

*А.А. Савченко<sup>1</sup>, А.Г. Борисов<sup>1</sup>, И.В. Кудрявцев<sup>2,3</sup>, А.В. Мошев<sup>1</sup>*

## **Роль Т- и В-клеточного иммунитета в патогенезе онкологических заболеваний**

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ медицинских проблем Севера», Красноярск

<sup>2</sup>ФГБНУ «НИИ экспериментальной медицины», Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ФГАОУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет», Владивосток

**Адаптивный иммунитет играет решающую роль в системе противоопухолевой защиты организма. Теория иммунологического надзора определяет наличие постоянного мониторинга организма для обнаружения злокачественных трансформированных клеток, их элиминацию, либо подавления роста [7,13,52]. Однако, в ряде случаев опухолевые клетки преодолевают иммунный надзор, что и приводит к развитию онкологических заболеваний.**

**Ключевые слова:** онкологические заболевания, иммунитет, опухолевые клетки

Считается, что в основе неконтролируемого иммунной системой роста опухоли лежат явления, связанные, во-первых, с недостаточностью цитотоксической активности опухолевых клеток (иммунодефицитные состояния), а, во-вторых, с наличием у злокачественно перерожденных клеток механизмов, блокирующих успешное проявление иммунной реактивности [32,50,60]. Действительно, у больных различными онкологическими заболеваниями выявляются дисфункции клеточного звена иммунной системы, которые характеризуются нарушением антиген-презентирующей функции дендритных клеток, эффекторной функции Т-лимфоцитов, а также уменьшением пролиферативного индекса и экспрессии рецепторов для стимулирующих цитокинов [9,40,53,62]. Кроме того, в литературе имеются достаточно многочисленные данные о нарушении баланса у онкологических больных проопухолевых, противоопухолевых и регуляторных цитокинов [1,27,53,61].

С другой стороны, обнаружено, что у некоторых больных даже с диссеминированным опухолевым процессом отсутствуют нарушения показателей адаптивного иммунитета [55]. Подобное состояние может определяться ареактивностью иммунной системы и является наихудшим вариантом применительно к исходам процесса. Однако, с развитием клеточной иммунологии и появлением современных методов определения популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов, а также уровня экспрессии активационных маркеров на клетках появляется воз-

можность оценить достаточно тонкие иммунные механизмы онкогенеза, установить новые мишени в иммунной системе, воздействие на которые позволит активировать иммунные механизмы и снять толерантность к опухолевым клеткам. В связи со сказанным, в данной статье на основе современных механизмов функционирования субпопуляций Т- и В-лимфоцитов охарактеризованы иммунные процессы в патогенезе онкологических заболеваний.

Механизмы противоопухолевого иммунитета чрезвычайно многообразны. Наиболее существенными причинами, с которыми связана невозможность адекватного иммунного ответа на опухоль, считается наличие иммунологической толерантности, отсутствие протективных опухолевых антигенов и нарушение функций клеток иммунной системы в опухолевом очаге [3,5,17,25]. Главными эффекторами адаптивного иммунитета, осуществляющими цитотоксическое действие в отношении опухолевых клеток, являются цитотоксические Т-лимфоциты (CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), реализующие свои функции на опухолеспецифичные антигены в контексте с молекулами HLA на цитоплазматической мембране злокачественных клеток [13,35,42,62]. Реализация цитотоксического действия призматических цитотоксических Т-лимфоцитов возможна только в отношении опухолевых клеток, экспрессирующих молекулы HLA-I класса. Однако, Т-лимфоциты (также как и НК-клетки) не распознают углеводные детерминанты опухолевых клеток, составляющих значительную часть опухолеассоциированных антигенов. Подобная особенность функционирования Т-лимфоцитов и может являться причиной отсутствия реакции со стороны Т-клеточного иммунитета у некоторых онкологических больных.

В то же время, изменения в количественном и субпопуляционном составе Т-лимфоцитов обнаружены при широком спектре онкологических заболеваний. Так, состояние Т-клеточного иммунитета у больных раком желудка характеризуется снижением относительного количества Т-лимфоцитов независимо от стадии заболевания, прежде всего за счет фракции CD4<sup>+</sup>-клеток

[9]. У больных с III и IV стадией рака выявляется увеличение абсолютного содержания в периферической крови цитотоксических Т-лимфоцитов.

Доказано, что опухоль дополнительно индуцирует иммуносупрессию, что, в частности, может приводить к неэффективности противоопухолевой иммунотерапии [13,16,27]. Особенности реагирования клеток иммунной системы могут зависеть и от гистологической структуры опухоли. При исследовании показателей Т-клеточного иммунитета у мужчин в зависимости от гистологической структуры рака легкого обнаружено, что наиболее характерные особенности выявляются у больных мелкоклеточным раком (МРЛ) [8]. Только у больных данной группы как относительно контрольного диапазона, так и параметров у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) снижена относительная концентрация цитотоксических Т-лимфоцитов. Независимо от гистологического типа рака легкого у больных понижено содержание Т-лимфоцитов, преимущественно за счет CD4<sup>+</sup>-клеток. В то же время, у больных МРЛ снижение содержания данных типов клеток в крови статистически более выражено, чем у больных НМРЛ. Кроме того, у больных плоскоклеточным раком легкого снижено количество Т-киллеров относительно уровня, выявляемого у больных аденокарциномой [8].

В основе функционирования иммунной системы лежат механизмы межклеточной кооперации, которые осуществляются как через прямые контактные взаимодействия клеток, так и опосредуются действием различных цитокинов, синтезируемых взаимодействующими клетками [7,13]. В связи с этим, важными особенностями в иммунопатогенезе онкологических заболеваний становятся изменения субпопуляционного состава Т-лимфоцитов. Наибольший интерес при опухолевом росте вызывают цитотоксические Т-лимфоциты, Т-регуляторные клетки (Tregs) и НКТ-лимфоциты.

Цитотоксические Т-лимфоциты – это клетки с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, представляющие популяцию Т-эффекторов и играющие важнейшую роль в механизмах противоопухолевого иммунитета [12,13]. Их предшественниками являются наивные CD8<sup>+</sup>Т-клетки, не проявляющие цитотоксическую активность, не синтезирующие интерлейкин-2 (IL-2) и не экспрессирующие CD25 (α-цепь рецептора IL-2). После контакта с антигенпрезентирующими клетками на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов экспрессируется CD25-антиген. Кроме того, Т-лимфоциты начинают синтезировать и секретировать IL-2, но в недостаточном количестве для аутоиндукции пролиферации и дифференцировки [12]. В связи с этим, для успешной реализации цитотоксиче-

ского Т-клеточного ответа необходимо участие Th1-клеток как основных продуцентов IL-2.

Необходимо отметить, что на покоящихся лимфоцитах экспрессируется димерный рецептор для IL-2 (β и γ<sub>c</sub> субъединицы, соответственно CD122 и CD132), обладающий низким сродством к цитокину [12]. При экспрессии CD25-антигена формируется рецептор для IL-2, сродство которого к цитокину возрастает более чем в 100 раз, что и является ключевым моментом, обеспечивающим переход покоящихся лимфоцитов в клеточный цикл с последующей стимуляцией пролиферации и дифференцировки [4].

Стимуляция функциональной активности цитотоксических Т-лимфоцитов IL-2 и интерфероном-γ вызывает усиление уровня экспрессии CD25 и значительно увеличивает цитоллиз опухолевых клеток [57]. Установлено, что антигенпрезентирующие клетки стимулируют функциональную активность опухоль-специфичных цитотоксических Т-лимфоцитов, что проявляется и повышении экспрессии CD25 [15]. Также показано, что цитотоксические Т-лимфоциты, экспрессирующие CD25, легче мигрируют в опухолевую ткань. Клетки карциномы Меркель способны снижать уровень экспрессии CD25-рецептора на эффекторных клетках, однако, ингибирующий опухолевый эффект можно компенсировать введением IL-2 [25].

После клональной пролиферации и дифференцировки цитотоксические Т-лимфоциты покидают лимфатические узлы и мигрируют к клеткам-мишеням. Миграция осуществляется с помощью экспрессированных рецепторов: CCR7, CD62L, S1PR (сфингозин-1-фосфатный рецептор) и др. [12]. Соответственно, уровень экспрессии хемокиновых и адгезионных рецепторов на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов определяет их возможность к миграции в опухоль.

Особенности экспрессии CD62L на мембране цитотоксических Т-лимфоцитов у больных с различными онкологическими заболеваниями и в эксперименте исследуется в последние годы весьма интенсивно. CD62L является мембранным гликопротеином, принадлежащий к семейству L-селектинов, который экспрессируется на широком спектре клеток иммунной системы [68]. Рецептор обеспечивает слабые межклеточные взаимодействия, благодаря которым движение клеток вдоль сосудистой стенки замедляется и происходит их миграция из сосудистого русла. Доказано, что CD8<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>-лимфоциты обладали повышенной противоопухолевой активностью относительно клеток меланомы B16 [42]. Высокий уровень функциональной активности эффекторных Т-клеток определяется уровнем их пролиферативного индекса, повышенной

секрецией интерферона и способностью к быстрой миграции в опухолевую ткань. Ингибирование экспрессии CD62L на эффекторных Т-лимфоцитах снижает их миграционную активность и повышает вероятность их вхождения в апоптоз [56].

Установлено, что CD62L-рецептор экспрессируется и на опухолевых клетках. На примере рака мочевого пузыря показано, что наличие этого маркера на клетках опухоли является неблагоприятным фактором [22]. CD62L находили на метастатических клетках в пораженных лимфатических узлах. Обнаружена корреляция между уровнем экспрессии CD62L и агрессивностью течения заболевания и, соответственно, его исходом. В то же время, потеря экспрессии CD62L на опухолевых клетках при переходе хронического лимфолейкоза или мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы в синдром Рихтера является неблагоприятным прогностическим маркером [65]. Следовательно, значение экспрессии CD62L на опухолевых клетках в прогнозе характера течения и исхода онкологического заболевания необходимо учитывать, исходя из особенности самой опухоли и механизмов противоопухолевого иммунитета.

В настоящее время активно изучается роль Т-лимфоцитов, экспрессирующих CD57-антиген, в патогенезе онкологических заболеваний. CD57 представляет углеводный эпитоп, который содержит сульфоглюкоронильный остаток (гликоэпитоп), также известный как HNK-1, NK-1, и Leu-7 [14,28,46]. Фермент, образующий этот эпитоп, известен как GlcAT-P (глюкуронозилтрансфераза P) и кодируется геном B3GAT1. CD57 обеспечивает клеточную миграцию посредством выполнения контактов клетка-клетка и клетка-матрикс [28,46]. CD57 экспрессируется на различных клетках нервной, эндокринной и иммунной систем, в том числе и на клетках нейроэндокринных и глиальных опухолей [11]. В иммунной системе CD57 обнаружен на поверхности Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, НК- и НКТ-клетках, моноцитах [20,46]. Лимфоциты, несущие на своей мембране CD57, не способны входить в пролиферативный цикл даже под влиянием сильнейших стимуляторов; эта молекула, таким образом, является маркером зрелости клонна [28].

В первую очередь, следует упомянуть о том, что уровень CD57 на поверхности цитотоксических клеток связан со способностью этих клеток накапливать в составе цитоплазматических гранул перфорин и гранзимы [20]. Было показано, что цитотоксические Т-клетки, ярко экспрессирующие CD57, обладают высоким уровнем перфорина, что позволяет рассматривать их в качестве зрелых эффекторных клеток.

Первой эффекторной молекулой, появляющейся в цитоплазме Т-клеток, является гранзим А, экспрессия которого может быть не связана со всеми остальными белками, либо они могут содержать незначительное количество перфорина, тогда как CD57 на их мембране будет отсутствовать. Вместе с тем, клетки, способные к синтезу гранзима В, всегда содержат гранзим А. Наличие же этих обеих молекул является предпосылкой для начала накопления перфорина, появление которого в составе гранул сопровождается увеличением экспрессии CD57. При этом перфорин обнаруживается только в составе популяции CD57<sup>bright</sup>, тогда как CD57<sup>dim</sup> Т-клетки его еще не содержат. Кроме того, результаты проточной цитофлуориметрии подтверждаются данными, полученными при помощи молекулярно-биологических исследований [41]. Так, CD57<sup>+</sup> цитотоксические Т-клетки активно экспрессировали гранзим В, гранулизин и перфорин при сравнении с CD57-негативными клетками аналогичной популяции. Таким образом, использование CD57 в качестве «суррогатного» маркера позволяет без подключения трудоемких методов окраски на внутриклеточные антигены выявить эффекторные цитотоксические клетки, содержащие в цитоплазме необходимый набор цитолитических молекул.

Обнаружено, что у больных меланомой большинство цитотоксических Т-лимфоцитов, инфильтрировавших опухоль, имели фенотип CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup>, низкое содержание перфорина и находились на стадии ранней эффекторной памяти [66]. Предполагается, что TGF-β1, выделяемый опухолью, препятствует пролиферации эффекторных Т-клеток и переводит их в терминальную стадию развития. Однако, при множественной миеломе повышенное содержание цитотоксических Т-лимфоцитов с фенотипом CD57<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> сопровождалось более длительной выживаемостью пациентов [23]. Авторы отмечают, что CD57<sup>+</sup> цитотоксические Т-лимфоциты являются моно- или олигоклональной популяцией, способной осуществлять опухоль-специфичный ответ. В то же время, при гранулематозе Вегенера увеличение количества CD8<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup>-клеток коррелировало с тяжестью течения заболевания [35]. Пациенты, страдающие раком желудка и имеющие высокие уровни CD57<sup>+</sup> эффекторных Т-лимфоцитов, имеют более короткую продолжительность жизни, чем пациенты с низкими уровнями CD57<sup>+</sup>-клеток [37]. Доказано, что повышенное содержание CD57<sup>+</sup> цитотоксических Т-лимфоцитов является неблагоприятным маркером при любой стадии рака желудка.

Особый интерес представляют результаты по исследованию фенотипа цитотоксических Т-клеток, инфильтрирующих ткань солидных

опухолей. При анализе клеток, полученных из ткани рака молочной железы и меланомы, показано, что экспрессия CD57 может наблюдаться и на клетках с фенотипом CD27<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>, при этом часть популяции этих клеток несут Т-клеточные рецепторы, способные специфически распознавать опухолевые клетки [67]. Вместе с тем, CD8<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup>-клетки содержали в своих гранулах достаточное количество гранзима В, но в их составе практически отсутствовал перфорин, что позволяло рассматривать эту атипичную популяцию цитотоксических клеток в качестве «незрелых» эффекторных клеток.

Причиной тому может служить высокая концентрация TGF-β1 в тканях, содержащих опухолевые клетки. Считается, что наличие данного цитокина не позволяет цитотоксическим Т-клеткам снижать уровень экспрессии CD27 и увеличивать экспрессию генов эффекторных молекул (перфорина и гранзимов), тем самым, блокируя созревание терминально-дифференцированных эффекторных клеток. Таким образом, увеличение в циркуляции, равно как и в составе инфильтрирующей опухолью клеток, экспрессирующей не только CD57, но и CD27 и CD28, рассматривается в качестве неблагоприятного признака. Экспрессия CD57 может также применяться для прогностических целей и в онкологических исследованиях. Так, при исследовании периферической крови больных карциномой желудка было показано, что увеличение уровня CD57 на Т-клетках может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе течения заболевания [14].

Tregs представляют собой отдельную фракцию CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (в периферической крови человека их насчитывается около 5–10%), конститутивно экспрессирующих рецептор CD25 [3,6]. Кроме того, Tregs экспрессируют CD127, CD95, CD69, CD62L и другие молекулы. При этом необходимо учитывать, что данные антигены также экспрессируются и другими клетками иммунной системы, а в ряде случаев и опухолевыми клетками [3]. Имея широкий репертуар Т-клеточных рецепторов, Tregs характеризуются преимущественно распознаванием собственных антигенов, в том числе, и опухолеассоциированных антигенов [21]. Реагируя на соответствующие антигены, Tregs не пролиферируют и не продуцируют ИЛ-2, но приобретают способность ингибировать пролиферацию эффекторных Т-клеток и синтез ими цитокинов. Супрессорная активность Tregs реализуется тремя механизмами: прямой контакт с CD80/CD86-антигенами на активированных эффекторных и антигенпрезентирующих клетках, секреция ингибирующих цитокинов (трансформирующий ростовой фактор-β (TGFβ) и интерлейкин-10) и

цитолитическая активность [3]. Т-регуляторные клетки могут ингибировать различные проявления функциональной активности эффекторных Т-лимфоцитов: синтез и секреция цитокинов, экспрессия активационных, адгезионных и хемокиновых рецепторов, цитолитическое действие на клетки-мишени [5].

Доказана супрессирующая роль Tregs в системе противоопухолевого иммунитета, преимущественно через ингибирование функции цитотоксических Т-лимфоцитов [26,30,54]. Супрессирующий эффект опосредован через секрецию TGFβ, который ингибирует пролиферацию CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в ответ на опухолевые антигены и их дифференцировку в эффекторные Т-клетки. В целом, семейство TGFβ включает группу гомологичных гетеродимерных белков, основной изоформой которых, синтезируемых клетками иммунной системы, является TGFβ1 [18]. Антипролиферативное действие TGFβ основано на активации ингибиторов циклинзависимых киназ семейств Ink4 и Cip/Kip, приводящей к остановке клеточного цикла. Связывание TGFβ со своим рецептором вызывает образование транскрипционных комплексов Smad4 – Smad2,3, которые транслоцируются из цитоплазмы в ядро. Это приводит к активации генов ингибиторов циклинзависимых киназ p21WAF1/CIP1, p15INK4b, p27KIP1a и репрессии гена MYC, что вызывает подавление активности Cdk4,6 и Cdk2, ответственных за продвижение по фазе G1 и вход в S-фазу [2]. Многие опухолевые клетки также способны продуцировать TGFβ [49]. Предполагается, что вовлечение Tregs в канцерогенез является последовательным и динамичным процессом, включающим взаимодействие с антигенпрезентирующими клетками, например, дендритными клетками в опухолевой ткани и регионарных лимфоузлах [18].

В ряде исследований отмечается повышение количества Tregs в опухолевой ткани, а также увеличение их содержания в крови, регионарных лимфатических узлах и селезенке у онкологических больных [3,30,31]. Доказано, что Tregs опухолевой ткани ингибируют функциональную активность цитотоксических Т-лимфоцитов с помощью мембранносвязанного TGFβ [31]. TGFβ вызывает апоптоз эффекторных Т-клеток и — по системе обратной связи — увеличение содержания активированных Tregs опухолевой ткани [59]. В целом, количество Tregs в ткани опухоли коррелирует с интенсивностью опухолевого роста.

В большинстве случаев (рак легкого, желудка, почек, яичников, поджелудочной железы и ряд других опухолей) повышенное содержание Tregs у больных связывают с неблагоприятным

прогнозом течения заболевания [30,31]. После хирургического удаления опухоли содержание Tregs у онкологических больных значительно снижается, достигая физиологического уровня, и повышается вновь при рецидиве заболевания. Однако, имеются данные о связи повышенного уровня Tregs с выживаемостью онкологических больных при разных типах злокачественных образований. Например, при В- и Т-клеточной лимфоме, раке головы и шеи, кожной лимфоме увеличение количества Tregs прямо пропорционально коррелирует с выживаемостью больных. В то же время, у пациентов с раком простаты и анальным плоскоклеточным раком не обнаружено взаимосвязи между увеличением количества Tregs и выживаемостью [47]. Некоторые авторы предполагают существование взаимосвязи между активацией Tregs и уровнем ангиогенеза в микроокружении опухоли [33]. Доказано, что опухоль способна привлекать и стимулировать функциональную активность Tregs, а также индуцировать опухоль-специфичные Tregs, с тем чтобы эффективно подавлять функционирование эффекторных лимфоцитов, направленных на киллинг опухолевых клеток [3]. Все это свидетельствует о формировании системной и локальной супрессии функции Tregs и, соответственно, их активной роли в развитии и прогрессировании онкологических процессов в организме.

НКТ-лимфоциты ( $CD3^+CD16/56^+$ ) относят к клеткам врожденного иммунитета. Они представляют собой минорную популяцию Т-клеток, которая благодаря своей аутореактивности и способности быстро продуцировать различные цитокины, обеспечивает связь между врожденным и адаптивным звеньями иммунитета и играет важнейшую роль в регуляции иммунного ответа при различных патологических состояниях, в том числе, и при опухолевом росте [13,63,64]. Доказано, что НКТ-клетки, помимо цитотоксической функции, выполняют роль основного источника цитокинов (в первую очередь,  $IFN\gamma$ ) на начальных этапах развития иммунного ответа [13]. По сравнению с Т-лимфоцитами, не несущими  $CD56$ ,  $CD56^+CD3^+$ -клетки экспрессируют больше маркеров, свойственных натуральным киллерам –  $CD16$ ,  $CD94/NKG2a$ ,  $NKG2D$ ,  $CD122$ ,  $DNAM-1$  и гранзим В [19]. Покоящиеся  $CD3^+CD56^+$ -лимфоциты в присутствии IL-2 и IL-15 или IL-12 и IL-18 способны проявлять цитолитическую активность по отношению к линиям клеток, чувствительным к действию НК-клеток, в первую очередь, клеток линий K562, а также THP-1, U937, Jurkat и 721.221.

Функциональная активность НКТ-клеток во многом определяется экспрессией активационных и адгезионных маркеров. Доказано, что

уровень миграции клеток иммунной системы в опухоль определяет исход онкологического заболевания. Например, снижение количества НКТ-клеток в периферической крови больных сквамозноклеточным раком головы и шеи коррелировало с плохим прогнозом [5]. При исследовании содержания НКТ-клеток в периферической крови больных почечноклеточным раком (ПКР) обнаружено, снижение абсолютного количества зрелых НКТ-лимфоцитов ( $CD3^+CD56^+CD16^+$ ) и повышение относительного содержания эффекторных клеток ( $CD3^+CD56^+CD16^+$ ) [10]. Помимо этого, при ПКР в крови больных снижается абсолютное содержание регуляторной фракции НКТ-клеток ( $CD3^+CD56^+CD16^-$ ), экспрессирующих  $CD11b$ . Добавим, что именно с продукцией интерферона- $\gamma$  связывают противоопухолевую активность НКТ-клеток [5].

Роль В-клеточного иммунитета в патогенезе онкологических заболеваний исследована в значительно меньшей степени. Вместе с тем, накоплены данные, которые определяют важную роль В-лимфоцитов в онкогенезе:

1. В-лимфоциты так же, как и Т-лимфоциты, инфильтрируют опухолевую ткань и характеризуются функциональной активностью [43,69,70].

2. В-клетки, инфильтрирующие опухолевую ткань, олигоклональны, могут иметь специфичность к опухоль-ассоциированным антигенам [69].

3. В эксперименте внутривенное введение небольшого числа опухолевых клеток иммунным животным не сопровождается развитием опухоли. Эти клетки эффективно элиминируются антителоопосредованными иммунными механизмами [29].

Установлено, что патогенетическое воздействие опухоль-ассоциированных В-лимфоцитов определяется, в том числе, их регуляторной функцией. В-лимфоциты под влиянием интерлейкина-21 (IL-21) начинают секретировать гранзим В и меняют свой фенотип на свойственный для В-регуляторных клеток (Bregs) –  $CD19^+CD38^+CD1d^+IgM^+CD147^+$  [43]. Bregs при взаимодействии с Т-лимфоцитами индуцируют гранзим В-зависимую деградацию  $\zeta$ -цепи Т-клеточного рецептора, тем самым ингибируя Т-клеточный противоопухолевый иммунитет. Однако, появление клеток с фенотипом регуляторных В-лимфоцитов стимулировало гибель опухолевых клеток по В-клеточным механизмам. Доказано, что  $CD5^+$  В-лимфоциты отвечают на IL-21 значительно сильнее, чем  $CD5^-$  В-клетки. Наличие Bregs было обнаружено при различных видах опухолей, таких как рак молочной железы, яичников, шейки матки, толстой и прямой кишки и карциномы простаты [43,48].

В то же время, ингибирование Т-клеточного противоопухолевого иммунитета связано также с увеличением в опухолевой ткани количества Tregs, что вызывает повышение содержания и В-лимфоцитов. Обнаружено, что накопление В-лимфоцитов в опухоли зависит от Tregs и проявляется на фоне снижения количества активированных НК-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов [70]. Скопления В-лимфоцитов (CD20<sup>+</sup>) выявляются в 37,7% у больных раком молочной железы. В ткани опухоли В-лимфоциты формируют фолликулоподобные структуры, вокруг которых скапливаются Т-лимфоциты. При раке молочной железы установлена положительная корреляция между количеством тканевых В-лимфоцитов и уровнем инфильтрации опухолевой ткани цитотоксическими Т-лимфоцитами и CD4<sup>+</sup>-клетками. Доказано, что скопление В-лимфоцитов в опухолевой ткани на ранних стадиях онкогенеза положительно коррелирует с уровнем долговременной выживаемости больных [34,69]. В другом исследовании показано, что увеличение количества Т- и В-лимфоцитов в опухолевой ткани рака молочной железы сопровождалось увеличением роста сосудов, но при этом положительно коррелировало с эффективностью лечения [44].

Интенсивно изучается роль В-лимфоцит-активирующего фактора (BAFF) в механизмах противоопухолевого иммунитета. BAFF представляет собой цитокин, принадлежащий к семейству фактора некроза опухоли [36,39,66]. Установлено, что BAFF повышен в сыворотке крови у больных лейкозами и некоторыми солидными опухолями [24,45,51]. Для рака поджелудочной железы доказана роль BAFF в прогрессировании опухоли. Под воздействием BAFF меняется экспрессия ряда генов и фенотип клеток рака поджелудочной железы. У больных данным видом рака концентрация BAFF была повышена по сравнению с контрольными показателями, а на терминальных стадиях заболевания более высока, чем у больных с начальными стадиями.

Прогноз развития и исходов онкологических заболеваний связывают со свойствами самих В-лимфоцитов и особенностями их субпопуляционного состава в опухолевой ткани. Так, накопление в опухолевой ткани В-клеток памяти и плазматических клеток отражает развитие В-клеточного противоопухолевого механизма, что на примере рака прямой кишки является положительным прогностическим критерием [58]. Отдельные полиморфные варианты гена В7-2 (CD86) снижают функциональную активность В-лимфоцитов и повышают риск развития рака прямой кишки [16]. CD86 – рецептор, экспрессируемый на антигенпрезентирующих клетках,

является костимуляторным сигналом для активации Т-лимфоцитов.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют об активном участии Т- и В-клеточного иммунитета в механизмах противоопухолевой защиты организма. Эффективность реакций адаптивного противоопухолевого иммунитета связана с активностью эффекторных механизмов и адекватными регуляторными процессами, что, в конечном итоге, определяется соотношением популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов, экспрессией активационных антигенов и синтезом цитокинов как в периферических лимфоидных органах, так и в ткани самой опухоли. Необходимо отметить, что защитные механизмы самой опухоли (изменение фенотипа клеток, синтез цитокинов и других биологически активных веществ) направлен на ингибирование противоопухолевого иммунитета путем индукции регуляторной активности Т- и В-лимфоцитов и, соответственно, супрессии эффекторных реакций. Все это указывает на то, что одним из необходимых условий разработки различных методов иммунотерапии, направленных на повышение эффективности специфического противоопухолевого иммунитета, является преодоление периферической аутоотолерантности к антигенам опухолевых клеток, в обеспечении которой важную роль играют Tregs и Bregs. В то же время, изменение количества и соотношения эффекторных и регуляторных субпопуляций Т- и В-лимфоцитов можно использовать с целью прогноза характера течения и исхода на любой стадии онкологических заболеваний.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аутеншлюс А.И., Соснина А.В., Михайлова Е.С. и др. Цитокины и патологическая картина злокачественных новообразований при раке желудочно-кишечного тракта // Мед. иммунол. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 29-34.
2. Бабышкина Н.Н., Малиновская Е.А., Стахеева М.Н. и др. Роль трансформирующего ростового фактора TGF-1 в патогенезе рака молочной железы // Сиб. онкол. журнал. – 2010. – № 6 (42). – С. 63-70.
3. Жулай Г.А., Олейник Е.К. Регуляторные Т-клетки и канцерогенез // Иммунология. – 2013. – № 1. – С. 61-64.
4. Зенин В.В., Аксенов Н.Д., Шатрова А.Н., Марахова И.И. Динамика экспрессии CD25 в лимфоцитах периферической крови человека, стимулированных фитогемагглютинином или интерлейкином-2 // Цитология. – 2009. – Т. 51, № 6. – С. 506-510.
5. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Славина Е.Г. НКТ-клетки и противоопухолевый иммунитет // Росс. биотерап. журнал. – 2011. – № 3. – С. 9-15.
6. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Славина Е.Г. Регуляторные Т-клетки и их роль в противоопухолевом иммун-

- ном ответе // *Вопр. онкол.* – 2009. – Т. 55, № 3. – С. 269-277.
7. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В., Савченко А.А. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей. — Новосибирск: Наука, 2009. – 274 с.
  8. Лапешин П.В., Савченко А.А., Дыхно Ю.А. и др. Особенности фенотипического состава лимфоцитов крови и лимфоузлов у больных аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого // *Сиб. онкол. журнал.* – 2005. – № 2 (14). – С. 34-38.
  9. Савченко А.А., Дыхно Ю.А., Казакова Н.Н., Яцинов М.В. Особенности состояния иммунного статуса у больных раком желудка в зависимости от стадии заболевания // *Сиб. онкол. журнал.* – 2010. – Т. 39, № 3.–С. 9-13.
  10. Савченко А.А., Модестов А.А., Мошев А.В. и др. Цитометрический анализ NK- и NKT-клеток у больных почечноклеточным раком // *Росс. иммунол. журнал.* — 2014. — Т. 8 (17), № 4. – С. 1012-1018.
  11. Сайнога Т.В., Славинский А.А. Иммуногистохимические маркеры CD56 и CD57 в диагностике нейроэндокринных опухолей легких // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.*–2011. – № 10. – С. 68-69.
  12. Черешнев В.А., Шмагель К.В. Иммунология. – М.: Издательский дом «МАГИСТР-ПРЕСС», 2013. – 448 с.
  13. Ярилин А.А. Иммунология. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
  14. Akagi J., Baba H. Prognostic value of CD57(+) T lymphocytes in the peripheral blood of patients with advanced gastric cancer // *Int. J. Clin. Oncol.*–2008. – Vol. 13, № 6.–P. 528-535.
  15. Andoh Y., Makino N., Yamakawa M. Dendritic cells fused with different pancreatic carcinoma cells induce different T-cell responses // *Onco. Targets Ther.* – 2013. –Vol. 6. – P. 29–40.
  16. Azimzadeh P., Romani S., Mirtalebi H. et al. Association of co-stimulatory human B-lymphocyte antigen B7-2 (CD86) gene polymorphism with colorectal cancer risk // *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.* – 2013. – Vol. 6, № 2. – P. 86-91.
  17. Barbera-Guillem E., Nelson M.B., Barr B. et al. B lymphocyte pathology in human colorectal cancer. Experimental and clinical therapeutic effects of partial B cell depletion // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2000. – Vol. 48, № 10. – P. 541-549.
  18. Bommireddy R., Doetschman T. TGFbeta1 and Treg cells: alliance for tolerance // *Trends Mol. Med.* – 2007. – Vol. 13, № 11. – P. 492-501.
  19. Chan W.K., Rujkijyanont P., Neale G. et al. Multiplex and genome-wide analyses reveal distinctive properties of KIR+ and CD56+ T cells in human blood // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 191, № 4. – P. 1625-1636.
  20. Chattopadhyay P.K., Betts M.R., Price D.A. et al. The cytolytic enzymes granzyme A, granzyme B, and perforin: expression patterns, cell distribution, and their relationship to cell maturity and bright CD57 expression // *J. Leukoc. Biol.* – 2009. – Vol. 85, № 1. – P. 88-97.
  21. Chistiakov D.A., Bobryshev Y.V., Orekhov A.N. Heterogeneity of Tregs and the complexity in the IL-12 cytokine family signaling in driving T-cell immune responses in atherosclerotic vessels // *Mol. Immunol.* – 2015. – Vol. 65, № 1. – P. 133–138.
  22. Choudhary D., Hegde P., Voznesensky O. et al. Increased expression of L-selectin (CD62L) in high-grade urothelial carcinoma: A potential marker for metastatic disease // *Urol. Oncol.* – 2015. – Vol. 27. – P. 35-43.
  23. Daniel M.-Y., Giesajtis G., Brown R.D. et al. Clonal cytotoxic T cells are expanded in myeloma and reside in the CD8<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> compartment // *Blood.* – 2001. – Vol. 98, № 9. – P. 2817-2827.
  24. Di Carlo E., D'Antuono T., Pompa P. et al. The lack of epithelial interleukin-7 and BAFF/BLyS gene expression in prostate cancer as a possible mechanism of tumor escape from immunosurveillance // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15, № 9. – P. 2979-2987.
  25. Dowlatshahi M., Huang V., Gehad A.E. et al. Tumor-specific T cells in human Merkel cell carcinomas: a possible role for Tregs and T-cell exhaustion in reducing T-cell responses // *J. Invest. Dermatol.* – 2013. – Vol. 133, № 7. – P. 1879-1889.
  26. Engels C.C., Charehbili A., van de Velde C.J. et al. The prognostic and predictive value of Tregs and tumor immune subtypes in postmenopausal, hormone receptor-positive breast cancer patients treated with adjuvant endocrine therapy: a Dutch TEAM study analysis // *Breast Cancer Res. Treat.*–2015. – Vol. 149, № 3. – P. 587-596.
  27. Esquivel-Velázquez M., Ostoa-Saloma P., Palacios-Arreola M.I. et al. The role of cytokines in breast cancer development and progression // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2015. – Vol. 35, № 1.– P. 1-16.
  28. Focosi D., Bestagno M., Burrone J., Petrini M. CD57 T-lymphocytes and functional immune deficiency // *Journal of Leukocyte Biology.* – 2010. – Vol. 87. – P. 107-116.
  29. Fremd C., Schuetz F., Sohn C. et al. B cell-regulated immune responses in tumor models and cancer patients // *Oncoimmunology.* – 2013. – Vol. 2, № 7. –E 25443.
  30. Ganesan A.P., Johansson M., Ruffell B. et al. Tumor-infiltrating regulatory T cells inhibit endogenous cytotoxic T cell responses to lung adenocarcinoma // *J. Immunol.*– 2013. – Vol. 191, № 4. – P. 2009-2017.
  31. Han Y., Yang Y., Chen Z. et al. Human hepatocellular carcinoma-infiltrating CD4<sup>+</sup>CD69<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cell suppresses T cell response via membrane-bound TGF-β1 // *J. Mol. Med. (Berl).* – 2014. – Vol. 92, № 5. – P. 539-550.
  32. Heryanto Y.D., Achmad A., Taketomi-Takahashi A., Tsumishima Y. In vivo molecular imaging of cancer stem cells // *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2014. – Vol. 5, № 1. – P. 14-26.
  33. Huang Y., Wang F.M., Wang T. Tumor-infiltrating FoxP3+ Tregs and CD8+ T cells affect the prognosis of hepatocellular carcinoma patients // *Digestion.*–2012. – Vol. 86, № 4. – P. 329-337.
  34. Iglesia M.D., Vincent B.G., Parker J.S. et al. Prognostic B-cell signatures using mRNA-seq in patients with subtype-specific breast and ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2014. – Vol. 20, № 14. – P. 3818-3829.
  35. Iking-Konert C., Vogl T., Prior B. et al. Expression of CD57 on CD8+ T lymphocytes of patients with Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: evidence for continuous activation of CD8+ cells // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2009. – Vol. 27, № 1, Suppl. 52. – P. S19-S24.
  36. Jabłońska E., Dakowicz L., Ratajczak-Wrona W. et al. TNF superfamily proteins in the serum of patients with B-ALL-preliminary study // *Clin. Lab.* –2014. – Vol. 60, № 10.– P. 1757–1764.

37. Junji A., Hideo B. Prognostic value of CD57<sup>+</sup> T lymphocytes in the peripheral blood of patients with advanced gastric cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 13. – P. 528-535.
38. Koizumi M., Hiasa Y., Kumagi T. et al. Increased B cell-activating factor promotes tumor invasion and metastasis in human pancreatic cancer // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 8. – e71367.
39. Kwun J., Page E., Hong J.J. et al. Neutralizing BAFF/APRIL With Atacicept Prevents Early DSA Formation and AMR Development in T Cell Depletion Induced Nonhuman Primate AMR Model // *Am. J. Transplant.* – 2015. – Vol. 15, № 3. – P. 815-822.
40. Legitimo A., Consolini R., Failli A. et al. Dendritic cell defects in the colorectal cancer // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2014. – Vol. 10, № 11. – P. 3224-3235.
41. Le Priol Y., Puthier D., Lecureuil C., Combadiere C., Debre P., Nguyen C., Combadiere B. High cytotoxic and specific migratory potencies of senescent CD8<sup>+</sup> CD57<sup>+</sup> cells in HIV-infected and uninfected individuals // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177, № 8. – P. 5145-5154.
42. Liao Y., Geng P., Tian Y. et al. Marked anti-tumor effects of CD8(+)/CD62L(+) T cells from melanoma-bearing mice // *Immunol. Invest.* – 2015. – Vol. 44, № 2. – P. 147-163.
43. Lindner S., Dahlke K., Sontheimer K et al. Interleukin 21-Induced Granzyme B-Expressing B Cells Infiltrate Tumors and Regulate T Cells // *Cancer Res.* – 2013. – Vol. 73, № 8. – P. 2468-2479.
44. Martinet L., Garrido I., Filleron T. et al. Human solid tumors contain high endothelial venules: association with T- and B-lymphocyte infiltration and favorable prognosis in breast cancer // *Cancer Res.* – 2011. – Vol. 71, № 17. – P. 5678-5687.
45. Migita K., Miyashita T., Mizuno A. et al. IgG4-related epididymo-orchitis associated with bladder cancer: possible involvement of BAFF/BAFF-R interaction in IgG4-related urogenital disease // *Mod. Rheumatol.* – 2014. – Vol. 24, № 1. – P. 188-194.
46. Mitsumoto Y., Oka S., Sakuma H. et al. Cloning and chromosomal mapping of human glucuronyltransferase involved in biosynthesis of the HNK-1 carbohydrate epitope // *Genomics.* 2000. – Vol. 65, № 2. – P. 166-173.
47. Munn D.H. Indoleamine 2,3-dioxygenase, Tregs and cancer // *Curr. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 18, № 15. – P. 2240-2246.
48. Ohi S., Hashimoto H., Tachibana T. et al. Establishment and characterization of EB virus-free normal B-lymphocyte and interleukin-6-producing poorly differentiated adenocarcinoma cell lines derived from gastric tumor tissue // *Hum. Cell.* – 2005. – Vol. 18, № 1. – P. 35-44.
49. Oktem G., Sercan O., Guven U. et al. Cancer stem cell differentiation: TGFβ1 and versican may trigger molecules for the organization of tumor spheroids // *Oncol. Rep.* – 2014. – Vol. 32, № 2. – P. 641-649.
50. O'Shea J.J., Holland S.M., Staudt L.M. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368, № 2. – P. 161-170.
51. Raffaghello L., Fuhlhuber V., Bianchi G. et al. Role of BAFF in Opsoclonus-Myoclonus syndrome, a bridge between cancer and autoimmunity // *J. Leukoc. Biol.* – 2013. – Vol. 94, № 1. – P. 183-191.
52. Raj N., Attardi L.D. Tumor suppression: p53 alters immune surveillance to restrain liver cancer // *Curr. Biol.* – 2013. – Vol. 23, № 12. – P. R527-R530.
53. Riddell S.R. Cytotoxic T-cell cytokines put cancer under arrest // *Cancer Immunol.* – 2015. – Vol. 3, № 1. – P. 23-25.
54. Rossowska J., Pajtasz-Piasecka E., Anger N. et al. Cyclophosphamide and IL-12-transduced DCs enhance the antitumor activity of tumor antigen-stimulated DCs and reduce Tregs and MDSCs number // *J. Immunother.* – 2014. – Vol. 37, № 9. – P. 427-439.
55. Sabel M.S., Su G., Griffith K.A., Chang A.E. Intratumoral delivery of encapsulated IL-12, IL-18 and TNF-alpha in a model of metastatic breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2010. – Vol. 122, № 2. – P. 325-336.
56. Schoupe E., Mommer C., Movahedi K. et al. Tumor-induced myeloid-derived suppressor cell subsets exert either inhibitory or stimulatory effects on distinct CD8<sup>+</sup> T-cell activation events // *Eur. J. Immunol.* – 2013. – Vol. 43, № 11. – P. 2930-2942.
57. Shen C., Cheng K., Miao S. et al. Latex bead-based artificial antigen-presenting cells induce tumor-specific CTL responses in the native T-cell repertoires and inhibit tumor growth // *Immunol. Lett.* – 2013. – Vol. 150, № 1-2. – P. 1-11.
58. Shimabukuro-Vornhagen A., Schlößer H.A., Gryschock L. et al. Characterization of tumor-associated B-cell subsets in patients with colorectal cancer // *Oncotarget.* – 2014. – Vol. 5, № 13. – P. 4651-4664.
59. Song S., Yuan P., Wu H. et al. Dendritic cells with an increased PD-L1 by TGF-β induce T cell anergy for the cytotoxicity of hepatocellular carcinoma cells // *Int. Immunopharmacol.* – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 117-123.
60. Stivarou T., Patsavoudi E. Extracellular molecules involved in cancer cell invasion // *Cancers (Basel).* – 2015. – Vol. 7, № 1. – P. 238-265.
61. Sun H.L., Dong Y.C., Wang C.Q. et al. Effects of postoperative analgesia with the combination of tramadol and lornoxicam on serum inflammatory cytokines in patients with gastric cancer // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 52, № 12. – P. 1023-1029.
62. Sznol M., Longo D.L. Release the hounds! Activating the T-cell response to cancer // *New Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372, № 4. – P. 374-375.
63. Terabe M., Berzofsky J.A. The immunoregulatory role of type I and type II NKT cells in cancer and other diseases // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2014. – Vol. 63, № 3. – P. 199-213.
64. Terme M., Ullrich E., Aymeric L. et al. Cancer-induced immunosuppression: IL-18-elicited immunoablative NK cells // *Cancer Res.* – 2012. – Vol. 72, № 11. – P. 2757-2767.
65. Woroniecka R., Rymkiewicz G., Grygalewicz B. et al. Cytogenetic and flow cytometry evaluation of Richter syndrome reveals MYC, CDKN2A, IGH alterations with loss of CD52, CD62L and increase of CD71 antigen expression as the most frequent recurrent abnormalities // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2015. – Vol. 143, № 1. – P. 25-35.
66. Wu D.H., Xu L., Wen C.P. et al. The Effects of Jieduquyuzhishen Prescription-Treated Rat Serum on the BAFF/BAFF-R Signal Pathway // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 2. – E0118462.
67. Wu R.C., Liu S., Chacon J.A. et al. Detection and Characterization of a Novel Subset of CD8<sup>+</sup>CD57<sup>+</sup> T-cells in



Metastatic Melanoma with an Incompletely-Differentiated Phenotype // *Clin. Cancer Res.* – 2012. – Vol. 18, № 9. – P. 2465-2477.

68. Yang S., Liu F., Wang Q.J. et al. The Shedding of CD62L (L-Selectin) Regulates the Acquisition of Lytic Activity in Human Tumor Reactive T Lymphocytes // *PLoS ONE.* – 2011. – Vol. 6, № 7. – E22560.
69. Yu H., Yang J., Jiao S., Wang J. Prognostic value of B lymphocyte infiltration in breast cancer // *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 2013. – Vol. 33, № 5. – P. 750–755.
70. Zhang Y., Eliav Y., Shin S.U. et al. B lymphocyte inhibition of anti-tumor response depends on expansion of Treg but is independent of B-cell IL-10 secretion // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 87–99.

Поступила в редакцию 30.03.2015 г.

*A.A.Savchenko<sup>1</sup>, A.G.Borisov<sup>1</sup>, I.V.Kudryavtsev<sup>2,3</sup>,  
A.V.Moshev<sup>1</sup>*

### **Role of T- and B-cell immunity in the pathogenesis of cancer**

<sup>1</sup>Research Institute of Medical Problems of the North,  
Krasnoyarsk

<sup>2</sup>Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg

<sup>3</sup>Far Eastern Federal University, Vladivostok

Adaptive immunity plays a crucial role in the system of anti-tumor defense of the organism. The theory of immune surveillance defines the presence of permanent monitoring of the organism for the detection of malignant transformed cells and their elimination or suppression of the growth. However in some cases tumor cells overcome immune surveillance that leads to the development of cancer.

Key words: cancer, immunity, tumor cells