

*О.И. Кит, Е.А. Никителова, А.В. Шапошников, Е.Ю. Златник, И.А. Новикова,  
Е.М. Франциянц, Л.Ю. Владимирова, Ю.С. Шатова, А.Н. Шевченко, В.В. Позднякова*

## **Воспаление и рак толстой кишки. Молекулярно-иммунологические механизмы**

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

После анализа данных зарубежной литературы остается много спорных вопросов о влиянии воспаления на развитие рака толстой кишки. Молекулярные механизмы в различных формах колоректального рака различаются и во многом связаны с воспалительными заболеваниями кишечника. Есть некоторые иммунологические сходства и различия между колит-ассоциированным раком толстой кишки, возникающем на фоне воспаления и другими подтипами колоректального рака, которые развиваются без каких-либо признаков явного воспалительного процесса. Немаловажное влияние на развитие спорадического колоректального рака и колит-ассоциированного рака оказывает кишечная микробиота. Злокачественные опухоли толстой кишки, вне зависимости от формы колоректального рака, имеют повышенную экспрессию провоспалительных цитокинов. При колоректальном раке роль туморинфильтрирующих иммунцитов и воспалительного микроокружения опухоли неоднозначна, с одной стороны, они осуществляют противоопухолевую иммунную защиту, с другой, проонкогенную функцию. В перспективе, противовоспалительные биопрепараты смогут снизить риск развития колоректального рака.

**Ключевые слова.** Колоректальный рак, воспаление, иммунная система, микрофлора

В последнее десятилетие установлена связь между воспалением и образованием опухолей, что подтверждается генетическими, фармакологическими и эпидемиологическими данными [3, 9, 47]. Воспалительные заболевания кишечника являются важным фактором риска для развития рака толстой кишки. Молекулярные механизмы, посредством которых воспаление способствует развитию рака, до сих пор не раскрыты и могут различаться в колит-ассоциированных и других формах колоректального рака.

Колит-ассоциированный рак (КАР) – это подтип колоректального рака (КРР), связанный с воспалительным заболеванием кишечника (ВЗК), трудно поддается лечению и имеет вы-

сокую смертность [16]. КАР диагностируется у более 20% пациентов с ВЗК в течение 30 лет от начала заболевания и >50% из них умирают от КАР [37]. Хотя иммунообусловленные механизмы связывают ВЗК и КАР [1], есть сходство между КАР и другими видами КРР, которые развиваются без каких-либо признаков явного воспалительного заболевания. Некоторые основные этапы развития рака, в том числе формирование очагов аберрантных крипт (ACF), полипов, аденом и карцином, похожи при невоспалительном КРР и КАР. Тем не менее, рассматриваются некоторые отличительные черты КАР, в том числе хроническое воспаление и травмы, дисплазии слизистой, возникающей без образования четко определенной аденомы. Тем не менее, общие генетические и сигнальные пути, такие как Wnt,  $\beta$ -катенин, K-Ras, P53, трансформирующий фактор роста (TGF)  $-\beta$  и белки репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR) различаются при КРР и КАР, хотя сроки инактивации p53 и гена аденоматозного полипоза (APC), а также и активации K-Ras при КРР и КАР могут различаться [37].

Важно отметить, что на развитие спорадического КРР и КАР влияет кишечная микрофлора (по крайней мере, в животных моделях). Наконец, даже злокачественные опухоли толстой кишки, не связанные с ВЗК, демонстрируют выраженную воспалительную инфильтрацию и повышенную экспрессию провоспалительных цитокинов [1, 69]. Поэтому возможно, что иммунные клетки и провоспалительные цитокины действуют посредством подобных, но различных механизмов в патогенезе КАР и спорадического КРР. КАР имеет определенные сходства и отличия от спорадического колоректального рака (табл. 1).

Хроническое воспаление способствует развитию опухоли путем активации пролиферации и противоапоптозных механизмов предраковых клеток, а также прогрессированию опухоли и метастазов.

Как и другие солидные злокачественные опухоли, КРР и КАР инфильтрируются различными типами иммунных клеток. Клетки врожденной иммунной системы, нейтрофилы, тучные клетки,

**Таблица 1. Основные характеристики КАР и КРР**

1. КАР диагностируется у 20% пациентов с ВЗК в течение 30 лет от начала заболевания
2. Высокая общая смертность (> 50%)
3. НПВП снижают риск КРР, тем самым подчеркивая значение воспаления для «невоспалительного» КРР. Потенциальная роль для антицитокиновой терапии
4. Может развиваться либо через классическую аденому до карциномы, либо через последовательность хроническое воспаление-травма-дисплазия-КРР
5. При спорадических КРР и КАР изменяются общие генетические и сигнальные пути, в том числе те, которые связаны с β-катенином, Р53, К-Ras и В-Raf
6. Злокачественные опухоли толстой кишки демонстрируют выраженную воспалительную инфильтрацию с инфильтратами разных типов клеток. Эти иммунные клетки являются важными источниками протуморогенных воспалительных цитокинов и хемокинов. Большинство колоректальных опухолей и почти все колит-ассоциированные опухоли показывают значительную активацию транскрипционных факторов, таких как NF-κB и / или STAT3, которые опосредуют иммунную реакцию и онкогенез
7. Рост и прогрессирование колоректальных и колит-ассоциированных опухолей зависит от качества и количества микрофлоры кишечника

**Таблица 2. Иммунные клетки и цитокины при раке толстой кишки, имеющие про- или противоопухолевые функции**

Тип клеток	Функция или механизм
Т-клетки (CD4 и CD8)	Продукция цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО, ИЛ-21, ИЛ-17, ИЛ-22, IFN-γ, лимфотоксин, RANKL) Прямая цитотоксичность или помощь Т-клеток
Treg клетки	Продукция цитокинов (ИЛ-10, TGF-β) Иммуносуппрессия Подавление воспаления
Макрофаги, дендритные клетки, миелоидные суппрессорные клетки, нейтрофилы	Продукция цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1, VEGF, IL-23, TNF) Производство хемокинов Производство ММП Развитие кровеносных сосудов Иммуносуппрессия (аргиназа)
НК-клетки	Продукция цитокинов (IFN-γ, IL-22, IL-17) Прямая цитотоксичность
В-клетки	Продукция цитокинов Ответ антител
Эпителиальные и опухолевые клетки	ИЛ-1, ИЛ-6, TNF, EGF

натуральные киллеры (НК), дендритные клетки (DC) и туморинфильтрующие макрофаги обнаружены в этих опухолях многими исследователями (табл. 2) [1, 19]. Клетки адаптивного иммунитета также обнаружены в КРР и КАР, где они имеют про- либо противоопухолевые функции [12]. Есть данные литературы о том, что Т-клетки не только осуществляют противоопухолевый иммунитет, но и являются участниками воспаления, развития рака и опухолевой прогрессии [27].

В чем заключается роль иммунного надзора и воспаления, способствующего развитию злокачественного процесса при КРР и КАР? При КАР иммунная система в основном играет проонкогенную роль. При спорадическом КРР существует четкий баланс между иммунным контролем (выполняемым CD8+ Т-клетками, НК-клетками, и CD4+ Т-клетками) и воспалением, способствующим развитию опухоли (выполняется клетками врожденного иммунитета, В-клетками, а также различными подтипами Т-клеток) [52].

При КРР и КАР иммунный надзор может опосредовать раннее выявление и устранение трансформированных клеток и очагов аберрантных крипт, а также удерживать маленькие опухоли в неактивном состоянии. Иммунный

контроль также может иметь большое значение при метастазировании, когда небольшое количество или отдельные метастатические клетки при миграции могут быть атакованы противоопухолевыми иммунными клетками, которые не ингибированы факторами опухолевой микросреды. Иммунный контроль обычно осуществляется цитотоксическими и хелперными Т-лимфоцитами, а также НК-клетками.

На этапах канцерогенеза КРР и КАР воспаление подавляет противоопухолевый иммунитет путем прямого иммуносупрессивного действия, а также регуляцией пролиферации, ангиогенеза опухолевых клеток и других признаков туморогенеза.

С одной стороны, туморинфильтрация лимфоцитами при спорадическом колоректальном раке, как правило, связана с хорошим прогнозом [36, 44, 45]. С другой стороны, регуляторные Т(Treg) клетки, которые широко распространены в кишечнике, подавляют как воспаление, так и противоопухолевый иммунный ответ и антионкогенны при раке ЖКТ [21]. По данным литературы, при других видах рака Т-клеточная инфильтрация связана с плохим прогнозом [11, 44, 45]. Некоторые субпопуляции Т-клеток способствуют туморогенезу и в толстой кишке [59, 63].

Многие воспалительные Т-клетки специфичны для микрофлоры и, следовательно, не могут напрямую убивать раковые клетки. Таким образом, при КАР даже цитотоксические CD8<sup>+</sup>Т-клетки могут способствовать росту опухоли через продукцию цитокинов. Маловероятно, что воспаление может инициировать спорадический КРР, потому что большинство внутриопухолевых иммунных клеток рекрутируется уже после формирования опухоли, и в этом случае хроническое воспаление не предшествует, а следует за развитием опухоли. Тем не менее, после того, как формируется опухоль, локализованная воспалительная микросреда может способствовать накоплению дополнительных мутаций и эпигенетических изменений [59].

В отличие от КРР, КАР предшествует хроническое воспаление. При КАР хроническое воспаление вызывает окислительное повреждение ДНК, что приводит к мутациям p53, наблюдаемым в опухолевых клетках и в воспаленном, но недиспластическом эпителии [34].

Развитие опухоли представляет собой процесс роста опухоли от диспластической клетки в полностью развитую опухоль. Начальный и дальнейший рост опухоли и зависит от баланса между гибелью и пролиферацией клеток. Цитокины и хемокины могут служить как факторы роста и выживаемости опухоли, и могут способствовать росту опухоли путем стимуляции ангиогенеза и подавления иммунного устранения опухоли [69] (табл. 2).

Другие факторы в кишечнике, такие как кишечные микробиоты и пищевые вещества, могут влиять на развитие рака толстой кишки.

Существенное значение в канцерогенезе приобретает микробный пейзаж толстой кишки [61, 62]. Многие виды бактерий были найдены в образцах колоректальной опухоли и ткани, прилегающей к опухоли (табл. 3).

Хотя первоначальные свидетельства о цитокин-регулируемом развитии опухоли пришли из исследований на мышинной модели КАР [4], те же механизмы могут быть применены и к спорадическому КРР. Цитокины, которые способствуют развитию КРР и КАР, включают TNF, IL-6 и IL-1 [48, 60]. В отличие от этого, цитокины, такие как IL-10, IL-34 и TGF-β, ингибируют колоректальный туморогенез [4, 55].

Большинство цитокинов, способствующих росту опухоли, продуцируется макрофагами lamina propria и дендритными клетками на ранних стадиях развития КАР [22] или Т-клетками на поздней стадии опухолевой прогрессии [4] (табл. 2). В КАР активированная протеаза ADAM17 опосредуют отщепление связанного с мембраной IL-6-рецептора [4]. В результате, растворимый IL-6-рецептор активирует STAT3 в gp130-экспрессирующих клетках с помощью транс-сигналов, независимо от их уровня экспрессии рецептора IL-6 [46]. У APC<sup>мин</sup> мышей с колоректальными опухолями IL-6 стимулировал пролиферацию предраковых энтероцитов, как это происходит в моделях КАР и в клетках рака толстой кишки [17, 22]. Кроме того, IL-6 является мощным стимулятором пролиферации клеток рака толстой кишки и опухолевого роста. IL-6 играет двойную роль при колите – отвечает за иммунный ответ на патогены, следовательно, его инактивация полностью бло-

Таблица 3. Микробный пейзаж при колоректальном раке и при воспалительных заболеваниях кишечника

Микроб	Механизм патологии
<b>Колоректальный рак</b>	
<i>Bacteroides fragilis</i> , энтеротоксигенные	Активация STAT3 в толстой кишке, травмы и продукцию IL-17 [63, 54]
<i>Bacteroides vulgates</i>	Mud88 зависит от сигналов, возможна активация NF-kB [57]
<i>Bifidobacterium longum</i> <i>Clostridium butyricum</i> <i>Mitsuokella multiacida</i>	Увеличение количества бактерий [23]
<i>Escherichia coli</i> , инвазивные	Внутриклеточная колонизация [43]
<i>Enterococcus faecalis</i>	Производство АФК и повреждение ДНК [24]
Отсутствие микроорганизмов	Устойчивость к раку толстой кишки [50]
<i>Streptococcus Bovis</i>	Производство IL-8, образование aberrантных крипт, усиление пролиферации [14, 15]
<b>Воспалительные заболевания кишечника</b>	
<i>Bacteroides fragilis</i>	Стимулирует производство IL-17 [49]
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	Изменения гликозилирования (нарушения адгезии и миграции) [18]
<i>Clostridium difficile</i>	Увеличение количества бактерий и их диссеминация [25]
<i>Clostridium leptum</i> и <i>C. coccoides</i>	Изменение микробиоты с возможным сдвигом в сторону провоспалительных / проонкогенных [53]
<i>Escherichia coli</i> , инвазивные	Колонизация IEC, производство IL-8, IFN-γ, TNF-α, и клеточной адгезии, связанной с карциноэмбриональным антигеном

кирует колит, как показано на нескольких моделях животных и у пациентов. IL-6 также играет тканезащитную роль в слизистой оболочке ЖКТ, он необходим при регенерации тканей после повреждения [10, 22].

Большая часть эффектов IL-6 в опухолевых клетках опосредуется STAT3, транскрипционным фактором, который активируется многими факторами роста и цитокинами, в том числе IL-11; IL-22; фактором роста гепатоцитов и лигандом рецептора EGF, такие как TGF- $\alpha$  и EGF, а также онкогенные тирозинкиназы, такие как C-Met или Src [7, 22, 38, 69].

IL-6 также способствует дифференциации Th17 клеток [5], что может способствовать и поддерживать ВЗК [39], а также регулирует выживание других Т-клеток, таких как клетки Th1, ингибируя функцию Treg клеток [13]. Многоцентровое исследование антитела-антагониста к рецептору IL-6 привело к клиническому улучшению у пациентов с ВЗК, подтвердив значение этого сигнального пути как терапевтической мишени [26].

TNF вырабатывается в начале воспалительной реакции; он инициирует множество реакций, таких как выработка других цитокинов, хемокинов и эндотелиальных молекул адгезии. TNF также увеличивает проницаемость сосудов, что приводит к набору активированных лейкоцитов к месту инфекции или повреждения [35]. Эти свойства делают TNF промотором воспаления, ангиогенеза и распространения опухоли; что позволило ряду авторов рассматривать его как фактор, стимулирующий опухоль [40, 48]. Уровень TNF увеличивается у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом, а также с другими формами ВЗК [33], поэтому для лечения пациентов с ВЗК используются различные антагонисты TNF. Экспрессия TNF увеличивается во время туморогенеза в толстой кишке на мышинной модели KAP [20, 48].

Цитокин TGF- $\beta$  играет парадоксальную роль в развитии рака [66]. Он показывает противотуморогенное действие, ингибируя пролиферацию, стимулируя апоптоз и подавляя экспрессию протуморогенных цитокинов [67]. Мутация в сигнальном пути TGF- $\beta$  в эпителиальных клетках способствует развитию и росту опухоли в толстой кишке [42]. Высокая продукция TGF- $\beta$  Т-клетками необходима для профилактики злокачественных опухолей ЖКТ, а инактивация TGF- $\beta$ RII или Smad4 в Т-клетках приводит к возрастанию туморогенности KAP и спонтанных раковых заболеваний [29]. С другой стороны, при злокачественной прогрессии, TGF- $\beta$  способствует эпителиально-мезенхимальному переходу (EMT) и подавляет противоопухолевую активность иммунных клеток [6], что спо-

собствует образованию метастазов. Процесс распространения опухоли также во много связан с иммунологическими факторами [30, 36].

Воспалительное микроокружение может влиять на несколько ключевых этапов метастазирования [64]. Первым шагом представлены EMT, когда раковые клетки приобретают фибробластоидные характеристики, которые увеличивают их подвижность и позволяют им вторгаться в эпителиальную выстилку / базальные мембраны и добраться до эфферентных сосудов или лимфатических протоков. Этот процесс в значительной степени регулируется TGF- $\beta$  (если только проксимальный сигнал TGF- $\beta$  не был инактивирован мутациями на более ранней стадии онкогенеза) и характеризуется потерей экспрессии E-кадгерина злокачественными эпителиальными клетками [28, 32, 56, 60]. В дополнение к TGF- $\beta$ , EMT может регулироваться несколькими провоспалительными цитокинами, в том числе IL-1; TNF- $\alpha$ ; гипоксия-индуцибельный фактор-1 $\alpha$  и IL-6, [51, 65, 67].

Хемокины не только регулируют миграцию инвазивных клеток к кровеносным сосудам, но некоторые, такие как CXCR4, CCR4, CCR7, CCR9 и CCR 10, также контролируют миграцию метастатических клеток в отдаленные органы [8]. Провоспалительные цитокины, такие как IL-6 и IL-11, контролируют экспрессию фактора семейства Tff3, что может, таким образом, содействовать метастазированию KPP [2].

Воспалительные сигналы регулируют выработку и активность протеаз, которые разрушают внеклеточный матрикс и облегчают инвазию и экстравазацию раковых клеток [67]. Опухоли KPP человека сверхэкспрессируют матриксные металлопротеиназы (MMP 1, 2, 3, 7, 9, и 13). Провоспалительные цитокины могут повышать экспрессию различных MMP, обеспечивая независимый стимул для увеличения миграции клеток [69]. Эти цитокины включают TNF- $\alpha$  и TGF- $\beta$ , MMP производятся стромальными, раковыми и иммунными клетками [31]; их выработка неиммунными клетками может быть активирована воспалительными сигналами от иммунных клеток в микроокружении опухоли. Кроме того, цитокины семейства TNF регулируют экспрессию ингибиторов MMP, таких как TIMP3 или маспин [41].

Таким образом, воспаление влияет на все аспекты развития опухоли и может также повлиять на эффективность лечения рака [58]. Противовоспалительные препараты могут снизить риск KPP; клинические испытания, возможно, покажут терапевтическую эффективность противовоспалительных биопрепаратов, таких как анти-TNF, анти-IL-6, анти-IL-1 и ингибиторы NF- $\kappa$ B и STAT3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Atreya I., Neurath M.F. Immune cells in colorectal cancer: prognostic relevance and therapeutic strategies // *Expert Rev. Anticancer Ther.* – 2008. – Vol. 8. – P. 561–572.
2. Babyatsky M., Lin J., Yio X. et al. Trefoil factor-3 expression in human colon cancer liver metastasis // *Clin. Exp. Metastasis.* – 2009. – Vol. 26. – P. 143–151.
3. Balkwill F., Charles K.A., Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease // *Cancer Cell.* – 2005. – Vol. 7. – P. 211–217.
4. Becker C., Fantini M.C., Schramm C. et al. TGF-beta suppresses tumor progression in colon cancer by inhibition of IL-6 transsignaling // *Immunity.* – 2004. – Vol. 21. – P. 491–501.
5. Bettelli E., Carrier Y., Gao W. et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells // *Nature.* – 2006. – Vol. 441. – P. 235–238.
6. Bieri B., Moses H.L. Transforming growth factor beta (TGF-beta) and inflammation in cancer // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2010. – Vol. 21. – P. 49–59.
7. Bollrath J., Phesse T.J., von Burstin V.A. et al. gp130-mediated Stat3 activation in enterocytes regulates cell survival and cell cycle progression during colitis-associated tumorigenesis // *Cancer Cell.* – 2009. – Vol. 15. – P. 91–102.
8. Bonecchi R., Galliera E., Borroni E.M. et al. Chemokines and chemokine receptors: an overview // *Front Biosci.* – 2009. – Vol. 14. – P. 540–551.
9. Coussens L.M., Werb Z. Inflammation and cancer // *Nature.* – 2002. – Vol. 420. – P. 860–867.
10. Dann S.M., Spehlmann M.E., Hammond D.C. et al. IL-6-dependent mucosal protection prevents establishment of a microbial niche for attaching/effacing lesion-forming enteric bacterial pathogens // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 180. – P. 6816–6826.
11. DeNardo D.G., Barreto J.B., Andreu P. et al. CD4(+) T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages // *Cancer Cell.* – 2009. – Vol. 16. – P. 91–102.
12. Deschoolmeester V., Baay M., Van Marck E. et al. Vermorken Tumor infiltrating lymphocytes: an intriguing player in the survival of colorectal cancer patients // *BMC Immunol.* – 2010. – Vol. 11. – P. 19. — DOI: 10.1186/1471-2172-11-19.
13. Dominitzki S., Fantini M.C., Neufert C. et al. Cutting edge: transsignaling via the soluble IL-6R abrogates the induction of FoxP3 in naive CD4-CD25 T cells // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179. – P. 2041–2045.
14. Ellmerich S., Djouder N., Scholler M., Klein J.P. Production of cytokines by monocytes, epithelial and endothelial cells activated by *Streptococcus bovis* // *Cytokine.* – 2000. – Vol. 12. – P. 26–31.
15. Ellmerich S., Scholler M., Duranton B. et al. Promotion of intestinal carcinogenesis by *Streptococcus bovis* // *Carcinogenesis.* – 2000. – Vol. 21. – P. 753–756.
16. Feagins L.A., Souza R.F., Spechler S.J. Carcinogenesis in IBD: potential targets for the prevention of colorectal cancer // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2009. – Vol. 6. – P. 297–305.
17. Fenton J.I., Hursting S.D., Perkins S.N., Hord N.G. Interleukin-6 production induced by leptin treatment promotes cell proliferation in an Apc (Min) colon epithelial cell line // *Carcinogenesis.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1507–1515.
18. Freitas M., Axelsson L.G., Cayuela C., Midtvedt T., Trugnan G. Microbial-host interactions specifically control the glycosylation pattern in intestinal mouse mucosa // *Histochem Cell Biol.* – 2002. – Vol. 118. – P. 149–161.
19. Gabrilovich D.I., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system // *Nat. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 162–174.
20. Garrett W.S., Punit S., Gallini C.A. et al. Colitis-associated colorectal cancer driven by T-bet deficiency in dendritic cells // *Cancer Cell.* – 2009. – Vol. 16. – P. 208–219.
21. Gratz I.K., Rosenblum M.D., Abbas A.K. The life of regulatory T cells // *Ann N. Y. Acad. Sci.* – 2013. – Vol. 1283. – P. 8–12.
22. Grivennikov S., Karin E., Terzic J. et al. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer // *Cancer Cell.* – 2009. – Vol. 15. – P. 103–113.
23. Gueimonde M., Ouwehand A., Huhtinen H., Salminen E., Salminen S. Qualitative and quantitative analyses of the bifidobacterial microbiota in the colonic mucosa of patients with colorectal cancer, diverticulitis and inflammatory bowel disease // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13. – P. 3985–3989.
24. Huycke M.M., Abrams V., Moore D.R. Enterococcus faecalis produces extracellular superoxide and hydrogen peroxide that damages colonic epithelial cell DNA // *Carcinogenesis.* – 2002. – Vol. 23. – P. 529–536.
25. Issa M., Vijayapal A., Graham M.B. et al. Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5. – P. 345–351.
26. Ito H., Takazoe M., Fukuda Y. et al. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 126. – P. 989–996; discussion 947.
27. Izcue A., Coombes J.L., Powrie F. Regulatory lymphocytes and intestinal inflammation // *Annu. Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 27. – P. 313–338.
28. Kalluri R., Weinberg R.A. The basics of epithelial-mesenchymal transition // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119. – P. 1420–1428.
29. Kim B.G., Li C., Qiao W. et al. Smad4 signalling in T cells is required for suppression of gastrointestinal cancer // *Nature.* – 2006. – Vol. 441. – P. 1015–1019.
30. Kitamura T., Biyajima K., Aoki M., Oshima M., Taketo M.M. Matrix metalloproteinase 7 is required for tumor formation, but dispensable for invasion and fibrosis in SMAD4-deficient intestinal adenocarcinomas // *Lab Invest.* – 2009. – Vol. 89. – P. 98–105.
31. Kitamura T., Kometani K., Hashida H. et al. SMAD4-deficient intestinal tumors recruit CCR1- myeloid cells that promote invasion // *Nat Genet.* – 2007. – Vol. 39. – P. 467–475.
32. Klampfer L. The role of signal transducers and activators of transcription in colon cancer // *Front Biosci.* – 2008. – Vol. 13. – P. 2888–2899.
33. Kollias G. Modeling the function of tumor necrosis factor in immune pathophysiology // *Autoimmun Rev.* – 2004. – Vol. 3(Suppl 1). – P. S24–S25.
34. Kraus S., Arber N. Inflammation and colorectal cancer // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 9. – P. 405–410.
35. Kruglov A.A., Kuchmiy A., Grivennikov S.I. et al. Physiological functions of tumor necrosis factor and the con-

- sequences of its pathologic overexpression or blockade: mouse models // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2008. – Vol. 19. – P. 231–244.
36. Laghi L., Bianchi P., Miranda E. et al. CD3<sup>+</sup> cells at the invasive margin of deeply invading (pT3-T4) colorectal cancer and risk of post-surgical metastasis: a longitudinal study // *Lancet Oncol.* – 2009. – Vol. 10. – P. 877–884.
  37. Lakatos P.L., Lakatos L. Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: changes, causes and management strategies // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 3937–3947.
  38. Lee H., Herrmann A., Deng J.H. et al. Persistently activated Stat3 maintains constitutive NF-kappaB activity in tumors // *Cancer Cell.* – 2009. – Vol. 15. – P. 283–293.
  39. Leppkes M., Becker C., Ivanov I.I. et al. RORgamma-expressing Th17 cells induce murine chronic intestinal inflammation via redundant effects of IL-17A and IL-17F // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136. – P. 257–267.
  40. Li B., Vincent A., Cates J. et al. Low levels of tumor necrosis factor alpha increase tumor growth by inducing an endothelial phenotype of monocytes recruited to the tumor site // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69. – P. 338–348.
  41. Luo J.L., Tan W., Ricono J.M. et al. Nuclear cytokine-activated IKKalpha controls prostate cancer metastasis by repressing Maspin // *Nature.* – 2007. – Vol. 446. – P. 690–694.
  42. Maggio-Price L., Treuting P., Zeng W. et al. Helicobacter infection is required for inflammation and colon cancer in SMAD3-deficient mice // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66. – P. 828–838.
  43. Martin H.M., Campbell B.J., Hart C.A. et al. Enhanced Escherichia coli adherence and invasion in Crohn's disease and colon cancer // *Gastroenterology.* – 2004. – Vol. 127. – P. 80–93.
  44. Nosho K., Baba Y., Tanaka N., Shima K. et al. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review // *J. Pathol.* – 2010. – Vol. 222. – P. 350–366. — DOI: 10.1002/path.2774.
  45. Pagès F., Galon J., Dieu-Nosjean M.C. et al. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored // *Oncogene.* – 2010. – Vol. 29. – P. 1093–1102. — DOI: 10.1038/onc.2009.416.
  46. Pickert G., Neufert C., Leppkes M. et al. STAT3 links IL-22 signaling in intestinal epithelial cells to mucosal wound healing // *J. Exp. Med.* – 2009. – Vol. 206. – P. 1465–1472.
  47. Pollard J.W. Tumor-educated macrophages promote tumor progression and metastasis // *Nat. Rev. Cancer.* – 2004. – Vol. 4. – P. 71–78.
  48. Popivanova B.K., Kitamura K., Wu Y. et al. Blocking TNF-alpha in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis // *J. Clin. Invest.* – 2008. – Vol. 118. – P. 560–570.
  49. Rabizadeh S., Rhee K.J., Wu S. et al. Enterotoxigenic bacteroides fragilis: a potential instigator of colitis // *Inflamm. Bowel. Dis.* – 2007. – Vol. 13. – P. 1475–1483.
  50. Rowland I.R. The role of the gastrointestinal microbiota in colorectal cancer // *Curr. Pharm. Des.* – 2009. – Vol. 15. – P. 1524–1527.
  51. Sakamoto K., Maeda S., Hikiba Y. et al. Constitutive NF-kappaB activation in colorectal carcinoma plays a key role in angiogenesis, promoting tumor growth // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15. – P. 2248–2258.
  52. Saleh M., Trinchieri G. Innate immune mechanisms of colitis and colitis-associated colorectal cancer // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 9–20. – DOI: 10.1038/nri2891.
  53. Scanlan P.D., Shanahan F., Clune Y. et al. Culture-independent analysis of the gut microbiota in colorectal cancer and polyposis // *Environ Microbiol.* – 2008. – Vol. 10. – P. 789–798.
  54. Suzuki A., Hanada T., Mitsuyama K. et al. CIS3/SOCS3/SSI3 plays a negative regulatory role in STAT3 activation and intestinal inflammation // *J. Exp. Med.* – 2001. – Vol. 193. – P. 471–481.
  55. Tang Y., Katuri V., Srinivasan R. et al. Transforming growth factor-beta suppresses nonmetastatic colon cancer through Smad4 and adaptor protein ELF at an early stage of tumorigenesis // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65. – P. 4228–4237.
  56. Ueno K., Hazama S., Mitomori S. et al. Down-regulation of frizzled-7 expression decreases survival, invasion and metastatic capabilities of colon cancer cells // *Br. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 101. – P. 1374–1381.
  57. Uronis J.M., Muhlbauer M., Herfarth H.H. et al. Modulation of the intestinal microbiota alters colitis-associated colorectal cancer susceptibility // *PLoS One.* – 2009. – Vol. 4. – P. e6026.
  58. Vladimirova L.Y., Kit O.I., Nikipelova E.A. Results of monoclonal antibodies against EGFR-receptors application in patients with metastatic colorectal cancer // *Journal of Clinical Oncology.* – 2013. – Vol. 31. – №15S. – C. 19047.
  59. Waldner M.J., Neurath M.F. Cytokines in colitis associated cancer: potential drug targets? // *Inflamm Allergy Drug Targets.* – 2008. – Vol. 7. – P. 187–194.
  60. Wang S., Liu Z., Wang L., Zhang X. NF-kappaB signaling pathway, inflammation and colorectal cancer // *Cell Mol. Immunol.* – 2009. – Vol. 6. – P. 327–234.
  61. Weir T.L., Manter D.K., Shefflin A.M. et al. Stool microbiome and metabolome differences between colorectal cancer patients and healthy adults // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – P. e70803.
  62. Wu N., Yang X., Zhang R. et al. Dysbiosis signature of fecal microbiota in colorectal cancer patients // *Microb. Ecol.* – 2013. – Vol. 66. – P. 462–470.
  63. Wu S., Rhee K.J., Albesiano E. et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses // *Nat. Med.* – 2009. – Vol. 15. – P. 1016–1022.
  64. Wu Y., Zhou B.P. Inflammation: a driving force speeds cancer metastasis // *Cell Cycle.* – 2009. – Vol. 8. – P. 3267–3273.
  65. Wu Y., Deng J., Rychahou P.G., Qiu S., Evers B.M., Zhou B.P. Stabilization of snail by NF-kappaB is required for inflammation-induced cell migration and invasion // *Cancer Cell.* – 2009. – Vol. 15. – P. 416–428.
  66. Yang L., Moses H.L. Transforming growth factor beta: tumor suppressor or promoter? Are host immune cells the answer? // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68. – P. 9107–9111.
  67. Yang J., Weinberg R.A. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis // *Dev. Cell.* – 2008. – Vol. 14. – P. 818–829.
  68. Yu H., Kortylewski M., Pardoll D. Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT3 in the tumour mi-

croenvironment // Nat. Rev. Immunol. – 2007. – Vol. 7. – P. 41–51.

69. Yu H., Pardoll D., Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3 // Nat. Rev. Cancer. – 2009. – Vol. 9. – P. 798–809.

Поступила в редакцию 12.04.2017 г.

*O.I. Kit, E.A. Nikipelova, A.V. Shaposhnikov,  
E.Yu. Zlatnik, I.A. Novikova, E.M. Frantsiyants,  
L.Yu. Vladimirova, Yu.S. Shatova, A.N. Shevchenko,  
V.V. Pozdnyakova*

### **Inflammation and colon cancer. Molecular and immunological mechanisms**

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don

After the analysis of data presented in the international literature there are still a lot of controversial issues on the impact of inflammation on the development of colon cancer. Molecular mechanisms of various types of colorectal cancer are different and connected with inflammatory bowel diseases. There are some immunological similarities and differences between colitis-associated colon cancer occurring in inflammation and other types of colorectal cancer developing without any signs of inflammatory process. The gut microbiota significantly influences on the development of sporadic colorectal cancer and colitis-associated cancer. Malignant colon tumors, without dependence on the colorectal cancer type, have an increased expression of pro-inflammatory cytokines. The role of tumor-infiltrating immunocytes and tumor inflammatory microenvironment in colorectal cancer is complex: they are involved in antitumor immune defense and play a pro-oncogenic role. In perspective anti-inflammatory biologic drugs are expected to decrease the risk of the development of colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, inflammation, immune system, microflora