

В.А. Козлов

Клетки супрессоры – основа иммунопатогенеза онкозаболеваний

НИИ фундаментальной и клинической иммунологии,
Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

В эксперименте и клинике имеются многочисленные данные, убедительно свидетельствующие о ведущей роли в патогенезе опухолевых заболеваний иммунной системы. Именно клетки иммунной системы, такие как цитотоксические Т лимфоциты, NK клетки, макрофаги и дендритные клетки обладают способностью убивать опухолевые клетки. В нормальных условиях активность этих клеток является фактором торможения процессов пролиферации и дифференцировки опухолевых клеток. Само возникновение опухоли, как неконтролируемый рост клеток, так и клиническое проявление, говорит о том, что изменилась цитотоксическая активность клеток, обуславливающих противоопухолевый иммунитет. Главной, если не единственной причиной снижения активности противоопухолевых клеток, является формирование мощных вне- и внутриопухолевых супрессорных механизмов, подавляющих цитотоксическую активность иммунокомпетентных противоопухолевых клеток и позволяющих опухолевым клеткам избегать надзора со стороны иммунной системы. Показано, что такими иммуносупрессивными свойствами обладают Т- и В-клетки, макрофаги, клетки супрессоры миелоидного происхождения.

Отсюда, в перспективе, основой иммунотерапии опухолевого роста могут быть методы, направленные на подавление функциональной активности клеток супрессоров различного генеза.

Ключевые слова: опухоль, толерантность, иммунопатогенез, клетки-супрессоры

Накоплены неопровержимые доказательства как в клинике, так и эксперименте, что именно иммунная система препятствует росту опухоли в организме. Вследствие генетических и эпигенетических изменений, ассоциированных с канцерогенезом, опухолевые клетки инициируют иммунный ответ. В то же время, исследования на мышах генотипа RAG^{-/-}, у которых отсутствуют Т-клетки, В-клетки и NKT, показали, что именно лимфоциты защищают животных от роста опухоли [10,37,39]. Важными для предотвращения образования первичной опухоли или отторжения перевиваемой опухоли явля-

ются механизмы и врожденного, и адаптивного иммунитета. В качестве главного компонента специфического противоопухолевого иммунитета рассматриваются цитотоксические CD8⁺ Т-клетки [10]. Показано, что целый ряд клеток различного происхождения обладают неспецифической противоопухолевой цитотоксической активностью, где первое место принадлежит, несомненно, NK клеткам [39]. Цитотоксическая активность против опухолевых клеток проявляется у макрофагов, дендритных клеток, эритробластов. Основными механизмами цитотоксичности указанных клеток являются их способность продуцировать интерфероны, TNF- α , перфорин, гранзим, обуславливать эффект через Fas/FasL взаимодействие [10,34]. И всё же, несмотря на такое разнообразие клеток убийц, опухоль, при определенных ситуациях, избегает давление иммунного надзора и формирует «для себя» иммунную опухолевую толерантность.

Возможны два варианта причин образования опухоли. Первый из них связан с подавлением функций клеток-киллеров: всех или наиболее активных типа CD8⁺ Т-клеток и NK элементов, что пока не ясно. В литературе отсутствуют сравнительные данные о зависимости выраженности системного противоопухолевого иммунитета от суммарной функциональной активности всех клеток-киллеров или отдельных популяций опухолевых убийц. Ответственность за формирование этих иммунодепрессивных механизмов будут нести факторы, скорее всего, экзогенного происхождения, такие как: стрессы с иммуносупрессивными глюкокортикоидными гормонами, радиация, цитостатики химического происхождения. Иными словами, здесь подразумевается прямое действие негативных факторов на клетки-эффекторы противоопухолевого иммунитета.

Выразителями второго варианта причин подавления противоопухолевого иммунитета служат супрессорные механизмы эндогенного происхождения, реализуемые армией клеточных элементов различного происхождения под общим определением как клетки-супрессоры. Основная биологическая задача этих клеточных элементов состоит в ограничении величины любого иммунного ответа до уровня, необходимого для формирования иммунитета к данному, конкретному антигену, а также в подавлении реак-

ций иммунной системы против аутоантигенов, являющихся патогенетической основой развития аутоиммунной патологии. Такие процессы, как анергия и гибель клеток, индуцированная процессами активации, также участвуют в предотвращении аутоиммунной патологии. Следует учитывать, что аутоиммунные реакции возникают к любому чужеродному антигену, включая опухолевый.

В отношении роста опухоли функция клеток-супрессоров реализуется подавлением активности всех клеток-эффекторов противоопухолевого иммунитета с последующим возрастанием пролиферативной активности опухолевых клеток. Механизмы могут быть разные, эффект один – частичное и/или полное подавление способности клеток-киллеров убивать опухолевые клетки.

На первое место по значимости (да и по изученности) следует поставить здесь супрессоры Т-клеточного происхождения и прежде всего натуральные Treg, которые «рождаются» в тимусе, из которого мигрируют на периферию, где составляют 10-15% из всех CD4+ лимфоцитов, или 5-10% из циркулирующих CD4+ Т-клеток [3].

Следует принять во внимание, что популяция Treg увеличена, по сравнению с донорами, в циркуляции и дренирующих лимфатических узлах у пациентов с опухолями головы и шеи, желудочно-кишечного тракта, раком лёгкого, молочной железы и кожи, у пациентов с лимфомой и лейкозией [42]. Представляет интерес тот факт, что через 12 мес. после удаления первичной опухоли при раке прямой кишки отмечается нормализация содержания Treg [1]. Эти данные подтверждают патогенетически негативную роль Treg в процессе опухолевого роста.

Treg характеризуются экспрессией молекул CD4 и CD25 (α цепь рецептора IL-2) и Foxp3 (forkhead transcription factor); последний является мастером - регулятором для развития и функции Treg. Оказалось, что только 1-2% клеток с высокой экспрессией CD25 относятся к популяции Treg, а всего в периферической крови циркулирует до 30% Т-клеток CD4+CD25+ [35]. Помимо натуральных Treg, в иммунной системе существуют индуцированные в процессе антигенного воздействия клетки-супрессоры из периферийных наивных Т-клеток, которые не определяются в тимусе. К последним относят Tr1, индуцированные IL-10, которые не экспрессируют Foxp3 и продуцируют иммуносупрессивные молекулы IL-10 и TGF- β [43]. К ним же относят клетки Th3, индуцированные TGF- β , некоторые из которых экспрессируют Foxp3, но все они продуцируют TGF- β [7]. Кроме выше названных Treg, описаны и другие субпопуляции Т-клеток, обладающих способностью подавлять актив-

ность иммунокомпетентных клеток эффекторов, тем самым способствуя росту опухоли. Здесь следует сказать о CD8+Foxp3+ Т-клетках [17], так называемых double-negative Treg [6] и о $\gamma\delta$ Treg. Последние могут блокировать созревание и функцию дендритных клеток (ДК), мигрировать в опухоль и оказывать иммуносупрессивный эффект *in vivo* [33].

Имуносупрессивная активность Treg во многом обусловлена продуцируемыми IL-10 TGF- β цитокинами. Именно эти цитокины подавляют противоопухолевую активность CD8+ цитотоксических лимфоцитов и NK клеток у опухоленосителей как в клинике, так и в эксперименте. Treg опухоленосителей могут подавлять противоопухолевую активность клеток эффекторов через продукцию перфорина и гранзима, индуцирующих апоптоз в этих клетках, или при непосредственном межклеточном контакте [15,16,41]. Подчеркивается, что этой способностью обладают Treg, контактировавшие с опухолевыми клетками, а у интактных Treg она не определяется. На территории опухоли реализуется и один из межклеточных механизмов стимуляции активности Treg с помощью других популяций иммунокомпетентных клеток. Оказалось, что после взаимодействия semaphorin-4a на клетках иммунной системы, включая плазмцитозидные ДК, с neuropilin-1 на Treg возрастает выживаемость и супрессивная активность последних [9]. Индуцирующая роль опухолевых клеток в формировании популяции ассоциированных с опухолью Treg описана и в других экспериментах. Оказалось, что совместная инкубация CD4+CD25-Т-клеток с аутологичными незрелыми ДК и облученными опухолевыми клетками вместе с цитокинами IL-2, IL-10 и IL-15 обуславливает превращение Т-клеток в индуцированные Treg или Tr1 с супрессивным действием на Т-клетки эффекторы. Супрессивный механизм этих Tr1 связан с экспрессией на них эктонуклеотидаз CD39 CD73, с помощью которых внеклеточный АТФ гидролизировался до аденозина, обладающего иммуносупрессивным эффектом за счёт повышения уровня цАМФ в Т-клетках-эффекторах [26]. Несомненно, что все эти данные свидетельствуют о значимой роли самих опухолевых клеток в механизмах подавления противоопухолевого иммунитета, способствующих выживанию клеток опухоли в организме пациента.

Подавление противоопухолевого иммунитета Treg могут реализовывать и через действие на антиген-презентирующие клетки. Показано, что Treg, экспрессирующие CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) подавляют экспрессию на дендритных клетках (ДК) костимулирующих молекул CD80 и CD86, тем самым ингибируя

способность ДК презентировать Т-клеткам опухолевый антиген [45]. Возможно, что данный механизм и лежит в основе именно индукционного снижения функции ДК, так как, по существу, интактные ДК, полученные из клеток предшественников больных раком молочной железы в условиях *in vitro*, обладали антиген-презентирующей активностью, равной контрольным значениям [11]. Кроме того, при контакте с ДК Treg индуцируют в них экспрессию фермента IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase), обуславливающего деградацию триптофана. Уже само по себе снижение уровня триптофана является иммуносупрессивным фактором, так как триптофан необходим для пролиферации Т-клеток. Продукты метаболизма триптофана, с одной стороны, ингибируют противоопухолевую активность иммунокомпетентных клеток эффекторов, а с другой – стимулируют активность самих Treg, усугубляя иммунодепрессивный эффект последних [38]. Не исключено, что Treg при контакте подавляют в ДК продукцию IL-6, который ингибирует супрессорную активность Treg и в индукции которого в ДК принимают участие TLR [32]. Описаны и другие механизмы, с помощью которых Treg подавляют противоопухолевый иммунитет. Например, оказалось, что Treg экспрессируют значительно больше рецепторов к IL-2, который в первую очередь и связывается с ними. При этом, снижается количество молекул IL-2, необходимых для стимуляции пролиферации других Т-клеток, включая цитотоксические лимфоциты [31]. Последнее следует учитывать при использовании IL-2 в качестве терапевтического, иммуностимулирующего препарата.

Представляют значительный интерес данные о том, что при определенных условиях антиген-специфические Treg могут индуцировать формирование опухоль-специфической, локальной иммунной толерантности [48]. При этом, например, при раке прямой кишки определяются Treg, специфичные для нескольких антигенов, ассоциированных с опухолью (карциноэмбриональный антиген, теломераза, HER2/neu и MUC-1 антигены). То есть, местная толерантность носит весьма широкий характер, ко многим опухоль-ассоциированным антигенам [2]. В то же время, имеются данные о том, что наличие Treg на территории опухоли может быть как плохим, так и хорошим прогностическим признаком [44]. По-видимому, последнее можно объяснить либо миграцией в опухоль различных субпопуляций Treg с разной супрессорной активностью, либо разным соотношением системного и локального уровней иммуносупрессии, что и будет отражаться в неодинакой интенсивности роста опухоли.

Опухоль и её микроокружение активно участвуют в индукции активных Treg, способствуя

превращению CD4+CD25- наивных Т-клеток в CD4+CD25+ Treg. Продуцируя такие хемокины, как CCL17 и CCL22, опухолевые клетки обуславливают увеличение миграции Treg в опухоль, где они будут подавлять активность клеток-эффекторов. Клетки колоректального рака синтезируют хемокин CCL5, который обуславливает не только повышение миграции в опухоль Treg, но и стимулирует их способность убивать противоопухолевые CD8+ Т-клетки, индуцируя апоптоз [4]. Следует принимать во внимание данные, что определенные опухолевые антигены, используемые в качестве вакцины, могут стимулировать накопление не только специфических противоопухолевых клеток-эффекторов, но и обуславливать увеличение популяции Treg, которые будут негативно влиять на формирование вакцинального противоопухолевого иммунитета [47]. Кроме всего прочего, показано, что опухолевые клетки сами и ДК из лимфатических узлов, дренирующих опухоль, продуцируют тот же TGF- β , который способствует пролиферации Treg [14].

Можно указать еще на один механизм на «территории» опухоли, который способствует супрессорной активности Treg. Показано, что между Т-клетками-эффекторами и Treg имеются реципрокные взаимоотношения в том смысле, что не только последние могут убивать первые, но и Т-эффекторы могут убивать Treg [20]. Однако, последний механизм вряд ли может быть задействован в условиях гиперфункционирования Treg, индуцированного множественными факторами.

Имеется достаточно литературных данных, указывающих на ведущую роль клеток супрессоров миелоидного происхождения (КСМП) в создании условий для подавления противоопухолевого иммунитета как на уровне организма, так и на локальном, внутриопухолевом уровне. Многие цитокины (GM-CSF, M-CSF, IL-6, IL-10 и др.), синтезированные различными клеточными элементами, включая клетки опухолевой стромы и самих опухолевых клеток, способствуют накоплению КСМП. Интересно, что TNF- α содействует GM-CSF в индукции накопления КСМП, как он это делает и в отношении индукции фермента тндоламиндиоксигеназы (IDO) [40]. Регуляторные внутриклеточные сигналы поступают и реализуются в КСМП в основном с участием факторов транскрипции семейства STAT. В свою очередь, фактор STAT3 регулирует выживание и пролиферацию КСМП через экспрессию B-cell lymphoma XL, cyclin D1, MYC, survivin и др. [27]. Принято разделять КСМП на две субпопуляции по происхождению: М-КСМП (монокитарные) и Г-КСМП (гранулоцитарные), которые различаются между собой по целому

ряду мембранных характеристик и механизмам супрессивного действия.

Было показано, что КСМП ингибируют цитотоксичность и продукцию IFN- γ НК клетками с помощью связанного с мембраной TGF- β [22]. Находясь внутри опухоли, КСМП могут стимулировать супрессорную активность клеток Treg, тем самым усиливая интенсивность ингибирующего воздействия на клетки противоопухолевого иммунитета [18].

В процессе накопления КСМП внутри опухоли в стимуляции их активности могут принимать участие такие регуляторные молекулы, как PGE2, IFN- γ , GM-CSF, продуцируемые самыми различными клетками, включая опухолевые [13, 46].

Что касается механизмов иммуносупрессивного действия КСМП, то, прежде всего, это, по-видимому, касается прямых межклеточных контактов, когда эффект проявляется через взаимодействие клеточных поверхностных рецепторов, либо через продукцию короткоживущих растворимых медиаторов. Супрессивная активность КСМП также ассоциирована с метаболизмом L-аргинина, который служит в качестве субстрата для двух ферментов: iNOS (который генерирует NO) и аргиназы (которая превращает аргинин в мочевины и орнитин). Дефицит аргинина (под действием аргиназы из Г-КСМП) обуславливает ингибицию экспрессии ζ CD3 на Т лимфоцитах, а отсутствие ζ CD3 подавляет передачу сигналов через TCR при узнавании специфического комплекса антиген-ГКГС с последующим снижением величины иммунного ответа. Подобного рода эффектом обладают толерогенные дендритные клетки, которые также вносят вклад в подавление противоопухолевого иммунитета [40]. NO подавляет функции Т-клеток с помощью различных механизмов, включая ингибицию в Т-клетках функции JAK3 и STAT5, подавление экспрессии молекул II-го класса ГКГС и индукцию апоптоза в Т-клетках. Не менее важным супрессивным фактором, который продуцируют КСМП, являются реактивные формы кислорода (ROS). Peroxynitrite (дериват nitric oxide из М-КСМП после взаимодействия с супероксидным анионом, наиболее сильный оксидант, который продуцируется в организме) обуславливает нитрирование остатков тирозина в Т-клеточных рецепторах, предотвращая связывание ГКГС с антигенным пептидом. Повышенный уровень peroxynitrite определяли у больных РА, РС, аутоиммунным миокардитом, диабетом и при ряде опухолей. Иммуносупрессивный эффект peroxynitrite связывают с ослабленным ответом Т-клеток [12] на опухолевые антигены. Важным иммуносупрессивным механизмом КСМП является их способность продуцировать

IDO с последующей активацией GCN2 киназы и экспансией Treg [29].

Помимо самих Treg и КСМП, свой весомый вклад в подавление противоопухолевого иммунитета в районе опухоли вносят ДК за счёт, по-видимому, прежде всего, продукции IDO, отвечающего за снижение уровня триптофана. Считается, что в условиях отсутствия воспалительного стимула незрелые ДК поглощают, процессируют и презентуют аутоантигены из апоптотических клеток различного генеза для последующей потенциации аутореактивных Т-клеток с целью индукции анергии и делеции лимфоцитов [19]. Можно предположить, что в условиях наличия воспалительного процесса возрастает количество апоптотических клеток и незрелые ДК активно включаются в процесс подавления активности Т-клеток-эффекторов. За выработку IDO, в основном, отвечают плазматцитоидные ДК, мигрирующие в опухоль. Продукцию IDO в ДК и других клетках на территории опухоли поддерживает TGF- β , синтезируемый как иммунокомпетентными, включая сами ДК, так и опухолевыми клетками. Кроме того, ДК стимулируют экспрессию на Т-клетках молекул CTLA-4 и GIRR с их последующей передифференцировкой в Treg. Помимо этого, ДК продуцируют такие иммуносупрессивные молекулы, как IL-10, PGE2, аргиназу.

Интересно, что факторы опухолевого происхождения, влияя на дифференцировку ДК, способствуют накоплению в опухоли незрелых ДК (опухоль-инфильтрирующие ДК), которые не способны инициировать противоопухолевый иммунный ответ, но могут индуцировать Т-клеточную толерантность с накоплением Treg [19]. Этому способствует экспрессия в опухолевых клетках STAT3; при этом регистрируется подавление продукции провоспалительных цитокинов. Кроме того, факторы опухолевого происхождения индуцируют экспрессию фактора STAT3 в самих ДК, способствуя приобретению последними толерогенных свойств [30]. Вся эта протолерогенная активность индуцируется в ДК, активно мигрирующих в опухоль с участием в этом процессе молекул CCR4 и CCL22. Помимо всего прочего, мигрировавшие в опухоль ДК стимулируют неоангиогенез с помощью продуцируемого ими VEGF [8]. Существует достаточно много данных, указывающие на наличие в периферической крови свободной внеклеточной ДНК в виде различного размера нуклеотидов, содержащих, в основном, метилированные CpG островки. Показано, что CpG олигонуклеотиды индуцируют изменения в плазматцитоидных ДК, под влиянием межклеточного контакта с которыми наивные Т-клетки дифференцируются в CD4+CD25+ Treg. Известно, что олигонуклео-

тиды взаимодействуют с ДК через TLR9 [28]. Учитывая повышение уровня свободной ДНК в периферической крови у больных со злокачественными опухолями, можно думать о функционировании подобного ДНК-опосредованного иммуносупрессивного механизма при данной патологии.

Предполагается, что в основе нарушения функций ДК внутри опухоли лежит активация развернутого белкового ответа (с присутствием в них на высоком уровне протеина XPB1 в результате действия активных форм кислорода в опухоли) с последующей индукцией перекисидацией липидов и стрессом эндоплазматического ретикулума в ДК. Многие гены-мишени для белка XPB1 отвечают за активацию ферментов синтеза жирных кислот. Повышенная продукция жирных кислот ведет к образованию липидных капель внутри цитоплазмы и расширению эндоплазматического ретикулума вследствие активного образования внутриклеточной мембраны, что и связывают с появлением иммуносупрессивных свойств у ДК [25].

Особая роль в создании иммуносупрессивного микроокружения, прежде всего, внутри опухоли принадлежит простагландину PGE₂, продукту метаболизма арахидоновой кислоты. Практически все клетки, которые ассоциируются с опухолью (Treg, КСМП, ДК, макрофаги и сами клетки многих и многих опухолей) продуцируют в межклеточное пространство это активное соединение. Показано, что иммуносупрессивное действие PGE₂ связано с его способностью повышать уровень цАМФ в клетках, экспрессирующих ряд PGE-специфических рецепторов. В этом отношении, PGE₂ и аденозин, действуя через один и тот же механизм, оказывают суммарный супрессивный эффект на Т-клетки с цитотоксической активностью против опухолевых клеток [44].

Не остаются в стороне от процессов формирования иммунной толерантности к опухолевым антигенам и макрофаги, которым в своё время приписывалась основная роль в этом процессе. В настоящее время выделяется особая субпопуляция макрофагов под названием опухоль-ассоциированные макрофаги (ОАМ). Предполагается, что в основном данная субпопуляция состоит из альтернативно активированных макрофагов или M2. Активное участие в индукции M2 клеток принимает участие M-CSF, а GM-CSF отвечает за индукцию классически активированных макрофагов, или M1 [21]. С активностью ОАМ, синтезирующих IL-10, PGE₂ и экспрессирующих фермент аргиназу на высоком уровне, связывают их иммунодепрессивный эффект, основанный на индукции сниженного ответа Т-лимфоцитов. Помимо прямого иммуносупрес-

сивного эффекта, у ОАМ описаны механизмы прямой стимуляции роста опухолевых клеток, увеличения их метастазирования, поддержки врастания кровеносных сосудов в опухоль за счёт продукции, например, фактора роста эндотелия сосудов [5,21,23].

Не безучастны к формированию иммунной толерантности к опухолевым антигенам и подавлению активности Th1 клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов клетки Treg. При многих экспериментальных условиях с уменьшением содержания у экспериментальных животных В-клеток рост опухоли тормозился, а введение В-клеток обуславливало ускорение роста опухоли [36].

Следует коснуться ещё одной важной проблемы, связанной с влиянием цитостатиков на активность тех же Treg. Ясно, что циторедуктивная терапия направлена на убийство опухолевых клеток. Но при этом, под влиянием цитостатиков гибнут иммунокомпетентные клетки с противоопухолевой активностью, что, конечно, не оправдано. Е и сть другая проблема – относительная химиорезистентность отдельных субпопуляций Treg по сравнению с Т-клетками-эффекторами [44]. Это проблема, которую необходимо решать вместе с вопросами стимулирования функций иммунной системы после проведенной химиотерапии.

Таким образом, прежде всего, следует подчеркнуть, что во многих исследованиях имеются указания на то, что наличие в опухоли всех выше упомянутых супрессорных клеток связано с развитием опухоли, с её прогрессией, увеличением её размеров и метастатической активностью. При этом показано достаточно убедительно, что все воздействия, способствующие подавлению функциональной активности этих клеток-супрессоров, обуславливают позитивный терапевтический эффект на рост опухоли.

Одно несомненно, что для преодоления такого мощного иммуносупрессорного аппарата необходимо разрабатывать комплексный подход для его коррекции. При этом следует максимально учитывать все клеточные маркеры разных популяций клеток супрессоров, против которых должны производиться цитотоксические моноклональные антитела. Перспективными могут оказаться методы использования клеточных вакцин со специфической направленностью против таких супрессорных молекул, как IDO, ЦОГ-2, молекул типа GITR, CTLA-4, экспрессирующихся на Treg с высокой супрессорной активностью. Представляется необходимым использование этих биологических антисупрессорных воздействий совместно с такими препаратами как аспирин (блокатор ЦОГ-2) и блокаторы активности IDO, которые находятся на стадии разработки. В

этом отношении имеются данные, что аспирин, помимо блокады ЦОГ-2, подавляет экспрессию IDO в клетках-супрессорах. Можно полагать, что основными молекулами, синтезируемыми клетками-супрессорами разного генеза, оказывающими ингибирующий эффект на активность Т-клеток-эффекторов в противоопухолевом иммунитете, являются TGF- β , IDO и ЦОГ-2. По всей вероятности, создание иммуномодулирующего коктейля из препаратов, ингибирующих действие этих трёх молекул несомненно будет способствовать успехам в области терапии онкозаболеваний самого различного генеза, стадии развития и месторасположения.

ЛИТЕРАТУРА

- Betts G., Jones E., Junaid S. et al. Suppression of tumour-specific CD4+ T cells by regulatory T cells is associated with progression of human colorectal cancer // *Gut*. – 2012. – Vol. 61. – P. 1163-1171.
- Byrne W.L., Mills K.H., Lederer J.A. et al. Targeting regulatory T cells in cancer // *Cancer Res.* – 2011. – Vol. 71. – P. 6915-6920.
- Cao X. Regulatory T cells and immune tolerance to tumors // *Immunol. Rev.* – 2010. – Vol. 46. – P. 79-93.
- Chang L.Y., Lin Y.C., Mahalingam J. et al. Tumor-derived chemokine CCL5 enhances TGF- β -mediated killing of CD8(+) T cells in colon cancer by T-regulatory cells // *Cancer Res.* – 2012. – Vol. 72. – P. 1092-1102.
- Chavez-Galan L., Ollerros M.L., Vesin D., Garcia I. Much more than M1 and M2 macrophages, there are also CD169+ and TCR+ macrophages // *Frontiers in Immunology*. – 2015. – Vol. 6. – P. 1-15.
- Chen M.L., Pittet M.J., Gorelik L. et al. Regulatory T cells suppress tumor-specific CD8 T cell cytotoxicity through TGF- β signals in vivo // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2005. – Vol. 102. – P. 419-424.
- Chen W., Jin W., Hardegen N. et al. Conversion of peripheral CD4+CD25- naïve T cells to CD4+CD25+ regulatory T cells by TGF- β induction of transcription factor Foxp3 // *J. Exp. Med.* – 2003. – Vol. 198. – P. 1875-1886.
- Conejo-Garcia J.R., Benencia F., Courreges M.C. et al. Tumor-infiltrating dendritic cell precursors recruited by a β -defensing contribute to vasculogenesis under the influence of Vegf-A // *Nature Medicine*. – 2004. – Vol. 10. – № 9. – P. 950-958.
- Delgoffe G.M., Woo S.R., Tumis M.E. et al. Stability and function of regulatory T cells is maintained by a neuropilin-1-semaphorin-4a axis // *Nature*. – 2013. – Vol. 501. – P. 252-256.
- Dunn G.P., Koebel C.M., Schreiber R.D. Interferons, immunity and cancer immunoeediting // *Nat Rev Immunol.* – 2006. – Vol. 6 (11). – P. 836-848.
- Gabrilovich D.I., Corak J., Ciernik I.F. et al. Decreased antigen presentation by dendritic cells in patients with breast cancer // *Clin. Cancer Res.* – 1997. – Vol. 3. – P. 483-490.
- Gabrilovich D.I., Nagarai S. Myeloid-derived suppressor cells as regulator of the immune system // *Nature Rev. Immunol.* – 2009. – Vol. 162. – № 9. – P. 162-174.
- Gallina G., Dolcetti L., Serafini P. et al. Tumors induce a subset of inflammatory monocytes with immunosuppressive activity on CD8+ T cells // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116 – № 10. – P. 2777-2790.
- Ghiringhelli F., Puig P.E., Roux S. et al. Tumor cells covert immature myeloid dendritic cells into TGF- β -secreting cells inducing CD4+CD25+ regulatory T cell proliferation // *J. Exp. Med.* – 2005. – Vol. 202. – P. 919-929.
- Gondek D.C., Lu L.F., Quezada S.A. et al. Cutting edge: contact-mediated suppression by CD4+CD25+ regulatory cells involves a granzyme B-dependent, perforin-independent mechanism // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174. – P. 1783-1786.
- Grossman W.J., Verbsky J.W., Barchet W. et al. Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death // *Immunity*. – 2004. – Vol. 21. – P. 589-601.
- Hahn B.H., Singh R.P., La Cava A., Ebling F.M. Tolerogenic treatment of lupus mice with consensus peptide induces Foxp3-expressing, apoptosis-resistant, TGF β -secreting CD8+ T cell suppressors // *J. Immunol.* – 2005. Vol. 175. – P. 7728-7737.
- Huang B1, Pan PY, Li Q, Sato AI, Levy DE, Bromberg J, Divino CM, Chen SH. Gr-1+CD115+ immature myeloid suppressor cells mediate the development of tumor-induced T regulatory cells and T-cell anergy in tumor-bearing host // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66. – № 2. – P. 1123-1131.
- Janikashvili N., Bonnotte B., Katsanis E., Larmonier N. The dendritic cell-regulatory T lymphocyte crosstalk contributes to tumor-induced tolerance // *Clinical and Developmental Immunology*. – Vol. 2011 (2011), Article ID 430394, 14 pages.
- Killinc M.O., Rowswell-Turner R.B., Gu T. et al. Activated CD8+ T-effector/memory cells eliminate CD4+CD25+Foxp3+ T-suppressor cells from tumor via FasL mediated apoptosis // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 183. – P. 7656-7660.
- Laoui D., Movahedi K., van Overmeire E. et al. Tumor-associated macrophages in breast cancer: distinct subsets, distinct function // *Int. J. Dev. Biol.* – 2011. – Vol. 55. – P. 861-867.
- Li H., Han Y., Guo Q., Zhang M. et al. Cancer-expanded myeloid-derived suppressor cells induce anergy of NK cells through membrane-bound TGF- β 1 // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 182. – № 1. – P. 240-249.
- Lin E.Y., Li J.-F., Gnatovskiy L. et al. Macrophages regulate the angiogenic switch in a mouse model of breast cancer // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66. – P. 11238-11246.
- Loser K., Apelt J., Voskort M., Mohaupt M. et al. IL-10 controls ultraviolet-induced carcinogenesis in mice // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179. – P. 365-371.
- Maj T., Zou W. Dendritic cells are stressed out in tumor // *Cell Research*. – 2015. doi:10.1038/cr.2015.93
- Mandapathil M., Hilldorfer B., Szczepanski M.J. et al. Generation and accumulation of immunosuppressive adenosine by human CD4+CD25highFOXP3+ regulatory T cells // *J. Biol. Chem.* – 2010. – Vol. 285. – P. 7176-7186.
- Monu N.R., Frey A.B. Myeloid-derived suppressor cells and anti-tumor T cells: a complex relationship // *Immunol. Invest.* – 2012. – Vol. 41. – № 6-7. – P. 595-613.
- Moseman E.A., Liang X., Dawson A.J. et al. Human plasmacytoid dendritic cells activated oligodeoxynucleotides induce the generation of CD4+CD25+ regulatory T cells // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 173. – P. 4433-4442.

29. Munn D.H., Sharma M.D., Baban B. et al. GCN2 kinase in T cells mediated proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase // *Immunity*. – 2005. – Vol. 22. – P. 633-642.
30. Nefedova Y., Huang M., Kusmartsev S. et al. Hyperactivation of STAT3 is involved in abnormal differentiation of dendritic cells in cancer // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 172. – № 1. – P. 464-474.
31. Pandiyan P., Zheng L., Ishihara S. et al. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4+ T cells // *Nat. Immunol.* – 2007. – Vol. 8. – P. 1353-1353.
32. Pasare C., Medzhitov R. Toll pathway-dependent blockade of CD4+CD25+ T cell-mediated suppression by dendritic cells // *Science*. – 2003. – Vol. 299. – P. 1033-1036.
33. Peng G., Wang H.Y., Peng W. et al. Tumor-infiltrating gammadelta T cells suppress T and dendritic cell function via mechanism controlled by a unique toll-like receptor signaling pathway // *Immunity*. – 2007. – Vol. 27. – P. 334-348.
34. Russell J.H., Ley T.J. Lymphocyte-mediated cytotoxicity // *Annu Rev Immunol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 323-70
35. Sakaguchi S., Miyara M., Costantino C.M., Hafler, D.A. FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system // *Nat. Rev. Immunol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 490-500.
36. Shah S., Divekar A.A., Hilchey S.P. et al. Increased rejection of primary tumors in mice lacking B cells: inhibition of anti-tumor CTL and Th1 cytokine responses by B cells // *Int. J. Cancer*. – 2005. – Vol. 117. – P. 574-586.
37. Shankaran V., Ikeda H., Bruce A.T. et al. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity // *Nature*. – 2001. – Vol. 26. – P. 410 (6832). – P. 1107-1111.
38. Sharma M.D., Baban B., Chandler P. et al. Plasmacytoid dendritic cells from tumor-draining lymph nodes activate mature Treg via indoleamine 2,3-dioxygenase // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117. – P. 2570-2582.
39. Smyth M.J., Trapani J.A. Lymphocyte-mediated immunosurveillance of epithelial cancers? // *Trends Immunol.* – 2001. – Vol. 22 (8). – P. 409-11.
40. Solito S., Pinton L., Damuzzo V., Mandruzzato S. Highlights on molecular mechanisms of MDSC-mediated immune suppression: paving the way for new working hypotheses // *Immunol. Invest.* – 2012. – Vol. 41. – № 6-7. – P. 722-733.
41. Strauss L., Bergmann C., Whiteside T.L. Human circulating CD4+CD25+ high Foxp3+ regulatory T cells kill autologous CD8+ but not CD4+ responder cells by Fas-mediated apoptosis // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 182. – P. 1469-1480.
42. Tokuno K., Hazama S., Yoshimo S. et al. Increased prevalence of regulatory T-cells in the peripheral blood of patients with gastrointestinal cancer // *Anticancer Res.* – 2009. – Vol. 29. – P. 1527-1532.
43. Vieira P.L., Christensen J.R., Minaee S. et al. IL-10-secreting regulatory T cells do not express Foxp3 but have function to naturally occurring CD4+CD25+ regulatory T cells // *J. Immunol.* – 2004. – Vol. 172. – P. 5986-5993.
44. Whiteside T.L. Regulatory T cell subsets in human cancer: are they regulating for or against tumor progression? // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2014. – Vol. 63 (1). – P. 67-72.
45. Wing K., Onishi Y., Prieto-Martin P. et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function // *Science*. – 2008. – Vol. 322. – P. 271-275.
46. Xiang X., Poliakov A., Liu C. et al. Induction of myeloid-derived suppressor cells by tumor exosomes // *Int. J. Cancer*. – 2009. – Vol. 124. – № 11. – P. 2621-2633.
47. Zhou G., Drake C.G., Levitsky H.L. Amplification of tumor-specific regulatory T cells following therapeutic cancer vaccines // *Blood*. – 2006. – Vol. 107. – P. 628-636.
48. Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy // *Nat Rev Immunol.* – 2006. – Vol. 6. – P. 295-307.

Поступила в редакцию 26.10.2015 г.

V.A.Kozlov

Suppressor cells - the basis of the immunopathogenesis of cancer

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
Novosibirsk State Medical University
Novosibirsk

There are numerous data in experimental and clinical medicine that convincing evidence on the leading role of the immune system in the pathogenesis of tumor diseases. Exactly immune cells such as cytotoxic T lymphocytes, NK cells, macrophages and dendritic cells have the ability to kill tumor cells. Under normal conditions the activity of these cells is a factor of inhibition proliferation and differentiation of tumor cells. An appearance of tumor itself, as uncontrolled cell growth and clinical manifestation, says that it was changed the cytotoxic activity of the cells causing tumor immunity. The main factor, if not the only reason for the decline of anti-tumor activity of the cells, is the formation of powerful extra- and inside-tumor suppressor mechanisms suppressing cytotoxic activity of anti-tumor immune-competent cells and allowing tumor cells to avoid surveillance by the immune system. It is showed that T and B cells, macrophages, and cells of myeloid origin suppressors possess these immunosuppressive properties. Therefore, in the future, methods to suppress functional activity of cells suppressors of various geneses can be the basis for immunotherapy of tumor growth.

Key words: tumor, tolerance, immunopathogenesis, suppressor cells