

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Н.В. Чердынцева^{1,2}, К.И. Жордания³

¹ Лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии, НИИ онкологии СО РАМН, Томск

² Кафедра онкологии Сибирского государственного медицинского университета, Томск

³ Отделение онкогинекологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Механизмы иммунологической толерантности, обеспечивающие нормальный процесс вынашивания полуаллогенного плода в организме беременной женщины, индуцируются также в условиях формирования и прогрессии злокачественной опухоли, способствуя поддержанию ее роста и избеганию контроля со стороны иммунной системы хозяина. Наличие соответствующего микроокружения, которое формируется в первом случае при участии трофобласта, во втором — под влиянием опухоли, обеспечивает ангиогенез и защиту от деструктивных иммунных реакций. Взаимоотношения материнской иммунной системы с плодом представляют комплексный процесс, в котором иммунная система активна и ее функционирование направлено на создание условий для успешной беременности.

В патологическом варианте практически такая же направленность развития событий наблюдается при злокачественных процессах, что обеспечивает выживание и прогрессирование опухоли в организме. На поздних стадиях беременности происходит активация Th1 типа иммунного ответа и экспрессии генов, ассоциированных с острым воспалительным ответом, которые приводят к физиологическому отторжению плода. У пациентов с прогрессирующими новообразованиями сохраняются все атрибуты Th2 типа поляризации иммунного ответа и хронического воспаления. Выяснение механизмов формирования толерантности и последующих условий для отторжения аллотрансплантата в конце беременности, а также изучение молекулярного патогенеза невынашивания беременности перспективны для разработки новых подходов к лечению рака, в том числе иммунотерапевтических.

Ключевые слова: беременность, рак, иммунная система, воспаление.

IMMUNOLOGICAL PARALLELS BETWEEN PREGNANCY AND CANCER

N.V. Cherdyntseva^{1,2}, K.I. Zhordania³

¹ The Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk

² Chair of Oncology, Siberian State Medical University, Tomsk

³ Department of Gynecological Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Mechanisms of immunological tolerance providing the normal semi-allogeneic fetus pregnancy are also induced under conditions of cancer development and progression contributing to the growth of malignant tumor and avoiding the control by the host immune system. The presence of appropriate microenvironment, which is formed by trophoblast in the first case and under the influence of a tumor in the second case, ensures angiogenesis and protection from destructive immune responses. Interaction of the maternal immune system with the fetus is a complex process, in which the immune system is active and functions to create the appropriate conditions for successful pregnancy. Nearly the same trend is observed in malignant processes, where immune system ensures tumor cell survival and progression. At the late stages of pregnancy up to partum the activation of Th1 type immune response and expression of acute inflammation-associated genes is observed, that provides physiological rejection of the fetus. In contrast, all attributes of Th2 type immune response and chronic inflammation remain in patients with progressive cancer. Identification of the tolerance formation mechanisms and subsequent conditions for allograft fetus rejection at the end of pregnancy as well as the study of miscarriage molecular pathogenesis seem to be promising for the development of novel approaches to cancer treatment including immune therapy.

Key Words: Pregnancy, cancer, immune system, inflammatory microenvironment.

Введение

Многочисленными данными подтверждено сходство функционирования иммунной системы (ИС) при физиологическом процессе вынашивания нормальной беременности и патологическом состоянии роста и прогрессирования злокачественных опухолей.

Взаимодействие материнской иммунной системы с плодом не сводится к отмене агрессивного ответа на плод как аллогенный трансплантат, который имеет 50% чужеродной отцовской генетической информации, но представляет сложный процесс, в котором деятельность иммунной системы создает условия, обеспечивающие нормальное вынашивание плода [42]. Современные сведения о вовлечении иммунной системы в процессы злокачественного роста свидетельствуют о том, что опухоль возникает и прогрессирует в условиях хронического воспалительного микроокружения; она способна избегать распознавания и уничтожения иммунологическими эффекторами и, в свою очередь, супрессировать активность иммунной системы [11, 4]. Более того, четко доказан вклад иммунной системы как основного звена воспалительного микроокружения в прогрессирование злокачественного процесса [5, 25, 27].

В более ранней обзорной публикации были представлены данные о сходстве молекулярных механизмов регуляции факторами микроокружения, с одной стороны, функционирования трофобласта при беременности, с другой — прогрессирования злокачественной опухоли [5]. В настоящем обзоре в сравнительном аспекте более подробно изложены современные представления о роли иммунной системы как одной из ключевых в обеспечении необходимых условий для нормального вынашивания плода и поддержании патологического процесса злокачественного роста.

Иммунная система поддерживает рост опухоли и успешную беременность

Активная роль иммунной системы в обеспечении нормального развития эмбриона в организме матери подтверждается многочисленными исследованиями. Если раньше плаценту расценивали как механический барьер, защищающий от иммунной атаки, то сейчас установлено, что сре-

ди децидуальных клеток около 40% — клетки врожденного иммунитета (натуральные киллеры (НК), макрофаги, дендритные клетки (ДК). Аналогично, если опухолевые клетки рассматривались ранее как иммунологически «невидимые», то теперь показано, что они способны рекрутировать в опухолевое микроокружение иммунокомпетентные клетки, функция которых направлена на поддержание роста опухоли и ее прогрессии.

Появление и прогрессирование опухоли свидетельствуют о неэффективности иммунного ответа на опухолевые клетки, механизмы которой подробно охарактеризованы в последние годы во многих публикациях [1, 22, 29].

Центральная толерантность связана с элиминацией аутореактивных Т-клеток или приобретением ими фенотипа регуляторных Т-лимфоцитов в тимусе. При этом есть доказательства присутствия опухолеспецифических Т-клеток, распознающих немутантные собственные антигены (АГ), например, раково-эмбриональные АГ. Периферическая толерантность достигается в результате делеции АГ-специфических клонов лимфоцитов, различных механизмов индукции неотвечаемости на АГ, нарушения его распознавания и повреждения Т-клеточного ответа. В избегании иммунного ответа опухолью большую роль играют регулируемые ею условия локального микроокружения. Нарушение процессов распознавания опухолевых клеток иммунной системой обусловлено отсутствием на их поверхности АГ главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) или костимуляторных молекул.

Повреждение механизмов программируемой гибели (апоптоза) опухолевых клеток позволяет им выживать в условиях атаки цитотоксических иммуноцитов. Клетки опухоли экспрессируют иммуносупрессорные факторы простагландин Е2 (PGE₂), цитокины, кислородные метаболиты, индуцируют экспансию Т-регуляторных (T-reg) и миелоидных супрессорных клеток (МСК), опухоль-ассоциированных макрофагов (ОАМ), подавляющих активность эффекторов иммунной системы и стимулирующих пролиферацию и метастатический потенциал опухолевых клеток. Среди ассоциированных с опухолью макрофагов есть и М1 (классически активированные, воспалительные) и М2, альтернативно активированные, т.е. иммуносупрессорные. Направление

Th1 или Th2 зависимой поляризации определяется активацией сигнального пути NF- κ B (nuclear factor κ B). При этом *in vitro* показано, что M2 могут быть ревертированы к фенотипу воспалительных макрофагов посредством подавления экспрессии ингибиторной NF- κ Bкиназы бета, главного активатора NF- κ B [21, 33].

Foxp3 (forkhead box P3)-экспрессирующие T-рег лимфоциты рассматриваются в качестве медиаторов местной (в опухолевом микроокружении) и системной иммунологической толерантности при злокачественных процессах. T-рег супрессируют активность T-хелперов, цитотоксических T-лимфоцитов, НК-клеток, НКТ (натуральных киллерных T-клеток), В-лимфоцитов и АГ-презентирующих клеток (АПК) [54]. Охарактеризованы две популяции Foxp3 T-рег лимфоцитов. Одна из них появляется в тимусе при стимуляции T-клеточного рецептора антигенами ГКГ II класса, интерлейкином IL-2, и костимулирующей молекулы CD28, при участии дендритных клеток, CD40, TGF- β (transforming growth factor beta). Другая популяция T-рег лимфоцитов может индуцироваться на периферии из Foxp3-негативных CD4⁺T лимфоцитов в условиях длительной экспозиции к АГ и высокой локальной концентрации TGF- β . Вовлечение T-рег в защиту опухоли от воздействия ИС подтверждается следующими наблюдениями:

- повышение уровня T-рег в периферической крови онкологических больных и /или среди опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, или в опухоль-дренирующих лимфоузлах (показано для опухолей головы и шеи, рака легкого, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной и молочной железы кожи [2, 29];
- накопление T-рег в опухолевом микроокружении связано с неблагоприятным прогнозом [9];
- идентифицированы T-рег лимфоциты, специфичные к АГ, экспрессирующимся опухолевыми клетками [29].

Супрессорные T-лимфоциты рекрутируются в опухолевое микроокружение при участии целого ряда хемокинов и PGE2, которые секретируются как клетками опухоли, так и воспалительными клетками [29, 58]. Недавние исследования показали, что T-рег продуцируют молекулы, активирующие NF κ B сигнальный путь в опухолевых клетках, что связано с прогрессией заболевания [60]. Получены данные об участии T-рег

клеток в формировании резистентности клеток рака молочной железы к тамоксифену [28]. Важная роль T-рег лимфоцитов подтверждается сведениями о том, что их удаление с помощью антител приводило к повышению показателей выживаемости больных РМЖ [50, 64]. В свете последних данных понятно, что неудачи вакцинации и цитокинотерапии (ИЛ-2, интерферон-гамма) могут быть обусловлены индукцией специфических T-рег, что свидетельствует о необходимости включения в схемы лечения агентов с целью уменьшения иммуносупрессии.

Миелоидные супрессорные клетки костномозгового происхождения играют важную роль в процессах воспаления и злокачественного роста. Экспансия МСК регулируется гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ), ПГЕ-2, ИЛ-6, фактором стволовых клеток (stem cell factor, SCF), VEGF (vascular endothelial growth factor), а их активация — интерфероном (ИФН)-гамма, лигандами толл-подобных рецепторов, ИЛ-13, TGF- β . МСК ингибируют пролиферацию и активацию T-клеток посредством оксида азота и других токсичных кислородных метаболитов, нарушают связывание специфичных молекул главного комплекса гистосовместимости ГКГ с цитотоксическими CD8⁺ T-лимфоцитами [17]. МСК супрессируют также активность НК-клеток и участвуют в индукции T-рег лимфоцитов. Регуляторная функция T-рег лимфоцитов и МСК осуществляется в опухолевом микроокружении, в результате чего, с одной стороны, не развивается иммунный ответ на опухоль, а с другой — наблюдается непосредственная стимуляция пролиферации и инвазии опухолевых клеток. Таким образом, опухолевое микроокружение, формирующееся окружающими стромальными клетками, состоянием регуляторных и эффекторных звеньев иммунной системы, аутокринно-паракринными факторами, компонентами экстрацеллюлярного матрикса вносит существенный вклад в опухолевую прогрессию.

При беременности существует сайт-специфическая иммуносупрессия, при этом периферический иммунный ответ к различным возбудителям сохраняется в полноценном виде [31]. Нормальное формирование беременности обеспечивается тесной кооперацией иммунокомпетентных клеток, молекул адгезии и цитокинов,

которая контролируется как со стороны эмбриона, так и материнского организма. Важную роль в процессе имплантации эмбриона играют НК-клетки, макрофаги, дендритные клетки и Т-лимфоциты. Однако функционально эти клетки существенно отличаются от периферических: так, НК теряют CD16 рецептор (FcRgammaIIIA), который обеспечивает способность осуществлять цитотоксическое действие, несут на мембране толерогенную молекулу HLA-G (human leukocyte antigen-G), посредством которой взаимодействуют с трофобластом и модулируют иммунные процессы в эндометрии, а также продуцируют ангиогенные факторы [26].

Принятая ранее гипотеза о переключении Th1 иммунного ответа, обеспечивающего клеточно-опосредованную защиту от аллогенных антигенов, на Th2 как основном механизме для становления толерантности не нашла однозначного подтверждения. Было показано, что высокая Th1 активность необходима и в имплантационный период для противoinфекционной защиты, но существенная роль в поддержании толерантности отводится Т-регуляторным клеткам, которые супрессируют ауто-реактивные Т-клетки и при беременности участвуют в становлении аллотолерантности, ингибируя CD4+ и CD8+ Т-клетки и АГ-презентирующие клетки, а медиаторами являются противовоспалительные цитокины IL-10 и TGF-бета [24]. Максимальное количество Т-рег клеток в децидуальной оболочке наблюдается в первый триместр беременности, а элиминация этих клеток приводит к ее прерыванию. В контексте сказанного находится и тот факт, что отмечено улучшение клинического течения аутоиммунных заболеваний во время беременности. На экспериментальной модели показано также существенное увеличение миелоидных супрессоров в процессе гестации [38].

Макрофаги представлены в сайте имплантации в значительном количестве на протяжении всей беременности, при этом трофобласт способен привлекать моноциты/ макрофаги и стимулировать продукцию ими провоспалительных факторов [15]. Есть сведения, что макрофаги, инфильтрирующие плаценту во втором триместре, обладают фенотипом альтернативно активированных (M2), т.е. иммуносупрессорных, противовоспалительных макрофагов, секретирующих ИЛ-10, индолеамин 2,3 оксигеназу, инсулино-подобный

фактор роста 1 и другие соответствующие факторы [20]. Децидуальные дендритные клетки обладают способностью индуцировать Th2 ответ ввиду низкой экспрессии IL-12, ключевого цитокина, обеспечивающего активацию Th1 лимфоцитов [42].

НКТ клетки обладают своеобразным дуализмом, продуцируя цитокины как Th1, так и Th2 иммунного ответа, обладают цитотоксичностью, представлены популяциями CD4+CD8+ клеток и CD4-CD8- клеток. Последние несут NKG2D рецептор (свойственный НК-клеткам), распознают гликолипиды в контексте с АГ ГКГ1 класса CDd1. Функциональная активация НКТ клеток определяется микроокружением, которое может индуцировать как провоспалительный ответ, так и толерантность, в зависимости от антигенного и цитокинового репертуара. Эти клетки рассматриваются как связующее звено между неспецифическим и адаптивным иммунитетом. Получены данные о связи активации НКТ клеток с невынашиванием плода [10].

Клетки трофобласта не экспрессируют антигены гистосовместимости I и II класса, что позволяет им избегать цитотоксического действия НК клеток и Т-лимфоцитов. В то же время представленная на трофобласте толерогенная молекула HLA-G ингибирует комплемент-, НК-, Т-клеточно-опосредованную цитотоксичность, индуцирует апоптоз иммунокомпетентных клеток, препятствует созреванию дендритных клеток. Можно говорить об эволюционно сложившихся уникальных условиях, когда трофобласт и иммунная система матери функционируют кооперативно, помогая друг другу в поддержании вынашивания потомства.

Модуляция системного иммунного ответа при раке и беременности

Показано, что подобно обнаруженным в кровотоке опухолевыми клеткам, фетальная ДНК также найдена в циркуляции матери во втором триместре в условиях толерогенного цитокинового состава крови, и это вносит вклад в формирование иммунологической толерантности к клеткам плода [34]. Клеточные микрочастицы (экзосомы) трофобластической природы обнаруживаются в материнской крови, где они выполняют функцию ингибиции Т-клеток посредством запуска их апоптоза через FAS (TNF receptor superfamily,

member 6) и TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) рецепторы [62]. Подобной иммуномодулирующей функцией обладают и опухолевые экзосомы в циркуляции онкологических больных [6].

Установлено, что взаимодействие фетальных и материнских клеток приводит к возникновению микрохимер, которые персистируют в крови спустя десятилетия после родов, при этом есть сведения как о снижении, так и увеличении пропорции микрохимеризма у женщин, страдающих злокачественными новообразованиями, по сравнению со здоровыми роженицами, механизм которого пока непонятен [7, 13, 18]. В циркулирующей крови обнаружено много растворимых молекул, продуцирующихся трофобластическими клетками, таких как HLA-G, PSG1 (pregnancy-specific glycoprotein-1), а также целый ряд других иммуномодулирующих факторов, связанных с беременностью (гликоделин, TGF beta2, MIF (macrophage migration inhibitory factor), галектин-1 и др.). При злокачественных процессах в кровотоке обнаруживаются практически все вышеперечисленные маркеры, в частности, экспрессия PSG1 и галектина 1 ассоциирована с высокоагрессивными эстроген-рецепторнегативными опухолями молочной железы и кишечника [14, 25, 55].

Молекулярные изменения при преэклампсии: потенциальные мишени для терапии опухолей

Все вышеописанные условия и механизмы направлены на вынашивание плода при нормальной беременности или способствуют опухолевой промоции и прогрессии при злокачественном процессе. Патологические состояния, связанные с невынашиванием плода, могут рассматриваться в качестве своеобразного прототипа таких условий, достижение которых могло бы способствовать отторжению опухоли. В этой связи актуально исследование молекулярных механизмов, ответственных за прерывание беременности, которые могут определить таргетные молекулы для лекарственного воздействия на опухоль. В зарубежной литературе в последние годы представлено много сведений, проясняющих молекулярный патогенез состояний невынашивания плода, в частности, преэклампсии [36, 44, 56], краткое освещение которых приведено ниже.

Инвазия трофобласта в децидуальную оболочку матки — принципиально важное условие

для развития эмбриона, обеспечивающее его питание и защиту от иммунной системы матери. Поскольку ворсинчатый трофобласт по своему фенотипу и молекулярным механизмам, определяющим пролиферацию, миграцию, ангиогенез, иммунологическую толерантность, имеет принципиальное сходство со злокачественной опухолью, это делает его интересной моделью для исследования [5, 25] (Holtan, 2009 Чердынцева). Нарушение регуляции указанных процессов патогенетически значимо для формирования преэклампсии как одной из ведущих причин невынашивания беременности. Хотя патогенез этого состояния до конца не изучен, известно, что на ранних его стадиях в плаценте в области инвазии трофобласта наблюдается нарушение формирования эндovasкулярной сети, препятствующее плацентации. На втором этапе реализуется ответ материнской иммунной системы на эти дефекты, с развитием системной эндотелиальной дисфункции [51]. В обзоре Louwen с соавторами приведены данные 18 исследований, в которых проанализированы закономерности дерегуляции генов при преэклампсии. В основе анализа лежит оценка дифференциального экспрессионного профиля, отражающего различия в уровне экспрессии генов, вовлеченных в разные сигнальные пути, в нормальной плаценте и плаценте от пациенток с преэклампсией [36].

Генетические платформы для изучения профиля генной экспрессии плаценты при преэклампсии включали гены, кодирующие белки, участвующие в формировании многоклеточных структур и клеточной дифференцировке, гены иммунного ответа, ангиогенеза, клеточной пролиферации и апоптоза, а также молекул, вовлеченных в воспалительные и метаболические процессы [36]. По результатам микрочипирования показано, что в первом триместре осложненной беременности выявлены изменения экспрессии генов воспаления иммунной системы, клеточной подвижности, ангиогенеза. При нормальной беременности VEGF-VEGFR система играет важную роль, также как и в опухолевой прогрессии. При преэклампсии ингибция ангиогенеза осуществляется путем сверхэкспрессии фактора Flt1 (fms-like tyrosine kinase) индуцированной HIF-1 (hypoxia-induced factor). Растворимая форма Flt1 связывается с VEGF и PlGF (placental growth factor), предотвращая их взаимодействие

с рецепторами, что приводит к эндотелиальной дисфункции [57]. В пилотных исследованиях показана значимость этой молекулы как мишени для лечения преэклампсии [61], рассматривается ее потенциальное значение и для терапии рака. Это важно и потому, что имеющиеся антиангиогенные препараты, а именно VEGF, нейтрализующие АТ (бевацизумаб) и тирозин киназные ингибиторы (сорафениб, сунитиниб), обладают высокой токсичностью, что делает актуальным поиск более селективного ингибитора, в числе которых может быть и Flt1.

Показано, что эндоглин (endoglin — ENG) — корецептор транскрипционного фактора TGF beta 1 и TGF beta 3, экспрессирующийся на мембранах эндотелиальных и синцитиотрофобластических клеток, также высоко экспрессирован в плаценте при преэклампсии, секретируется в кровь матери и ингибирует регулируемый оксидом азота NO каскад через TGF beta 1, в кооперации с Flt1, приводя к эндотелиальной дисфункции. Эндоглин вовлечен в контроль пролиферации, миграции и формирования сосудов при опухолевом росте, ингибирует метастазирование посредством супрессии генов, участвующих в индукции эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) [32]. Эндоглин рассматривается как возможная специфическая мишень для терапии опухолей, химерное моноклональное антитело TRC105 проходит первую фазу клинических испытаний [53]. Оно не обладает токсичностью, которая свойственна уже имеющимся антиангиогенным препаратам.

Показана дифференциальная экспрессия целого ряда генов иммунного ответа в плаценте при преэклампсии, в том числе сверхэкспрессия лектина Siglecs (sialic acid binding immunoglobulin-like lectins) из семейства мембранных рецепторов, распознающих сиаловые гликаны и активирующих клетки иммунной системы. Он был первоначально идентифицирован как лептин-связывающий белок, высокая его экспрессия выявлена на клетках трофобласта и на В-клетках. Siglecs взаимодействует с гликоделином и супрессирует инвазивность трофобласта через ингибцию сигнального пути экстраклеточной регуляторной киназы ERK/c-Jun [63].

Сигнальные пути, обеспечивающие клеточную подвижность и инвазию опухолевых клеток и ворсинчатого трофобласта, такие как PI3K/AKT/mTOR, STAT/JAK, Notch, интегрин/FAK/

Rho сигналинг, функции матриксных металлопротеаз, ответственных за деградацию ЭКМ, и их ингибиторов, также нарушены при преэклампсии [30]. Этому патологическому состоянию свойственна активация апоптоза под воздействием гипоксии и активных кислородных метаболитов, опосредованная эффекторной молекулой каспазы -3 и ингибцией антиапоптотического фактора Bcl-2 в клетках трофобласта [56]. Существенное повышение уровня гормона лептина в плаценте при преэклампсии отмечено многими исследователями [44, 65], он способен активировать процессы трансляции, повышая тем самым уровень белкового синтеза [37], способствует участию стволовых эндотелиальных клеток в ремоделировании сосудов [39]. Полагают, что увеличение синтеза лептина, наряду с хорионическим гонадотропином и другими ангиогенными факторами при преэклампсии, является компенсаторным механизмом на фоне эндотелиальной дисфункции.

Есть сведения о связи уровня лептина с развитием рака молочной железы, в частности, показана связь ожирения с увеличением риска РМЖ и более агрессивным течением заболевания [35, 49]. Известно, что ожирение сопровождается активацией процессов воспаления, ангиогенеза, нарушением регуляции пролиферации, а жировая ткань является источником лептина и провоспалительных цитокинов TNF-alpha (tumor-necrosis factor-alpha), IL-6, HGF (hepatocyte growth factor), которые, как упоминалось выше, вовлечены в патогенез преэклампсии [16, 41]. Таким образом, большинство генов, экспрессия которых меняется при преэклампсии, вовлечено в патогенез опухолевого роста (гены регуляции иммунного ответа, воспаления, ангиогенеза, апоптоза и пролиферации). Изучение молекулярных механизмов разрушения трофобласта и активации направленного на это иммунного ответа в плаценте при преэклампсии может внести существенный вклад в прояснение возможных механизмов отторжения опухоли [36].

Иммунная система при беременности стимулирует опухолевую прогрессию

Согласно данным ряда авторов, ассоциированный с беременностью рак молочной железы (РМЖ) диагностируется на более поздних стадиях и имеет более неблагоприятный прогноз, чем в общей популяции больных женщин [23].

Механизмы таких различий могут быть обусловлены постоянной высокой продукцией эстрогенов и прогестерона в период гестации. Для подтверждения этой гипотезы была проведена сравнительная оценка профиля экспрессии большого числа генов, регулируемых половыми гормонами, в клетках опухоли и клетках стромального микроокружения у беременных и небеременных пациенток с РМЖ. Материал был получен при помощи микродиссекции, что исключило возможность контаминации. Были обнаружены существенные различия генетических профилей экспрессии в опухолях и стромальном микроокружении в сравниваемых группах женщин. Интересно, что гены иммунной системы более активно экспрессировались в воспалительном микроокружении опухолей у беременных женщин, чем у небеременных, тогда как гены, регулирующие ангиогенез и формирование экстрацеллюлярного матрикса, напротив, были ингибированы. Таким образом, опухолевая прогрессия у женщин при беременности связана с функционированием иммунокомпетентных клеток, регулируемых половыми гормонами, и не зависит от ангиогенеза [23].

Более агрессивное клиническое течение рака молочной железы в условиях беременности связано с высоким уровнем инфильтрации молочной железы макрофагами [46]. Одним из объяснений может служить тот факт, что физиологическое состояние «заживления раны», которое связано с усилением репаративных процессов в условиях инволюции молочной железы после завершения вскармливания, характеризуется инфильтрацией альтернативно-активированными макрофагами, способствующими диссеминации опухоли [59].

В эксперименте показано, что при введении экзогенных эстрогенов наблюдается инфильтрация опухоли костно-мозговыми макрофагами, иммунными клетками, фибробластами, повышается уровень адипоцитов, перицитов, эндотелиальных клеток, функционирование которых способствует опухолевой прогрессии. Рекрутирование макрофагов в опухоль из костного мозга происходит под влиянием продуцируемого опухолевыми клетками колоние-стимулирующего фактора CSF1. В постлактационном периоде при инволюции молочной железы после первой фазы апоптотической гибели эпителиоцитов начинается ремоделирование стромы с вовлечением тех

же механизмов, что и при заживлении раны, с повышением экспрессии матриксных металлопротеаз, провоспалительных цитокинов, фактора адгезии тромбоцитов и эндотелиоцитов (PECAM). Все это создает условия для опухолевой прогрессии. Подтверждение ключевой роли стромы получено на экспериментальных моделях, когда исследователи наблюдали стимуляцию отдаленного метастазирования опухолей, трансплантируемых совместно с экстраклеточным матриксом, полученным из инволюционирующей молочной железы [40].

В эксперименте в условиях гестации мышей было продемонстрировано усиление отдаленного метастазирования, при отсутствии ингибиции роста первичной трансплантированной опухоли, которое авторы связывают со снижением активности НК-клеток. На модели иммунодефицитных мышей *nod/scid* (без Т- и В-лимфоцитов) истощение НК-клеток приводило к отмене феномена усиления метастазирования у беременных самок по сравнению с девственными. У иммунокомпетентных мышей с использованием НК-чувствительных и НК-резистентных перевиваемых линий опухолевых клеток также было показано участие естественных киллеров в метастазировании. Авторы полагают, что ответственными за ингибицию активности НК-клеток являются естественные миелоидные клетки-супрессоры, повышение числа которых было обнаружено в сайтах метастазирования (легкие, печень) [38]. В качестве другой причины усиления метастазирования при беременности можно рассматривать создание условий хронического воспаления, которые способствуют формированию преметастатических ниш и усиливают метастатический потенциал [3, 5]. Действительно, оценка генной экспрессии ткани легких и печени беременных мышей показала экспрессионный профиль, сходный с таковым преметастатических ниш, и в то же время отмечалось избирательное накопление клеток опухоли в сайтах отдаленного метастазирования [38].

Заключение

При успешной беременности, заканчивающейся родами, в последнем триместре восстанавливается доминирующая роль Т-h1 типа иммунного ответа. Хотя уровень Т-рег лимфоцитов практически не снижается вплоть до

послеродового периода, наблюдается увеличение активности НК-клеток, циркулирующих цитотоксических Т-лимфоцитов, повышение уровня иммуногенного интерферона-гамма. Перед родами индуцируется экспрессия генов, ассоциированных с острым воспалением, привлечением макрофагов и нейтрофилов в плаценту, наряду с усилением контрактильной готовности матки под влиянием простагландинов, провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ. При этом заметно снижается экспрессия генов ангиогенеза [8, 25].

При опухолевой прогрессии, напротив, активации иммунного ответа на опухоль не происходит и сохраняется состояние хронического воспаления, которое поддерживается экспрессией сосудистого фактора VEGF [44]. На примере меланомы Holtan и соавт. показали, что гены, высоко экспрессирующиеся у больных с прогрессирующей опухолью, были ингибированы в условиях физиологического отторжения плода [25]. Это лишний раз подтверждает, что опухоль использует те же механизмы избегания реакции иммунной системы, что и клетки развивающейся плаценты.

Системное изучение сходных механизмов функционирования иммунной системы при беременности и злокачественных новообразованиях позволит определить потенциальные мишени противоопухолевой терапии. В частности, подтверждение роли Т-рег лимфоцитов и МСК в регуляции прогрессии опухолей, резистентности к гормональной терапии обозначит их как перспективные мишени для лечения рака [11].

Воспалительные клетки опухолевого микроокружения способствуют не только опухолевой трансформации, прогрессии, но и развитию

лекарственной резистентности. Рецидивирование опухолей и отсутствие чувствительности к химиотерапии ассоциированы с популяцией опухолевых стволовых клеток (ОСК). Показано, что воспалительный ИЛ-6 способствует рекрутированию мезенхимальных стволовых клеток, стимулирующих экспансию ОСК, которая связана с резистентностью к трастузумабу у больных РМЖ. Блокада сигнального пути провоспалительного и проангиогенного цитокина ИЛ-8 существенно снижает популяцию ОСК и отдаленное метастазирование [27, 52]

Есть данные, что использование ингибитора циклооксигеназы, ключевого фермента, превращающего жирные кислоты в провоспалительные медиаторы (простагландины), способствует усилению апоптоза опухолевых клеток и повышению эффективности ХТ [12]. Удаление опухолеассоциированных макрофагов приводило к ингибированию лимфоангиогенеза и лимфогенного метастазирования у больных раком мочевого пузыря [66]. В настоящее время различные фазы клинических испытаний проходят десятки препаратов, направленных на мишени опухолевого микроокружения [11, 47, 48].

В определенных условиях ХТ может приводить к стимуляции распознавания опухолевых клеток, активации иммунного ответа против них и в результате к повышению эффективности лечения [19, 67].

Таким образом, все вышесказанное свидетельствует о перспективности воздействия на сигнальные пути в клетках воспалительного микроокружения для редукции популяции ОСК и других, способствующих прогрессированию опухоли и развитию лекарственной устойчивости факторов, при проведении химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антонов В.Г., Козлов В.К. Патогенез онкологических заболеваний: иммунные и биохимические феномены. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности. Цитокины и воспаление. 2004; 3(1): 8–19.
2. Курганова Е.В., Тихонова М.А., Ласкавая Е.Г. и др. Регуляторные Т-клетки при доброкачественных и злокачественных опухолях яичников // Иммунология. 2009; №6: 349–355.
3. Перельмутер В.М., Манских В.Н. Прениша как отсутствующее звено концепции метастатических ниш, объясняющее избирательное метастазирование злокачественных опухолей и форму метастатической болезни // Биохимия. 2012; 77(1): 130–139
4. Чердынцева Н.В. Иммунологические аспекты злокачественного роста и беременности. В кн.: Рак и репродукция / Под ред. А.А. Пароконной. М.: Галеон, 2011. С. 83–93.

5. Чердынцева Н.В., Жордания К.И. Клеточные и молекулярные параллели злокачественного роста и беременности // Онкогинекология. 2013; №1: 4–11.
6. Amin C., Mackman N., Key N.S. Microparticles and cancer. *Pathophysiol. Haemost Thromb.* 2008; 36(3–4): 177–183.
7. Axiak-Bechtel S.M., Kumar S.R., Hansen S.A., Bryan J.N. Y-chromosome DNA Is Present in the Blood of Female Dogs Suggesting the Presence of Fetal Microchimerism. *PLoS One.* 2013 Jul 8; 8(7):e68114. (doi: 10.1371/journal.pone.0068114).
8. Barakonyi A., Miko E., Varga P., Szekeres-Bartho J. V-chain preference of gamma/delta T-cell receptors in peripheral blood during term labor. *Am. J. Reprod Immunol.* 2008; 59(3):201–205.
9. Bates G.J., Fox S.B., Han C., et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast 619 cancer patients and those at risk of late relapse. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5373–5380.
10. Boyson J.E., Aktan I., Barkhuff D.A., Chant A. NKT cells at the maternal-fetal interface. *Immunol. Invest.* 2008; 37(5): 565–582.
11. Cavallo F., De Giovanni C., Nanni P., et al. The immune hallmarks of Cancer. 2011: *Cancer Immunol Immunother.* 2011; 60: 319–326.
12. Dhawan D., Craig B.A., Cheng L. et al. Effects of short-term celecoxib treatment in patients with invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Molecular Cancer Therapeutics.* 2010; 9(5): 1371–1377.
13. Dubernard G., Oster M., Chareyre F. et al. Increased fetal cell microchimerism in high grade breast carcinomas occurring during pregnancy. *Int. J. Cancer.* 2009; 124(5): 1054–1059.
14. Fagnart O.C., Cambiaso C.L., Lejeune M.D. et al. Prognostic value of concentration of pregnancy-specific β 1-glycoprotein (SP1) in serum of patients with breast cancer. *Int. J. Cancer.* 1985; 36(5): 541–544.
15. Fest S., Aldo P.B., Abrahams V.M. et al. Trophoblast-macrophage interactions: a regulatory network for the protection of pregnancy. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2007; 57: 55–66.
16. Fontana L., Eagon J.C., Trujillo M.E. et al. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes.* 2007; 56: 1010–1013.
17. Gabilovich D.I., Nagaraj, S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9: 162–174.
18. Gilmore G.L., Haq B., Shaddock R.K. et al. Fetal-maternal microchimerism in normal parous females and parous female cancer patients. *Exp. Hematol.* 2008; 36(9): 1073–1077.
19. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010; 140(6): 883–899.
20. Gustafsson C., Mjosberg J., Matussek A. et al. Gene expression profiling of human decidual macrophages: evidence for immunosuppressive phenotype. *PLoS One.* 2008; 3(4): e2078.
21. Hagemann T., Lawrence T., McNeish I. et al. Re-educating» tumor-associated macrophages by targeting NF- κ B. *J. Exp. Med.* 2008; 205(6):1261–1268.
22. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell.* 2011; 144(5). 646–674.
23. Harvell D.M., Kim J., O'Brien J. et al. Genomic signatures of pregnancy-associated breast cancer epithelia and stroma and their regulation by estrogens and progesterone. *Horm Cancer.* 2013 Jun; 4(3):140-53. (doi: 10.1007/s12672-013-0136-z).
24. Heikkinen J., Mottonen M., Alanen A., Lassila O. Phenotypic characterization of regulatory T cells in the human decidua. *Clin. Exp. Immunol.* 2004; 136: 373–378.
25. Holtan S.G., Creedon D.J., Haluska P. et al. Cancer and Pregnancy: Parallels in Growth, Invasion, and Immune Modulation and Implications for Cancer Therapeutic Agents special article. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84(11): 985–1000.
26. Hunt J.S., Petroff M. G., McIntire R.H., Ober C. HLA-G and immune tolerance in pregnancy. *FASEB J.* 2005; 19: 681–693.
27. Jiang X., Shapiro D.J. The immune system and inflammation in breast cancer. *Molecular and cellular endocrinology.* 2013.
28. Joffroy C.M., Buck M.B., Stope M.B. et al. Antiestrogens induce transforming growth factor beta-mediated immunosuppression in breast cancer. *Cancer Res.* 2010; 70: 1314–1322.

29. *Juang Chi-Mou, Hung Chien-Fu, Yeh Jiun-Yih et al.* Regulatory T cells: potential target in anticancer immunotherapy. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2007; 46 (3): 215–221.
30. *Knofler M., Pollheimer J.* IFPA Award in Placentology lecture: molecular regulation of human trophoblast invasion. *Placenta.* 2012; 33 Suppl: S55–S62.
31. *Koch C.A., Platt J.L.* *Cell Immunol.* Author manuscript; available in PMC 2009 June 29.
32. *Lakshman M., Huang X., Ananthanarayanan V. et al.*: Endoglin suppresses human prostate cancer metastasis. *Clin. Exp. Metastasis.* 2011; 28: 39–53.
33. *Lewis C.E., Pollard J.W.* Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. *Cancer Res.* 2006; 66(2): 605–612.
34. *Lo Y.M., Corbetta N., Chamberlain P.F. et al.* Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet.* 1997; 350(9076): 485–487.
35. *Loi S., Milne R.L., Friedlander M.L. et al.* Obesity and outcomes in premenopausal and postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2005; 14: 1686–1691.
36. *Louwen F., Muschol-Steinmetz C., Reinhard J. et al.* A lesson for cancer research: placental microarray gene analysis in preeclampsia. *Oncotarget.* 3(8): 759–773.
37. *Lu D., Yang X., Wu Y., et al.* Serum adiponectin, leptin and soluble leptin receptor in pre-eclampsia. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2006; 95: 121–126.
38. *Mauti L.A., Le Bitoux M.A., Baumer K. et al.* Myeloid-derived suppressor cells are implicated in regulating permissiveness for tumor metastasis during mouse gestation. *J. Clin. Invest.* 2011; 121(7): 2794–807.
39. *Maymo J.L., Perez A.P., Gambino Y. et al.* Review: Leptin gene expression in the placenta-regulation of a key hormone in trophoblast proliferation and survival. *Placenta.* 2011; 32 Suppl 2: S146–S153.
40. *McDaniel S.M., Rumer K.K., Biroc S.L., et al.* Remodeling of the mammary microenvironment after lactation promotes breast tumor cell metastasis. *AmJ Pathol.* 2006; 168:608–620.
41. *McTiernan A.* Obesity and cancer: the risks, science, and potential management strategies. *Oncology.* 2005; 19: 871–881.
42. *Miyazaki S., Tsuda H., Sakai M. et al.* Predominance of Th2-promoting dendritic cells in early human pregnancy decidua. *J. Leukoc. Biol.* 2003; 74: 514–522.
43. *Mor G., Cardenas I.* The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 63(6): 425–433.
44. *Nevala W.K., Vachon C.M., Leontovich A.A. et al.* Melanoma Study Group of the Mayo Clinic Cancer Center. Evidence of systemic Th2-driven chronic inflammation in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 2009 Mar 15; 15(6):1931–1939.
45. *Nishizawa H., Ota S., Suzuki M. et al.* Comparative gene expression profiling of placentas from patients with severe pre-eclampsia and unexplained fetal growth restriction. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011; 9: 107.
46. *O'Brien J., Schedin P.* Macrophages in breast cancer: do involution macrophages account for the poor prognosis of pregnancy-associated breast cancer? *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia.* 2009; 14: 145–157.
47. *Place A.E., Jin Huh S., Polyak K.* The microenvironment in breast cancer progression: biology and implications for treatment. *Breast Cancer Res.* 2011; 13: 227.
48. *Polyak K., Vogt P.K.* Progress in breast cancer research. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109: 2715–2717.
49. *Porter G.A., Inglis K.M., Wood L.A., Veugelers P.J.* Effect of obesity on presentation of breast cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2006; 13: 327–332.
50. *Rech A.J., Mick R., Martin S., et al.* CD25 blockade depletes and selectively reprograms regulatory T cells in concert with immunotherapy in cancer patients. *Sci. Transl. Med.* 2012; 4: 134ra62.
51. *Roberts J.M., Hubel C.A.* The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta.* 2009; 30 Suppl A: S32–S37.
52. *Rokavec M., Wu W., Luo J.L.* IL6-mediated suppression of miR-200c directs constitutive activation of inflammatory signaling circuit driving transformation and tumorigenesis. *Mol. Cell.* 2012; 45: 777–789.
53. *Rosen L.S., Hurwitz H.I., Wong M.K. et al.* A Phase 1 First-in-Human Study of TRC105 (Anti-Endoglin Antibody) in Patients with Advanced Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18(17): 4820–9.

54. *Sakaguchi S., Miyara M., Costantino C.M., Hafler D.A.* FOXP3⁺ regulatory T 987 cells in the human immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2010;10: 490–500.
55. *Salahshor S., Goncalves J., Chetty R.* et al. Differential gene expression profile reveals deregulation of pregnancy specific beta1 glycoprotein 9 early during colorectal carcinogenesis. *BMC Cancer.* 2005 Jun 27; 5:66.
56. *Sharp A.N., Heazell A.E., Crocker I.P., Mor G.* Placental apoptosis in health and disease. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 64: 159–169.
57. *Shibuya M.* Structure and function of VEGF/VEGF-receptor system involved in angiogenesis. *Cell Struct. Funct.* 2001; 26: 25–35.
58. *Sisirak V., Faget J., Gobert M.*, et al. Impaired IFN- α production by plasmacytoid dendritic cells favors regulatory T-cell expansion that may contribute to breast cancer progression. *Cancer Res.* 2012; 72: 5188–5197.
59. *Stein T., Morris J.S., Davies C.R.* et al. Involution of the mouse mammary gland is associated with an immune cascade and an acute-phase response, involving LBR, CD14 and STAT3. *Breast. Cancer Res.* 2004; 6(2): R75–91. (doi: 10.1186/bcr753).
60. *Tan W., Zhang W., Strasner A.* et al. Tumour-infiltrating regulatory T cells stimulate mammary cancer metastasis through RANKL-RANK signalling. *Nature.* 2011; 470: 548–553.
61. *Thadhani R., Kisner T., Hagmann H.* et al. Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation.* 2011; 124: 940–950.
62. *The'ry C., Zitvogel L., Amigorena S.* Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nat. Rev. Immunol.* 2002; 2(8): 569–579.
63. *Varki A., Angata T.* Siglecs-the major subfamily of I-type lectins. *Glycobiology.* 2006; 16: 1R–27R.
64. *Weiss V.L., Lee T.H., Song H.* et al. Trafficking of high avidity HER-2/neu-specific T cells into HER-2/neu-expressing tumors after depletion of effector/memory-like regulatory T cells. *PLoS ONE.* 2012; 7: e31962.
65. *Winn V.D., Gormley M., Paquet A.C.* et al. Severe preeclampsia-related changes in gene expression at the maternal-fetal interface include sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-6 and pappalysin-2. *Endocrinology.* 2009; 150: 452–462.
66. *Yang H., Kim C., Kim M.J.* et al. Soluble vascular endothelial growth factor receptor-3 suppresses lymphangiogenesis and lymphatic metastasis in bladder cancer. *MolecularCancer.* 2011; 10:36.
67. *Zitvogel L., Apetoh L., Ghiringhelli F., Kroemer G.* Immunological aspects of cancer chemotherapy. *Nature reviews immunology.* 2008; 8:59–73.