

УДК 616-006.04-002-092:576.385

ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ В МИКРООКРУЖЕНИИ ГЕТЕРОГЕННЫ, ПЛАСТИЧНЫ, ОПРЕДЕЛЯЮТ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ ЭФФЕКТ ИЛИ АГРЕССИВНОЕ ПОВЕДЕНИЕ ОПУХОЛИ

© 2017 г. В. М. Перельмутер¹, Л. А. Таширева¹, В. Н. Манских²,
Е. В. Денисов^{1,3}, О. Е. Савельева^{1,3}, Е. В. Кайгородова¹, М. В. Завьялова^{1,3,4}

¹Научно-исследовательский институт онкологии
Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН
634050 Томск, пер. Кооперативный, 5

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
Факультет биоинженерии и биоинформатики
119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 73

³Томский государственный университет
634050 Томск, просп. Ленина, 36

⁴Сибирский государственный медицинский университет
634050 Томск, Московский тракт, 2
e-mail: d_evgeniy@oncology.tomsk.ru

Поступила в редакцию 3.11. 2016 г.

Представленный обзор раскрывает роль иммуновоспалительных реакций (ИВР) в течение опухолевой болезни. Обосновывается тезис о гетерогенности ИВР в опухоли, что, вероятно, обусловлено возможностью одновременной дифференцировки и активации в разных локусах опухоли различных субпопуляций Т-хелперов (Th) и макрофагов, их фенотипической пластичностью и антагонизмом реакций иммунного ответа Т-хелперов 1-го и 2-го типов (Th1 и Th2). Отмечено, что тип ИВР в микроокружении карцином определяет вероятность развития эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), возникновение инвазивных свойств опухолевых клеток, формирование опухолевых и метастатических ниш и чувствительность к химиотерапии. По-видимому, результат воздействия ИВР в микроокружении на опухолевые элементы зависит не столько от эффективности специфических иммунных реакций на опухолевые антигены, сколько от типа развивающейся ИВР, определяющего клеточный и цитокиновый спектр микроокружения опухоли. Обсуждается подход, в соответствии с которым более эффективными мишенями для управления ИВР могут быть не отдельные молекулы, а многоцелевые воздействия, которые способны привести к стойкому предотвращению развития ИВР Th2 типа или подавлению любой воспалительной реакции в строме опухоли.

Воспалительная инфильтрация стромы – важнейший компонент микроокружения злокачественных опухолей. Предпринимаются многочисленные попытки распознать ее значимость в приобретении опухолевыми клетками инвазивных и метастатических потенций и использовать эти данные для прогноза заболевания и оптимизации терапии. Достигнуты определенные успехи. Обнаружена прогностическая значимость степени лимфоидной инфильтрации опухоли при раке молочной железы, формирования третичных лимфоидных структур при раке молочной железы и легких. Иммунофенотипирование клеток воспалительного

инфильтрата и определение соотношения разных субпопуляций Т-лимфоцитов, а также макрофагов предлагаются как прогностические признаки при многих локализациях опухолевого процесса.

Накоплена значительная информация о роли разных клеточных форм воспалительного инфильтрата, продуцируемых ими цитокинов и ростовых факторов в эпителиально-мезенхимальном переходе, приобретении опухолевыми клетками инвазивных свойств и метастатического потенциала. К настоящему времени сложились представления о том, что наиболее

существенными компонентами всего многообразия клеточных и молекулярных событий, развертывающихся в рамках иммуновоспалительных реакций в микроокружении опухоли, являются многосложные реакции Th1 и Th2 типов, развивающиеся на фоне воспаления врожденного типа (рис. 1). Развитие иммуно-воспалительных реакций в опухоли представляется следующим образом. Toll-лиганды (DAMP, PAMP), источником которых являются погибающие опухолевые клетки, реже патогены, воздействуют на TLR (Toll-подобные рецепторы), расположенные на опухолевых клетках, запуская в последних сигнальный каскад, приводящий к активации NF-κB. Это в свою очередь потенцирует в опухолевых клетках продукцию

провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF-α, IL-6), которые стимулируют синтез циклооксигеназы (COX-2) и IL-8. COX-2 приводит к увеличению содержания простагландинов (PGs), опосредующих повышение проницаемости сосудов и экссудацию, а IL-8, являясь хемокином, приводит к выходу из кровотока моноцитов и гранулоцитов, которые и формируют воспалительный инфильтрат. Указанные клетки, обладая TLR рецепторами, способны после взаимодействия с PAMP, DAMP синтезировать все те же IL-1, TNF-α и IL-6, усиливая и поддерживая, тем самым, неспецифическое воспаление в опухоли. По сути данный феномен является проявлением воспалительной реакции «врожденного» типа. На основе такой воспалительной

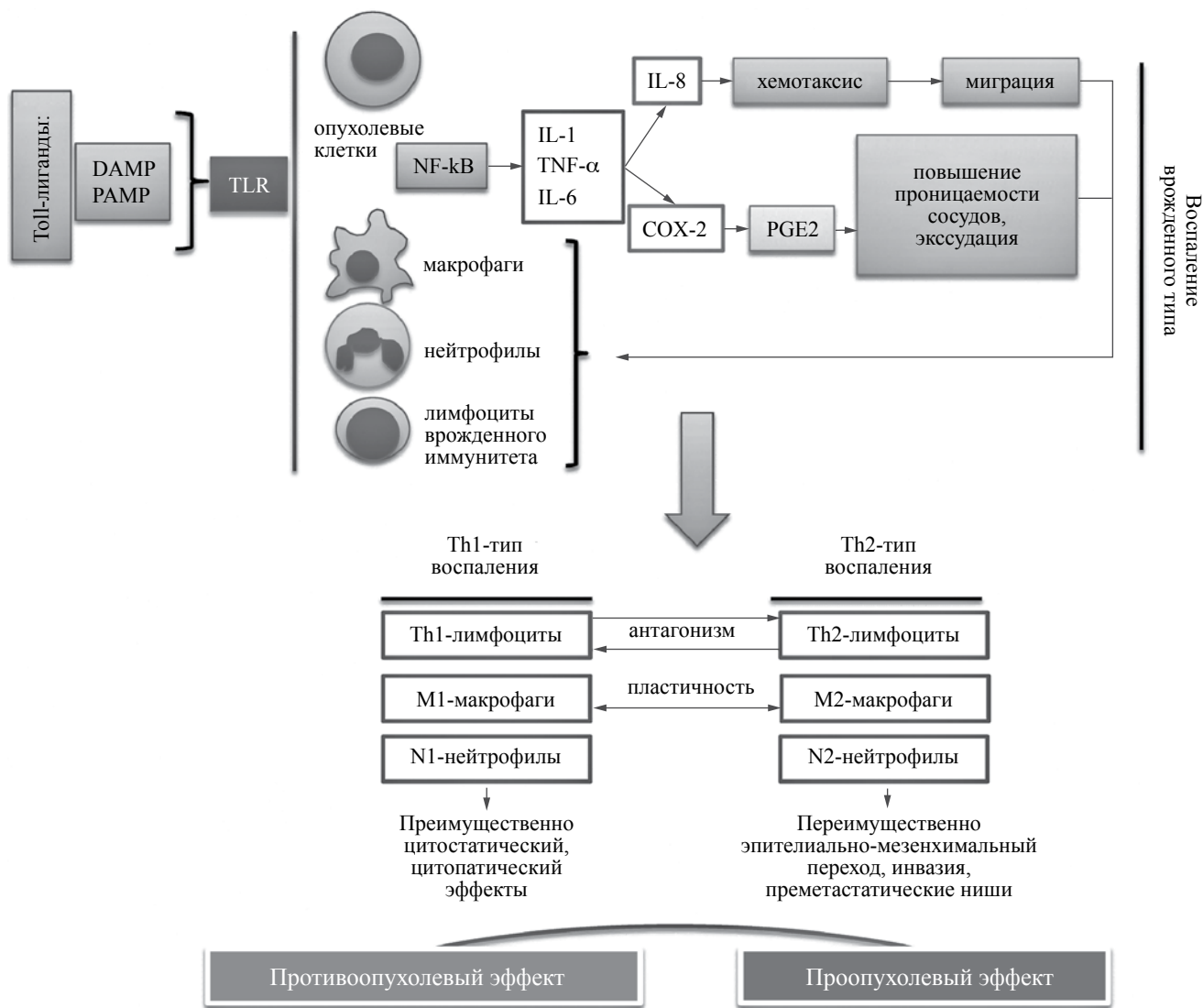


Рис. 1. Формирование иммуновоспалительных реакций в строме опухоли.

реакции формируются иммуновоспалительные реакции (ИВР) специфического типа. В зависимости от типа антигена и Toll-лигандов происходит поляризация дендритных клеток, которые попадая в регионарный лимфатический узел, при участии соответствующих для каждого варианта Т-хелперов цитокинов, обеспечивают поляризацию Th0 лимфоцитов в Th1 или Th2, или Th17, или Treg. Причем, кроме классических вариантов поляризации Th1 или Th2 лимфоцитов, возможна поляризация Т-хелперов, инициированная цитокинами из набора Т-хелперов антагонистического типа. Показано, например, что IL-1 участвует не только в поляризации Th1 (Ben-Sasson et al., 2009), но и Th2 лимфоцитов (Bruchard et al., 2015). Кроме того, известно, что IL-1b и TNF- α могут секретироваться как M1, так и M2 макрофагами (Martinez, Gordon, 2014). IL-6, источником которого являются макрофаги, участвует в поляризации Th2-лимфоцитов, ингибируя поляризацию Th1 (Diehl, Rincon, 2002). Реакции Th1 типа скорее благоприятны, поскольку могут тормозить рост и метастазирование, в то время как реакции Th2 типа неблагоприятны, так как способствуют прогрессии злокачественных опухолей (Таширева и др., 2017).

Указанные типы ИВР модифицируются под влиянием цитокинов, продуцируемых другими иммунными клетками: Т-регуляторными лимфоцитами (Treg), Т-хелперами 17-го типа (Th17), MDSC (клетки супрессоры миелоидного происхождения, myeloid-derived suppressor cells). Для понимания механизма подобных эффектов полезны параллели с регенерацией соединительной ткани после ее повреждения. Реакции Th1 типа, имея провоспалительный потенциал, способствуют первой фазе регенерации. Реакции Th2 типа, завершающие воспаление, лежат в основе второй фазы регенерации, для которой характерны стимуляция ангиогенеза, образование соединительной ткани и побуждение эпителия, расположенного вокруг участка повреждения, к локомоции и пролиферации (Таширева и др., 2017). В итоге процессы второй фазы регенерации приводят к восстановлению разрушенной соединительной ткани и эпителиального покрова (например, при повреждении кожи или слизистой желудка).

Имеются свидетельства влияния иммунных процессов на конечные результаты химиотерапии. Эти знания пытаются использовать для разработки методов иммунотерапии опухолей, однако их эффект оказывается ограничен только определенными

нозологическими формами. Не вполне удовлетворительными остаются чувствительность и специфичность предлагаемых прогностических критериев. По-видимому, эти трудности имеют объективные причины. Прежде всего, значительные проблемы в интерпретации результатов исследования воспалительной инфильтрации стромы опухолей связаны с внутриопухолевой гетерогенностью и фенотипической пластичностью некоторых субпопуляций Т-лимфоцитов-хелперов и макрофагов. Следует подчеркнуть, что оба этих феномена, особенно гетерогенность воспалительных реакций в опухоли, изучены недостаточно.

Настоящий обзор посвящен анализу перечисленных вопросов и обсуждению возможных стратегий управления спонтанными воспалительными реакциями в микроокружении карцином.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ В СТРОМЕ ОПУХОЛЕЙ

Если внутриопухолевая гетерогенность, проявляющаяся значимыми отличиями опухолевых клеток различных субпопуляций, достаточно известный и широко изучаемый феномен, то конкретной информации о гетерогенности воспалительных реакций в опухоли, управляемых окружающими неопухолевыми клетками, и ее значения, не много. Между тем гетерогенность воспалительных реакций в строме опухоли делает малоэффективной ее интегральную оценку, поскольку вероятными оказываются множество сценариев паренхиматозно-стромальных отношений в каждой опухоли, среди которых возможны варианты, оптимальные для инвазивного роста и метастазирования или, наоборот, для ингибирования этих процессов. Гетерогенность иммуновоспалительных реакций косвенно отмечается многими авторами. Она, в частности, проявляется тем, что в ткани опухоли одновременно могут встречаться лимфоциты и макрофаги различных субпопуляций, например Th1 и Th2, M1 и M2 (Kohrt et al., 2005; West et al., 2011; Zhang et al., 2015; Tashireva et al., 2017).

Значимость проявлений гетерогенности иммуновоспалительных реакций в строме опухоли подтверждается прогностической ценностью количественных отношений между CD4⁺/CD8⁺ и Th2/Th1 лимфоцитами (Kohrt et al., 2005) и соотношением CD68⁺ макрофагов/CD3⁺CD20⁺ лимфоцитов (Galon et al., 2014; Eiró et al., 2012).

Различия фенотипов иммунных клеток в строме в пределах одной опухоли могут быть одним из проявлений внутриопухолевой гетерогенности. Наши данные показывают, что одним из значимых проявлений внутриопухолевой морфологической гетерогенности инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа (IC NST – *invasive carcinoma of no special type*) является наличие различных типов морфологических структур инфильтративного компонента, включающих тубулярные, солидные, трабекулярные, альвеолярные структуры и дискретные группы опухолевых клеток (Завьялова и др., 2006; Геращенко и др., 2013). Причем присутствие альвеолярных структур в инфильтративном компоненте рака молочной железы повышает риск лимфогенного метастазирования (Zavyalova et al., 2013).

Было показано, что для прогнозирования развития гематогенных, но не лимфогенных метастазов, а также рецидивирования имеет значение уменьшение количества CD8⁺T-лимфоцитов в стромальном окружении дискретно расположенных опухолевых клеток, а также в инфильтрате в отдалении от каких-либо опухолевых структур (Tashireva et al., 2015).

Кроме того, гетерогенность воспалительных реакций была связана с частотой рецидивирования карциномы молочной железы (Перельмутер и др., 2010). Еще ранее нами было показано уменьшение числа малых лимфоцитов и гистиоцитов при усилении плазмоцитарной реакции вокруг трабекулярных структур, что было ассоциировано с увеличением частоты регионарного метастазирования при раке молочной железы (Перельмутер и др., 1997).

Антагонизм Th1 и Th2 типов иммуновоспалительных реакций. Поляризация Th (Т-хелпер) – лимфоцитов в Th1 или Th2 фенотипы регулируется на уровне цитокиновых влияний. Провоспалительные цитокины IL-1 (интерлейкин-1), TNF- α (фактор некроза опухоли, *tumor necrosis factor*), IL-12 и IFN- γ (интерферон), продуцируемые преимущественно M1-макрофагами, потенцируют поляризацию Th0-клеток в Th1 и угнетают Th2 ответ. Напротив, противовоспалительные цитокины IL-10, IL-4 и IL-13, продуцируемые преимущественно M2-макрофагами, сдвигают дифференцировку Th0-клеток в Th2 и ингибируют Th1-поляризацию (Murphy, Reiner, 2002).

Макрофаги являются не только одним из источников IL-10, но и мишенью для него. IL-10 ингибирует продукцию провоспалительных

цитокинов IL-6, IL-8 и TNF в ответ на стимуляцию моноцитов эндотоксином или IFN- γ . Кроме этого IL-10 угнетает способность макрофагов представлять антигены Т-клеткам (Lu et al., 2014). Способность макрофагов к аутокринной регуляции IL-10, по-видимому, лежит в основе одного из механизмов переключения иммуновоспалительных реакций с Th1 на Th2 тип.

Ряд цитокинов способны изменять течение иммуновоспалительных реакций Th1 и Th2 типов. Так, IL-17A, уменьшая продукцию в дендритных клетках хемокина CCL17 (C–C motif ligand), препятствует рекрутированию Th2 в очаг воспаления (Schnyder-Candrian et al., 2006). IL-4 способен индуцировать Gfi-1 (независимый от ростовых факторов репрессор транскрипции, *growth factor independent 1 transcription repressor*), оптимизируя условия дифференцировки Th2 клеток (Zhu et al., 2002) и супрессии дифференцировки Th17 или индуцированных Treg клеток (Zhu et al., 2009). Секреция натуральными Т-киллерами (CD4⁺NKT) цитокинов из Th2-набора может ингибировать инфильтрацию CD8⁺T-клетками (эффекторными клетками Th1 типа иммунного ответа) гепатоцеллюлярной карциномы (Bricard et al., 2009).

Таким образом, Th1 и Th2 типы иммуновоспалительных реакций *in situ* являются антагонистическими как на уровне экспрессии генов, так и на уровне экспрессии цитокинов. При всем сказанном стоит заметить, что провоспалительные цитокины секретируются не только M1-макрофагами – участниками ИВР Th1-типа, но и M2-макрофагами (последние, таким образом, синтезируют и противовоспалительные, и провоспалительные цитокины). Мы полагаем, что синтез провоспалительных цитокинов M2-макрофагами может быть объяснен необходимостью поддерживать миграцию в очаг воспаления клеток-эффекторов при любом типе воспалительных реакций.

Фенотипическая пластичность Т-лимфоцитов. Явление пластичности Т-лимфоцитов может иметь большое значение в ходе хронического воспаления как механизм переключения типа иммуновоспалительных реакций. Однако данные на этот счет очень ограничены и фактически является доказанным только превращение Th17 в Th1 (но не наоборот) и Th2 в IL-9-секретирующую клетку (Bluestone et al., 2009). Прямое превращение Th1 в Th2 или Th2 в Th1, по-видимому, запрещено (Grivennikov et al., 2010).

К особой форме пластичности Т-лимфоцитов можно отнести варибельную способность Treg к осуществлению супрессорных функций. Воздействие на Toll-подобные рецепторы (TLR, Toll-like receptors) Treg лимфоцитов лигандов PAMP (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, pathogen-associated molecular pattern molecules) и DAMP (молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением, damage-associated molecular patterns) существенно меняют функцию этих клеток, как в сторону снижения, так и в сторону усиления их супрессорной активности. Секреция IL-6 и IL-1 дендритными клетками после стимуляции TLR блокирует супрессорные функции Treg (Bettelli et al., 2006). Действие лиганда для TLR8 может привести к потере супрессорной функции Treg у человека. Этот эффект не зависит от дендритных клеток, но нуждается в TLR8-MуD88-IRAK4 сигнальном пути в Treg лимфоцитах (Peng et al., 2005). Флагеллин (белок жгутиков бактерий) через TLR5 способен приводить к усилению супрессорной активности Treg увеличивая при этом экспрессию Foxp3 – ключевого фактора транскрипции данных клеток (Crellin et al., 2005). Введение липополисахаридов (ЛПС) отменяет в некоторых случаях активность Treg (Yang et al., 2004). Однако эффекты ЛПС не однозначны. Имеются наблюдения, что стимуляция TLR4 ЛПС вызывает пролиферацию и повышает активность Treg (Caramalho et al., 2003).

В эксперименте показано, что Treg-клетки с низким уровнем экспрессии IL-2R α становятся нестабильными и теряют экспрессию Foxp3, когда находятся в среде с дефицитом IL-2 (Komatsu et al., 2009). Ключевой провоспалительный цитокин TNF- α способен активировать Treg мышей путем активации их TNFR2 рецепторов (Chen et al., 2007). Глюкокортикоиды увеличивают *in vivo* у мышей количество Foxp3⁺CD4⁺CD25⁺Treg клеток (Chen et al., 2006), что приводит к супрессии иммунного ответа. По-видимому, подобная реакция Treg может наблюдаться при сильном и длительном стрессе, обусловленном как онкологическим заболеванием, так и химио- или лучевой терапией. Некоторые Foxp3⁺Treg-клетки могут терять экспрессию Foxp3 и приобретать фенотип эффекторных Т-клеток памяти, продуцирующих IFN- γ (Zhou et al., 2009).

Пластичность Treg демонстрируется потерей супрессорной функции и возможностью их перепрограммирования в Th17 фенотип в присутствии TGF- β и IL-6 (или IL-1 и IL-23) (Yang et

al., 2008). Перепрограммирование Treg в Th17 проявляется в одновременной экспрессии двух транскрипционных факторов (FoxP3 и ROR γ t) и появлением способности продуцировать IL-17, ключевой цитокин Th17 лимфоцитов. Кроме этого, CD4⁺FoxP3⁺CCR6⁺ Treg человека могут быть дифференцированы в клетки, секретирующие IL-17 под влиянием стимуляции TCR (Т-клеточного рецептора, T-cell receptor) и в присутствии IL-1b, IL-2, IL-21, IL-23 и человеческой сыворотки (Peng et al., 2005).

Показано, что у человека существуют активированные Treg-клетки с низким уровнем экспрессии FoxP3, которые потеряли супрессорную функцию и продуцируют больше IL-17, чем любая другая популяция CD4⁺T-клеток (Miyara et al., 2009). Естественные Treg могут стимулироваться к секреции IL-17 и уменьшению экспрессии FoxP3 под влиянием IL-6/IL-1/IL-23 (Yang et al., 2008).

Функциональная пластичность макрофагов. Многочисленные данные привели к представлению, что M1 и M2 субтипы макрофагов не являются стабильными субтипами, их фенотип зависит от комбинации факторов, присутствующих в ткани, вследствие чего возможно существование макрофагов со сложными, смешанными фенотипами (Martinez, Gordon, 2014). Способность к трансформации M1 в M2, видимо, является важной для перехода Th1 иммунновоспалительной реакции «провоспалительного» типа в антагонистический Th2 «противовоспалительный» тип. Такой механизм, по-видимому, лежит в основе перехода воспалительной фазы репаративной регенерации во вторую фазу – продуктивную с образованием соединительной ткани и эпителизацией тканевых дефектов.

Пластичность макрофагов при активации различными цитокинами столь велика, что в настоящее время нет единой согласованной номенклатуры разных функциональных типов клеток (Martinez, Gordon, 2014). Полученные в исследованиях *in vitro* данные о пластичности макрофагов еще предстоит проверить для условий *in vivo*. ЛПС и IL-21, как показано, индуцируют изменения фенотипа макрофага из M2 в M1 (Zheng et al., 2013; Das et al., 2015). Описана и обратная поляризация макрофагов из провоспалительного M1 в противовоспалительный M2 фенотип, которая опосредована множеством факторов, например, присутствием апоптотических клеток в месте воспаления, цитокинами, активацией киназ (JNK, JAK, PI3K). МикроРНК и длинные некодирующие РНК (lncRNAs) также

поддерживают поляризацию макрофагов (Das et al., 2015). Имеются работы, демонстрирующие, что внесение *in vivo* IL-12 в опухоль приводит к конверсии фенотипа опухоль-ассоциированных макрофагов с противовоспалительного M2 в провоспалительный M1 (Watkins et al., 2007). Исследования *in vitro* показали, что для эффективного перепрограммирования опухоль-индуцированных M2-макрофагов в активированные M1, продуцирующие IL-12, требуется IFN- γ -опосредованная активация CD40 (Heusinkveld, Burg, van der, 2011). При раке шейки матки M2 макрофаги, возникшие под влиянием простагландина E2 и IL-6, могут трансформироваться в M1 под влиянием CD4⁺Th1 клеток (Heusinkveld et al., 2011).

Приведенные выше данные говорят о том, насколько пластичными могут быть Т-лимфоциты и макрофаги, обуславливая развитие разнообразных стромальных иммуновоспалительных реакций. С одной стороны, это делает возможным изменение фенотипа Т-клеток и макрофагов опухолью «в своих интересах», с другой может явиться основой для разработки препаратов и схем для полезного перепрограммирования ИВР.

Изменения стромальных иммуновоспалительных реакций под влиянием опухолевых клеток. Эффективность стромальных иммуновоспалительных реакций и иммунотерапии ограничена имеющейся у опухоли способностью подавлять специфический иммунный ответ несколькими путями. Сверхэкспрессия в некоторых опухолях рецептора HER2/ErbB2/Neu индуцирует фосфорилирование STAT1 (сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции, signal transducer and activator of transcription), что приводит к ингибированию Th1-иммунного ответа (Laoui et al., 2013). Кроме того, опухолевые клетки могут непосредственно ингибировать функцию Т-лимфоцитов через экспрессию трансмембранных ингибиторных молекул, например, CD95L или PD-L1, или опосредованно, действуя в синергизме с Treg лимфоцитами (Müschen et al., 2000; Wolf et al., 2003). PD-1, экспрессируемый на CD8⁺-, CD4⁺- и В-лимфоцитах, является рецептором для PD-L1 и опосредует ингибирование специфического иммунного ответа. PD-L1 экспрессируется на клетках многих карцином человека, благодаря чему и происходит воздействие на активированные Т- и В-лимфоциты через PD-1 рецептор (Dong et al., 2002). Для подавления этой нежелательной реакции созданы препараты на основе моноклональных антител,

способные блокировать лиганд к PD-1 на опухолевых клетках. Таких препаратов, одобренных FDA (Food and Drug Administration) два – ниволамаб и пембролизумаб (Twomey et al., 2017). Показаниями для их назначения являются нерезектабельная меланома, плоскоклеточный и не плоскоклеточный рак легкого, прогрессирующие после лечения препаратами на основе платины. Кроме того, проводятся масштабные клинические испытания еще нескольких препаратов.

Очевидно, что данные препараты не приводят к полному выздоровлению пациентов. Объективный ответ наблюдается лишь у 35% пациентов (Gettinger et al., 2015), при этом безметастатическая и общая выживаемость увеличивается в среднем только на 2–4 месяца (Fenchel et al., 2016; Addeo, 2017). В большой степени эффект зависит от доли опухолевых клеток, экспрессирующих PD-L1. Так, при экспрессии PD-L1 более чем в 5% опухолевых клеток подтвержденный объективный ответ на ниволамаб наблюдался у 28.4% пациентов, 1–5% опухолевых клеток – у 23.8% пациентов и менее 1% – у 16.1% пациентов (Sharma et al., 2017).

Весьма интересен вопрос о том, какие Т-клетки являются мишенями PD-L1. Известно, что ингибиторы PD-L1 усиливают Th1/Th17 иммунный ответ и супрессируют Th2 в периферической крови (Dulos et al., 2012). Исследования о влиянии данных препаратов на состав микроокружения опухоли *in vivo* у человека не проводилось. На мышах показано, что блокирование PD-1 приводит к увеличению количества CD8⁺-лимфоцитов в лимфоидных органах (Im et al., 2016). В то же время другие работы свидетельствуют о том, что воздействие ингибиторов PD-1 усиливает Th2 ответ (Zhou et al., 2016). В связи с этим, если в результате ингибиции PD-1 в опухоли подавляются иммуновоспалительные реакции Th2 типа и делается возможным развертывание Th1 ответа, эффект будет положительный. Обратная ситуация может привести к стимуляции прогрессии опухоли. Вероятностью развития противоположного эффекта ингибиторов PD-L1 можно объяснить относительно низкую эффективность этих препаратов. И наконец, опухолевые клетки могут изменять экспрессию или маскировать опухоль-ассоциированные антигены (tumor-associated antigen – ТАА), снижая их доступность для клеток-эффекторов (Milani et al., 2014).

Описан новый механизм элиминации CD8⁺Т клеток из сосудистого русла опухоли. VEGF-A,

IL-10 и PGE2 опухолевого происхождения совместно индуцируют экспрессию CD95L на эндотелиальных клетках, которого нет в нормальном эндотелии. Это приводит к гибели эффекторных CD8⁺T-клеток, но не Treg лимфоцитов, благодаря экспрессии на последних FLICE-подобного ингибиторного белка (Motz et al., 2014).

В злокачественных опухолях дендритные клетки (DC, dendritic cell) могут приводить к ингибции противоопухолевого иммунитета (Ma et al., 2012). Это происходит посредством разных механизмов. Опухолевая прогрессия сопровождается попаданием незрелых DC в дренирующий лимфоузел, где селективно стимулируется пролиферация Treg (Ghiringhelli et al., 2005). Обнаружено, что опухоль-ассоциированные DC экспрессируют низкие уровни костимулирующих молекул (Chaux et al., 1996). Ряд факторов опухолевого происхождения, такие как ганглиозиды, нейропептиды и оксид азота уменьшают срок жизни (Shurin, Lotze, 2009) и усиливают апоптоз DC (Esche et al., 1999). Кроме этого, цитокин опухолевых клеток HMGB1 способен усиливать апоптоз DC, а также стимулировать рост клеток, инвазию и ангиогенез в карциноме. Этот процесс ассоциирован с лимфогенным метастазированием при раке толстого кишечника (Kusume et al., 2009).

Противоопухолевая эффективность спонтанных иммуновоспалительных реакций.

В последние годы благодаря проведению крупных рандомизированных исследований достигнут успех в оценке значимости спонтанной лимфоидной инфильтрации при раке молочной железы. Международной рабочей группой сформулированы критерии оценки лимфоидной инфильтрации опухоли при раке молочной железы (PMЖ) (Salgado et al., 2015b). Молекулярно-генетический подтип рака молочной железы имеет определенное значение для прогностической значимости опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs, tumor-infiltrating lymphocytes). Чаще TILs обнаруживают при ER-PR-HER2⁻ и HER2⁺ типами PMЖ (Savas et al., 2016). Продемонстрирована линейная зависимость между увеличением количества TILs и улучшением безрецидивной выживаемости у пациентов с тройным негативным PMЖ. Средний процент TILs в ER⁺HER2⁻ опухолях составляет 10%, в HER2⁺ — 15%, в ER⁻HER2⁻ — 20%. Опухоли с лимфоцитарной инфильтрацией, составляющей 50–60%, называют раком молочной железы с преобладанием лимфоцитов. Однако прямая

связь с выживаемостью показана для любого количества TILs (Denkert et al., 2010; Loi et al., 2013). Считается, что TILs при раке молочной железы представлены преимущественно опухоль-специфическими T-клетками (Savas et al., 2016).

Прогностическое значение имеют и третичные лимфоидные структуры (tertiary lymphoid structures – TLS), обнаруживаемые в опухоли. По аналогии с лимфатическими узлами, в этих структурах, непосредственно в опухоли, происходит представление антигена и индукция специфического иммунного ответа с образованием поляризованных Th-лимфоцитов, эффекторных CD8⁺ или CD4⁺ клеток и антигенспецифических В-клеток (Dieu-Nosjean et al., 2014). Показано, что дифференцированные В-лимфоциты, плазматические клетки разной степени зрелости и клетки памяти, покидают TLS и попадают в строму опухоли (Germain et al., 2015). В формировании TLS определенную роль играют Th17-лимфоциты (Grogan, Ouyang, 2012). Напротив, показано, что Treg-лимфоциты тормозят формирование TLS. Предполагают, что наличие TLS в опухоли почти всегда связано с увеличением общей выживаемости (Dieu-Nosjean et al., 2014). В основе могут лежать антиген-зависимые механизмы. Так, известно, что В-лимфоциты из TLS могут связываться с антигенами опухоли и вызывать или антитело-зависимую клеточную цитотоксичность, или комплемент-зависимую цитотоксичность (Germain et al., 2015).

При раке толстого кишечника в настоящее время разработаны параметры, основанные на оценке содержания клеток иммунной системы в опухоли, которые позволяют, как предполагают авторы, определять стадию опухолевой болезни в дополнение к существующей общепринятой TNM классификации. Впервые такая классификация была предложена Джеромом Галоном в 2012 г. и названа iTNM (immuneTNM). Смысл предложенного параметра, называемого «Immunescore», состоит в определении показателя I (от 0 до 4) путем подсчета плотности двух популяций лимфоцитов, цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти (CD3/CD45RO, CD3/CD8 или CD8/CD45RO) в двух локализациях в опухоли – в центре и инвазивном крае. Поскольку известно, что присутствие цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-клеток памяти и клеток Th1-пути ассоциировано с увеличенной выживаемостью, показатель I, равный 4, является хорошим прогностическим признаком (Galon et al., 2014).

Группой исследователей во главе с Сабатье (Sabatier et al., 2011) изучалась экспрессия генов 28 киназ в клетках лимфоцитарного инфильтрата у больных РМЖ с помощью микрочиповой технологии. Все опухоли молочной железы были разделены на два субтипа: «высоко иммунные» и «низко иммунные». Клинико-морфологические факторы, в частности наличие и характер лимфоцитарного инфильтрата, между этими группами не отличались, однако 5-летняя выживаемость в группе высоко-иммунных опухолей составляла 91%, а низко-иммунных – 49%. Для более полного понимания различий между этими группами, помимо исследования 28 генов киназ, было проведено изучение экспрессии еще 532 генов. Было показано, что различия в этих клинико-морфологически однородных группах находятся на уровне экспрессии генов, связанных с иммунитетом. Активация кинотных генов предполагает присутствие активированного лимфоцитарного инфильтрата у «высоко иммунных» пациентов. В лимфоидных клетках стромального инфильтрата выявлялась повышенная экспрессия генов, ответственных за выживание лимфоцитов (*IL2RG*, *IL23RB* и *IL7R*), генов Th1-связанных рецепторов (*IL12RB1*, *IL15RA*, *IL18BP* и *IL21R*), генов Th1-транскрипционных факторов (*STAT1*, *STAT4* и *TBX21*), некоторых интерферон-индуцибельных молекул (*GVIN1*, *ISG20*, *GBP2*, *IRF1*, *IRF4*, *IRF7* и *IRF8*), а также с повышенным уровнем экспрессии генов цитотоксических гранул и порообразующих молекул (*VAMP1*, *GZMA*, *GZMB*, *GZMH*, *GZMK*, *GNL*, *PRF1*, *CFLAR*, *CASPI* и *CASPI0*). Кроме того, было отмечено повышение экспрессии набора генов, свойственных клеткам памяти: *IL16*, *XCL1*, *CCL5*, *CCR5*, *CXCL9*, *CXCR3*, *CCL19*, *CCR7* и *CXCR6* (хелперы и цитотоксические Т-клетки), и *CXCL13*, *CXCR5* (активированные В-клетки). Помимо этого, было обнаружено присутствие транскриптов белков, участвующих в миграции и/или активации лимфоцитов (ITGAL и ITGB2 гетеродимеры, ITGA4, ITGAX, ITGB7, SELP, SELPL и CD69) (Sabatier et al., 2011). Не трудно заметить, что все группы активированных генов имеют отношение к Th1 ответу.

Однако не всегда проявление ИВР Th2 типа обеспечивает неблагоприятный эффект. При колоректальном раке соотношение M1/M2 макрофагов не является оптимальным для прогнозирования течения опухолевого процесса. В работе Эдина с соавт. (Edin et al., 2012) показано, что инфильтрация NOS2⁺M1-макрофагами была связана с благоприятным прогнозом. Несмотря

на это, соотношение M1/M2 не являлось значимым прогностическим признаком, поскольку наличие CD163⁺M2-макрофагов также улучшало прогноз (Edin et al., 2012).

В другом исследовании было показано, что инфильтрация опухоли молочной железы CD68⁺, CD4⁺ и CD8⁺ клетками является предсказательной для общей выживаемости, и высокое отношение мРНК CD68 к CD8α в ткани опухоли коррелирует с полной морфологической регрессией у больных, прошедших курс неoadъювантной химиотерапии на ранней стадии РМЖ (DeNardo et al., 2011). При изучении карциномы молочной железы человека была обнаружена важная связь между выживаемостью и наличием в опухоли CD4⁺Tfh-клеток, которые локализуются в перитуморальных TLS. При сравнении опухолей молочной железы с обширным и небольшим лимфоцитарным перитуморальным инфильтратом, было установлено, что наличие Tfh-клеток, секретирующих хемоаттрактант для В-клеток CXCL13, коррелирует с обширной инфильтрацией и присутствием TLS. Более того, было показано, что наличие опухолевых инфильтрирующих Tfh-клеток связано с увеличением количества IFN-γ-продуцирующих Th1-клеток, CD8⁺Т-клеток и В-клеток в опухолях, а также с более благоприятным исходом болезни (Gu-Trantien, Willard-Gallo, 2013).

В противовес данным, приведенным выше, в тех работах, где авторы констатировали преобладание ИВР Th2 типа в микроокружении опухоли, было отмечено, что общая выживаемость снижалась. Так, было показано, что CD4⁺Т-клетки, изолированные из опухоли молочной железы, продуцируют высокие уровни цитокинов Th2 иммунного ответа, включая IL-4 и IL-13, которые имеют важное значение в регуляции активности TAM, и их присутствие ухудшает прогноз (Treilleux et al., 2004).

Корт и соавт. (Kohrt et al., 2005) показали, что при раке молочной железы присутствие опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов в высоком CD4⁺/CD8⁺ и Th2/Th1 отношении является плохим прогностическим показателем. Другой группой авторов было обнаружено, что повышение количества CD68 и соотношения CD68⁺ макрофагов/CD3⁺CD20⁺ лимфоцитов в инвазивном компоненте непосредственно связано с более высокой вероятностью снижения безрецидивной выживаемости при раке молочной железы (Eiró et al., 2012). Наличие в инфильтрате первичной опухоли молочной железы дендритных клеток коррелирует с неблагоприятным исхо-

дом, что предполагает их вклад в прогрессирующее РМЖ (Treilleux et al., 2004).

Таким образом, преобладание в строме клеток, соответствующих ИВР Th1 типа преимущественно связано с благоприятным прогнозом, в то время как преимущественное развитие ИВР Th2 типа скорее ассоциировано с неблагоприятным исходом.

Иммуновоспалительные реакции и опухолевая прогрессия.

Механизмами, лежащими в основе прогрессии опухоли, являются эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), инвазивный рост и формирование преметастатических ниш в местах будущих метастазов. Ниже мы подробнее остановимся на роли в этих процессах клеток воспалительного инфильтрата в опухоли.

ЭМП и роль в этом процессе разных типов иммуновоспалительных реакций. ЭМП является ключевым событием как репаративной регенерации, так и приобретения опухолевыми клетками инвазивного фенотипа (Zeisberg, Neilson, 2009). ЭМП инициируется посредством 4 основных стимулов (цитокины, ростовые факторы, гипоксия, компоненты внеклеточного матрикса) и осуществляется через 5 сигнальных путей (TGF- β , Wnt- β -catenin, BMP, Notch, Hedgehog) (Gonzalez, Medici, 2014).

Клетки, вовлеченные в регуляцию ЭМП, как правило, составляют описанный выше Th2 тип ИВР в опухоли – это Th2-лимфоциты, M2-макрофаги и фибробласты. О возможности развития ЭМП в условиях реализации ИВР Th2 типа говорит тот факт, что ключевой молекулой эпителиально-мезенхимального перехода является TGF- β (цитокин Th2 типа иммунного ответа). Кроме того, известно, что IL-4 и IL-17A (ключевые цитокины Th2 и Th17 типа иммунного ответа, соответственно) в синергизме с TGF- β 1 способны усиливать эпителиально-мезенхимальный переход (Ji et al., 2013).

Относительно роли IL-22 в развитии ЭМП показано, что в бронхиальном эпителии больных астмой сам по себе цитокин не оказывал влияния на экспрессию эпителиальных или мезенхимальных генов. Однако IL-22 вместе с TGF- β 1 способствует экспрессии транскрипционных факторов ЭМП (Snail и Zeb) и более выраженному изменению экспрессии кадгерина (Johnson et al., 2013).

ЭМП может быть ассоциирован с активацией IL-8/IL-8R оси. Примечательно, что IL-8 секретируется опухолевыми клетками в состоянии

ЭМП. При этом IL-8 способствует ЭМП в прилежащих опухолевых клетках (Fernando et al., 2011). Поскольку IL-8 индуцируется в клетках, подвергшихся TGF- β -индуцированному ЭМП (Bates et al., 2004), по-видимому, синтез IL-8 вторичен по отношению к ЭМП.

В клеточной линии рака молочной железы MCF-7 обнаружена эктопическая экспрессия IL-6. Это сопровождается уменьшением экспрессии E-кадгерина и индукцией экспрессии виментина, N-кадгерина, Snail и Twist. На основании этого делается вывод, что IL-6 способен индуцировать ЭМП (Sullivan et al., 2009).

Известно, что опухоль-ассоциированные фибробласты (CAF, cancer-associated fibroblasts) секретируют ростовые факторы: FGF (фактор роста фибробластов, fibroblast growth factor), HGF (фактор роста гепатоцитов, hepatocyte growth factor), и TGF суперсемейства, которые играют важную роль в ЭМП (Thiery, 2002). Секреция металлопротеиназ опухоль-ассоциированными фибробластами также способствует ЭМП. ЭМП лежит в основе мезенхимального типа инвазии клеток карцином. Было показано, что опухоль-ассоциированные фибробласты могут способствовать инвазии опухоли, индуцируя ЭМП (Bhowmick et al., 2004; Mueller, Fusenig, 2004; Kalluri, Zeisberg, 2006).

Показано, что M2-макрофаги через TLR4/IL-10 сигнальный путь способствуют развитию ЭМП в клетках рака поджелудочной железы. Совместное культивирование клеточной линии рака поджелудочной железы и M2-макрофагов приводит к появлению фибробластоподобной морфологии у опухолевых клеток, а также повышению экспрессии как мРНК, так и белков-маркеров мезенхимности – виментина и Snail (Liu et al., 2013). ЭМП развивается скорее локально, в инвазивном фронте опухоли, чем в клетках внутри многоклеточных структур (Brabletz et al., 2005; Spaderna et al., 2006; De Weyer et al., 2008b). Классическими индукторами ЭМП и последующей инвазии мезенхимального типа являются цитокины 2-го типа воспаления. Однако «неспецифические» провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α), источниками которых могут быть макрофаги любого типа, также способны участвовать в ЭМП (рис. 2). Участие «неспецифических» провоспалительных цитокинов в ЭМП может быть совместным с противовоспалительными цитокинами. Так, IL-6 усиливает ЭМП, индуцированный TGF- β в опухолевых клетках (Shintani et al., 2016).

Таким образом, развитие эпителиально-мезенхимального перехода связано преимущественно

с Th2 типом иммуновоспалительной реакции, хотя и провоспалительные цитокины могут вызывать подобное состояние клетки. Остается открытым вопрос, являются ли варианты ЭМП, инициированные разными триггерами, тождественными друг другу, прежде всего по глубине, обратимости этого состояния и приобретению клетками подвижности.

Инвазивный рост и иммуновоспалительные реакции. В основе инвазивного роста, как сейчас полагают, лежат две модели клеточной миграции, посредством которых опухолевые клетки распространяются в окружающие ткани, — коллективная (групповая) и индивидуальная миграция. Коллективная инвазия осуществляется посредством мезенхимального (фибробластоподобного) механизма, инвазия отдельными клетками (индивидуальная миграция) — как мезенхимальным (фибробластоподобным), так и амeboидным (Friedl, Alexander, 2011; Крахмаль и др., 2015).

Каким же образом тип иммуновоспалительной реакции в строме опухоли может влиять на инвазивные свойства опухолевых клеток? Сведения, накопленные к настоящему моменту, говорят о том, что ИВР Th2 типа микроокружения коррелирует как с коллективной, так и индивидуальной инвазией. В частности, это показано в отношении ростового фактора TGF- β , который может способствовать коллективной клеточной миграции при раке молочной железы (Matise et al., 2012). Благодаря протеолитическим ферментам, фибробласты, одни из видов клеток, формирующих в опухоли инфильтрат ИВР Th2 типа, модифицируют внеклеточный матрикс, создавая «дорожку», по которой комплексы клеток карциномы осуществляют «коллективную» инвазию (Gaggioli et al., 2007).

В связи с тем, что злокачественные клетки, использующие мезенхимальный вариант движения, теряют эпителиальную полярность и морфологически принимают вытянутую, веретеновидную форму, напоминая, по внешнему строению фибробласты, этот тип инвазии также называют «фибробластоподобным» (Zijl, van, et al., 2011). Такая трансформация злокачественно измененной эпителиальной клетки является проявлением «эпителиально-мезенхимального перехода». Об участии клеток воспалительного инфильтрата в ЭМП говорилось выше (рис. 2).

Известно, что некоторые клетки микроокружения способствуют возникновению у опухолевых клеток инвазивных свойств (Elinav et al., 2013). Например, у пациентов с метастазами наблюдается большее количество инфильтрирующих CD4/

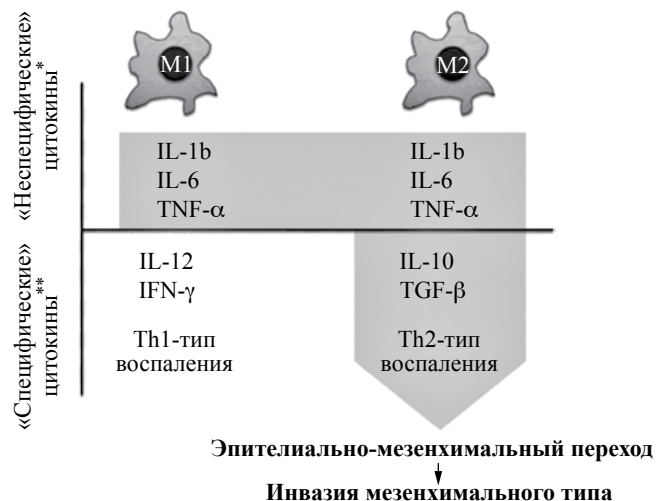


Рис. 2. Участие макрофагов в эпителиально-мезенхимальном переходе и инвазивном росте.

* «Неспецифические» цитокины — цитокины, продуцируемые как M1, так и M2 макрофагами,
** «Специфические» цитокины — цитокины, секретируемые или M1, или M2 макрофагами.

CD25⁺ и CD4/CCR4 клеток (Cózar et al., 2005). В дополнение известно, что миофибробласты — активированные фибробласты, в отличие от фибробластов, — способны стимулировать инвазию клеток рака толстого кишечника человека в 24–48 часовом эксперименте с коллагеном типа I или матригелем в качестве субстратов. Миофибробласты стимулируют не только инвазию опухолевых клеток, но и гематогенное и лимфогенное метастазирование (De Wever et al., 2008a). Роль воспалительного микроокружения в индукции амeboидного варианта индивидуального типа инвазии плохо изучена.

Таким образом, любые факторы, вызывающие ЭМП (см. выше) способны инициировать мезенхимальный тип инвазивного роста, как коллективного, так и индивидуального. Скорее это связано с ИВР Th2 типа.

Роль варианта иммуновоспалительной реакции в строме опухоли в инициации синтеза хемоаттрактантов и формировании опухолевых и метастатических ниш. На сегодняшний день для изучения механизмов метастазирования наиболее продуктивна теория «семян и почвы», впервые предложенная Педжетом (Paget, 1989). Опухолевые клетки, способные секретировать провоспалительные хемокины и/или отвечать на них, обладают большим метастатическим потенциалом (Rollins, 2006).

Концепция метастазирования, предложенная Д. Лайденом (2005), заключается в том, что возникновению метастазов предшествует формирование так называемых премеастанатических ниш – оптимального клеточного и молекулярного микроокружения («почвы») вдали от очага первичной опухоли (Kaplan et al., 2005). Это происходит благодаря синтезу опухолью ряда хемоаттрактантов (LOX, MIP2, VEGFA, TGF- β , TNF- α).

В самой первичной опухоли также происходит формирование ниши, называемой опухолевой. По аналогии с нишей премеастанатической, опухолевая ниша обеспечивает оптимальные условия для роста трансформированных клеток. Ключевым процессом образования опухолевой и премеастанатической ниши является рекрутирование из костного мозга клеток-предшественников и создание в опухоли оптимальных условий для их дифференцировки и пролиферации (Barcellos-Hoff et al., 2013). Согласно концепции Д. Лайдена, формирование опухолевой ниши происходит синхронно с ростом первичной опухоли. Опухолевые клетки и опухоль-ассоциированные фибробласты выделяют хемокины, такие как TGF- β , IL-6 и CXCL12, которые обеспечивают формирование ниши. Например, клетки гепатоцеллюлярной карциномы и звездчатые клетки секретируют факторы, которые приводят к миграции мезенхимных стволовых клеток костномозгового происхождения в опухолевое микроокружение *in vitro* и *in vivo* (Garcia et al., 2011).

Высказано предположение, что формирование премеастанатической ниши может быть обусловлено очагом хронического воспаления – прениши, не имеющей клинических проявлений. Воспаление создает условия для рекрутирования из крови и лимфы костномозговых клеток-предшественников основных клеток, формирующих премеастанатические ниши (Перельмутер, Манских, 2012).

Возникает вопрос, может ли тип иммунновоспалительной реакции в строме влиять на способность опухоли обуславливать развитие метастатического фенотипа (способствовать образованию «семян» и формированию премеастанатических ниш – «почвы»)?

Иммунновоспалительные реакции сопряжены с формированием премеастанатической ниши, по-видимому, посредством инициации синтеза провоспалительных цитокинов, селективных и хемокинов (Keibel et al., 2009). Благоприятным для формирования метастазов является Th2 тип микроокружения. Причина этого заложена в клеточном составе, формирующем

окружение, и его свойствах усиливать эпителиально-мезенхимальный переход. Было показано, что CD4⁺Th2-клетки индуцируют прогрессию и метастазирование рака молочной железы путем стимулирования продукции проангиогенных и премеастанатических факторов опухоли-ассоциированными макрофагами (TAM, tumor-associated macrophage) (DeNardo et al., 2009). Было показано, что численность M2-макрофагов и высокое соотношение M2/M1 предсказывают развитие в печени метастазов колоректального рака (Cui et al., 2013).

Таким образом, ИВР Th2 типа в опухоли должна способствовать синтезу набора хемоаттрактантов, которые могут создать в опухоли необходимое микроокружение и формировать премеастанатические ниши.

Иммунновоспалительные реакции в строме и эффекты химиотерапии.

Выраженность и тип иммунновоспалительной реакции играют важную роль в терапии опухоли. Имеется связь между степенью лимфоидной инфильтрации опухоли и эффектами химиотерапии. Наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) связано с хорошим эффектом от лечения антрациклинами при HER2⁺типе рака молочной железы (PMЖ) (West et al. 2011). В другом исследовании показано, что присутствие CD8⁺T-клеток связано с хорошим эффектом эпирубина независимо от гистологической формы PMЖ. Предполагают, что гибель опухолевых клеток имеет иммуногенную природу (Mattarollo et al., 2011).

Показана роль STAT1 (молекулы IFN сигнализации) при лечении доксорубицином и лапатинибом HER2/Neu-положительной карциномы молочной железы (Hannesdóttir et al., 2013). Двойной ErbB2/HER2/Neu и ErbB1/EGFR ингибитор – лапатиниб оказывает влияние на иммунологическую реактивность. Хотя CD8⁺T-клетки частично участвуют в этом явлении, доксорубицин и лапатиниб также увеличивают миелоидный инфильтрат (опухоль-ассоциированные макрофаги и моноциты) в опухолях (Laoui et al., 2013). Ханнесдóттир и соавт. (Hannesdóttir et al., 2013) установлено, что при терапии паклитакселем в опухоли могут появляться лимфоциты. Кроме того, той же группой авторов было показано, что после лечения PMЖ лапатинибом и доксорубицином происходит *de novo* инфильтрация IFN- γ -продуцирующими CD4⁺ и CD8⁺T-клетками. Уэст и соавт. (West et al., 2011) продемонстрировали, что наличие опухоль-инфильтрирующих лейкоцитов, экспрессирующих цитотоксические маркеры,

напрямую связано с благоприятным исходом после терапии препаратами антрациклинового ряда у больных ER-негативным раком молочной железы.

Эффект неоадьювантной химиотерапии карбоплатином с добавлением антрациклинов и таксанов был более выраженным у пациентов с так называемым РМЖ с лимфоцитарным преобладанием с уровнем TILs $\geq 60\%$ (lymphocyte predominant breast cancer (LPBC)). Это проявилось значительным уровнем pCR (complete pathological response – полный ответ) при тройном негативном и HER2 позитивном РМЖ (Denkert et al., 2015). При HER2 позитивном раке с высоким TILs прогноз при неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) лапатинибом и трастузумабом благоприятен независимо от достижения pCR (Salgado et al., 2015a).

Показано, что инфильтрация опухоли T-bet⁺Th1-лимфоцитами, возникающая после неоадьювантной терапии трастузумабом-таксаном, может являться независимым прогностическим фактором улучшения исхода при HER2-положительном раке молочной железы (Ladoire et al., 2011a). Высокое отношение FoxP3⁺/CD8⁺Т-клеток, инфильтрирующих опухоль, является независимым фактором плохого ответа на химиотерапию препаратами на основе платины. Так, наблюдения (Liu et al., 2012) позволяют предположить, что наличие CD8⁺ и FoxP3⁺Treg-клеток, инфильтрирующих околоопухолевое пространство, является прогностическим для ответа на неоадьювантную химиотерапию препаратами на основе платины у пациентов мелкоочаговым раком легких. Руффелл и соавт. (Ruffell et al., 2012) показали, что в опухолях молочной железы больных, получавших неоадьювантную химиотерапию (НАХТ), соотношение CD8/CD4 Т-лимфоцитов выше по сравнению с опухолями, удаленными у пациентов без НАХТ. Ладор и соавт. (Ladoire et al., 2011b) установили, что соотношение CD8/FoxP3 является независимым прогностическим фактором лучшей выживаемости у больных раком молочной железы после НАХТ.

Таким образом, при анализе литературы становится ясным, что при неоадьювантной химиотерапии наличие в микроокружении клеток ИВР Th1 фенотипа связано с благоприятным исходом.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что парадигма Th1 и Th2 вариантов иммунного ответа и базирующихся на их основе иммуновоспалительных реакций не исчерпывает всего многообразия клеточных и молекулярных событий, развертывающихся

в микроокружении опухоли, она все еще остается, на наш взгляд, наиболее продуктивной.

Функциональный антагонизм эффектов цитокинов Th1 и Th2 спектров предполагает, что в каждый момент времени в определенном локусе опухоли может иметь место один из этих вариантов иммуновоспалительных реакций. Цитокины воздействуют на клетки-мишени при двух условиях: при наличии на последних рецепторов и близости расположения клеток-источников цитокинов и клеток-мишеней. Последнее важно, поскольку «пробег» цитокинов в межклеточном матриксе ограничен. Важное значение в определении характера воспалительного микроокружения имеет пластичность Т-лимфоцитов и макрофагов, которая способствует развитию различных вариантов стромальных иммуновоспалительных реакций промежуточных вариантов.

Таким образом, теоретическими предпосылками гетерогенности иммуновоспалительных реакций являются: 1. Наличие в опухоли условий для инициации дифференцировки разных форм Т-клеток хелперов. 2. Антагонизм эффектов цитокинов Th1 и Th2 спектров. 3. Фенотипическая пластичность лимфоцитов и макрофагов. 4. Способность цитокинов вызывать эффекты только при наличии рецепторов на клетках-мишенях. 5. Ограничение паракринного действия цитокинов на клетки-мишени расстоянием их «пробега» в межклеточном матриксе. К настоящему времени есть и немногочисленные фактические данные в пользу гетерогенности иммуновоспалительных реакций в опухоли.

Поскольку основные типы иммуновоспалительных реакций находятся в антагонистических отношениях, можно ожидать, что если в определенном локусе опухоли клеточные и молекулярные события проявляются иммуновоспалительной реакцией Th1 типа, то в прилежащих участках опухоли на расстоянии действия цитокинов Th1-спектра в данный момент окажется невозможным развитие иммуновоспалительной реакции Th2 типа. Если же в отдалении от этого локуса в силу особенностей воздействующих антигенов, соответствующей поляризации дендритных клеток, наличия условий для поляризации Th0 в Th2, изначально развивается иммуно-воспалительная реакция Th2 типа, то в пределах действия цитокинов Th2 спектра будет невозможной иммуно-воспалительная реакция Th1 типа. Из этого следует, что опухолевые структуры, находящиеся в первом локусе, испытывают на себе эффекты реакции Th1 типа, а во втором – Th2 типа. Следовательно, в пределах каждой опухоли можно ожидать Nx число локусов с разным

типом и разной выраженностью иммунореспонсивных реакций и, как результат, их различное влияние на опухолевую прогрессию. Оценка эффектов реакций Th1 и Th2 подобных типов показывает, что первые лежат в основе первой «воспалительной» фазы репаративной регенерации, скорее препятствуют развитию фиброза и ЭМП, ингибируют прогрессию опухоли, включая появление инвазивных свойств и метастазирование (табл. 1). Реакции Th2 подобного типа лежат в основе второй фазы репаративной регенерации, которая характеризуется образованием грануляционной ткани,

зрелой соединительной ткани, возможностью развития ЭМП, стимуляцией инвазивных и метастатических свойств опухолевых элементов (табл. 2).

Подобно тому, как морфологическое строение любого лимфатического узла в определенный момент времени является интегральным отражением множества синхронных иммунных ответов на разные антигены с реализацией разнообразных механизмов иммуногенеза, воспалительная инфильтрация в опухоли является суммарным проявлением множества сценариев иммунореспонсивных реакций с разными механизмами инициации. Вклад

Таблица 1. Эффекты Th1 подобного типа иммунореспонсивных реакций

Клетки	Молекулы эффекторы	Ожидаемые эффекты		
		воспаление	заживление раны	прогрессия опухоли
ILC1	IFN- γ , TNF- β (Bernink et al., 2013)	Стимуляция (Bernink et al., 2013)	Стимуляция 1-й фазы	Ингибирование
Th1	IFN- γ , IL-2 и TNF- β (Zhu, Paul, 2010)	Стимуляция (Zhang et al., 2014)	Стимуляция 1-й фазы	Ингибирование (Wieder et al., 2008)
CD8	Перфорины и гранзимы (Zhu, Paul, 2010)	Стимуляция	Стимуляция 1-й фазы	Ингибирование (Fridman et al., 2012)
M1-макрофаги	IL-6, IL-12, IL-23, TNF- α , iNOS и ROS, (Sica, Mantovani, 2012)	Фагоцитоз, аттракция CD8 и Th1, активация NK и Th1 (Sica, Mantovani, 2012)	Стимуляция и удлинение 1-й фазы (Barrientos et al., 2008; Sindrilaru et al., 2011)	Ингибирование
N1-нейтрофилы	TNF- α , IL-12, ICAM-1, FAS, CCL3, CXCL9 и CXCL10 (Fridlender et al., 2009)	Стимуляция (Scapini et al., 2000; Fridlender et al., 2009)	Стимуляция и удлинение 1-й фазы, препятствуют развитию фиброза (Barrientos et al., 2008; Crome et al., 2010; Sindrilaru et al., 2011)	Ингибирование (Scapini et al., 2000) Способствуют противоопухолевой активности CD8 ⁺ (Shen et al., 2014)
Th17	IL-22, IL-17A, IL-17F (Paris et al., 2012)	Стимуляция (Paris et al., 2012)	Стимуляция и удлинение 1-й фазы, препятствуют развитию фиброза (Crome et al., 2010; Paris et al., 2012)	Связаны с благоприятным прогнозом (Lu et al., 2011)
Tfh	Способны продуцировать цитокины Th1-, Th2- и Th17, такие как IFN- γ и IL-21 (Gu-Trantien, Willard-Gallo, 2013)	Увеличивает количество IFN- γ -продуцирующих Th1-клеток, CD8 ⁺ Т-клеток (Gu-Trantien, Willard-Gallo, 2013)	Нет данных	Связаны с благоприятным прогнозом
CD27 ⁺ В-лимфоциты				Вместе с CD8 ⁺ Т клетками являются благоприятным прогностическим признаком (Nielsen et al., 2012)

Таблица 2. Эффекты Th2 подобного типа иммуновоспалительных реакций

Клетки	Молекулы-эффекторы	Ожидаемые эффекты		
		воспаление	заживление раны	прогрессия опухоли
ILC2	IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13 (Neill et al., 2010)	Продукция противовоспалительных цитокинов (Neill et al., 2010)	Стимуляция 2-й фазы (Rak et al., 2016)	Ассоциированы с прогрессией опухоли
Th2	IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 и IL-13 (Shen et al., 2014)	Подавление Th1 воспаления, продукция противовоспалительных цитокинов (Shen et al., 2014)	Поддержание 2-й фазы (Wynn, 2008)	Стимуляция (Fridman et al., 2012)
M2	IL-10, IL-4 и IL-13, TGF β , PGE2, EGF, IL-6, CXCL8, VEGF, TGF α и ММП (Sica, Mantovani, 2012)	Продукция противовоспалительных цитокинов (Sica, Mantovani, 2012)	Стимуляция 2-й фазы (Ferrante, Leibovich, 2012)	Стимуляция опухолевого роста, (Allavena et al., 2008)
N2	CXCR4, VEGF, gelatinase, IL-8 и MMP9 (Fridlender et al., 2009)	Ингибирование CD8 ⁺	Стимуляция 2-й фазы (Gregory, Houghton, 2011)	Стимуляция опухолевого роста (Gregory, Houghton, 2011)
Миофибробласты	FGFs, HGF, TGF- β и SDF-1 (Hinz, 2016)	Продукция противовоспалительных цитокинов (Hinz, 2016)	Стимуляция 2-й фазы (Hinz, 2016)	Промотируют опухолевый рост путем стимуляции Th2 иммуногенеза (Erez et al., 2010)
Treg	IL-10 и TGF- β 1 (Bilate, Lafaille, 2012)	Супрессия активности CD4, CD8, NK, NKT, DC, макрофагов и В клеток (Bilate, Lafaille, 2012)	Стимуляция 2-й фазы (Murphy et al., 2005)	Стимуляция опухолевого роста. Ингибирование CD8 (Huang et al., 2012)
MDSCs	IL-10, IL-6 и TGF- β (Shipp et al., 2016)	Супрессия активности NK и индукция Treg (Shipp et al., 2016)	Стимуляция 2-й фазы (Motz, Coukos, 2011)	Стимуляция опухолевого роста. Ингибирование CD8 (Bronte et al., 2003)
Th22	IL-17A, IL-17F, IL-22, FGF1, FGF5, CCL7, CCL15 и CCL23 (Akdis et al., 2012)	Продукция противовоспалительных цитокинов (Akdis et al., 2012)	Стимуляция 2-й фазы (McGee et al., 2013)	Стимуляция опухолевого роста (Numasaki et al., 2003)
Th17	IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, bFGF, HGF и VEGF (Akdis et al., 2012)	Продукция противовоспалительных цитокинов (Akdis et al., 2012)	Стимуляция 2-й фазы (Numasaki et al., 2003)	Стимуляция опухолевого роста (Numasaki et al., 2003)
В-лимфоциты	TGF- β и IL-10 (Gorosito Serrán et al., 2015)	Продукция противовоспалительных цитокинов (Gorosito Serrán et al., 2015)	Поддержание 2-й фазы	Стимуляция опухолевого роста (Gorosito Serrán et al., 2015)

каждого из возможных сценариев может быть неодинаков, при этом доминирование одного из них может создавать иллюзию однородности воспаления в опухоли.

Сопоставление известных на сегодняшний день проявлений иммуновоспалительных реакций

Th1- и Th2- подобного типов в строме злокачественных эпителиальных опухолей позволяет считать, что именно Th2 подобный тип воспаления, лежащий в основе второй фазы репаративной регенерации, характеризующейся развитием соединительной ткани и эпителизацией при повреждении кожи

или слизистых (Eming et al., 2007; Arnold et al., 2015), связан с основными проявлениями агрессивных свойств опухолевых клеток. Клеточные и молекулярные события Th2 подобного типа воспаления, свойственные этой фазе репарации, благоприятствуют развитию эпителиально-мезенхимального перехода, мезенхимальному варианту коллективной и индивидуальной инвазии. Есть все основания ожидать, что ИВР Th2 типа в микроокружении опухоли способствует синтезу хемокинов, которые необходимы для формирования премеастиатических ниш в местах развития гематогенных метастазов.

При анализе литературы становится ясным, что при НАХТ наличие в микроокружении клеток провоспалительного фенотипа (Th1, M1) связано с благоприятным исходом и меньшей частотой метастазирования. Это еще раз может свидетельствовать в пользу того, что подавление Th2 фенотипа микроокружения (антагонистическое действие преобладающего Th1-ответа) лишает клетки опухоли необходимой стромальной поддержки для возникновения в них локомоторных/метастатических свойств, и тем самым снижает их способность формировать метастазы после НАХТ.

Для управления стромальными иммунорегуляторными реакциями следует учитывать важнейшие закономерности их развития и значение в прогрессии опухоли:

Повреждение опухолевых клеток любой природы – причина разворачивания в опухоли изменений, характерных для продуктивного воспаления, лежащего в основе «заживления раны».

Персистенция первой «воспалительной» фазы «заживления раны», характеризуемой реакцией Th1 подобного типа, делает невозможным развитие второй фазы регенерации и связанную преимущественно с нею стимуляцию прогрессии опухоли.

Прогрессии опухоли в наибольшей степени способствуют процессы, характерные для второй фазы «заживления раны», в основе которой лежит иммуно-воспалительная реакция Th2 типа.

Специфические иммунные реакции на антигены опухоли, стимулы для развития воспаления врожденного типа, как и активация iLT, Th22, Th17 и Tfh лимфоцитов, В-лимфоцитов, макрофагов и фибробластов имеют значение как факторы, влияющие на прогрессию опухоли постольку, поскольку могут способствовать или препятствовать развитию иммунорегуляторной реакции противовоспалительного Th2 типа.

Иммунорегуляторные реакции в опухоли гетерогенны. Это обусловлено вероятностью

дифференцировки и активации в опухоли разных субпопуляций Т-лимфоцитов-хелперов и макрофагов, фенотипической пластичностью макрофагов и Т-лимфоцитов, антагонизмом реакций Th1 и Th2 типов.

В связи с гетерогенностью иммунорегуляторных реакций в строме опухоли и гетерогенностью самих опухолевых клеток в разных участках опухоли разворачиваются различные варианты стромально-паренхиматозных отношений с разной вероятностью стимуляции или ингибирования инвазивных и метастатических свойств опухоли.

В связи с изложенным представляется, что результат воздействия иммунорегуляторных реакций в строме на опухолевые элементы зависит не столько от эффективности специфических иммунных реакций на опухолевые антигены, сколько от типа развивающейся ИВР, определяющего клеточный и цитокиновый спектр микроокружения опухоли.

Перспективы противоопухолевой терапии путем воздействия на иммунную систему и воспалительные реакции в опухоли:

1. *Индукция специфических иммунных реакций Th1 типа и предотвращения развития реакции Th2 типа.* Ограничения метода связаны с возможностью применения только при наличии в опухолях соответствующих антигенов; с низкой иммуногенностью опухолевых антигенов; сложностью (или невозможностью) длительного поддержания иммунорегуляторной реакции Th1 типа без ее трансформации. Кроме этого способность опухолевых клеток влиять на микроокружение приводит к тому, что привлеченные в ткань Т-лимфоциты и макрофаги подвергаются воздействию различных факторов опухоли, изменяющих их потенциально ингибирующий фенотип.

2. *Разработка схем противовоспалительной терапии с целью подавления любой воспалительной реакции в строме опухоли.* Перспективы использования эффективной противовоспалительной терапии в комбинации с оперативным удалением опухоли, противоопухолевой химио- и лучевой терапией представляются особенно привлекательными. Такой подход, в случае разработки эффективных схем воздействия на ключевые звенья воспалительных реакций, позволит нарушить условия возникновения инвазивных и метастатических свойств опухолевых клеток, а также предотвратить формирование опухолевых и премеастиатических ниш.

Работа поддержана Российским научным фондом (№ 16–15–10221).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Геращенко Т. С., Денисов Е. В., Литвяков Н. В., Завьялова М. В., Вторушин С. В., Цыганов М. М., Перельмутер В. М., Чердынцева Н. В.*, 2013. Внутриопухольная гетерогенность: природа и биологическое значение (обзор) // Биохимия. Т. 78. № 11. С. 1531–1549.
- Завьялова М. В., Перельмутер В. М., Слонимская Е. М., Вторушин С. В., Гарбуков Е. Ю., Глущенко С. А.*, 2006. Сопряженность лимфогенного метастазирования и гистологического строения инфильтративного компонента протокового рака молочной железы // Сиб. онкол. журн. № 1. С. 32–35.
- Крахмаль Н. В., Завьялова М. В., Денисов Е. В., Вторушин С. В., Перельмутер В. М.*, 2015. Инвазия опухолевых эпителиальных клеток: механизмы и проявления // Acta Naturae (русскаяязычная версия). Т. 7. № 2 (25). С. 18–31.
- Перельмутер В. М., Манских В. Н.*, 2012. Прениша как отсутствующее звено концепции метастатических ниш, объясняющее избирательное метастазирование злокачественных опухолей и форму метастатической болезни // Биохимия. Т. 77. № 1. С. 130–139.
- Перельмутер В. М., Слонимская Е. М., Чердынцева Н. В., Афримзон Е. А.*, 1997. Прогностическая значимость инфильтрации иммунокомпетентными клетками ткани рака молочной железы // Вопросы онкологии. Т. 43. № 6. С. 596–598.
- Перельмутер В. М., Вторушин С. В., Одинцов Ю. Н., Завьялова М. В., Слонимская Е. М., Савенкова О. В.*, 2010. Особенности воспалительной инфильтрации в строме инвазивного протокового рака молочной железы при развитии рецидивов // Сиб. онкол. журн. № 5. С. 11–16.
- Таширева Л. А., Завьялова М. В., Савельева О. Е., Вторушин С. В., Кайгородов Е. В., Денисов Б. В., Слонимская Е. М., Перельмутер В. М.*, 2015. Гетерогенность распределения цитотоксических Т-лимфоцитов в строме инвазивной карциномы молочной железы: прогностическое значение // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исслед. (Пенза) № 7–1. С. 73–75.
- Таширева Л. А., Перельмутер В. М., Манских В. Н., Денисов Е. В., Савельева О. Е., Кайгородова Е. В., Завьялова М. В.*, 2017. Типы иммунновоспалительных реакций как алгоритмы взаимодействия клеток в условиях репаративной регенерации и опухолевого роста // Биохимия. Т. 82. Вып. 5. С. 732–748.
- Addeo R.*, 2017. A new frontier for targeted therapy in NSCLC: clinical efficacy of pembrolizumab in the inhibition of programmed cell death 1 (PD-1) // Expert Rev. Anticancer Ther. V. 17. № 3. P. 199–201.
- Akdis M., Palomares O., Veen W., van de Splunter M., van Akdis C. A.*, 2012. TH17 and TH22 cells: a confusion of antimicrobial response with tissue inflammation versus protection // Allergy Clin. Immunol. V. 129. № 6. P. 1438–1449.
- Allavena P., Sica A., Garlanda C., Mantovani A.*, 2008. The Yin-Yang of tumor-associated macrophages in neoplastic progression and immune surveillance // Immunol. Rev. V. 222. P. 155–161.
- Arnold K. M., Opdenaker L. M., Flynn D., Sims-Mourtada J.*, 2015. Wound healing and cancer stem cells: inflammation as a driver of treatment resistance in breast cancer // Cancer Growth Metastasis. V. 8. P. 1–13.
- Barcellos-Hoff M. H., Lyden D., Wang T. C.*, 2013. The evolution of the cancer niche during multistage carcinogenesis // Nat. Rev. Cancer. V. 13. № 7. P. 511–518.
- Barrientos S., Stojadinovic O., Golinko M. S., Brem H., Tomic-Canic M.*, 2008. Growth factors and cytokines in wound healing // Wound Repair Regen. V. 16. № 5. P. 585–601.
- Bates R. C., DeLeo M. J., Mercurio A. M.*, 2004. The epithelial-mesenchymal transition of colon carcinoma involves expression of IL-8 and CXCR-1-mediated chemotaxis // Exp. Cell. Res. V. 299. № 2. P. 315–324.
- Ben-Sasson S. Z., Hu-Li J., Quiel J., Cauchetaux S., Ratner M., Shapira I., Dinarello C. A., Paul W. E.*, 2009. IL-1 acts directly on CD4 T cells to enhance their antigen-driven expansion and differentiation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. V. 106. № 17. P. 7119–7124.
- Bernink J. H., Peters C. P., Munneke M., Velde A. A., te Meijer S. L., Weijer K., Hreggvidsdottir H. S., Heinsbroek S. E., Legrand N., Buskens C. J., Bemelman W. A., Mjösberg J. M., Spits H.*, 2013. Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed mucosal tissues // Nat. Immunol. V. 14. № 3. P. 221–229.
- Bettelli E., Carrier Y., Gao W., Korn T., Strom T. B., Oukka M., Weiner H. L., Kuchroo V. K.*, 2006. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells // Nature. V. 441. № 7090. P. 235–238.
- Bhowmick N. A., Neilson E. G., Moses H. L.*, 2004. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression // Nature. V. 432. № 7015. P. 332–337.
- Bilate A. M., Lafaille J. J.*, 2012. Induced CD4+Foxp3+ regulatory T cells in immune tolerance // Annu. Rev. Immunol. V. 30. P. 733–758.
- Bluestone J. A., Mackay C. R., O’Shea J. J., Stockinger B.*, 2009. The functional plasticity of T cell subsets // Nat. Rev. Immunol. V. 9. № 11. P. 811–816.
- Brabletz T., Hlubek F., Spaderna S., Schmalhofer O., Hiendlmeyer E., Jung A., Kirchner T.*, 2005. Invasion and metastasis in colorectal cancer: epithelial-mesenchymal transition, mesenchymal-epithelial transition, stem cells and beta-catenin // Cells Tissues Organs. V. 179. № 1–2. P. 56–65.
- Bricard G., Cesson V., Devedre E., Bouzourene H., Barbey C., Rufer N., Im J. S., Alves P. M., Martinet O., Halkic N., Cerottini J. C., Romero P., Porcelli S. A., MacDonald H. R., Speiser D. E.*, 2009. Enrichment of human CD4+ V(alpha)24/Vbeta11 invariant NKT cells

- in-intrahepatic malignant tumors // *J. Immunol.* V. 182. № 8. P. 5140–5151.
- Bronte V., Serafini P., Mazzone A., Segal D. M., Zanovello P.*, 2003. L-arginine metabolism in myeloid cells controls T-lymphocyte functions // *Trends Immunol.* V. 24. № 6. P. 302–306.
- Bruchard M., Rebe C., Derangere V., Togbe D., Ryffel B., Boidot R., Humblin E., Hamman A., Chalmin F., Berger H., Chevriaux A., Limagne E., Apetoh L., Vegran F., Ghiringhelli F.*, 2015. The receptor NLRP3 is a transcriptional regulator of TH2 differentiation // *Nat. Immunol.* V. 16. № 8. P. 859–870.
- Caramalho I., Lopes-Carvalho T., Ostler D., Zelenay S., Haury M., Demengeot J.*, 2003. Regulatory T cells selectively express toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide // *J. Exp. Med.* V. 197. № 4. P. 403–411.
- Chaux P., Moutet M., Faivre J., Martin F., Martin M.*, 1996. Inflammatory cells infiltrating human colorectal carcinomas express HLA class II but not B7–1 and B7–2 costimulatory molecules of the T-cell activation // *Lab. Invest.* V. 74. № 5. P. 975–983.
- Chen X., Oppenheim J. J., Winkler-Pickett R. T., Ortaldo J. R., Howard O. M.*, 2006. Glucocorticoid amplifies IL-2-dependent expansion of functional FoxP3(+) CD4(+)CD25(+) T regulatory cells in vivo and enhances their capacity to suppress EAE // *Eur. J. Immunol.* V. 36. № 8. P. 2139–2149.
- Chen X., Bäümel M., Männel D. N., Howard O. M., Oppenheim J. J.*, 2007. Interaction of TNF with TNF receptor type 2 promotes expansion and function of mouse CD4+CD25+ T regulatory cells // *J. Immunol.* V. 179. № 1. P. 154–161.
- Cózar J. M., Canton J., Tallada M., Concha A., Cabrera T., Garrido F., Ruiz-Cabello Osuna F.*, 2005. Analysis of NK cells and chemokine receptors in tumor infiltrating CD4 T lymphocytes in human renal carcinomas // *Cancer Immunol. Immunother.* V. 54. № 9. P. 858–866.
- Crellin N. K., Garcia R. V., Hadisfar O., Allan S. E., Steiner T. S., Levings M. K.*, 2005. Human CD4+ T cells express TLR5 and its ligand flagellin enhances the suppressive capacity and expression of FOXP3 in CD4+CD25+ T regulatory cells // *J. Immunol.* V. 175. № 12. P. 8051–8059.
- Crome S. Q., Clive B., Wang A. Y., Kang C. Y., Chow V., Yu J., Lai A., Ghahary A., Broady R., Levings M. K.*, 2010. Inflammatory effects of ex vivo human Th17 cells are suppressed by regulatory T cells // *J. Immunol.* V. 185. № 6. P. 3199–3208.
- Cui Y. L., Li H. K., Zhou H. Y., Zhang T., Li Q.*, 2013. Correlations of tumor-associated macrophage subtypes with liver metastases of colorectal cancer // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* V. 14. № 2. P. 1003–1007.
- Das A., Sinha M., Datta S., Abas M., Chaffee S., Sen C. K., Roy S.*, 2015. Monocyte and macrophage plasticity in tissue repair and regeneration // *Am. J. Pathol.* V. 185. № 10. P. 2596–2606.
- De Wever O., Demetter P., Mareel M., Bracke M.*, 2008a. Stromal myofibroblasts are drivers of invasive cancer growth // *Int. J. Cancer.* V. 123. № 10. P. 2229–2238.
- De Wever O., Pauwels P., De Craene B., Sabbah M., Emami S., Redeuilh G., Gespach C., Bracke M., Berx G.*, 2008b. Molecular and pathological signatures of epithelial-mesenchymal transitions at the cancer invasion front // *Histochem. Cell Biol.* V. 130. № 3. P. 481–494.
- DeNardo D. G., Barreto J. B., Andreu P., Vasquez L., Tawfik D., Kolhatkar N., Coussens L. M.*, 2009. CD4(+) T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages // *Cancer Cell.* V. 16. № 2. P. 91–102.
- DeNardo D. G., Brennan D. J., Rexhepaj E., Ruffell B., Shiao S. L., Madden S. F., Gallagher W. M., Wadhvani N., Keil S. D., Junaid S. A., Rugo H. S., Hwang E. S., Jirström K., West B. L., Coussens L. M.*, 2011. Leukocyte complexity predicts breast cancer survival and functionally regulates response to chemotherapy // *Cancer Discov.* V. 1. № 1. P. 54–67.
- Denkert C., Loibl S., Noske A., Roller M., Müller B. M., Komor M., Budczies J., Darb-Esfahani S., Kronenwett R., Hanusch C., Törne C., von Weichert W., Engels K., Solbach C., Schrader I., Dietel M., Minckwitz G., von Minckwitz G.*, 2010. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer // *J. Clin. Oncol.* V. 28. № 1. P. 105–113.
- Denkert C., Minckwitz G., von Brase J. C., Sinn B. V., Gade S. et al.*, 2015. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers // *J. Clin. Oncol.* V. 33. № 9. P. 983–991.
- Diehl S., Rincon M.*, 2002. The two faces of IL-6 on Th1/Th2 differentiation // *Mol. Immunol.* V. 39. № 9. P. 531–536.
- Dieu-Nosjean M. C., Goc J., Giraldo N. A., Sautès-Fridman C., Fridman W. H.*, 2014. Tertiary lymphoid structures in cancer and beyond // *Trends Immunol.* V. 35. № 11. P. 571–580.
- Dong H., Strome S. E., Salomao D. R., Tamura H., Hirano F., Flies D. B., Roche P. C., Lu J., Zhu G., Tamada K., Lennon V. A., Celis E., Chen L.*, 2002. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion // *Nat. Med.* V. 8. № 8. P. 793–800.
- Dulos J., Carven G. J., vanBoxtel S. J., Evers S., Driessen-Engels L. J., Hobo W., Gorecka M. A., deHaan A. F., Mulders P., Punt C. J., Jacobs J. F., Schalken J. A., Oosterwijk E., Eenennaam H., van Boots A. M.*, 2012. PD-1 blockade augments Th1 and Th17 and suppresses Th2 responses in peripheral blood from patients with prostate and advanced melanoma cancer // *J. Immunother.* V. 35. № 2. P. 169–178.
- Edin S., Wikberg M. L., Dahlin A. M., Rutegard J., Oberg A., Oldenborg P.-A., Palmqvist R.*, 2012. The Distribution of Macrophages with a M1 or M2 Phenotype in Relation

- to Prognosis and the Molecular Characteristics of Colorectal Cancer // PLoS ONE. V. 7. № 10. e47045.
- Eiró N., Pidal I., Fernandez-Garcia B., Junquera S., Lame-las M. L., Casar J. M., del, Gonzalez L. O., Lopez-Muniz A., Vizoso F. J., 2012. Impact of CD68/(CD3+CD20) ratio at the invasive front of primary tumors on distant metastasis development in breast cancer // PLoS One. V. 7. № 12. e52796.
- Elinav E., Nowarski R., Thaiss C. A., Hu B., Jin C., Flavell R. A., 2013. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms // Nat. Rev. Cancer. V. 13. № 11. P. 759–771.
- Eming S. A., Krieg T., Davidson J. M., 2007. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms // J. Invest. Dermatol. V. 127. № 3. P. 514–525.
- Erez N., Truitt M., Olson P., Arron S. T., Hanahan D., 2010. Cancer-Associated Fibroblasts Are Activated in Incipient Neoplasia to Orchestrate Tumor-Promoting Inflammation in an NF-kappaB-Dependent Manner // Cancer Cell. V. 17. № 2. P. 135–147.
- Esche C., Lokshin A., Shurin G. V., Gastman B. R., Rabino-wich H., Watkins S. C., Lotze M. T., Shurin M. R., 1999. Tumor's other immune targets: dendritic cells // J. Leu-koc. Biol. V. 66. № 2. P. 336–344.
- Fenchel K., Sellmann L., Dempke W. C. M., 2016. Overall survival in non-small cell lung cancer – what is clinically meaningful? // Transl. Lung Cancer Res. V. 5. № 1. P. 115–119.
- Fernando R. I., Castillo M. D., Litzinger M., Hamilton D. H., Palena C., 2011. IL-8 signaling plays a critical role in the epithelial-mesenchymal transition of human carcinoma cells // Cancer Res. V. 71. № 15. P. 5296–5306.
- Ferrante C. J., Leibovich S. J., 2012. Regulation of Macrophage Polarization and Wound Healing // Adv. Wound Care (New Rochelle). V. 1. № 1. P. 10–16.
- Fridlender Z. G., Sun J., Kim S., Kapoor V., Cheng G., Ling L., Worthen G. S., Albelda S. M., 2009. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: “N1” versus “N2” TAN // Cancer Cell. V. 16. № 3. P. 183–194.
- Fridman W. H., Pagès F., Sautès-Fridman C., Galon J., 2012. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome // Nat. Rev. Cancer. V. 12. № 4. P. 298–306.
- Friedl P., Alexander S., 2011. Cancer invasion and the microenvironment: plasticity and reciprocity // Cell. V. 147. № 5. P. 992–1009.
- Gaggioli C., Hooper S., Hidalgo-Carcedo C., Grosse R., Marshall J. F., Harrington K., Sahai E., 2007. Fibroblast-led collective invasion of carcinoma cells with differing roles for RhoGTPases in leading and following cells // Nat. Cell Biol. V. 9. № 12. P. 1392–1400.
- Galon J., Bindea G., Mlecnik B., Angell H., Lagorce C., Tosi A. M., Berger A., Pagès F., 2014. Intratumoral immune microenvironment and survival: the immunoscore // Med. Sci. (Paris). V. 30. № 4. P. 439–444.
- Garcia M. G., Bayo J., Bolontrade M. F., Sganga L., Malvicini M., Alaniz L., Aquino J. B., Fiore E., Rizzo M. M., Rodriguez A., Lorenti A., Andriani O., Podhajcer O., Mazzolini G., 2011. Hepatocellular carcinoma cells and their fibrotic microenvironment modulate bone marrow-derived mesenchymal stromal cell migration in vitro and in vivo // Mol. Pharm. V. 8. № 5. P. 1538–1548.
- Germain C., Gnjatic S., Dieu-Nosjean M. C., 2015. Tertiary Lymphoid Structure-Associated B Cells are Key Players in Anti-Tumor Immunity // Front. Immunol. V. 6. P. 67.
- Gettinger S. N., Horn L., Gandhi L., Spigel D. R., Antonia S. J. et al., 2015. Overall survival and long-term safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. V. 33. № 18. P. 2004–2012.
- Ghiringhelli F., Puig P. E., Roux S., Parcellier A., Schmitt E., Solary E., Kroemer G., Martin F., Chauffert B., Zitvogel L., 2005. Tumor cells convert immature myeloid dendritic cells into TGF-beta-secreting cells inducing CD4+CD25+ regulatory T cell proliferation // J. Exp. Med. V. 202. № 7. P. 919–929.
- Gonzalez D. M., Medici D., 2014. Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition // Sci. Signal. V. 7. № 344. P. re8.
- Gorosito Serrán M., Fiocca Vernengo F., Beccaria C. G., Acosta Rodriguez E. V., Montes C. L., Gruppi A., 2015. The regulatory role of B cells in autoimmunity, infections and cancer: Perspectives beyond IL10 production // FEBS Lett. V. 589. № 22. P. 3362–3369.
- Gregory A. D., Houghton A. M., 2011. Tumor-associated neutrophils: new targets for cancer therapy // Cancer Res. V. 71. № 7. P. 2411–2416.
- Grivennikov S. I., Greten F. R., Karin M., 2010. Immunity, inflammation, and cancer // Cell. V. 140. № 6. P. 883–899.
- Grogan J. L., Ouyang W., 2012. A role for Th17 cells in the regulation of tertiary lymphoid follicles // Eur. J. Immunol. V. 42. № 9. P. 2255–2262.
- Gu-Trantien C., Willard-Gallo K., 2013. Tumor-infiltrating follicular helper T cells: The new kids on the block // Oncoimmunology. V. 2. № 10. P. e26066.
- Hannsdóttir L., Tymoszek P., Parajuli N., Wasmer M. H., Philipp S., Daschil N., Datta S., Koller J. B., Tripp C. H., Stoitzner P., Müller-Holzner E., Wieggers G. J., Sexl V., Villunger A., Doppler W., 2013. Lapatinib and doxorubicin enhance the Stat1-dependent antitumor immune response // Eur. J. Immunol. V. 43. № 10. P. 2718–2729.
- Heusinkveld M., Burg S. H., van der, 2011. Identification and manipulation of tumor associated macrophages in human cancers // J. Transl. Med. V. 9. P. 216.
- Heusinkveld M., Steenwijk P. J., de Vos van, Goedemans R., Ramwadhoebe T. H., Gorter A., Welters M. J., Hall T., van, Burg S. H., van der, 2011. M2 macrophages induced by prostaglandin E2 and IL-6 from cervical carcinoma are switched to activated M1 macrophages by CD4+ Th1 cells // J. Immunol. V. 187. № 3. P. 1157–1165.

- Hinz B., 2016. Myofibroblasts // *Exp. Eye Res.* V. 142. P. 56–70.
- Huang Y., Wang F. M., Wang T., Wang Y. J., Zhu Z. Y., Gao Y. T., Du Z., 2012. Tumor-infiltrating FoxP3+ Tregs and CD8+ T cells affect the prognosis of hepatocellular carcinoma patients // *Digestion.* V. 86. № 4. P. 329–337.
- Im S. J., Hashimoto M., Gerner M. Y., Lee J., Kissick H. T., Burger M. C., Shan Q., Hale J. S., Lee J., Nasti T. H., Sharpe A. H., Freeman G. J., Germain R. N., Nakaya H. I., Xue H. H., Ahmed R., 2016. Defining CD8+ T cells that provide the proliferative burst after PD-1 therapy // *Nature.* V. 537. № 7620. P. 417–421.
- Ji X., Li J., Xu L., Wang W., Luo M., Luo S., Ma L., Li K., Gong S., He L., Zhang Z., Yang P., Zhou Z., Xiang X., Wang C. Y., 2013. IL4 and IL-17A provide a Th2/Th17-polarized inflammatory milieu in favor of TGF- β 1 to induce bronchial epithelial-mesenchymal transition (EMT) // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* V. 6. № 8. P. 1481–1492.
- Johnson J. R., Nishioka M., Chakir J., Risse P. A., Almaghlouth I., Bazarbashi A. N., Plante S., Martin J. G., Eidelman D., Hamid Q., 2013. IL-22 contributes to TGF- β 1-mediated epithelial-mesenchymal transition in asthmatic bronchial epithelial cells // *Respir. Res.* V. 14. P. 118.
- Kalluri R., Zeisberg M., 2006. Fibroblasts in cancer // *Nat. Rev. Cancer.* V. 6. № 5. P. 392–401.
- Kaplan R. N., Riba R. D., Zacharoulis S., Bramley A. H., Vincent L., Costa C., MacDonald D. D., Jin D. K., Shido K., Kerns S. A., Zhu Z., Hicklin D., Wu Y., Port J. L., Altorki N., Port E. R., Ruggero D., Shmelkov S. V., Jensen K. K., Rafii S., Lyden D., 2005. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche // *Nature.* V. 438. № 7069. P. 820–827.
- Keibel A., Singh V., Sharma M. C., 2009. Inflammation, microenvironment, and the immune system in cancer progression // *Curr. Pharm. Des.* V. 15. № 17. P. 1949–1955.
- Kohrt H. E., Nouri N., Nowels K., Johnson D., Holmes S., Lee P. P., 2005. Profile of Immune Cells in Axillary Lymph Nodes Predicts Disease-Free Survival in Breast Cancer // *PLoS Medicine.* V. 2. № 9. P. e284.
- Komatsu N., Mariotti-Ferrandiz M. E., Wang Y., Malissen B., Waldmann H., Hori S., 2009. Heterogeneity of natural Foxp3+ T cells: a committed regulatory T-cell lineage and an uncommitted minor population retaining plasticity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 106. № 6. P. 1903–1908.
- Kusume A., Sasahira T., Luo Y., Isobe M., Nakagawa N., Tatsumoto N., Fujii K., Ohmori H., Kuniyasu H., 2009. Suppression of dendritic cells by HMGB1 is associated with lymph node metastasis of human colon cancer // *Pathobiology.* V. 76. № 4. P. 155–162.
- Ladoire S., Arnould L., Mignot G., Apetoh L., Rébé C., Martin F., Coudert B., Ghiringhelli F., 2011a. T-bet expression in intratumoral lymphoid structures after neoadjuvant trastuzumab plus docetaxel for HER2-overexpressing breast carcinoma predicts survival // *Br. J. Cancer.* V. 105. № 3. P. 366–371.
- Ladoire S., Mignot G., Dabakuyo S., Arnould L., Apetoh L., Rébé C., Coudert B., Martin F., Bizollon M. H., Vanoli A., Coutant C., Fumoleau P., Bonnetain F., Ghiringhelli F., 2011b. *In situ* immune response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer predicts survival // *J. Pathol.* V. 224. № 3. P. 389–400.
- Laoui D., Overmeire E., Van, Ginderachter J. A., Van, 2013. Unsuspected allies: chemotherapy teams up with immunity to fight cancer // *Eur. J. Immunol.* V. 43. № 10. P. 2538–2542.
- Liu C. Y., Xu J. Y., Shi X. Y., Huang W., Ruan T. Y., Xie P., Ding J. L., 2013. M2-polarized tumor-associated macrophages promoted epithelial-mesenchymal transition in pancreatic cancer cells, partially through TLR4/IL-10 signaling pathway // *Lab. Invest.* V. 93. № 7. P. 844–854.
- Liu H., Zhang T., Ye J., Li H., Huang J., Li X., Wu B., Huang X., Hou J., 2012. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to chemotherapy in patients with advance non-small cell lung cancer // *Cancer Immunol. Immunother.* V. 61. № 10. P. 1849–1856.
- Loi S., Sirtaine N., Piette F., Salgado R., Viale G., Eeno F., Van, Rouas G., Francis P., Crown J. P., Hitre E., Azambuja E., de, Quinaux E., Di Leo A., Michiels S., Piccart M. J., Sotiriou C., 2013. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02–98 // *J. Clin. Oncol.* V. 31. № 7. P. 860–867.
- Lu N., Wang L., Cao H., Liu L., Kaer L., Van, Washington M. K., Rosen M. J., Dube P. E., Wilson K. T., Ren X., Yan F., 2014. Activation of the epidermal growth factor receptor in macrophages regulates cytokine production and experimental colitis // *J. Immunol.* V. 192. № 3. P. 1013–1023.
- Lu L., Pan K., Li X. D., She K. L., Zhao J. J., Wang W., Chen J. G., Chen Y. B., Yun J. P., Xia J. C., 2011. The accumulation and prognosis value of tumor infiltrating IL-17 producing cells in esophageal squamous cell carcinoma // *PLoS One.* V. 6. № 3. e18219.
- Ma Y., Shurin G. V., Gutkin D. W., Shurin M. R., 2012. Tumor associated regulatory dendritic cells // *Semin. Cancer Biol.* V. 22. № 4. P. 298–306.
- Martinez F. O., Gordon S., 2014. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment // *F1000Prime Rep.* V. 6. P. 13.
- Matisse L. A., Palmer T. D., Ashby W. J., Nashabi A., Chytil A., Aakre M., Pickup M. W., Gorska A. E., Zijlstra A., Moses H. L., 2012. Lack of transforming growth factor- β signaling promotes collective cancer cell invasion through tumor-stromal crosstalk // *Breast Cancer Res.* V. 14. № 4. P. R98.
- Mattarollo S. R., Loi S., Duret H., Ma Y., Zitvogel L., Smyth M. J., 2011. Pivotal role of innate and adaptive immunity in anthracycline chemotherapy of established tumors // *Cancer Res.* V. 71. № 14. P. 4809–4820.

- McGee H.M., Schmidt B.A., Booth C.J., Yancopoulos G.D., Valenzuela D.M., Murphy A.J., Stevens S., Flavell R.A., Horsley V., 2013. IL-22 promotes fibroblast-mediated wound repair in the skin // *J. Invest. Dermatol.* V. 133. № 5. P. 1321–1329.
- Milani A., Sangiolo D., Aglietta M., Valabrega G., 2014. Recent advances in the development of breast cancer vaccines // *Breast Cancer.* V. 6. P. 159–168.
- Miyara M., Yoshioka Y., Kitoh A., Shima T., Wing K., Niwa A., Parizot C., Taflin C., Heike T., Valeyre D., Mathian A., Nakahata T., Yamaguchi T., Nomura T., Ono M., Amoura Z., Gorochov G., Sakaguchi S., 2009. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4⁺ T cells expressing the FoxP3 transcription factor // *Immunity.* V. 30. № 6. P. 899–911.
- Motz G.T., Coukos G., 2011. The parallel lives of angiogenesis and immunosuppression: cancer and other tales // *Nat. Rev. Immunol.* V. 11. № 10. P. 702–711.
- Motz G.T., Santoro S.P., Wang L.P., Garrabrant T., Lastara R.R., Hagemann I.S., Lal P., Feldman M.D., Benencia F., Coukos G., 2014. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors // *Nat. Med.* V. 20. № 6. P. 607–615.
- Mueller M.M., Fusenig N.E., 2004. Friends or foes – bipolar effects of the tumour stroma in cancer // *Nat. Rev. Cancer.* V. 4. № 11. P. 839–849.
- Murphy K.M., Reiner S.L., 2002. The lineage decisions of helper T cells // *Nat. Rev. Immunol.* V. 2. № 12. P. 933–944.
- Murphy T.J., Ni Choileain N., Zang Y., Mannick J.A., Lederer J.A., 2005. CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells control innate immune reactivity after injury // *J. Immunol.* V. 174. № 5. P. 2957–2963.
- Müschen M., Moers C., Warskulat U., Even J., Niederacher D., Beckmann M.W., 2000. CD95 ligand expression as a mechanism of immune escape in breast cancer // *Immunology.* V. 99. № 1. P. 69–77.
- Neill D.R., Wong S.H., Bellosi A., Flynn R.J., Daly M., Langford T.K., Bucks C., Kane C.M., Fallon P.G., Pannell R., Jolin H.E., McKenzie A.N., 2010. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity // *Nature.* V. 464. № 7293. P. 1367–1370.
- Nielsen J.S., Sahota R.A., Milne K., Kost S.E., Nesslinger N.J., Watson P.H., Nelson B.H., 2012. CD20⁺ tumor-infiltrating lymphocytes have an atypical CD27⁺ memory phenotype and together with CD8⁺ T cells promote favorable prognosis in ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.* V. 18. № 12. P. 3281–3292.
- Numasaki M., Fukushi J., Ono M., Narula S.K., Zavodny P.J., Kudo T., Robbins P.D., Tahara H., Lotze M.T., 2003. Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth // *Blood.* V. 101. № 7. P. 2620–2627.
- Paget S., 1989. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889 // *Cancer Metastasis Rev.* V. 8. № 2. P. 98–101.
- Paris I., Charreau S., Guignouard E., Garnier M., Favot-Laforge L., Huguier V., Bernard F.-X., Morel F., Lecron J.-C., 2012. Critical role of Th17 pro-inflammatory cytokines to delay skin wound healing // *Cytokine.* V. 59. № 3. P. 503.
- Peng G., Guo Z., Kiniwa Y., Voo K.S., Peng W., Fu T., Wang D.Y., Li Y., Wang H.Y., Wang R.F., 2005. Toll-like receptor 8-mediated reversal of CD4⁺ regulatory T cell function // *Science.* V. 309. № 5739. P. 1380–1384.
- Rak G.D., Osborne L.C., Siracusa M.C., Kim B.S., Wang K., Bayat A., Artis D., Volk S.W., 2016. IL-33-dependent Group 2 innate lymphoid cells promote cutaneous Wound Healing // *J. Invest. Dermatol.* V. 136. № 2. P. 487–496.
- Rollins B.J., 2006. Inflammatory chemokines in cancer growth and progression // *Eur. J. Cancer.* V. 42. № 6. P. 760–767.
- Ruffell B., Au A., Rugo H.S., Esserman L.J., Hwang E.S., Coussens L.M., 2012. Leukocyte composition of human breast cancer // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* V. 109. № 8. P. 2796–2801.
- Sabatier R., Finetti P., Mamessier E., Raynaud S., Cervera N., Lambaudie E., Jacquemier J., Viens P., Birnbaum D., Bertucci F., 2011. Kinome expression profiling and prognosis of basal breast cancers // *Mol. Cancer.* V. 10. P. 86.
- Salgado R., Denkert C., Campbell C., Savas P., Nuciforo P., Nuciforo P., Aura C., Azambuja E., de, Eidtmann H., Ellis C.E., Baselga J., Piccart-Gebhart M.J., Michiels S., Bradbury I., Sotiriou C., Loi S., 2015a. Tumor-infiltrating lymphocytes and associations with pathological complete response and event-free survival in HER2-positive early-stage breast cancer treated with lapatinib and trastuzumab: a secondary analysis of the NeoALTTO trial // *JAMA Oncol.* V. 1. № 4. P. 448–454.
- Salgado R., Denkert C., Demaria S., Sirtaine N., Klauschen F. et al., 2015b. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014 // *Ann. Oncol.* V. 26. № 2. P. 259–271.
- Savas P., Salgado R., Denkert C., Sotiriou C., Darcy P.K., Smyth M.J., Loi S., 2016. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* V. 13. № 4. P. 228–241.
- Scapini P., Lapinet-Vera J.A., Gasperini S., Calzetti F., Bazzoni F., Cassatella M.A., 2000. The neutrophil as a cellular source of chemokines // *Immunol. Rev.* V. 177. P. 195–203.
- Schnyder-Candrian S., Togbe D., Coullin I., Mercier I., Brombacher F., Quesniaux V., Fossiez F., Ryffel B., Schnyder B., 2006. Interleukin-17 is a negative regulator of established allergic asthma // *J. Exp. Med.* V. 203. № 12. P. 2715–2725.
- Sharma P., Retz M., Siefker-Radtke A., Baron A., Necchi A. et al., 2017. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* V. 18. № 3. P. 312–322.
- Shen M., Hu P., Donskov F., Wang G., Liu Q., Du J., 2014. Tumor-associated neutrophils as a new prognostic factor in cancer: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* V. 9. № 6. e98259.

- Shintani Y., Fujiwara A., Kimura T., Kawamura T., Funaki S., Minami M., Okumura M.*, 2016. IL-6 secreted from cancer-associated fibroblasts mediates chemoresistance in NSCLC by increasing epithelial-mesenchymal transition signaling // *J. Thorac. Oncol.* V. 11. № 9. P. 1482–1492.
- Shipp C., Speigl L., Janssen N., Martens A., Pawelec G.*, 2016. A clinical and biological perspective of human myeloid-derived suppressor cells in cancer // *Cell Mol. Life Sci.* V. 73. № 21. P. 4043–4061.
- Shurin M. R., Lotze M. T.*, 2009. *Dendritic cells in cancer.* N.Y.: Springer. 396 p.
- Sica A., Mantovani A.*, 2012. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas // *J. Clin. Invest.* V. 122. № 3. P. 787–795.
- Sindrilaru A., Peters T., Wieschalka S., Baican C., Baican A., Peter H., Hainzl A., Schatz S., Qi Y., Schlecht A., Weiss J. M., Wlaschek M., Sunderkötter C., Scharffetter-Kochanek K.*, 2011. An unrestrained proinflammatory M1 macrophage population induced by iron impairs wound healing in humans and mice // *J. Clin. Invest.* V. 121. № 3. P. 985–997.
- Spaderna S., Schmalhofer O., Hlubek F., Berox G., Eger A., Merkel S., Jung A., Kirchner T., Brabletz T.*, 2006. A transient, EMT-linked loss of basement membranes indicates metastasis and poor survival in colorectal cancer // *Gastroenterology.* V. 131. № 3. P. 830–840.
- Sullivan N. J., Sasser A. K., Axel A. E., Vesuna F., Raman V., Ramirez N., Oberyzyzn T. M., Hall B. M.*, 2009. Interleukin-6 induces an epithelial-mesenchymal transition phenotype in human breast cancer cells // *Oncogene.* V. 28. № 33. P. 2940–2947.
- Tashireva L. A., Denisov E. V., Gerashchenko T. S., Pautova D. N., Buldakov M. A., Zavyalova M. V., Kzhyshkowska J., Cherdyntseva N. V., Perelmuter V. M.*, 2017. Intratumoral heterogeneity of macrophages and fibroblasts in breast cancer is associated with the morphological diversity of tumor cells and contributes to lymph node metastasis // *Immunobiology.* V. 222. № 4. P. 631–640.
- Thiery J. P.*, 2002. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression // *Nat. Rev. Cancer.* V. 2. № 6. P. 442–454.
- Treilleux I., Blay J. Y., Bendriss-Vermare N., Ray-Coquard I., Bachelot T., Guastalla J. P., Bremond A., Goddard S., Pin J. J., Barthelemy-Dubois C., Lebecque S.*, 2004. Dendritic cell infiltration and prognosis of early stage breast cancer // *Clin. Cancer Res.* V. 10. № 22. P. 7466–7474.
- Twomey J. D., Brahme N. N., Zhang B.*, 2017. Drug-biomarker co-development in oncology – 20 years and counting // *Drug Resist. Updat.* V. 30. P. 48–62.
- Watkins S. K., Egilmez N. K., Suttles J., Stout R. D.*, 2007. IL-12 rapidly alters the functional profile of tumor-associated and tumor-infiltrating macrophages *in vitro* and *in vivo* // *J. Immunol.* V. 178. № 3. P. 1357–1362.
- West N. R., Milne K., Truong P. T., Macpherson N., Nelson B. H., Watson P. H.*, 2011. Tumor-infiltrating lymphocytes predict response to anthracycline-based chemotherapy in estrogen receptor-negative breast cancer // *Breast Cancer Res. V.* 13. № 6. P. R126.
- Wieder T., Braumüller H., Kneilling M., Pichler B., Röcken M.*, 2008. T cell-mediated help against tumors // *Cell Cycle.* V. 7. № 19. P. 2974–2977.
- Wolf A. M., Wolf D., Steurer M., Gastl G., Gunsilius E., Grubeck-Loebenstein B.*, 2003. Increase of regulatory T cells in the peripheral blood of cancer patients // *Clin. Cancer Res.* V. 9. № 2. P. 606–612.
- Wynn T. A.*, 2008. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis // *J. Pathol.* V. 214. № 2. P. 199–210.
- Yang X. O., Nurieva R., Martinez G. J., Kang H. S., Chung Y., Pappu B. P., Shah B., Chang S. H., Schluns K. S., Watowich S. S., Feng X. H., Jetten A. M., Dong C.*, 2008. Molecular antagonism and plasticity of regulatory and inflammatory T cell programs // *Immunity.* V. 29. № 1. P. 44–56.
- Yang Y., Huang C. T., Huang X., Pardoll D. M.*, 2004. Persistent Toll-like receptor signals are required for reversal of regulatory T cell-mediated CD8 tolerance // *Nat. Immunol.* V. 5. № 5. P. 508–515.
- Zavyalova M. V., Perelmuter V. M., Vtorushin S. V., Denisov E. V., Litvyakov N. V., Slonimskaya E. M., Cherdyntseva N. V.*, 2013. The presence of alveolar structures in invasive ductal NOS breast carcinoma is associated with lymph node metastasis // *Diagn. Cytopathol.* V. 41. № 3. P. 279–282.
- Zeisberg M., Neilson E. G.*, 2009. Biomarkers for epithelial-mesenchymal transitions // *J. Clin. Invest.* V. 119. № 6. P. 1429–1437.
- Zhang Q., Jia Q., Deng T., Song B., Li L.*, 2015. Heterogeneous expansion of CD4+ tumor-infiltrating T-lymphocytes in clear cell renal cell carcinomas // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* V. 458. № 1. P. 70–76.
- Zhang Y., Gu W., He L., Sun B.*, 2014. Th1/Th2 cell's function in immune system // *Adv. Exp. Med. Biol.* V. 841. P. 45–65.
- Zheng X. F., Hong Y. X., Feng G. J., Zhang G. F., Rogers H., Lewis M. A., Williams D. W., Xia Z. F., Song B., Wei X. Q.*, 2013. Lipopolysaccharide-induced M2 to M1 macrophage transformation for IL-12p70 production is blocked by *Candida albicans* mediated up-regulation of EB13 expression // *PLoS One.* V. 8. № 5. e63967.
- Zhou S., Jin X., Li Y., Li W., Chen X., Xu L., Zhu J., Xu Z., Zhang Y., Liu F., Su C.*, 2016. Blockade of PD-1 Signaling Enhances Th2 Cell Responses and Aggravates Liver Immunopathology in Mice with Schistosomiasis japonica // *PLoS Negl. Trop. Dis.* V. 10. № 10. e0005094.
- Zhou X., Bailey-Bucktrout S. L., Jeker L. T., Penaranda C., Martínez-Llordella M., Ashby M., Nakayama M., Rosenthal W., Bluestone J. A.*, 2009. Instability of the transcription factor Foxp3 leads to the generation of pathogenic memory T cells *in vivo* // *Nat. Immunol.* V. 10. № 9. P. 1000–1007.
- Zhu J., Paul W. E.*, 2010. Peripheral CD4+ T-cell differentiation regulated by networks of cytokines and transcription factors // *Immunol. Rev.* V. 238. № 1. P. 247–262.

- Zhu J., Guo L., Min B., Watson C. J., Hu-Li J., Young H. A., Tsichlis P. N., Paul W. E., 2002. Growth factor independent-1 induced by IL-4 regulates Th2 cell proliferation // *Immunity*. V. 16. № 5. P. 733–744.
- Zhu J., Davidson T. S., Wei G., Jankovic D., Cui K., Schoenes D. E., Guo L., Zhao K., Shevach E. M., Paul W. E., 2009. Down-regulation of Gfi-1 expression by TGF-beta is important for differentiation of Th17 and CD103+ inducible regulatory T cells // *J. Exp. Med.* V. 206. № 2. P. 329–341.
- Zijl F., van, Krupitza G., Mikulits W., 2011. Initial steps of metastasis: cell invasion and endothelial transmigration // *Mutat. Res.* V. 728. № 1–2. P. 23–34.

Heterogeneity and plasticity of immune-inflammatory responses in tumor microenvironment: A role in antitumor effect and tumor aggressiveness

**V. M. Perelmuter¹, L. A. Tashireva¹, V. N. Manskikh², E. V. Denisov^{1,3},
O. E. Savelieva^{1,3}, E. V. Kaygorodova¹, M. V. Zavyalova^{1,3,4}**

¹*Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, RAS
634050 Tomsk, Kooperativny Lane, 5*

²*M.V. Lomonosov Moscow State University
Department of Bioengineering and Bioinformatics
119991 Moscow, Leninskiye Gory, 1, Bld. 73*

³*Tomsk State University,
634050 Tomsk, Pr. Lenina, 36*

⁴*Siberian State Medical University
634050 Tomsk, Moskovsky Tract, 2
e-mail: d_evgeniy@oncology.tomsk.ru*

The review reveals the role of immune-inflammatory responses (IIR) in tumor development and progression. It is suggested that intratumor heterogeneity of IIRs is probably related to the simultaneous differentiation and activation of distinct subpopulations of T helper (Th) cells and macrophages in different loci of the tumor, their phenotypic plasticity and antagonism of Th1 and Th2 responses. Evidence is provided that the type of IIR in the tumor microenvironment determines the probability of epithelial-mesenchymal transition (EMT), the emergence of invasive properties in tumor cells, the formation of tumor and pre-metastatic niches, and chemosensitivity. The effect of IIRs on tumor cells is hypothesized to depend not so much on the effectiveness of specific immune responses to tumor antigens as on the IIR type that designates cellular and cytokine spectrum in the tumor microenvironment. Finally, it is assumed that more effective targets for guiding IIR are not single molecules but signaling pathways which can lead to permanent prevention of the Th2 type of IIR or suppression of any inflammatory reactions in the tumor.