые начинают выделять субстанции, разрушающие ЭцМ [71].

В высшей степени важна способность ТК взаимодействовать с другими клеточными элементами МкО, в частности эндотелиальными, а также Мф, фибробластами, ОК. Такое взаимодействие проявляется по-разному и во многом связано с выделением Цк и других продуктов ТК: гепарин ТК может проявлять митогенное действие, как в отношении ОК, так и эндотелиальных, а его антикоагулянтные свойства предотвращают образование тромбов в сосудах, что способствует метастазированию; гепарин активирует металлопротеиназы и является активатором плазминогена [73, 74]; наряду с гепарином ТК выделяют гепаринсвязывающие факторы, которые фиксируются на поверхности эндотелиальных клеток и на ЭцМ, оказывая ремоделирующее действие [75]; взаимодействие с ОК увеличивает продукцию IL-17, обладающего иммуносупрессивным действием [76, 77]; под влиянием таких Цк, как FGF-2, TGFβ, IL-3, IL-4 стимулируется активность коллагеназы и β-гексаминидазы в фибробластах. Схема путей включения ТК в стимуляцию роста опухоли представлена на рис. 1.

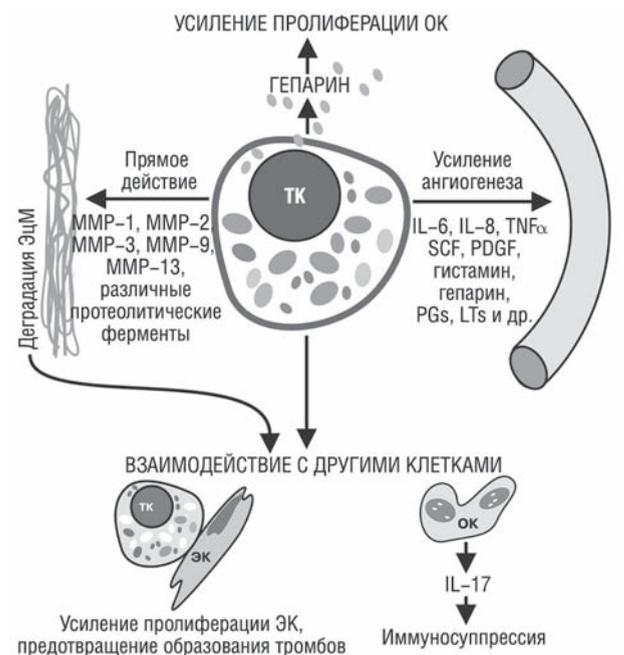


Рис. 1. Пути включения ТК в стимуляцию роста опухоли. Примечание: ЭК — эндотелиальная клетка.

ТК способны участвовать и в торможении роста, что подтверждается многими фактами. Если даже частично суммировать некоторые из них, то становится очевидным активный противоопухолевый потенциал ТК. К таким бесспорным фактам могут быть отнесены: действие Цк (в первую очередь TNFα, IL-6, IL-1, IL-4 и др.), конечный эффект которых во многом зависит от дозы и стадии опухолевого процесса [78]; противоопухолевое действие гистамина при условии его взаимодействия с H₁- (но не H₂- и H₃-) рецепторами гистамина [24]; цитотоксическое действие различных ферментов, гепарина, простагландинов, лейкотриенов, выделяемых ТК [79]; способность ТК, которые экспрессируют FasL, индуцировать апоптоз ОК каспазозависимым (3-, 8- и 9-каспазы) и независимым путем [80]; экспрессия ТК mРНК RANTES, индуцирующая миграцию Нф, Эф, моноцитов и избирательно CD45R0 T-Лц — клеток, которые могут участвовать в противоопухолевой защите [74].

Закономерен вопрос: чем обусловлена возможность такого диаметрального разного действия ТК? Существенную ясность в ответ на этот вопрос вносят данные об участии рецептора SCF — kit и о неоднозначной роли таких ферментов, как триптаза и химаза. В частности, усиливающее влияние ТК на рост опухоли наблюдается при высоком уровне SCF, который повышает продукцию IL-17 в ОК, что способствует развитию иммуносупрессии. Важным является и развитие иммуносупрессии под влиянием аденозина и повышение активности Treg-клеток, которые подавляют цитотоксичность многих киллерных клеток. [76]. Исходя из такой последовательности событий, авторы делают заключение, что ремоделирование МкО при взаимодействии ТК и ОК инициирует выделение SCF, и предполагают, что ТК не только активный участник, но и ключевой регулятор воспаления и иммуносупрессии в МкО.

ТК — гетерогенная популяция клеток, что проявляется и в способности экспрессировать триптазу и химазу. Так, различают клетки, экспрессирующие только триптазу или химазу, а также клетки, экспрессирующие оба фермента. Все указанные клетки можно выявить в условиях нормы. Однако по мере снижения качественной трансформации и прогрессирования процесса увеличивается количество ТК, экспрессирующих триптазу, которая обладает выраженными ангиогенными свойствами и необходима для пролиферации и диссеминации [81]. Триптаза рассматривается также как ранее неизвестный ангиогенный фактор, активно участвующий в неоваскуляризации [73]. Описаны и случаи снижения триптазо-положительных клеток при развитии опухоли, что объясняется нарушением миграции ТК [82]. В отличие от данных, которые показывают, что развитие опухолевого процесса связано с экспрессией триптазы, экспрессия другого фермента — химазы, ассоциируется с благо-

приятным прогнозом, например при бронхоальвеолярном раке типа С [83]. Поэтому при оценке роли ТК в МКО необходимо учитывать их выраженную гетерогенность, проявляющуюся фенотипически и функционально [75].

Эозинофилы микроокружения. В МКО опухоли представлены и Эф, роль которых в опухолевом процессе не в полной мере выяснена, хотя не вызывает сомнений, что они могут оказывать разнонаправленное действие [24]. Многие опухоли различного гистогенеза активно инфильтрированы Эф, что нередко сочетается с хорошим прогнозом [129, 130]. Эф, как правило, располагаются в некротических участках и, как предполагают, такое расположение связано с тем, что погибшие ОК выделяют факторы, которые хемотаксичны для Эф [131]. Кандидатами на способность индуцировать хемотаксис Эф в опухоли являются молекулы участков повреждения, преимущественно белки, известные как DAMPs, в состав которых входит и ядерный белок box-1, выделяемый при гибели многих клеток и секретируемый в период гипоксии [130]. Процесс миграции Эф в участки повреждения рассматривается как физиологический ответ на локальную гипоксию с последующим выделением различных биологически активных веществ: большого основного белка, эозинофильного катионного белка, пероксидазы и др. Продолжающееся выделение ОК хемотрактантов для Эф привлекает все новые клетки и это объясняет, почему Эф активно располагаются в участках некроза опухоли. Эти клетки представляют интерес с точки зрения возможности изменять метаболическое МКО, благодаря выделению различных продуктов, в первую очередь большого основного белка.

Эф служат источником продуктов, которые обладают как противовоспалительным, так и провоспалительным действием, выделяют субстанции с ангиогенным действием (некоторые Цк, лейкотриены, TNF α , GRO α и другие), активно взаимодействуют с другими клетками в участке воспаления, в частности с эндотелиальными, ТК, фибробластами. Перечисленные факты могут быть причиной вовлечения Эф в стимуляцию роста. Имеются сообщения о том, что в отдельных случаях инфильтрация Эф сочетается с неблагоприятным прогнозом. Однако этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении, так как наряду с Эф имело место и инфильтрация другими клетками, фенотип и роль которых не были выяснены [24, 132].

Наряду с этим Эф могут и ингибировать рост опухоли, что происходит с участием следующих механизмов: усиление созревания ДК, чему способствует выделение большого основного белка; цитотоксическое действие на ОК путем выделения продуктов гранул; индукция антителозависимой цитотоксичности с участием IgE; индукция апоптоза; зависимость от стимула дифференцированная регуляция ответа Th1- и Th2-Лц [24, 131,

133–135]. Такие возможности Эф объясняют, почему некоторые виды иммунотерапии (IL-2, IL-4 и ЛАК) при положительных результатах сочетаются с системной дегрануляцией Эф, повышением уровня большого основного белка в моче и крови (в зависимости от дозы IL-4); предполагают, что этот положительный эффект обусловлен дегрануляцией эозинофилов [24, 136]. Приведенные факты свидетельствуют о возможностях Эф участвовать и ограничении роста опухоли.

Миелоидзависимые супрессорные клетки (myeloid-derived suppressor cells — MDSC). Сравнительно недавно была идентифицирована популяция клеток (MDSC) с широким спектром супрессирующих влияний на различные проявления приобретенного и врожденного иммунитета [84]. Это клетки миелоидной линии на различных стадиях дифференцировки, продуцируются в костном мозгу и под влиянием опухолевых субстанций мигрируют в кровяное русло, затем в МКО опухоли человека и животных, а также в первичные и вторичные лимфоидные органы [85]. К этому следует добавить, что мононуклеарные фагоциты МКО, наряду со способностью дифференцироваться в различные субтипы, могут также дифференцироваться в MDSC [86]. В опухолях MDSC выделяют различные субстанции, которые способствуют неоваскуляризации и могут выражено ингибировать как специфический ответ на опухоль, так и неспецифические механизмы, влияя на CD4⁺ и CD8⁺T-Лц, NK, естественные цитотоксические T-Лц, а также блокируя созревание ДК [84, 86–89]. У мышей идентифицированы основные маркеры MDSC — Gr1⁺CD11⁺; указанные клетки экспрессируют также CX3CR1, CCR2, CXCL10, CD206, IL-1 β , mPHK TNF α , активно продуцируют TGF β [87, 90]. Маркеры этих клеток человека подлежат изучению.

MDSC — гетерогенная популяция и в настоящее время выделены 2 фракции клеток, одна из которых состоит из мононуклеаров — MO-MDSC, а вторая представлена незрелыми полиморфонуклеарами, напоминающими Нф — PMN-MDSC. Получены доказательства, что эти клетки используют разные супрессорные механизмы: для первой фракции основной супрессорный механизм — выделение NO с участием системы STAT-1, механизмы второй еще не известны [91]. Авторы предполагают, что MO-MDSC — предшественники NO-продуцирующих Мф и обращают внимание на такой важный факт, как способность различных опухолей по-разному индуцировать программу дифференцировки MO-MDSC. Это объясняет, почему MDSC имеют некоторые общие характеристики с Мф, в частности экспрессируют CD206; им свойственна аутокринная регуляция с участием TGF β [90].

К настоящему времени известно, что реализация MDSC иммуносупрессирующего действия осу-

ществляется различными путями. Один из них связан с аргиназой-1. Так, у больных и на экспериментальных моделях показано увеличение метаболизма L-аргинаина MDSC, что приводит к увеличению аргиназы-1 и проявлению ее супрессирующего действия. Этот путь не связан с выделением Цк, а зависит от способности некоторых клеток постоянно продуцировать циклооксигеназу-2 (COX-2) и высокий уровень простагландина E2 (PGE2); взаимодействие последнего со своим рецептором, который экспрессирует MDSC, способствует выделению аргиназы-1 [89, 92]. Еще один путь связан с выделением реактивных форм кислорода активированными MDSC [93]. Механизмом иммуносупрессирующего действия MDSC может быть и способность отдельного клона этой популяции стимулировать $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ Т-Лц [94]. Известен ряд условий, которые способствуют проявлению супрессирующего действия MDSC: повышение уровня продукции IL-13 (который синергичен с ними в подавлении эффекторных механизмов М-1), IL-23, MMP-9, IL-17 [50, 95–97]. Основные механизмы иммуносупрессии с участием MDSC представлены на рис. 2.

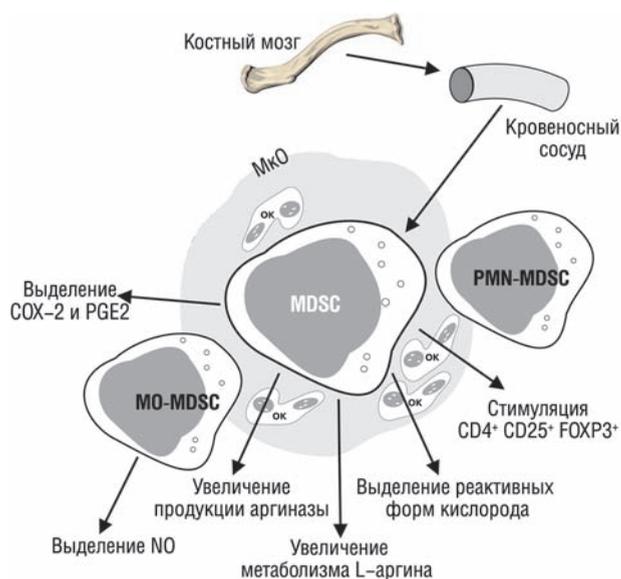


Рис. 2. Основные механизмы супрессирующего влияния MDSC в МкО

Примечание: основные эффекты иммуносупрессирующего действия MDSC: ингибция специфического ответа CD4, CD8 Т-лимфоцитов; ингибция неспецифических факторов защиты; ингибция созревания ДК; подавление эффекторных механизмов М-1;

Условия, способствующие повышению иммуносупрессии с участием MDSC: усиление продукции IL-13, IL-17, IL-23; увеличение выделения MMP-9; усиление неоваскуляризации

Имеются и клинические наблюдения, которые обращают внимание на важность определения MDSC. Так, отмечен параллелизм между большим количеством MDSC, стадией развития процесса, метастазированием и снижением эффективности различных видов иммунотерапии, что приводит к впол-

не обоснованному заключению о необходимости воздействия и на эти клетки [88, 98].

Лимфоциты с супрессорной активностью. Реализации цитотоксического потенциала многих киллерных клеток МкО препятствуют и ряд субпопуляций Лц. В настоящее время начала активно изучаться регуляторная субпопуляция Т-Лц, идентифицированная как *Treg* с фенотипом $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ [24, 99–101]. Эта субпопуляция Лц оказалась гетерогенной, и в ней вначале были выделены 2 клон — Th3 и Th1, различающиеся по продукции Цк: Th3 продуцируют большие количества TGF β , а Th1 — большие количества IL-10 [102, 103]. Со временем было установлено, что определенная часть $CD4^+CD25^+$ экспрессирует на своей поверхности фактор транскрипции — белок FOXP3, который обеспечивает дифференцировку этих клеток в тимусе и реализацию программы супрессии [104, 105].

Результаты изучения этой субпопуляции клеток, полученные при исследовании различных опухолей (плоскоклеточной карциномы головы и шеи, меланомы, рака молочной железы, базальной карциномы кожи и др.), свидетельствуют о наличии ряда характерных закономерностей в изменении $CD4^+CD25^+FOXP3^+$. Так, количество этих клеток возрастает в периферической крови и МкО по мере увеличения объема опухоли; увеличение $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ рассматривается как основная причина супрессии цитотоксических Т-Лц и сочетается с плохим прогнозом [106]. Негативное влияние указанной субпопуляции подтверждается тем, что удаление этого клона клеток сопровождается восстановлением функций эффекторных клеток [107]. Наряду с прямым иммуносупрессирующим влиянием присутствие $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ сочетается с усилением ангиогенеза, высокой плотностью сосудов в МкО, а также плохим прогнозом [108]. Прямая связь между увеличением $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ в МкО и ростом опухоли находит объяснение в том, что воспаление способствует не только дифференцировке этих клеток, но и повышает их супрессорную активность. Такая связь обусловлена выраженными негативными влияниями постоянных участников воспаления — PGE2 и циклооксигеназы-2 [109, 110]. Активному функционированию $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ способствует и присутствие незрелых ДК и Цк, продуцируемых Th2-Лц [111]. Необходимо также иметь в виду, что не только внутриопухолевая инфильтрация $CD4^+CD25^+FOXP3^+$, но и инфильтрация этими клетками вокруг опухоли рассматривается как неблагоприятная [107].

Свидетельством большого значения инфильтрации $CD4^+CD25^+FOXP3$ именно МкО опухоли являются интересные данные, полученные Т. Whitseide и сотрудниками при параллельном изучении этих клеток в МкО и периферической крови пациентов с плоскоклеточной карциномой го-

ловы и шеи. Было показано, что клетки МкО отличаются очень высоким уровнем экспрессии CD25, IL-10 и TGFβ1, в то время как в аналогичных клетках периферической крови отмечен высокий уровень экспрессии CD62L и CCR7; способность Treg МкО к супрессии была значительно более выражена [112, 113]. При наличии общих изменений CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ в различных опухолях органоспецифичность в той или иной степени отражается и на активности этого клона клеток, что иллюстрируют данные их изучения, например при глиоме, раке кожи и др. [114, 115]. Данные о супрессирующем влиянии этой субпопуляции иллюстрирует рис. 3.

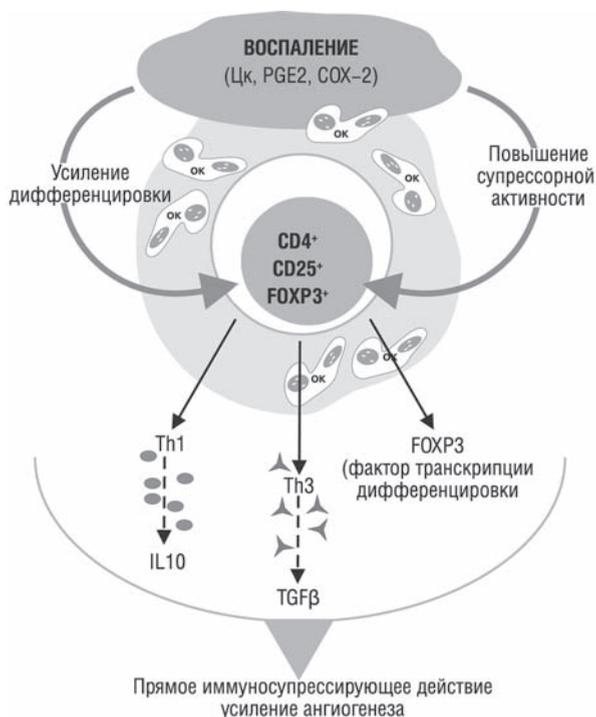


Рис. 3. Пути развития иммуносупрессии с участием CD4⁺CD25⁺(FOXP3)

Примечание: условия, усиливающие иммуносупрессирующие эффекты: присутствие незрелых ДК; высокий уровень продукции Цк Th2-Лц

Негативные эффекты CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ оправдывают включение в различные виды иммунотерапии факторов, ингибирующих их активность, или полное их удаление [107, 113, 116]. Перспективность такого подхода получила подтверждение в клинике и эксперименте [117].

Многогранность негативного влияния некоторых клонов Т-Лц на формирование МкО иллюстрируют новые данные о давно известном лимфокине, продуцируемом *Т-лимфоцитами*, — *факторе торможения миграции макрофагов (MIF)*. Оказалось, что этот фактор обладает многими свойствами, которые позволяют рассматривать его как Цк, имеющий непосредственное отношение к развитию воспаления и рака [118, 119]. К таким свойствам в первую очередь относится способность MIF влиять на HIF-1α: активация и стабилизация активно-

сти HIF-1α и влияние на экспрессию гена HIF-1α. В равной степени важна способность MIF регулировать экспрессию генов, контролирующих ответ на гипоксию (VHL, HIF), и снижать функции p53 путем супрессии его способности к транскрипции. Такой спектр влияний MIF, представляющего собой оксидоредуктазу, по всей вероятности обусловлен тем, что последняя может влиять на внутриклеточные сигналы трансдукции [12]. Весьма важны и данные о способности ОК также продуцировать MIF, что приводит к усилению неоваскуляризации и росту опухоли [120].

Лимфоциты Th17 — субпопуляция CD4⁺Т-Лц, которые имеют общее происхождение с Treg-Лц, однако их экспансия происходит только при участии TGFβ и IL-6 [77, 96, 121, 122]. Th17-клетки продуцируют различные хемоаттрактанты для многих типов клеток, а также другие Цк (IL-23, IL-21 и др.). Особый интерес вызывает продукция этими клетками IL-17, который, также как и его изоформа IL-17F, является ключевым Цк для привлечения, активации и миграции Нф. Активная инфильтрация Нф наряду с усилением воспаления и ангиогенеза ослабляет экспрессию ОК антигенов I класса главного комплекса гистосовместимости; IL-17 усиливает пролиферацию и созревание Нф [96].

IL-17 или его другая изоформа — IL-17A активируют различные клетки и стимулируют продукцию провоспалительных Цк, хемокинов, MMP-3, NOS-2 [121]. Такие характеристики Th17-клеток делают понятным интерес к их изучению в опухолевом МкО, особенно если учесть, что вокруг опухоли выявляется большое количество этих клеток, а внутри — высокий уровень TGFβ и IL-6 [123]. Внимание к изучению Th17-клеток и IL-17 в опухолевом процессе основывается не только на их способности выделять Цк с выраженными провоспалительными и повреждающими свойствами, но и на способности IL-17 участвовать в неоваскуляризации. Не менее существенно и то, что IL-17 повышает выделение различных проангиогенных факторов фибробластами и ОК [97]. Кроме того, Th17-клетки могут при определенных условиях действовать синергично с CD4⁺CD25⁺Т-Лц [124]. IL-17 взаимодействует со многими типами клеток: эндотелиальными, фибробластами, эпителиальными, Мф [121]. Широкий диапазон влияний IL-17 и взаимодействие Th17 с различными клетками, имеющими важное значение для формирования МкО, а также индукция выделения ими различных факторов, прежде всего Цк, свидетельствуют о их большом значении.

Подобно другим клеткам и интерлейкинам Th17-клетки и IL-17, наряду с участием в усилении роста опухоли, могут оказывать и противоопухолевое действие, которое реализуется различными механизмами: генерацией специфических цитотоксических Т-Лц, продукцией INFγ и др. [121, 125].

Появились сообщения и о том, что Th17-клетки могут участвовать в деструкции опухоли, в частности меланомы B16 [126]. Однако противоопухолевое действие Th17-клеток и IL-17 имеет небольшое число подтверждений и нуждается в дальнейшем изучении [127]. Несмотря на неоднозначность эффектов Th17-клеток, участие их в усилении роста опухоли, что показано на некоторых моделях опухолевого роста, дает определенные основания рассматривать их как возможные мишени для терапии [97, 128].

Подводя итоги, можно резюмировать, что клетки системы иммунитета, находящиеся в МКО опухоли занимают одно из центральных мест в его формировании. Гипоксия создает условия их репрограммирования, поляризации и активации иммуносупрессирующих влияний.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Karuri AR, et al.** Selective cellular acidification and toxicity of weak organic acids in an acidic microenvironment. *Br J Cancer* 1993; **68** (6): 1080–7.
2. **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.
3. **Bukovski A.** Mesenchymal Cells in Tissue Homeostasis and Cancer. *Mod Asp Immunobiol* 2000; **1** (2): 43–7.
4. **Богомолец АА.** Роль физиологической системы соединительной ткани в явлениях иммунитета и неоплазии. *Терапевт Арх* 1929; **7** (1): 108–18.
5. **Vaupel P, Mayer A.** Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis Rev* 2007; **26** (2): 225–39.
6. **Осинский СП и др.** Молекулярная диагностика опухолей: фундаментальные основы и практическое применение. Киев: ДИА, 2007. 248 с.
7. **Lee K, et al.** The biphasic role of the hypoxia-inducible factor prolyl-4-hydroxylase, PHD2, in modulating tumor-forming potential. *Mol Cancer Res* 2008; **6** (5): 829–42.
8. **Yoshimura H, et al.** Prognostic impact of hypoxia-inducible factors 1 α and 2 α in colorectal cancer patients: correlation with tumor angiogenesis and cyclooxygenase-2 expression. *Clin Cancer Res* 2004; **10** (24): 8554–60.
9. **Mantovani A, et al.** Tumour immunity: effector response to tumour and role of the microenvironment. *Lancet* 2008; **371** (9614): 771–83.
10. **van Uden P, et al.** Regulation of hypoxia-inducible factor-1 α by NF- κ B. *Biochem J* 2008; **412** (3): 477–84.
11. **Galanis A, et al.** Reactive oxygen species and HIF-1 signalling in cancer. *Cancer Lett* 2008; **266** (1): 12–20.
12. **Oda S, et al.** Macrophage migration inhibitory factor activates hypoxia-inducible factor in a p53-dependent manner. *PLoS ONE* 2008; **3** (5): e2215.
13. **Semenza GL.** Hypoxia-inducible factor 1 and cancer pathogenesis. *IUBMB Life* 2008; **60** (9): 591–7.
14. **Le Bras A, et al.** HIF-2 α specifically activates the VE-cadherin promoter independently of hypoxia and in synergy with Ets-1 through two essential ETS-binding sites. *Oncogene* 2007; **26** (53): 7480–9.
15. **Gordan JD, et al.** HIF-2 α promotes hypoxic cell proliferation by enhancing c-myc transcriptional activity. *Cancer Cell* 2007; **11** (4): 335–47.
16. **Pietras A, et al.** High levels of HIF-2 α highlight an immature neural crest-like neuroblastoma cell cohort located in a perivascular niche. *J Pathol* 2008; **214** (4): 482–8.
17. **Yang Y, et al.** Polo-like kinase 3 functions as a tumor suppressor and is a negative regulator of hypoxia-inducible factor-1 α under hypoxic conditions. *Cancer Res* 2008; **68** (11): 4077–85.
18. **Fidler IJ, et al.** Modulation of tumor cell response to chemotherapy by the organ environment. *Cancer Metastasis Rev* 1994; **13** (2): 209–22.
19. **Gutman M, et al.** Regulation of interleukin-8 expression in human melanoma cells by the organ environment. *Cancer Res* 1995; **55** (11): 2470–5.
20. **Fidler IJ.** The organ microenvironment and cancer metastasis. *Differentiation* 2002; **70** (9–10): 498–505.
21. **Nakamura T, et al.** Gene expression profile of metastatic human pancreatic cancer cells depends on the organ microenvironment. *Cancer Res* 2007; **67** (1): 139–48.
22. **Kuwai T, et al.** Intratumoral heterogeneity for expression of tyrosine kinase growth factor receptors in human colon cancer surgical specimens and orthotopic tumors. *Am J Pathol* 2008; **172** (2): 358–66.
23. **Molloy T, et al.** Recent advances in metastasis research. *Curr Opin Genet Dev* 2008; **18** (1): 35–41.
24. **Бережная НМ, Чехун ВФ.** Иммунология злокачественного роста. Киев: Наук думка, 2005. 792 с.
25. **Fidler IJ, Poste G.** The «seed and soil» hypothesis revisited. *Lancet Oncol* 2008; **9** (8): 808.
26. **Mantovani A, et al.** Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; **454** (7203): 436–44.
27. **Coussens LM, Werb Z.** Inflammation and cancer. *Nature* 2002; **420** (6917): 860–7.
28. **Tan TT, Coussens LM.** Humoral immunity, inflammation and cancer. *Curr Opin Immunol* 2007; **19** (2): 209–16.
29. **Porta C, et al.** Tumor promotion by tumor-associated macrophages. *Adv Exp Med Biol* 2007; **604**: 67–86.
30. **Karin M.** Inflammation and cancer: the long reach of Ras. *Nat Med* 2005; **11** (1): 20–1.
31. **Wislez M, et al.** High expression of ligands for chemokine receptor CXCR2 in alveolar epithelial neoplasia induced by oncogenic kras. *Cancer Res* 2006; **66** (8): 4198–207.
32. **Melbye M, et al.** Atopy and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma. *JNCI* 2007; **99** (2): 158–66.
33. **Бережная НМ.** Противоопухолевый иммунитет и механизмы формирования аллергических реакций (обзор) *Int J Immunorehabilit* 1998; **10**: 127–39.
34. **Mantovani A, et al.** Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol* 2002; **23** (11): 549–55.
35. **Pollard JW.** Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2004; **4** (1): 71–8.
36. **Balkwill F.** Cancer and the chemokine network. *Nat Rev Cancer* 2004; **4** (7): 540–50.
37. **Mantovani A, et al.** Role of tumor-associated macrophages in tumor progression and invasion. *Cancer Metastasis Rev* 2006; **25** (3): 315–22.
38. **Biswas SK, et al.** A distinct and unique transcriptional program expressed by tumor-associated macrophages (defective NF- κ B and enhanced IRF-3/STAT1 activation). *Blood* 2006; **107** (5): 2112–22.
39. **Anand RJ, et al.** Hypoxia causes an increase in phagocytosis by macrophages in a HIF-1 α -dependent manner. *J Leukoc Biol* 2007; **82** (5): 1257–65.
40. **Chai CY, et al.** Hypoxia-inducible factor-1 α expression correlates with focal macrophage infiltration, angiogenesis and unfavourable prognosis in urothelial carcinoma. *J Clin Pathol* 2008; **61** (5): 658–64.
41. **Torroella-Kouri M, et al.** Diminished expression of transcription factors nuclear factor kappaB and CCAAT/enhancer binding protein underlies a novel tumor evasion mechanism affecting macrophages of mammary tumor-bearing mice. *Cancer Res* 2005; **65** (22): 10578–84.

42. **Liu Y, et al.** Hypoxia modulates lipopolysaccharide induced TNF-alpha expression in murine macrophages. *Exp Cell Res* 2008; **314** (6): 1327–36.
43. **Guerra MS, et al.** Remote myocardium gene expression after 30 and 120 min of ischaemia in the rat. *Exp Physiol* 2006; **91** (2): 473–80.
44. **Yuan A, et al.** Pathophysiology of tumor-associated macrophages. *Adv Clin Chem* 2008; **45**: 199–223.
45. **Sica A, Bronte V.** Altered macrophage differentiation and immune dysfunction in tumor development. *J Clin Invest* 2007; **117** (5): 1155–66.
46. **Mills CD, et al.** M-1/M-2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm. *J Immunol* 2000; **164** (12): 6166–73.
47. **Allavena P, et al.** The inflammatory micro-environment in tumor progression: the role of tumor-associated macrophages. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; **66** (1): 1–9.
48. **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.
49. **Martinez FO, et al.** Macrophage activation and polarization. *Front Biosci* 2008; **13**: 453–61.
50. **Sinha P, et al.** Interleukin-13-regulated M2 macrophages in combination with myeloid suppressor cells block immune surveillance against metastasis. *Cancer Res* 2005; **65** (24): 1743–51.
51. **Murphy BS, et al.** Azithromycin alters macrophage phenotype. *J Antimicrob Chemother* 2008; **61** (3): 554–60.
52. **Kepka-Lenhart D, et al.** Arginase I: a limiting factor for nitric oxide and polyamine synthesis by activated macrophages? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; **279** (6): R2237–42.
53. **Chang CI, et al.** Macrophage arginase promotes tumor cell growth and suppresses nitric oxide-mediated tumor cytotoxicity. *Cancer Res* 2001; **61** (3): 1100–6.
54. **Saccani A, et al.** p50 nuclear factor-kappaB overexpression in tumor-associated macrophages inhibits M1 inflammatory responses and antitumor resistance. *Cancer Res* 2006; **66** (23): 11432–40.
55. **Ghassabeh GH, et al.** Identification of a common gene signature for type II cytokine-associated myeloid cells elicited in vivo in different pathologic conditions. *Blood* 2006; **108** (2): 575–83.
56. **Sica A, et al.** Cancer related inflammation: The macrophage connection. *Cancer Lett* 2008; **267** (2): 204–15.
57. **Kawaguchi M, et al.** IL-17 cytokine family. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **114** (6): 1265–73.
58. **Dinarello CA, Kim SH.** IL-32, a novel cytokine with a possible role in disease. *Ann Rheum Dis* 2006; **65** (Suppl 3): iii61–4.
59. **Gadina M, Jefferies CA.** IL-33: a sheep in wolf's clothing? *Sci STKE* 2007; **2007** (390): pe31.
60. **Grimshaw MJ, et al.** A role for endothelin-2 and its receptors in breast tumor cell invasion. *Cancer Res* 2004; **64** (7): 2461–8.
61. **Macedo L, et al.** Wound healing is impaired in MyD88-deficient mice: a role for MyD88 in the regulation of wound healing by adenosine A2A receptors. *Am J Pathol* 2007; **171** (6): 1774–88.
62. **Weigert A, Brüne B.** Nitric oxide, apoptosis and macrophage polarization during tumor progression. *Nitric Oxide* 2008; **19** (2): 95–102.
63. **Weigert A, et al.** Tumor cell apoptosis polarizes macrophages role of sphingosine-1-phosphate. *Mol Biol Cell* 2007; **18** (10): 3810–9.
64. **Lewis CE, Pollard JW.** Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. *Cancer Res* 2006; **66** (2): 605–12.
65. **Terlikowski SJ, et al.** Effect of the cytokine rhTNF-alpha on the population of mast cells in the growth of MethA fibrosarcoma—a TEM study. *Folia Histochem Cytobiol* 2001; **39** (Suppl 2): 199–200.
66. **Ribatti D, et al.** Tumor vascularity and tryptase-positive mast cells correlate with a poor prognosis in melanoma. *Eur J Clin Invest* 2003; **33** (5): 420–5.
67. **Le LQ, Parada LF.** Tumor microenvironment and neurofibromatosis type I: connecting the GAPs. *Oncogene* 2007; **26** (32): 4609–16.
68. **Бережная НМ, Сепиашвили РИ.** Тучные клетки. Иммунология и аллергология 2003; **4** (3): 29–38.
69. **Feoktistov I, et al.** Mast cell-mediated stimulation of angiogenesis: cooperative interaction between A2B and A3 adenosine receptors. *Circ Res* 2003; **92** (5): 485–92.
70. **Gutman M, et al.** Regulation of interleukin-8 expression in human melanoma cells by the organ environment. *Cancer Res* 1995; **55** (11): 2470–5.
71. **Baram D, et al.** Human mast cells release metalloproteinase-9 on contact with activated T cells: juxtacrine regulation by TNF-alpha. *J Immunol* 2001; **167** (7): 4008–16.
72. **Ribatti D, et al.** Mast cell contribution to angiogenesis related to tumour progression. *Clin Exp Allergy* 2004; **34** (11): 1660–4.
73. **Blair RJ, et al.** Human mast cells stimulate vascular tube formation. Tryptase is a novel, potent angiogenic factor. *J Clin Invest* 1997; **99** (11): 2691–700.
74. **Ch'ng S, et al.** Mast cells and cutaneous malignancies. *Mod Pathol* 2006; **19** (1): 149–59.
75. **Norrby K.** Mast cells and angiogenesis. *APMIS* 2002; **110** (5): 355–71.
76. **Huang B, et al.** SCF-mediated mast cell infiltration and activation exacerbate the inflammation and immunosuppression in tumor microenvironment. *Blood* 2008; **112** (4): 1269–79.
77. **Bi Y, et al.** Th17 cell induction and immune regulatory effects. *J Cell Physiol* 2007; **211** (2): 273–8.
78. **Бережная НМ, Чехун ВФ.** Система интерлейкинов и рак. Киев: ДИА, 2000. 224 с.
79. **Samoszuk M, Corwin MA.** Mast cell inhibitor cromolyn increases blood clotting and hypoxia in murine breast cancer. *Int J Cancer* 2003; **107** (1): 159–63.
80. **Gallagher SJ, et al.** Human mast cells induce caspase-independent DNA fragmentation in leukemic T cells. *Oncol Rep* 2003; **10** (4): 1019–23.
81. **Cabanillas-Saez A, et al.** Characterization of mast cells according to their content of tryptase and chymase in normal and neoplastic human uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer* 2002; **12** (1): 92–8.
82. **Oliveira-Neto HH, et al.** Decrease in mast cells in oral squamous cell carcinoma: possible failure in the migration of these cells. *Oral Oncol* 2007; **43** (5): 484–90.
83. **Nagata M, et al.** Chymase-positive mast cells in small sized adenocarcinoma of the lung. *Virchows Arch* 2003; **443** (4): 565–73.
84. **Serafini P, et al.** Myeloid suppressor cells in cancer: recruitment, phenotype, properties, and mechanisms of immune suppression. *Semin Cancer Biol* 2006; **16** (1): 53–65.
85. **Luczyński W, et al.** Myeloid-derived suppressor cells – the new mechanism of immunosuppression in cancer. *Postepy Hig Med Dosw* 2008; **62**: 18–22.
86. **Nonaka K, et al.** Skewing the Th cell phenotype toward Th1 alters the maturation of tumor-infiltrating mononuclear phagocytes. *J Leukoc Biol* 2008; **84** (3): 679–88.
87. **Bunt SK, et al.** Inflammation induces myeloid-derived suppressor cells that facilitate tumor progression. *J Immunol* 2006; **176** (1): 284–90.
88. **Rodríguez PC, Ochoa AC.** T cell dysfunction in cancer: role of myeloid cells and tumor cells regulating amino acid availability and oxidative stress. *Semin Cancer Biol* 2006; **16** (1): 66–72.
89. **Rodríguez PC, Ochoa AC.** Arginine regulation by myeloid derived suppressor cells and tolerance in cancer: mechanisms and therapeutic perspectives. *Immunol Rev* 2008; **222**: 180–91.

90. **Umemura N, et al.** Tumor-infiltrating myeloid-derived suppressor cells are pleiotropic-inflamed monocytes/macrophages that bear M1- and M2-type characteristics. *J Leukoc Biol* 2008; **83** (5): 1136–44.
91. **Movahedi K, et al.** Identification of discrete tumor-induced myeloid-derived suppressor cell subpopulations with distinct T cell-suppressive activity. *Blood* 2008; **111** (8): 4233–44.
92. **Rodriguez PC, et al.** Arginase I in myeloid suppressor cells is induced by COX-2 in lung carcinoma. *J Exp Med* 2005; **202** (7): 931–9.
93. **Nefedova Y, et al.** Mechanism of all-trans retinoic acid effect on tumor-associated myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res* 2007; **67** (22): 11021–8.
94. **Hoechst B, et al.** A new population of myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma patients induces CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) T cells. *Gastroenterology* 2008; **135** (1): 234–43.
95. **Melani C, et al.** Amino-biphosphonate-mediated MMP-9 inhibition breaks the tumor-bone marrow axis responsible for myeloid-derived suppressor cell expansion and macrophage infiltration in tumor stroma. *Cancer Res* 2007; **67** (23): 11438–46.
96. **Langowski JL, et al.** Swords into plowshares: IL-23 repurposes tumor immune surveillance. *Trends Immunol* 2007; **28** (5): 207–12.
97. **Numasaki M, et al.** Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood* 2003; **101** (7): 2620–7.
98. **Diaz-Montero CM, et al.** Increased circulating myeloid-derived suppressor cells correlate with clinical cancer stage, metastatic tumor burden, and doxorubicin-cyclophosphamide chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 2008 Apr 30. [in print]
99. **Asano M, et al.** Autoimmune disease as a consequence of developmental abnormality of a T cell subpopulation. *J Exp Med* 1996; **184** (2): 387–96.
100. **Kohm AP, et al.** Cutting Edge: Anti-CD25 monoclonal antibody injection results in the functional inactivation, not depletion, of CD4+CD25+ T regulatory cells. *J Immunol* 2006; **176** (6): 3301–5.
101. **Sakaguchi S.** Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat Immunol* 2005; **6** (4): 345–52.
102. **Tang Q, et al.** Distinct roles of CTLA-4 and TGF-beta in CD4+CD25+ regulatory T cell function. *Eur J Immunol* 2004; **34** (11): 2996–3005.
103. **Park HB, et al.** Acquisition of anergic and suppressive activities in transforming growth factor-beta-costimulated CD4+CD25- T cells. *Int Immunol* 2004; **16** (8): 1203–13.
104. **Yagi H, et al.** Crucial role of FOXP3 in the development and function of human CD25+CD4+ regulatory T cells. *Int Immunol* 2004; **16** (11): 1643–56.
105. **Valencia X, et al.** TNF downmodulates the function of human CD4+CD25hi T-regulatory cells. *Blood* 2006; **108** (1): 253–61.
106. **Chen X, et al.** Cutting edge: expression of TNFR2 defines a maximally suppressive subset of mouse CD4+CD25+FoxP3+ T regulatory cells: applicability to tumor-infiltrating T regulatory cells. *J Immunol* 2008; **180** (10): 6467–71.
107. **Yang Y, et al.** Resveratrol induces the suppression of tumor-derived CD4+CD25+ regulatory T cells. *Int Immunopharmacol* 2008; **8** (4): 542–7.
108. **Giatromanolaki A, et al.** The presence of tumor-infiltrating FOXP3+ lymphocytes correlates with intratumoral angiogenesis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2008; **110** (2): 216–21.
109. **Baratelli F, et al.** Prostaglandin E2 induces FOXP3 gene expression and T regulatory cell function in human CD4+ T cells. *J Immunol* 2005; **175** (3): 1483–90.
110. **Sharma S, et al.** Cyclooxygenase 2 inhibition promotes IFN-gamma-dependent enhancement of antitumor responses. *J Immunol* 2005; **175** (2): 813–9.
111. **Kaporis HG, et al.** Human basal cell carcinoma is associated with Foxp3+ T cells in a Th2 dominant microenvironment. *J Invest Dermatol* 2007; **127** (10): 2391–8.
112. **Strauss L, et al.** A unique subset of CD4+CD25highFoxp3+ T cells secreting interleukin-10 and transforming growth factor-beta1 mediates suppression in the tumor microenvironment. *Clin Cancer Res* 2007; **13** (15 Pt 1): 4345–54.
113. **Bergmann C, et al.** Expansion and characteristics of human T regulatory type 1 cells in co-cultures simulating tumor microenvironment. *Cancer Immunol Immunother* 2007; **56** (9): 1429–42.
114. **Dunn GP, et al.** Focus on TILs: Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human glioma. *Cancer Immunol* 2007; **13** (7): 12.
115. **Mourmouras V, et al.** Evaluation of tumour-infiltrating CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in human cutaneous benign and atypical naevi, melanomas and melanoma metastases. *Br J Dermatol* 2007; **157** (3): 531–9.
116. **Zou W.** Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2006; **6** (4): 295–307.
117. **Heier I, et al.** Depletion of CD4+ CD25+ regulatory T cells inhibits local tumour growth in a mouse model of B cell lymphoma. *Clin Exp Immunol* 2008; **152** (2): 381–7.
118. **Hardman MJ, et al.** Macrophage migration inhibitory factor: a central regulator of wound healing. *Am J Pathol* 2005; **167** (6): 1561–74.
119. **Bucala R, Donnelly SC.** Macrophage migration inhibitory factor: a probable link between inflammation and cancer. *Immunity* 2007; **26** (3): 281–5.
120. **Hagemann T, et al.** Ovarian cancer cell-derived migration inhibitory factor enhances tumor growth, progression, and angiogenesis. *Mol Cancer Ther* 2007; **6** (7): 1993–2002.
121. **Romagnani S.** Human Th17 cells. *Arthritis Res Ther* 2008; **10** (2): 206.
122. **Bettelli E, et al.** Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006; **441** (7090): 235–8.
123. **Liu SJ, et al.** Induction of a distinct CD8 Tnc17 subset by transforming growth factor-beta and interleukin-6. *J Leukoc Biol* 2007; **82** (2): 354–60.
124. **Deshpande P, et al.** Cutting edge: CNS CD11c+ cells from mice with encephalomyelitis polarize Th17 cells and support CD25+CD4+ T cell-mediated immunosuppression, suggesting dual roles in the disease process. *J Immunol* 2007; **178** (11): 6695–9.
125. **Benchetrit F, et al.** Interleukin-17 inhibits tumor cell growth by means of a T-cell-dependent mechanism. *Blood* 2002; **99** (6): 2114–21.
126. **Muranski P, et al.** Tumor-specific Th17-polarized cells eradicate large established melanoma. *Blood* 2008; **112** (2): 362–73.
127. **Bronte V.** Th17 and cancer: friends or foes? *Blood* 2008; **112** (2): 214.
128. **Jin D, et al.** The inflammatory Th 17 subset in immunity against self and non-self antigens. *Autoimmunity* 2008; **41** (2): 154–62.
129. **Cormier SA, et al.** Pivotal Advance: eosinophil infiltration of solid tumors is an early and persistent inflammatory host response. *J Leukoc Biol* 2006; **79** (6): 1131–9.
130. **Lotfi R, et al.** Eosinophilic granulocytes and damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs): role in the inflammatory response within tumors. *J Immunother* 2007; **30** (1): 16–28.
131. **Stenfeldt AL, Wennerås C.** Danger signals derived from stressed and necrotic epithelial cells activate human eosinophils. *Immunology* 2004; **112** (4): 605–14.
132. **Munitz A, Levi-Schaffer F.** Eosinophils: «new» roles for «old» cells. *Allergy* 2004; **59** (3): 268–75.
133. **Temkin V, et al.** Eosinophil major basic protein: first identified natural heparanase-inhibiting protein. *J Allergy Clin Immunol* 2004; **113** (4): 703–9.

134. Lotfi R, Lotze MT. Eosinophils induce DC maturation, regulating immunity. *J Leukoc Biol* 2008; **83** (3): 456–60.

135. Liu LY, et al. Generation of Th1 and Th2 chemokines by human eosinophils: evidence for a critical role of TNF-alpha. *J Immunol* 2007; **179** (7): 4840–8.

136. Sosman JA, et al. Evidence for eosinophil activation in cancer patients receiving recombinant interleukin-4: effects of interleukin-4 alone and following interleukin-2 administration. *Clin Cancer Res* 1995; **1** (8): 805–12.

ROLE OF IMMUNE SYSTEM CELLS IN TUMOR MICROENVIRONMENT.

I. CELLS AND CYTOKINES – THE COMPONENTS OF INFLAMMATION

N.M. Berezhnaya

Summary. *In the review, analysis of literature data on the role of a number of cells of immune system (macrophages, neutrophils, mast cells, eosinophils), and cytokines and also other biologically active compounds secreted by these cells, in the formation of tumor microenvironment is presented. Realization of*

mechanisms that are used for participation of many cells of immune system for stimulation of tumor growth, and the role of hypoxia for polarization of functions of immune system cells, in particular, macrophages, and their remodeling are emphasized. The special attention has been paid to the role of some cells in the formation of immunosuppression. In particular, the role of monocyte-dependent suppressor cells (MDSC), CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ T-lymphocytes, Th17 etc, is discussed in detail.

Key Words: microenvironment, tumor, immune system, cytokines, immunosuppression.

Адрес для переписки:

Бережная 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