

ОНКОЛОГИЯ ONCOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.4.11

УДК 615.322+547.963.61.001.6

Лахтин М.В.¹, Лахтин В.М.¹, Алёшкин В.А.¹, Афанасьев М.С.², Афанасьев С.С.¹

ЛЕКТИНЫ В АНТИРАКОВЫХ СТРАТЕГИЯХ

¹ ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора
(125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10, Россия)

² ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России
(119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 2, Россия)

Проведён анализ литературы, преимущественно 2016–2017 гг., рассматривающей роль лектиновых паттерн-распознающих рецепторов в противоопухолевом иммунитете человека. Отмечены наиболее часто используемые рецепторные лектины в разработке противоопухолевых процедур, стратегий и потенциальных вакцин. Приведены примеры применения лектин-паттерновых (над)молекулярных и клеточных взаимоотношений в изучении связанных с кровью опухолей (лейкемий, лимфом, миеломы, других), солидных опухолей (рака яичника, шейки матки, простаты, мочевого пузыря, поджелудочной железы, кишечника, печени, почек, груди, кожи, других) и раковых клеточных линий. Отмечены основные антираковые стратегии с участием коммуникационных лектинов. Регуляция экспрессии различающихся лектинов и их взаимодействия с гликоконъюгатными паттернами, а также распределения сочетаний лектинов и антигенов CD между субпопуляциями антиген-презентирующих клеток (дендритных клеток cDC, mDC, moDC, pDC; макрофагов M2 и M1), M-клеток слизистой, природных киллерных лимфоцитов являются важным для усиления ответов врождённого и сцепленного с ним адаптивного иммунитетов. Оценены перспективы зависимых от лектинов (рецепторных и растворимых) коммуникаций, обусловленных целевым действием (распознаванием и инициацией дальнейших каскадов событий – внутриклеточных и межклеточных) гликоконъюгатных паттернов в клетки врождённого иммунитета для лечения рака и разработки антираковых вакцин.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, лектины, гликоконъюгаты, адъюванты, дендритные клетки, макрофаги, M-клетки, NK-клетки, врождённый иммунитет, субпопуляции клеток, межклеточные коммуникации, антираковая терапия, антираковые вакцины

Для цитирования: Лахтин М.В., Лахтин В.М., Алёшкин В.А., Афанасьев М.С., Афанасьев С.С. Лектины в антираковых стратегиях. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 69-77, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.11.

LECTINS IN ANTI-CANCER STRATEGIES

Lakhtin M.V.¹, Lakhtin V.M.¹, Aleshkin V.A.¹, Afanasiev M.S.², Afanasiev S.S.¹

¹ G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology
(ul. Admirala Makarova 10, Moscow 125212, Russian Federation)

² The First Sechenov Moscow State Medical University
(ul. Bol'shaya Pirogovskaya 2, str. 2, Moscow 119435, Russian Federation)

The published during last few years data concerning communicative role of lectins (proteins and their complexes which recognize carbohydrates, glycoconjugates and their patterns) in on-duty supporting and increasing anticancer status of human immunity are analyzed. Examples of lectin-(glycoconjugate pattern) strategies, approaches and tactic variants in study and development of anticancer treatments, principle variants of therapy, possible vaccines in 35 cases of blood connected tumors (leukemia, lymphomas, others), solid tumors (carcinomas, sarcoma, cancers of vaginal biotopes, prostate, bladder, colon, other intestinal compartments, pancreas, liver, kidneys, others) and cancer cell lines are described and systemized. The list of mostly used communicative lectins (pattern recognition receptors, their soluble forms, other soluble lectins possessing specificities of importance) involving in key intercellular cascades and pathway co-functioning is presented. The regulation of resulting expression of distinct active lectins (available and hetero/di/oligomeric forms) and their interaction to adequate glycoconjugate patterns as well as influence distribution of co-functioning lectins and antigens CD between populations and subpopulations of antigen-presented cells (dendritic cells cDC, mDC, moDC, pDC; macrophages M2 and M1), mucosal M-cells, NK-cells play key role for choice and development of anticancer complex procedures increasing innate and innate-coupled immune responses. Prospects of (receptor lectin)-dependent intercellular communications and targeting glycoconjugate constructions into innate immunity cells for therapy of cancer and development of anticancer vaccines are evaluated and discussed.

Key words: malignant tumors, receptor lectins, glycoconjugates, adjuvants, cell targeting, dendritic cells, macrophages, M-cells, NK-cells, cell subpopulations, innate immunity, anticancer therapy, anticancer vaccines

For citation: Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Aleshkin V.A., Afanasiev M.S., Afanasiev S.S. Lectins in anti-cancer strategies. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 69-77, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.11.

Лектины остаются перспективными объектами микробиологии, иммунологии и биотехнологии [1]. В составе суперсемейства лектинов С-типа (Ca²⁺-зависимые, имеют, по крайней мере, один лектиновый или лектин-подобный домен [с необязательно установленной углеводной специфичностью]) более 1000 членов (в том числе рецепторных и растворимых форм, ортологов, других). Повышенное внимание исследователей уделяется рецепторным лектинам (РЛ), которые относятся к одному из классов паттерн-распознающих рецепторов (ППР), способным не только связывать, но и распознавать нарушенные сигнализирующие 3D-образы TAMP, DAMP и SAMP. Лектины выполняют широкий спектр жизненно необходимых для организма функций. В настоящее время РЛ рассматриваются как системные динамичные поверхностноклеточные коммуникаторы защитных клеток организма, перспективные биомаркеры и биоэффекторы избирательного вовлечения антиген-презентирующих клеток (АПК), которые следует учитывать при разработке вакцинных гликоконъюгатных адъювантов [14, 16, 18], противоопухолевых дендритоклеточных вакцин [36], антираковых Т-клеточных и других профилактических и терапевтических вакцин [16, 42, 47].

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Систематизировать потенциал многообразия коммуникативных лектинов против опухолей в антираковых стратегиях.

РЛ клеток, участвующих в противоопухолевом иммунитете человека, включают следующие: ***ASGPR1** (*AsialoGlycoproteins Receptor-1*, HL-1; ASGPR; CLEC4H1), CAR-T (*CAR-modified T-cells*) [8]; ***CARD9** (молекула подгруппы Dectin2), нейтрофилы [18]; ***BCDA** (*Blood DC Antigen*) 1, 2, 3 [43]; ***CD69** [30]; ***CD163** (*haemoglobin scavenger receptor*), Мф М2 [12, 13, 39]; ***CD169** [40]; ***CD206**, Мф М2 [12, 39]; ***CD209**, DC, моноциты [10]; ***Clec4a2**, клетки крысы [46]; ***CLEC6** [47]; ***CLEC9A** (DNDR1, BCDA3, UNQ9341, CD370), DC; ***CLEC13E** (Endo180, CD280, KIAA0709, MRC2, TEM9, uPARAP) [6]; ***CLEC2** (формы) [45]; ***CLL1** [25, 44]; ***DC-ASGPR** (CD301) [47]; ***DC-SIGN** (CD209), клетки CD8-Т [47]; ***DCIR2** [47]; ***DEC205** (CD205), DC [15, 47]; ***Dectin1** (CLEC7A, CD37), Мф [11, 47]; ***E-selectin** (CD62E), клетки миеломы [33]; ***Endo180** (CD280, MRC2 uPARAP) [6, 41]; ***LOX** [6]; ***LOX1** (рецептор окисленных липопротеинов низкой плотности, CD40) [32, 47]; ***Mincle** (CLEC4E) [35]; ***MR** (фагоцитарный рецептор, MMR, MRC2, CLEC13D, CD206), Мф [4, 12, 13]; ***NKG2A** (*natural killer group 2A*)/CD94, pDC [7]; ***NKG2D** (*NK group 2D*, KLRK1, CD314), pDC [7]; ***Siglec1** (CD169) [40]; ***Siglec7** (CD328), ***Siglec9**.

В таблице 1 систематизированы данные об использовании лектинов в изучении опухолей (связанных с кровотоком, солидных, метастазирующих). Приведённые в табл. 1 данные демонстрируют разнообразие путей участия РЛ в усилении антиракового

иммунитета – основу создания новых перспективных стратегий профилактики и лечения опухолей.

Антираковые стратегии с участием лектинов.

Глобальная стратегия обусловлена представлениями о целевом воздействии на клетки с участием лектинов (рецепторных и растворимых, а также лектиновых лигандов – антагонистов, синергистов, адъювантов), иницировании после клеточного распознавания паттернов каскадных событий (внутриклеточных и межклеточных коммуникационных), достижения, в конечном счёте, адекватных вариантов ответов врождённого иммунитета (проявляющего адаптивный характер на уровне образования и поведения субпопуляций) и антитела-продуцирующего иммунитета (прежнее название «адаптивный иммунитет» становится менее точным). Избирательное действие на межклеточные пути отражает сборочные процессы, участие сборочных лектин-ГК-комплексов и надмолекулярных ансамблей с модулирующей паттерновой (мини-, мега-) специфичностью, появлением новых и исчезновением прежних направленных специфичностей (их переключением, превращением в латентные или демаскированием) или модификацией выраженности (амплитуды) прежних активностей распознавания ГК-паттернов.

Ниже приводятся часто применяемые противоопухолевые стратегии общего и частного (тактического) плана, обычно комбинированные, использующие лектины (как правило, РЛ) и взаимодействующие с ними ГК.

- *Лектины как биомаркеры.* В ряде случаев РЛ проявляют себя облигатными маркерами опухолевых клеток (табл. 1), например, CLL1 на лейкоэмических клетках [44], опухоли-ассоциированный Endo180 [6], Clec9A на DC CD141+ [36], Siglec1/CD169 – маркер рака простаты [47]. Это исключительно благоприятно для специфического корректирующего влияния на АПК и клетки защитного ряда в стратегиях лечения опухолей и создания антираковых вакцин.

- *Мф CD169⁺ в синусах лимфоузлов* обеспечивают противоопухолевую активность через индукцию противоопухолевых цитотоксических Т-лимфоцитов [40].

- *DC-управление с использованием лектиновых ортологов* (мышинного mSIGNR1, других гомологов DC-SIGN и MGL человека) для иммунотерапии рака.

- *Специфические гликолипосомы и наночастицы* для фагоцитарной целевой доставки в клетки через РЛ для усиления результирующей противораковой иммунотерапии.

- *Растворимые формы РЛ в кровотоке, лимфе, мукозе, внеклеточном матриксе, любых биологических жидкостях* служат не только биомаркерами рака (например, sMR/CD206 и sCD163 при раке желудка), но и рассматриваются (подобно лектинам другой природы) как лигандо-целевые участники межклеточных коммуникаций [4, 13, 31]. Растворимые лектины коммуникаций участвуют в выборе и целевой доставке

ГК, причём комплексные системы приобретают широкий регулируемый спектр противоопухолевых активностей, расширяют базу востребования организмом терапевтических лектиновых комплексов. Против различных опухолей в целевых доставочных процедурах применялись фитолектины GS-I и VVA, AAL и SNA; интерлектин1 (оментин); галектин3 и галектин9 [9, 11, 21, 27, 31, 34, 42]. Лектины пробиотических микроорганизмов перспективны как комплексные системы целевого воздействия на мукозальный иммунитет, в том числе в противоопухолевом направлении [1, 2]. Они кофунксионируют с другими белками в модуляции продуцирования организмом цитокинов, что может быть важным в схемах взаимопереклечения про- и противовоспалительных цитокиновых рядов.

- *Применение лектиномиметиков (пептидных, циклических, других) и гликомиметиков (имитаторов ГК) в целевом действии на клетки с участием лектинов* [33, 34].

- *Введение в опухоли лектиновых коротких РНК, образующих шпильки (шпилечные 3D-паттерны) (Clec4a2 shRNA [Small Hairpin RNA]) для усиления CD8⁺-иммунитета in vivo* [46].

- *Использование химерных НК-производных атакующих опухоли клеток* [29] (типа CAR-T-клеток [8, 44]; табл. 1).

- *Направленная в субпопуляции клеток специфическая доставка с участием образующихся лектин-ГК-паттерновых комплексов и ансамблей на примерах Мф M2, mDC, pDC и moDC* [3, 22];

- *Киллерное целевое воздействие на опухолевые субпопуляции* [29, 44];

- *РЛ-зависимое избирательное действие с целью перепрограммирования субпопуляций клеток организма (например, ассоциированных с опухолями Мф M2 [CD163] и M1 [CD11c])* [3];

- *Доставка в М-клетки с целью инициации противоопухолевых клеточных каскадов* [27, 42].

- *Усиление иммунного ответа за счёт применения гликоадъювантов, перекрёстной презентации АГ, инъекционного костимулирования (в том числе лектинами).*

- *Использование аллогенной клеточно-стволовой трансплантации для терапии гематологических опухолей* [43].

- *Дополнительное усиление иммунного ответа за счёт выбора путей введения препаратов (внутрикожного [42], вагинального, орального, ректального, через нос и других (табл. 1)).*

- *Комбинированное противоопухолевое влияние на микроокружение опухолевых клеток с целью торможения, снижения и устранения метастазов* [12] (табл. 1)).

- *Кофунксионирование лектинов с другими PPP и паттерн-распознающими молекулами (например, TLR, ROS)* [12].

Раковые АГ первыми сигнализируют в организме в сеть «АГ – (РЛ субпопуляций клеток-коммуникаторов DC и Мф, киллерных и других клеток быстрого адаптивного ответа врождённого иммунитета) – (клетки АТ-ответа)» [требуются эволюционно обоснованные пути контроля в обратном направлении –

при выборе АГ-сигналов, в вариантах накопления «критического количества положительных сигналов» (перехода количества в качество), пролонгирование межклеточной коммуникационной памяти о сигналах и их действии] с результатом массирующей сочетанной пролонгированной атаки на опухоли цитокинами, хемокинами и АТ. Агонисты и лиганды TLR и РЛ, комбинации ГК-содержащих адъювантов способны улучшить иммунотерапию рака (табл. 1).

Важную роль играет ГК-зависимая инициация ответов лектинами (рецепторными и растворимыми), участвующими в усилении общего антиракового иммунитета, приостановлении роста и метастазирования опухолей (табл. 1). РЛ контролируют специфические (меж)клеточные коммуникации АПК с опухолевыми АГ, что способствует результирующему торможению роста, возможному отторжению или инволюции опухолей.

Особую роль играют сиглеки в идентификации и контроле опухолей, выработке противоопухолевых стратегий. Сиглеки – РЛ, участвующие в контроле связанных с развитием рака АГ сиалил-Thomsen (SiaTn, CD175s) [33, 40]. Большинство метапластических/метастазирующих карцином (в том числе рака груди) характеризуются содержащими пространственные паттерны сочетаний остатков сиаловых кислот мишенями. Ганглиозиды (в том числе в составе паттернов) проявляют кооперацию с сиглеками, что может быть использовано в противоопухолевых стратегиях. При этом гетеродимерные формы РЛ и других рецепторов являются основой быстрого и надёжного кофунксионирования рецепторов [47]. Такие сборки, способствуют проявлению новых межмолекулярных лектиновых специфичностей – протяжённых паттерновых («мегапаттерновых») и частичковых. По-видимому, что сиглеки участвуют в формировании пространственных впадин и выступов межрецепторного распознавания гликоантенных «мегапаттернов» остатков сиаловых кислот. Перспективны также другие сиалоспецифичные лектины с противоопухолевой активностью, например, фитолектины.

Антираковые вакцины, содержащие опухолеспецифичные АГ (Т/Тn и другие), обычно включают специфические ГК-адъюванты, увеличивающие способность АГ стимулировать иммунный ответ [16]. Распознающий паттерны маннанов и глюканов Dectin1 (на DC и Мф) взаимодействует с N-гликанами на поверхности опухолевых клеток, промотирует противоопухолевое действие бета-глюканов. MGL распознает другие опухолевые АГ. РЛ-зависимая доставка в клетки рассматривается как костимуляция иммунных ответов с лигандами РЛ (например, с альфа-GalCer-нагрузением РЛ-системы). Другие природные и синтетические опухолевые АГ (в том числе их гликомиметики) и лектины (в том числе лектиномиметики) перспективны для применения совместно с PPP в противоопухолевой терапии [19, 27] (табл. 1).

Среди прочих примеров сочетаний РЛ можно отметить кофунксионирование Endo180 и LOX, активирование Dectin1 на Мф галектином9, участие Siglec7

Таблица 1
Противоопухолевое целевое действие на клетки-коммуникаторы с участием лектинов*
Antineoplastic target action on communicating cells with participation of lectins*

Опухоли, особенности, лектины (Лн), клетки-мишени, результаты, перспективы	Ссылки
Опухоли, связанные с кровью	
Лейкемии (лейкозы)	
Острая миелоидная лейкемия (ОМЛ), хроническая лимфоидная (использование РЛ на антилейкемических инвариантных NK-T-клетках)	[5]
ОМЛ (Лн CLL1; клетки CLL1+ CAR-T [лейкемические стволовые клетки], отсутствуют у гемопоэтических стволовых клеток); CAR-T специфически лизировались, как и образцы с ОМЛ от пациентов; CLL1-тарджетинг перспективен для терапии ОМЛ	[44]
Хроническая лимфоцитарная лейкемия (ХЛЛ) (CD69 – маркер активации клеток); экспрессия CD69 сопровождалась сниженной чувствительностью к бендамустину, могла быть прогностическим признаком ответа пациентов на лекарство и его модуляцию ибрутинибом и иделализибом (путём разрушения микроокружения поддержки роста опухоли, выхода опухолевых клеток из лимфоидных тканей в периферический кровоток, где сигналы микроокружения опухоли намного слабее, а бендамустин может дать больший эффект); оба лекарства снижали экспрессию CD69 и тем самым повышали чувствительность ХЛЛ к бендамустину; комбинации указанных лекарств, проходящих клинические испытания, могут служить стратегией лечения плохо прогнозируемых случаев ХЛЛ типа CD69high.	[30]
Хроническая миелоидная лейкемия; фазы: инициаторная хроническая, акселеративная, прогрессивная бластная; пропорциональное возрастание экспрессии CD163 и CD206 на Мф M2); стратегии – терапия с использованием Мф M2 (CD163+ и CD206+ в сочетании с иммунорецептором CD68 – панантигеном Мф) – целевой доставкой (тарджетингом)	[39]
В-клеточная лейкемия и лимфома (рак лимфы) (CLL1-тарджетинг)	[25]
Лимфомы	
Фолликулярная лимфома (большая диффузная В-клеточная лимфома, лимфомы Бэркита [Burkitt]), также ХЛЛ; перспективы терапевтического тарджетинга через РЛ типа DC-SIGN (распознает нарушенные N-гликаны опухолевых В-клеточных АГ-рецепторов); блокировка терапевтического действия 4-1BB-костимуляции посредством паттерна PD-1.	[19, 28]
Миелома (форма лимфоцитарного хронического лейкоза)	
Множественная миелома (использование Лн MR, CD209)	[4, 10]
Множественная миелома (использование лиганда лектина E-selectin [CD62E]); GMI-1271 (специфический гликомиметический антагонист лектина E-selectin (CD62E) для тарджетинга E-selectin с целью преодоления метастазирования опухоли.	[33]
Другие гематологические опухоли (ГО) (Лн BDCA1 mDC, лектин BDCA3 mDC); аллогенная клеточно-стволовая трансплантация (alloSCT) как терапия ГО; (гематопозитические стволовые клетки)-полученные (mDC и pDC)-базисные вакцины – высокопотентные индукторы антиопухолевых Т- и NK-клеточных ответов ex vivo; сгенерированы значительные количества BDCA1+ mDCs и pDC, достаточные для множественных циклов вакцинации; BDCA1+ mDC превосходили другие субпопуляции в усилении Т-клеточных ответов; перспективы – mDC-вакцины.	[43]
Солитарные раки	
Рак груди (р. г.)	
р. г. (клеточные линии MCF7, MDA-MB-231, MDA-MB-468 [сильно метастазирующая], T47-D и ZR-75-1 – от ATCC [Manassas, VA, США]); растворимые лектины – антагонисты РЛ; реактивными к фитолектинам АГ клеточных линий р. г. иммунизировали мышей; GS-I- (лектины группы I из семян <i>Griffonia simplicifolia</i>) и VVA- (<i>Vicia villosa agglutinin</i>) исощённые фракции значительно отсрочивали образование опухоли и ингибировали лёгочные метастазы;	[31]
метастазирующий р. г.: клеточные линии MDA-MB468 (ATCC HTB-132) и SKBR3 (ATCC HTB-30); выявлены пептиды-1 и 3, сходно связывающиеся с лектином AAL (из мицелия <i>Aleuria aurantia</i>) и способные ингибировать миграцию клеточных линий метастазирующего р. г.; использованы синтезированные лектиномиметики на основе одоррана-1 – циклического лектин-подобного пептида кожи лягушки <i>Odorrana graham</i> ; перспективен тарджетинг рак-специфичных гликанов с помощью циклических пептидных лектиномиметиков.	[34]
Рак желудка (р. ж.)	
р. ж. (использование Лн MR и CD163);	[13]
р. ж. (Лн CLEC2); выявлена корреляция выраженности CLEC2 в тканях р. ж. с глубиной инвазии, метастазированием в лимфоузлы, стадией по TNM-классификации, 5-летним выживанием пациентов; CLEC2 супрессировал АКТ-киназный сигналинг и инвазивную активность клеток р. ж. блокирования экспрессии субъединиц фосфоинозитид-3-киназы (CLEC2 супрессирует метастаз клеток р. ж., инъектированных мышам).	[45]
Рак кожи (меланома, меланобластома, карцинома)	
меланома (Лн DEC205-тарджетинг через mDC);	[37]
меланома (Лн BDCA3/CD141 и CLEC9A); SLN-резидентные BDCA3/CD141+ cDC-субпопуляции (Т-клетки-стимулирующие, способные к кросс-праймаingu); BDCA3+ cDC рекрутировались в SLN (<i>sentinel lymph node</i>) зависимым от интерферона типа I образом, экспрессировали CLEC9A; воздействие на меланомные лимфоузлы путём местного введения CpG-B и GM-CSF приводило к рекрутированию и активации BDCA3/CD141+ cDC, усилению кросс-презентации; меланома-индуцированная супрессия DC в лимфоузлах SLN интерферировала с генерацией противоопухолевого иммунитета;	[38]
меланома (также опухоли прямой кишки и эндометрия влагалища), CD169 Мф синусов лимфоузлов для разработки противоопухолевых вакцин тарджетинга в лимфоузлы;	[23]
клетки сквамозной карциномы; паттерн TIPE2 регулирует ассоциированные с опухолью макрофаги.	[26]

Рак кости	
Остеосаркома (прогрессирующая с костным метастазированием и остеоплизом) – использование Лн – рецептора коллагена – Endo180 (CD280, MRC2 и PARAP) в АТ-тарджетинге Endo180 для предотвращения остеолита и деструкции кости; Endo180 – для разработки передовых технологий лечения рака кости.	[41]
Рак мочевого пузыря (р. м. п.)	
Р. м. п. крупного рогатого скота (к. р. с.), уротелиальные раковые клетки (Лн Mincle) + (вирус папилломы типа 2 [в.п.2] или 13 [в.п.13])–ассоциированных 8 опухолей к. р. с. (нет экспрессии Mincle у здорового к.р.с.); перспектива – Mincle-DC-тарджетинговая иммунотерапия немышечного инвазивного р. м. п. человека.	[35]
Р. м. п. мыши и опухоль лёгкого мышей (использование Лн CLEC4A2); введение Clec4a2 shRNA (<i>Small Hairpin RNA</i>) замедляло рост опухолей обоих типов; устранение экспрессии Clec4a2 путём доставки через кожу shRNA обеспечивало усиление CD8+–иммунитета <i>in vivo</i> ; Clec4a2 shRNA имеет потенциал адъюванта для иммунотерапии рака.	[46]
Рак нервной симпатической системы детей до 5 лет	
Первичная опухоль надпочечной железы (нейробластома [NB] клеточная линия SJNB-7), метастазы костного мозга детей с высоким риском NB (NB–линии SK-N-AS и SK-N-DZ); использование Лн NKG2D.	[7]
Рак печени	
Гепатоклеточная карцинома (ГКК) (Лн ASGPR1 для тарджетинга CAR-T с высокими уровнями секреции цитокинов и пролиферации и способностью к апоптозу опухолевых клеток);	[8]
ГКК (Лн LOX1); клетки крови LOX1+ CD15+ PMN-MDSC (<i>polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells</i>) ассоциировались с ГКК-тканями, были прогностическим критерием ГКК (LOX1 практически не обнаруживался у нейтрофилов периферической крови здоровых доноров); стресс (маркер sXBP1) индуцировал значительное повышение у пациентов экспрессии LOX1+ CD15+ PMN-MDSC, вызывал супрессию пролиферации Т-клеток.	[32]
Рак поджелудочной железы	
Панкреатическая карцинома (использование РЛ Dectin1 и растворимого галектина9);	[11]
панкреатическая дуктальная аденокарцинома (Лн CD206 и CD163 на Мф); ассоциированные с раком фибробласты промотировали поляризацию субпопуляции Мф M2 в аденокарциноме (на M2 усиливалась экспрессия CD206 и CD163; панкреатические фибробласты CAF индуцировали опухолепродукующие фенотипы Мф, частично, через M-CSF, и усиливали продукцию ROS (паттерны-распознающих рецепторов) у моноцитов, что указывает на возможность комплексной паттерновой стратегии лечения путём тарджетинга клеток стромы в пределах микроокружения аденокарциномы.	[12]
Рак почек; Мф M2 (Лн CD163 [маркер M2] и CD206, в сочетании с CD68) перспективны как мишени для РЛ-тарджетинговой терапии.	[3, 24]
Рак простаты (р. п.)	
Метастазирующий р. п.: клеточные линии PC3, VcaP и DU145 (использование тарджетинга в клетки через Лн Endo180);	[6]
р. п. крысы: сильно метастазирующая опухоль MatLyLu, слабо метастазирующая опухоль AT1 (маркер р. п. – Лн SIGLEC1+/CD169* – показатель агрессивности/высокой степени метастазирования р. п.; наблюдалось снижение экспрессии CD169 на Мф в синусах региональных лимфоузлах – прогностического усиления риска смерти от р. п. после простатэктомии); сниженное число Мф CD169* в преметастазированных лимфоузлах ассоциировано с последующим метастазированием опухоли (на крысиной модели р. п.) и плохим исходом для пациентов с р. п.;	[40]
Обусловленный ожирением рак прямой кишки (и родственные опухоли), интелектин1 (интестинальный Лн, оментин1, один из адипокинов), клетки слизистой прямой кишки; перспективен как супрессор рака.	[21]
Рак шейки матки (р. ш. м.)	
(в. п.16 человека)-ассоциированный р. ш. м. (набор РЛ); перспективна тарджетинговая вакцина для презентации в DC ассоциированного с в.п.16-АГ р. ш. м. через CD40 (в сравнении с РЛ: LOX1, Dectin1, DEC205, DC-ASGPR, DC-SIGN, DC-SIGN/L, DCIR, CLEC6).	[47]
Рак яичников (р. я.)	
р. я. – прогрессирующий (метастазирующий, десцимирующий) эпителиальный; супрессия рецептора маннана LY75 (DEC205, CD205) в р. я. индуцировала транзицию мезенхимы в эпителий, сопровождалась уменьшением миграции и инвазивной способности клеток <i>in vitro</i> ;	[15]
р. я. (трансплантированная мышам опухоль A2780); галектин3 (экспрессированный у клеток CD68) для тарджетинга стволовых клеток р. я. на стадиях прогрессирования опухоли; галектин3 для улучшения антираковой терапии;	[20]
р. я., SNA (<i>Sambucus nigra</i> agglutinin); тарджетинговый апоптоз клеток р. я. в результате митохондриального ответа на SNA с дальнейшей супрессией роста опухоли <i>in vivo</i> ; SNA – перспективный кандидат для предотвращения прогрессирования р. я.;	[9]
р. я., AAL (<i>Aleuria aurantia</i> lectin) для М-клеточного тарджетинга в ассоциированную с кишечником лимфоидную ткань при оральной иммунизации против ракового АГ;	[27]
р. я. (клеточная линия р. я. мыши); AAL в качестве лиганда тарджетинга, связанного с М-клетками в Пейеровых бляшках тонкой кишки; в составе трансдермальной оральной микрокапсульной комбинированной вакцины для усиления целевого поглощения из М-клеток в опухоль.	[42]

Примечание. Лн – лектин(ы); * – РЛ С-типа (учтена целевая доставка с участием растворимых Лн коммуникаций – фитолектинов, галектинов и интелектина-1).

и Siglec9 в ограничении активации моDC через TLR-сигнальный путь [6, 11]. Лектин Card9 контролирует Dectin1-индуцированную цитотоксичность Т-клеток и опухолевый рост, защищая мышей от опухоли (но не Card9-дефицитных животных) [18].

РЛ-маркерность кофункционирующих клеток обеспечивает сближение защитных коммуникаторов (клеток, клеточных цепочек и метаболических путей) иммунитета в тропных к РЛ тканях, что широко используется в антираковых стратегиях, в том числе с использованием химерных Т-клеток и Т-клеточных антираковых вакцин [8, 16]. Поскольку метастазирование рака стимулируется микроокружением опухолевых клеток, ряд антираковых стратегий направлен на устранение межклеточных коммуникационных факторов метастазирования опухолей в микроокружение [10, 17, 24, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для борьбы с опухолями (в том числе метастазирующими) особенно перспективно использование РЛ в сочетании с TLR и иммунорецепторами для тарджетинговых (целевых избирательных [меж]клеточно-доставочных каскадных) процедур, вовлекающих ГК-конструкции, ГК-паттерны, ГК-адьюванты и ГК-комплексы (с уникальными, отличными от вкладчиков, свойствами), с учётом биомаркируемых субпопуляций DC, Мф, NK-клеток и М-клеток, ткань/органный тропизма микроокружения раковых клеток.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – антигены
 ГК – гликоконъюгаты
 ГКК – гепатоклеточная карцинома
 Мф – макрофаги
 AMP (associated molecular patterns) – ассоциированные молекулярные паттерны
 BDCA (blood DC antigen) – антиген у DC крови
 CARD9 (caspase recruitment domain 9) – адапторный белок РЛ-пути
 CLEC (C-type lectin domain family) – семейство РЛ
 Clec9A – (рецептор-1 NK-лектиновой группы, эндцитозный рецептор), позволяет DC быть более способными к презентации АГ некротических клеток
 CLL1 (C-type lectin-like molecule-1) – лектиноподобная молекула-1 С-типа
 CAR (chimeric antigen receptor) – химерный антигенный рецептор
 CARD9 – белок, активирующий NF-κB-воспалительный путь
 DAMP danger-AMP – сигнализирующие опасность AMP
 DC (cDC, mDC, moDC, pDC) (dendritic cells – conventional, myeloid, monocyte-derived, plasmacytoid) – субпопуляции дендритных клеток
 DCIR (DC immunoreceptor) – иммунорецепторы у DC
 DC-SIGN (DC-specific ICAM3-grabbing non-integrin) – DC-специфичная неинтегриновая молекула-3 клеточной адгезии
 Mincle (macrophage-inducible C-type lectin) – индуцируемый у Мф лектин

MMR (macrophage MR) – макрофаговый MR
 MR (mannose receptor) – рецептор маннозы, фагоцитозный рецептор
 NK (natural killers) – природные киллерные лимфоциты
 SAMP (self-AMP) – собственные AMP
 TAMP (tumor-AMP) – опухолевые AMP
 TLR (Toll-like receptors) – Toll-подобные рецепторы

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. Лектины: перспективы в иммунологии, микробиологии и биотехнологии // Уральский научный вестник. – 2017. – Т. 3, № 12. – С. 25–47.
 Lakhtin MV, Lakhtin VM, Afanasiev SS, Aleshkin VA. (2017). Lectins: prospects in immunology, microbiology and biotechnology [Lektiny: perspektivy v immunologii, mikrobiologii i biotekhnologii]. *Ural'skiy nauchnyy vestnik*, 3 (12), 25-47.
2. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Байракова А.Л., Алешкин В.А., Афанасьев М.С. Кандидные маркеры болезней урогенитальных биотопов: реактивность к лектинам пробиотиков // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т. 3, № 1. – С. 49–53. DOI: 10.29413/ABS.2018-3.1.7
 Lakhtin MV, Lakhtin VM, Afanasiev SS, Bayrakova AL, Aleshkin VA, Afanasiev MS. (2018). Candida markers of urogenital biotopes diseases: reactivity to lectins of probiotics [Kandidnye markery bolezney urogenital'nykh biotopov: reaktivnost' k lektinam probiotikov]. *Acta Biomedica Scientifica*, 3 (1), 49-53. DOI: 10.29413/ABS.2018-3.1.7
3. Alves AM, Diel LF, Lamers ML. (2017). Macrophages and prognosis of oral squamous cell carcinoma: a systematic review. *J Oral Pathol Med*, 47 (5), 460-467. DOI: 10.1111/jop.12643
4. Andersen MN, Andersen NF, Rødgaard-Hansen S, Hokland M, Abildgaard N, Møller HJ. (2015). The novel biomarker of alternative macrophage activation, soluble mannose receptor (sMR/sCD206): implications in multiple myeloma. *Leuk Res*, 39 (9), 971-975. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.06.003
5. Boeck CL, Amberger DC, Doraneh-Gard F, Sutanto W, Guenther T, Schmohl J, Schuster F, Salih H, Babor F, Borkhardt A, Schmetzer H. (2017). Significance of frequencies, compositions, and/or antileukemic activity of (DC-stimulated) invariant NKT, NK and CIK cells on the outcome of patients with AML, ALL and CLL. *J Immunother*, 40 (6), 224-248. DOI: 10.1097/CJI.000000000000171
6. Caley MP, King H, Shah N, Wang K, Rodriguez-Teja M, Gronau JH, Waxman J, Sturge J. (2016). Tumor-associated Endo180 requires stromal-derived LOX to promote metastatic prostate cancer cell migration on human ECM surfaces. *Clin Exp Metastasis*, 33 (2), 151-165. DOI: 10.1007/s10585-015-9765-7
7. Cordeau M, Belounis A, Lelaidier M, Cordeiro P, Sartelet H, Herblot S, Duval M. (2016). Efficient killing of high risk neuroblastoma using natural killer cells activated by plasmacytoid dendritic cells. *PLoS One*, 11 (10), e0164401. DOI: 0.1371/journal.pone.0164401

8. Chen C, Li K, Jiang H, Song F, Gao H, Pan X, Shi B, Bi Y, Wang H, Wang H, Li Z. (2017). Development of T cells carrying two complementary chimeric antigen receptors against Glypican-3 and asialoglycoprotein receptor 1 for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*, 66 (4), 475-489. DOI: 10.1007/s00262-016-1949-8
9. Chowdhury SR, Ray U, Chatterjee BP, Roy SS. (2017). Targeted apoptosis in ovarian cancer cells through mitochondrial dysfunction in response to Sambucus nigra agglutinin. *Cell Death Dis*, 8 (5), e2762. DOI: 10.1038/cddis.2017.77
10. Costa F, Vescovini R, Bolzoni M, Marchica V, Storti P, Toscani D, Accardi F, Notarfranchi L, Dalla Palma B, Manferdini C, Manni S, Todaro G, Lisignoli G, Piazza F, Aversa F, Giuliani N. (2017). Lenalidomide increases human dendritic cell maturation in multiple myeloma patients targeting monocyte differentiation and modulating mesenchymal stromal cell inhibitory properties. *Oncotarget*, 8 (32), 53053-53067. DOI: 10.18632/oncotarget.18085
11. Daley D, Mani VR, Mohan N, Akkad N, Ochi A, Heindel DW, Lee KB, Zambirinis CP, Pandian GSB, Savadkar S, Torres-Hernandez A, Nayak S, Wang D, Hundeyin M, Diskin B, Aykut B, Werba G, Barilla RM, Rodriguez R, Chang S, Gardner L, Mahal LK, Ueberheide B, Miller G. (2017). Dectin 1 activation on macrophages by galectin 9 promotes pancreatic carcinoma and peritumoral immune tolerance. *Nat Med*, 23 (5), 556-567. DOI: 10.1038/nm.4314
12. Di Caro G, Cortese N, Castino GF, Grizzi F, Gavazzi F, Ridolfi C, Capretti G, Mineri R, Todoric J, Zerbi A, Allavena P, Mantovani A, Marchesi F. (2016). Dual prognostic significance of tumour-associated macrophages in human pancreatic adenocarcinoma treated or untreated with chemotherapy. *Gut*, 65 (10), 1710-1720. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309193
13. Ding D, Song Y, Yao Y, Zhang S. (2017). Preoperative serum macrophage activated biomarkers soluble mannose receptor (sMR) and soluble haemoglobin scavenger receptor (sCD163), as novel markers for the diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Oncol Lett*, 14 (3), 2982-2990. DOI: 10.3892/ol.2017.6547
14. van Dinther D, Stolk DA, van de Ven R, van Kooyk Y, de Gruijl TD, den Haan JMM. (2017). Targeting C-type lectin receptors: a high-carbohydrate diet for dendritic cells to improve cancer vaccines. *J Leukoc Biol*, 102 (4), 1017-1034. DOI: 10.1189/jlb.5MR0217-059RR
15. Faddaoui A, Bachvarova M, Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Sebastianelli A, Gobeil S, Morin C, Macdonald E, Vanderhyden B, Bachvarov D. (2016). The mannose receptor LY75 (DEC205/CD205) modulates cellular phenotype and metastatic potential of ovarian cancer cells. *Oncotarget*, 7 (12), 14125-14142. DOI: 10.18632/oncotarget.7288
16. Feng D, Shaikh AS, Wang F. (2016). Recent advance in tumor-associated carbohydrate antigens (TACAs)-based antitumor vaccines. *ACS Chem Biol*, 11 (4), 850-863. DOI: 10.1021/acscchembio.6b00084
17. Goswami KK, Ghosh T, Ghosh S, Sarkar M, Bose A, Baral R. (2017). Tumor promoting role of anti-tumor macrophages in tumor microenvironment. *Cell Immunol*, 316, 1-10. DOI: 10.1016/j.cellimm.2017.04.005
18. Haas T, Heidegger S, Wintges A, Bscheider M, Bek S, Fischer JC, Eisenkolb G, Schmickl M, Spoerl S, Peschel C, Poeck H, Ruland J. (2017). Card9 controls dectin-1-induced t-cell cytotoxicity and tumor growth in mice. *Eur J Immunol*, 47 (5), 872-879. DOI: 10.1002/eji.201646775
19. Hollander N, Haimovich J. (2017). Altered N-linked glycosylation in follicular lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: involvement in pathogenesis and potential therapeutic targeting. *Front Immunol*, 2017 Aug 2; 8: 912. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00912
20. Kang HG, Kim DH, Kim SJ, Cho Y, Jung J, Jang W, Chun KH. (2016). Galectin-3 supports stemness in ovarian cancer stem cells by activation of the Notch1 intracellular domain. *Oncotarget*, 7 (42), 68229-68241. DOI: 10.18632/oncotarget.11920
21. Kawashima K, Maeda K, Saigo C, Kito Y, Yoshida K, Takeuchi T. (2017). Adiponectin and Intelectin-1: important adipokine players in obesity-related colorectal carcinogenesis. *Int J Mol Sci*, 2017 Apr 19; 18 (4), pii: E866. DOI: 10.3390/ijms18040866
22. Klauber TCB, Laursen JM, Zucker D, Brix S, Jensen SS, Andresen TL. (2017). Delivery of TLR7 agonist to monocytes and dendritic cells by DCIR targeted liposomes induces robust production of anti-cancer cytokines. *Acta Biomater*, 53, 367-377. DOI: 10.1016/j.actbio.2017.01.072
23. Komohara Y, Ohnishi K, Takeya M. (2017). Possible functions of CD169-positive sinus macrophages in lymph nodes in anti-tumor immune responses. *Cancer Sci*, 108 (3), 290-295. DOI: 10.1111/cas.13137
24. Kovaleva OV, SamoiloVA DV, Shitova MS, Gratchev A. (2016). Tumor associated macrophages in kidney cancer. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2016, 9307549.
25. Laborda E, Mazagova M, Shao S, Wang X, Quirino H, Woods AK, Hampton EN, Rodgers DT, Kim CH, Schultz PG, Young TS. (2017). Development of a chimeric antigen receptor targeting C-type lectin-like molecule-1 for human acute myeloid leukemia. *Int J Mol Sci*, 18 (11), 2259. DOI: 10.3390/ijms18112259
26. Li X. (2016). TIPE2 regulates tumor-associated macrophages in skin squamous cell carcinoma. *Tumour Biol*, 37 (4), 5585-5590. DOI: 10.1007/s13277-015-4388-9
27. Mattila JP, Mirandola L, Chiriva-Internati M. (2018). Development of a M cell-targeted microparticulate platform, BSK02™, for oral immunization against the ovarian cancer antigen, sperm protein 17. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 4. DOI: 10.1002/jbm.b.34092
28. McKee SJ, Doff BL, Soon MS, Mattarollo SR. (2017). Therapeutic efficacy of 4-1BB costimulation is abrogated by PD-1 blockade in a model of spontaneous B-cell lymphoma. *Cancer Immunol Res*, 5 (3), 191-197. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0249
29. Mehta RS, Rezvani K. (2018). Chimeric antigen receptor expressing natural killer cells for the immunotherapy of cancer. *Front Immunol*, 15 (9), 283. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00283
30. Montraveta A, Lee-Vergés E, Roldán J, Jiménez L, Cabezas S, Clot G, Pinyol M, Xargay-Torrent S, Rosich L, Arimany-Nardí C, Aymerich M, Villamor N, López-Guillermo A, Pérez-Galán P, Roué G, Pastor-Anglada M, Campo E, López-Guerra M, Colomer D. (2016). CD69 expression

potentially predicts response to bendamustine and its modulation by ibrutinib or idelalisib enhances cytotoxic effect in chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget*, 7 (5), 5507-5520. DOI: 10.18632/oncotarget.6685

31. Monzavi-Karbassi B, Jousheghany F, Kieber-Emmons T. (2016). Tumor-associated glycans and tregs in immunogenicity of an autologous cell-based vaccine. *Immunol Invest*, 19, 1-13.

32. Nan J, Xing YF, Hu B, Tang JX, Dong HM, He YM, Ruan DY, Ye QJ, Cai JR, Ma XK, Chen J, Cai XR, Lin ZX, Wu XY, Li X. (2017). Endoplasmic reticulum stress induced LOX-1+ CD15+ polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma. *Immunology*, 154 (1), 144-155. DOI: 10.1111/imm.12876

33. Natoni A, Smith TAG, Keane N, McEllistrim C, Connolly C, Jha A, Andrulis M, Ellert E, Raab MS, Glavey SV, Kirkham-McCarthy L, Kumar SK, Locatelli-Hoops SC, Oliva I, Fogler WE, Magnani JL, O'Dwyer ME. (2017). E-selectin ligands recognized by HECA452 induce drug resistance in myeloma, which is overcome by the E-selectin antagonist, GMI-1271. *Leukemia*, 31 (12), 2642-2651. DOI: 10.1038/leu.2017.123

34. Rodriguez MC, Yongye AB, Cudic M, Martinez Mayorga K, Liu E, Mueller BM, Ainsley J, Karabencheva-Christova T, Christov CZ, Cudic M, Cudic P. (2017). Targeting cancer-specific glycans by cyclic peptide lectinomimics. *Amino Acids*, 49 (11), 1867-1883. DOI: 10.1007/s00726-017-2485-3

35. Roperto S, Russo V, Esposito I, Ceccarelli DM, Pacifello O, Avallone L, Capparelli R, Roperto F. (2015). Mincle, an innate immune receptor, is expressed in urothelial cancer cells of papillomavirus-associated urothelial tumors of cattle. *PLoS One*, 10 (10), 0141624. DOI: 10.1371/journal.pone.0141624

36. Sabado RL, Balan S, Bhardwaj N. (2017). Dendritic cell-based immunotherapy. *Cell Res*, 27 (1), 74-95. DOI: 10.1038/cr.2016.157

37. Saluja SS, Hanlon DJ, Sharp FA, Hong E, Khalil D, Robinson E, Tigelaar R, Fahmy TM, Edelson RL. (2014). Targeting human dendritic cells via DEC-205 using PLGA nanoparticles leads to enhanced cross-presentation of a melanoma-associated antigen. *Int J Nanomedicine*, 9, 5231-5146. DOI: 10.2147/IJN.S66639

38. Sluijter BJ, van den Hout MF, Koster BD, van Leeuwen PA, Schneiders FL, van de Ven R, Molenkamp BG, Voss-lamber S, Verweij CL, van den Tol MP, van den Eertwegh AJ, Scheper RJ, de Gruijl TD. (2015). Arming the melanoma sentinel lymph node through local administration of CpG-B and GM-CSF: Recruitment and activation of BDCA3/CD141+ dendritic cells and enhanced cross-presentation. *Cancer Immunol Res*, 3 (5), 495-505. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0165

39. Song JX, Dian ZJ, Wen Y, Mei F, Li RW, Sa YL. (2016). Assessment of the number and phenotype of macrophages in the human BMB samples of CML. *Biomed Res Int*, 2016, 8086398. DOI: 10.1155/2016/8086398

40. Strömvall K, Sundkvist K, Ljungberg B, Halin Bergström S, Bergh A. (2017). Reduced number of CD169+ macrophages in pre-metastatic regional lymph nodes is associated with subsequent metastatic disease in an animal model and with poor outcome in prostate cancer patients. *Prostate*, 77 (15), 1468-1477. DOI: 10.1002/pros.23407

41. Sturge J. (2016). Endo180 at the cutting edge of bone cancer treatment and beyond. *J Pathol*, 238 (4), 485-488. DOI: 10.1002/path.4673

42. Tawde SA, Chablani L, Alkalkotkar A, D'Souza MJ. (2016). Evaluation of microparticulate ovarian cancer vaccine via transdermal route of delivery. *J Control Release*, 235, 147-154. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.05.058

43. Thordardottir S, Schaap N, Louer E, Kester MG, Falkenburg JH, Jansen J, Radstake TR, Hobo W, Dolstra H. (2017). Hematopoietic stem cell-derived myeloid and plasmacytoid DC-based vaccines are highly potent inducers of tumor-reactive T cell and NK cell responses ex vivo. *Oncoimmunology*, 6 (3), 1285991. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1285991

44. Wang J, Chen S, Xiao W, Li W, Wang L, Yang S, , Xu L, Liao S, Liu W, Wang Y, Liu N, Zhang J, Xia X, Kang T, Chen G, Cai X, Yang H, Zhang X, Lu Y, Zhou P. (2018). CAR-T cells targeting CLL-1 as an approach to treat acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol*, 11 (1), 7. DOI: 10.1186/s13045-017-0553-5

45. Wang L, Yin J, Wang X, Shao M, Duan F, Wu W, Peng P, Jin J, Tang Y, Ruan Y, Sun Y, Gu J. (2016). C-type lectin-like receptor 2 suppresses AKT signaling and invasive activities of gastric cancer cells by blocking expression of phosphoinositide 3-kinase subunits. *Gastroenterology*, 150 (5), 1183-1195.e16. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.034

46. Weng TY, Li CJ, Li CY, Hung YH, Yen MC, Chang YW, Chen YH, Chen YL, Hsu HP, Chang JY1, Lai MD. (2017). Skin delivery of Clec4a small hairpin RNA elicited an effective antitumor response by enhancing CD8+ immunity in vivo. *Mol Ther Nucleic Acids*, 9, 419-427. DOI: 10.1016/j.omtn.2017.10.015

47. Yin W, Duluc D, Joo H, Oh S. (2016). dendritic cell targeting vaccine for HPV-associated cancer. *Cancer Cell Microenviron*, 3 (4), 1482. Epub 2017 Jan 15.

48. Zhang A, Qian Y, Ye Z, Chen H, Xie H, Zhou L, Shen Y, Zheng S. (2017). Cancer-associated fibroblasts promote M2 polarization of macrophages in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Med*, 6 (2), 463-470. DOI: 10.1002/cam4.993

Сведения об авторах

Information about the authors

Лактин Михаил Владимирович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10; тел. (495) 452-18-16; e-mail: info@gabrich.com)


Lakhtin Mikhail Vladimirovich – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology (125212, Moscow, ul. Admirala Makarova, 10; tel. (495) 708-02-62; e-mail: info@gabrich.com)

Лактин Владимир Михайлович – доктор биологических наук, главный научный сотрудник, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (тел. (495) 452-18-16)


Lakhtin Vladimir Mikhailovich – Doctor of Medical Sciences, Chief Research Officer, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology (tel. (495) 452-18-16)


Алёшкин Владимир Андрианович – доктор биологических наук, профессор, заместитель директора, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

Aleshkin Vladimir Andrianovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology

Афанасьев Максим Станиславович – доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; тел. (499) 506-69-68; e-mail: mafa78@inbox.ru)  <https://orcid.org/0000-0003-4061-1407>

Afanasiev Maksim Stanislavovich – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Clinical Allergology and Immunology, The First Sechenov Moscow State Medical University (119991, Moscow, ul. Trubetskaya, 8, str. 2; tel. (499) 506-69-68; e-mail: mafa78@inbox.ru)  <https://orcid.org/0000-0003-4061-1407>

Афанасьев Станислав Степанович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора  <https://orcid.org/0000-0001-6497-1795>

Afanasiev Stanislav Stepanovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology  <https://orcid.org/0000-0001-6497-1795>