

МИКРООКРУЖЕНИЕ ОПУХОЛИ: ФОРМИРОВАНИЕ ИММУННОГО ПРОФИЛЯ

Олейник Е.К.¹, Шибяев М.И.², Игнатъев К.С.², Олейник В.М.¹, Жулай Г.А.¹

¹ ФГБУН «Институт биологии Карельского научного центра Российской академии наук», г. Петрозаводск, Республика Карелия, Россия

² ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер», г. Петрозаводск, Республика Карелия, Россия

Резюме. Микроокружение опухоли (Tumor Microenvironment – TME) формируется в результате взаимодействия и образования перекрестных связей между опухолевой клеткой и разными типами окружающих клеток. Исследования последних лет показали, что опухоль так перепрограммирует микроокружение, что TME способствует развитию первичных опухолей, их метастазированию и становится важным регулятором онкогенеза. Под влиянием опухоли значительным изменениям, «редактированию», подвергается иммунный профиль в TME. Образуется иммунодепрессивная сеть, которая подавляет активность главного эффектора клеточного иммунитета – Т-лимфоцитов. Т-клетки в TME находятся в состоянии анергии и истощения и характеризуются повышенной экспрессией ингибирующих рецепторов, снижением секреции цитокинов и цитолитической активности. Блокирование ингибиторных рецепторов специфическими антителами может привести к восстановлению функций истощенных Т-клеток. Поэтому восстановление функциональной активности Т-лимфоцитов представляет одну из важных стратегий в иммунотерапии рака. На формирование иммунного профиля влияют накапливающиеся в опухоли генетические aberrации, которые играют важную роль в создании специфического, характерного только для данной опухоли иммунного окружения в TME. Генетические изменения опухолевых клеток приводят к фенотипическим и функциональным перестройкам лимфоцитов, что позволяет опухоли избежать реакции иммунных клеток. Поскольку многие опухоли возникают после длительного воспаления или проявляют характеристики хронического воспаления по мере прогрессирования, воспаление считается важным фактором формирования TME, оказывающим влияние на иммунный профиль. Иммунные инфилтраты из разных опухолей человека, ассоциированных с воспалением, могут содержать ценную прогностическую и патофизиологическую информацию. Так, макрофаги в TME уже стали рассматриваться как информативный маркер и как терапевтическая мишень. Одним из основных механизмов, с помощью которого опухолевые клетки перепрограммируют окружающие клетки, является выделение экзосом – мелких везикул, которые переносят и доставляют белки и нуклеиновые кислоты к другим клеткам. При поглощении экзосомного груза в реципиентной клетке происходят молекулярные, транскрипционные и трансляционные изменения, которые оказывают влияние на функции неопухолевых клеток в TME. Поэтому опухолевые экзосомы представляют собой эффективное средство, с помощью которого опухоль может изменять реактивность иммунных клеток в TME. Таким образом, наряду с индивидуальным молекулярным и геномным тестированием опухоли, следует обратить внимание на более глубокий анализ

Адрес для переписки:

Олейник Евгения Константиновна
ФГБУН «Институт биологии Карельского научного центра Российской академии наук»
185910, Россия, Республика Карелия, г. Петрозаводск,
ул. Пушкинская, 11.
Тел.: 8 (8142) 76-98-10.
Тел./факс: 8 (8142) 76-98-10.
E-mail: ole@krc.karelia.ru

Address for correspondence:

Oleinik Eugenia K.
Institute of Biology of Karelian Research Centre
185910, Russian Federation, Republic of Karelia, Petrozavodsk,
Pushkinskaya str., 11.
Phone: 7 (8142) 76-98-10.
Phone/Fax: 7 (8142) 76-98-10.
E-mail: ole@krc.karelia.ru

Образец цитирования:

Е.К. Олейник, М.И. Шибяев, К.С. Игнатъев, В.М. Олейник, Г.А. Жулай «Микроокружение опухоли: формирование иммунного профиля» // Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 2. С. 207-220.
doi: 10.15789/1563-0625-TMT-1909

© Олейник Е.К. и соавт., 2020

For citation:

E.K. Oleinik, M.I. Shibaev, K.S. Ignatiev, V.M. Oleinik, G.A. Zhulay "Tumor microenvironment: the formation of the immune profile", *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2020, Vol. 22, no. 2, pp. 207-220. doi: 10.15789/1563-0625-TMT-1909

DOI: 10.15789/1563-0625-TMT-1909

иммунного профиля ТМЕ, который представляет собой большой ресурс биомаркеров и мишеней для иммунотерапии.

Ключевые слова: микроокружение опухоли, Т-лимфоциты, супрессия, опухоли, гетерогенность, экзосомы, иммунный профиль

TUMOR MICROENVIRONMENT: THE FORMATION OF THE IMMUNE PROFILE

Oleinik E.K.^a, Shibaev M.I.^b, Ignatiev K.S.^b, Oleinik V.M.^a, Zhulai G.A.^a

^a Institute of Biology of Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russian Federation

^b Republican Cancer Dispensary, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russian Federation

Abstract. Tumor microenvironment (TME) is formed as a result of interaction and cross-linking between the tumor cell and different types of surrounding cells. Recent studies have shown that the tumor reprograms the microenvironment so that TME promotes the development of primary tumors, their metastasis and becomes an important regulator of oncogenesis. Under the influence of the tumor, the immune profile in the TME undergoes significant changes, "editing". An immunosuppressive network is formed, which suppresses the activity of the main effector of cellular immunity – T lymphocytes. T cells in TMA are in a state of anergy and exhaustion. T cells in TME are characterized by increased expression of inhibitory receptors, decreased secretion of cytokines and cytolytic activity. Blocking inhibitory receptors with specific antibodies can lead to the restoration of the functions of exhausted T cells. Therefore, the restoration of the functional activity of T lymphocytes is one of the important strategies in cancer immunotherapy. The formation of the immune profile is influenced by genetic aberrations accumulating in the tumor. They play an important role in creating a specific, characteristic only for this tumor immune environment in the TME. Genetic changes in tumor cells lead to phenotypic and functional rearrangements of lymphocytes, which allows the tumor to escape the reaction of immune cells. Since many tumors occur after prolonged inflammation or exhibit characteristics of chronic inflammation as they progress, inflammation is considered an important factor in the formation of immune profile in TME. Immune infiltrates from different human tumors associated with inflammation may contain valuable prognostic and pathophysiological information. Macrophages in the TME now began to be regarded as descriptive marker and as a therapeutic target. One of the main mechanisms by which tumor cells reprogram surrounding cells is the release of exosomes – small vesicles that carry and deliver proteins and nucleic acids to other cells. When exosomal cargo is absorbed, molecular, transcriptional and translational changes occur in the recipient non-tumor cells in the TME. Therefore, tumor exosomes are an effective means by which the functions of immune cells in TME are purposefully changed. Thus, along with individual molecular and genomic testing of the tumor, attention should be paid to a deeper analysis of the immune profile of TME. It is a large resource of biomarkers and targets for immunotherapy.

Keywords: tumor microenvironment, T lymphocytes, suppression, tumors, heterogeneity, exosomes, immune profile

Финансовое обеспечение исследований осуществлялось из средств федерального бюджета на выполнение государственного задания КарНЦ РАН, бюджетная тема № 0218-2019-0083.

Введение

До недавнего времени считалось, что причиной образования опухоли являются генетические аномалии, и онкогенез диктуется внутренними генетическими событиями в клетке. И на самом деле, онкогенез начинается после ступенчатого накопления генетических и эпигенетических изменений и возникновения неопластических фенотипов в нормальных клетках [28]. Гены-су-

прессоры опухолей (TSGs) регулируют самые важные процессы в клетке, такие как клеточный цикл, апоптоз, миграция, выживание и генетические изменения, которые приводят к нарушению этих процессов и могут привести к злокачественной трансформации. Однако в последние десятилетия появились новые экспериментальные данные, которые продемонстрировали, что генетические aberrации самостоятельно необходимы, но недостаточны, чтобы развился рак, и накопленные мутации, как правило, не приводят к образованию опухоли. Трансформированные клетки выживают и превращаются в инвазивные опухоли только в такой окружающей среде, кото-

рая обеспечит их в достаточном количестве питательными веществами и кислородом и где отсутствуют сильные цитотоксические сигналы [78]. Поэтому решающую роль в развитии рака может играть окружение опухоли (ТМЕ) – микросреда, которая образуется в результате взаимодействия и образования перекрестных связей между опухолевой клеткой и разными типами окружающих клеток, таких как инфильтрирующие иммунные, ангиогенные сосудистые, эндотелиальные и стромальные клетки [2, 3]. ТМЕ включает также внеклеточные сигнальные молекулы, хемокины, цитокины, факторы роста, а также метаболические регуляторы. В формирование ТМЕ также могут быть вовлечены и местные факторы тканевой среды (микробный баланс в кишечнике, иннервация и др.), внося дополнительную специфику в опухолевое микроокружение [63]. Под влиянием опухолевых клеток лимфоциты постепенно перепрограммируются, обретая самые разные функции в онкогенезе, иногда противоположные, проявляя как противоопухолевую, так и проопухолевую активность. Изменения, происходящие в ТМЕ с клетками иммунной системы под влиянием опухоли, формируют иммунный профиль, характерный для данной конкретной опухоли. Состав и функции иммунных клеток в ТМЕ значительно различаются не только между, но и внутри разных типов рака [78]. Анализ данных по экспрессии генов и клинических результатов 18 000 опухолей человека позволил установить существенные различия в относительном составе лейкоцитов как между различными типами опухолей, так и внутри одного их типа [26]. Например, среди разных подтипов рака молочной железы (РМЖ) только тройной отрицательный РМЖ (triple-negative ER/PR/HER2⁻) представлен самыми высокими уровнями опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) и макрофагов [68]. Были выявлены значительные вариации в присутствии в ТМЕ определенных подгрупп иммунных клеток и возможной связи их присутствия с течением болезни. Например, клетки-памяти (CD4⁺Т-клетки) были ассоциированы с неблагоприятным исходом при раке мочевого пузыря, но они же коррелировали с благоприятным исходом при аденокарциноме легкого. Это позволяет предполагать, что различия в иммунном профиле проявляются не только фенотипически, но имеют и функциональное значение. Но что определяет эти существенные различия иммунного профиля между разными опухолями? На фоне возрастающего интереса к использованию иммуномодулирующих препаратов для лечения онкологических больных становится крайне важным понять, какие факторы формируют гетерогенность и определяют специфику иммун-

ного профиля в ТМЕ, чтобы использовать эти знания для принятия рациональных комбинированных решений при иммунной терапии. Здесь имеются уже некоторые положительные примеры. Например, блокада Т-клеточных ингибиторных контрольных молекул (inhibitory checkpoint molecules) CTLA-4 и PD1 или ее лиганда PDL1 может индуцировать противоопухолевую активность Т-клеток и привести к позитивной клинической реакции у пациентов с прогрессирующей опухолью [58]. В последние десятилетия также стали активно использовать антитела, нацеленные на CTLA-4 и/или ось PD1-PDL1 при меланоме, немелкоклеточном раке легкого (NSCLC), почечно-клеточном раке (RCC), лимфоме Ходжкина, раке мочевого пузыря, опухолях с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI) [63]. Однако терапия с иммунными контрольными молекулами остается все-таки ограниченной для множества пациентов, так как показатели реагирования широко варьируют, и многие пациенты остаются невосприимчивыми к такому лечению [6]. Кроме того, пациенты с раком поджелудочной железы, предстательной железы или колоректальным раком (КРР) редко получают положительный эффект от блокады этих иммунных контрольных точек. Возможно, что в этих случаях очень важно установить те факторы в ТМЕ, которые не позволяют эффективно использовать иммунные контрольные молекулы.

Ниже будут рассматриваться данные об основных путях и механизмах иммунной модуляции в ТМЕ: о функциональном состоянии Т-клеток и иммуносупрессии, о механизмах ингибирования иммунных клеток экзосомами из опухолевых клеток, о роли воспаления и генетических аберраций в формировании иммунного профиля.

Иммунные клетки в ТМЕ

Т-лимфоциты

Клеточные и молекулярные механизмы, которые устанавливаются в ТМЕ, снижают реактивный статус Т-лимфоцитов – основных эффекторов иммунитета. Большинство исследований свидетельствует о том, что Т-клетки в ТМЕ находятся в состоянии анергии. Т-клеточная анергия обычно описывается как индуцированное опухолью состояние гипореактивности с нарушенной пролиферацией и IL-2 секрецией. Точные причины и пути развития анергии Т-клеток в ТМЕ пока не совсем ясны. Анергия Т-клеток обычно наступает после их неполной активации в ответ на субоптимальные количества IL-2 или из-за отсутствия костимулирующего сигнала. Механизмы, ответственные за Т-клеточную анергию в ТМЕ, зависят в основном от молекулярных свойств этих клеток, таких как экспрессия поверхностных молекул. Истощенные Т-клетки в микро-

окружении опухоли проявляют сверхэкспрессию ингибиторных рецепторов, снижение продукции эффекторных цитокинов и цитолитической активности, что и затрудняет элиминацию опухолевых клеток [34]. А опухолевые клетки и антигенпрезентирующие клетки сверхэкспрессируют PD-L1, тогда как экспрессия стимулирующих рецепторов CD80 и CD86 уменьшается.

Исследования пациентов с РМЖ показали, что при его воспалительном типе (IBC – Inflammatory breast cancer) заметно уменьшается абсолютное число лимфоцитов в периферической крови пациентов с метастатическим вариантом IBC [41, 46]. Отмечены также некоторые различия в функциях Т-лимфоцитов у пациентов с IBC и не-IBC. У пациентов с IBC наблюдали более низкие проценты TCR-активированных CD4⁺ клеток и TCR-активированных CD8⁺ клеток, которые секретируют IL-4 и IL-10 соответственно, а сверхэкспрессия лиганда апоптоза 1 (PDL1) происходила чаще при опухолях IBC (38%), чем при других типах опухолей РМЖ (10-30%) [11]. В целом анергия Т-клеток является обратимым дисфункциональным состоянием субпопуляций Т-клеток, и восстановление функций истощенных Т-клеток в ТМЕ является важнейшей стратегией иммунотерапии.

Цитотоксические Т-лимфоциты (CTLs)

Изучение CTLs в ТМЕ показало, что эти клетки находятся в состоянии истощения (exhausted) и характеризуются снижением уровня пролиферации, повышенной экспрессией ингибирующих рецепторов PD-1, LAG-3, TIM-3, CTLA-4, VISTA, TIGIT, снижением продукции IL-2, IFN γ , TNF α , гранзима В и нарушенной цитотоксичностью [28, 57, 79]. Типичным признаком истощения является экспрессия ингибиторного рецептора PD-1 [28]. Интересно, что истощенные CTLs и человека, и мышей коэкспрессируют ингибиторные рецепторы и число этих рецепторов коррелирует с уровнем истощения Т-клеток [34]. Примерно одна треть CD8⁺TILs коэкспрессирует PD-1 и CTLA-4. Эти PD-1⁺CTLA4⁺CD8⁺TILs демонстрируют более низкую пролиферацию и низкую способность продуцировать цитокины, чем обычные CTLs. Другие ингибиторные рецепторы, включая TIM-3, LAG-3, VISTA и TIGIT, также участвуют в развитии истощения опухоль-инфильтрирующих Т-клеток в ТМЕ [34]. Возможно, истощение происходит из-за непрерывного стимулирования CTLs, что приводит к потере ими эффективности и к апоптозу. Также есть мнение, что развитие отклонений в Т-клетках памяти может быть одной из главных причин истощения [34, 57].

Очевидно, ТМЕ оказывает большое влияние на фенотип, метаболизм, функциональность

и поддержание CTLs. По всей видимости, нарушается процесс дифференцировки CTLs в эффекторные клетки, а наивные Т-клетки не могут полностью активироваться. Это может быть связано с целым рядом причин: с низкой иммуногенностью опухолевых АГ из-за первоначального сходства опухолевых АГ с аутоантигенами, с низкой аффинностью специфических Т-клеточных рецепторов (TCR) к опухолевым АГ, недостаточной эффективностью и неадекватным представлением опухолевых АГ в процессе распознавания TCRs, а также с отсутствием воспалительных цитокинов и уменьшением экспрессии коствимуляторных молекул [57]. Скорее всего, здесь включаются механизмы иммунологической толерантности, что и приводит к снижению эффективности ответа CTLs в ТМЕ.

С другой стороны, эффекторные CTLs сталкиваются в ТМЕ со сложной регуляторной сетью различных клеток, включая опухолевые, воспалительные и стромальные клетки, и секретируемых этими клетками цитокинов, которые могут подавлять их активность и индуцировать истощенный фенотип. Изменения в метаболическом состоянии и доступность питательных веществ также могут изменить функциональную судьбу этих Т-лимфоцитов в ТМЕ. Некоторые исследователи полагают, что истощение CTLs может быть вызвано метаболическим стрессом в пределах ТМЕ [85]. Поскольку опухолевые клетки активно потребляют глюкозу через гликолиз в качестве основной метаболической программы обмена веществ, захватывая высокий процент глюкозы в окружающей среде, Т-клетки могут испытывать недостаток глюкозы в ТМЕ из-за конкуренции с опухолевыми клетками, и в таком случае гипогликемия может помешать полной активации CTLs, а также уменьшить экспансию и дифференцировку, снижая эффекторные функции этих клеток в ТМЕ. Кроме того, эти метаболические состояния увеличивают экспрессию PD-1 на активированных CTLs и способствуют дифференцировке Т-клеток в регуляторные Т-лимфоциты (Tregs) [15]. С другой стороны, чрезмерное потребление глюкозы через гликолиз опухолевыми клетками связано с накоплением большого количества молочной кислоты, которая может подавлять пролиферацию, продукцию цитокинов и цитотоксическую активность CTLs в ТМЕ. Также чрезмерный метаболизм аминокислот (таких как триптофан, аргинин и глутамин) может подавлять противоопухолевые реакции CTLs в ТМЕ [30]. Накопление адипоцитов и адипоцитоподобных фибробластов и продукция больших количеств жирных кислот опухолевыми клетками приводит к обогащению ТМЕ липидами. Эти метаболические изменения могут способство-

вать развитию Tregs и подавлению эффекторных функций CTLs в ТМЕ.

Определенное влияние на состояние CTLs в ТМЕ оказывает их старение. Исследования пациентов с раком легкого (РЛ), опухолями головы и шеи показали, что происходят уменьшение экспрессии CD28 и избыточная экспрессия TIM-3, CD57 и лектин-подобных рецепторов семейства G, что ассоциируется со старением Т-клеток [28]. Совместное культивирование опухолевых клеток с Т-клетками индуцирует старение в Т-клетках и фактически ингибирует нормальную активность Т-клеток. В дополнение к фенотипическим изменениям, стареющие клетки постепенно утрачивают способность киллинга и развивают негативные регуляторные функции.

γδ Т-клетки

Хотя большинство исследований Т-клеток в ТМЕ сосредоточено на клетках, которые экспрессируют специфичный $\alpha\beta$ TCR, важными участниками иммунитета против опухоли также являются $\gamma\delta$ TCR-экспрессирующие Т-клетки [66, 67]. $\gamma\delta$ Т-клетки имеют много общих качеств с $\alpha\beta$ Т-клетками, таких как цитотоксические эффекторные функции, продукция провоспалительных цитокинов, но существует одно главное отличие этих клеток — их относительная независимость от главного комплекса гистосовместимости (МНС). $\gamma\delta$ TCR не связывает молекулы МНС, и распознавание антигена $\gamma\delta$ Т-клетками не рестриктировано по HLA [67, 73]. Это открывает новые возможности для разработки аллогенных стратегий иммунотерапии с использованием $\gamma\delta$ Т-клеток, избегая эффектов «трансплантат против хозяина» из-за МНС-несоответствия. Аллогенная $\gamma\delta$ Т-клеточная иммунотерапия уже была успешно использована для лечения агрессивных гематологических опухолей [2]. Эта стратегия может быть особенно полезна для лечения опухолей с низкой мутационной нагрузкой, когда ограничен выбор мишеней для ингибирования или вообще не удается четко определить мишень [65].

Тканево-резидентные Т-клетки памяти (T_{RM})

Важную роль в контроле солидных опухолей могут играть клетки памяти T_{RM} . Это недавно обнаруженная линия Т-клеток, специализирующихся на жизни и функционировании в тканях [5, 86]. Оказалось, что инфильтрация солидных опухолей T_{RM} является благоприятным прогностическим признаком [8]. Поэтому усилия по стимуляции Т-клеточного иммунитета в ТМЕ стали направлять на повышение числа специфических к опухолевым антигенам T_{RM} и на защиту их от функционального истощения [20].

Специализированные T_{RM} (они могут быть CD4⁺ или CD8⁺) адаптируются к среде обитания и затем остаются для постоянного пребывания в ТМЕ [20, 31, 37]. Сольидные опухоли, большинство из которых эпителиального происхождения, часто оказываются заметно обогащенными клетками T_{RM} , которые отличаются экспрессией интегрина CD103 ($\alpha E\beta 7$), а также VLA-1 (CD49a) и CD69 [22, 25]. Эпителлий опухоли в отличие от стромы характеризуется наиболее значительным обогащением CD8⁺CD103⁺ T_{RM} . Инфильтрация эпителия опухоли T_{RM} коррелирует с более высокой общей выживаемостью больных РМЖ [75], РЛ [76], аденокарциномой эндометрия [83], раком шейки матки [35], а также раком мочевого пузыря [74]. Клетки T_{RM} (особенно CD49a⁺) могут быть мощными киллерами для клеток опухоли [47], а CD8⁺ T_{RM} также секретируют IFN γ — цитокин, ассоциированный с благоприятным прогнозом для пациентов с раком [53]. Это связано с тем, что IFN γ может подавлять непосредственно деление опухолевых клеток и даже блокировать их устойчивость к химиотерапии, повышая активацию других иммунных клеток [75].

Если сравнивать опухоли с одинаковой степенью инфильтрации Т-клетками, то наилучший прогноз имеют пациенты, у которых в ТМЕ отмечается наиболее высокая доля CD103⁺ T_{RM} . Вакцины, в которых используют T_{RM} , дают более эффективный противоопухолевый иммунитет, чем вакцины, которые вызывают системный иммунитет.

Таким образом, T_{RM} являются специализированными защитниками ткани, и их наличие в ТМЕ связывают с усилением противоопухолевого иммунитета, что позволяет некоторым авторам считать эти клетки одними из наиболее важных участников борьбы с солидными опухолями изнутри [5].

Регуляторные Т-клетки (Tregs)

Эти клетки выполняют важную функцию обеспечения толерантности к собственным антигенам, предотвращая аутоиммунитет. В сущности, являясь супрессорами, Tregs могут подавлять активацию, пролиферацию и эффекторные функции широкого круга иммунокомпетентных клеток, включая CD4⁺ и CD8⁺Т-клетки, а также НК-, NKT- и другие клетки. Поэтому и в ТМЕ Tregs подавляют эффективный иммунитет против опухоли. У онкологических больных наблюдается большое количество инфильтрирующих опухоль FoxP3⁺Treg и низкое соотношение CD8⁺Т-клеток к Treg-клеткам в опухолевых тканях, что ассоциируется, как правило, с неблагоприятным прогнозом для больного [70, 71]. Существует несколько механизмов иммунной супрессии, кото-

рые реализуются с активным участием Tregs: ингибирование костимуляторных сигналов CD80 и CD86, значительное потребление интерлейкина IL-2, секреция ингибиторных цитокинов, метаболическая модуляция триптофана и аденозина и прямое уничтожение эффекторных Т-клеток. Tregs привлекаются в ТМЕ градиентами хемокинов, такими как CCR4-CCL17/CCL22, CCR8-CCL1, CCR10-CCL28 и CXCR3-CXCL9/CXCL10/CXCL11 [51]. Попытки удаления Tregs с использованием моноклональных антител к молекулам иммунной супрессии (таким как PD-1, PD-L1), рецепторам хемокинов, которые в значительной степени экспрессируются Tregs, по большей части не приводят к избирательному истощению или ингибированию Tregs [71]. Основным препятствием является отсутствие специфической мишени для истощения и функционального разрушения опухоль-инфильтрирующих Tregs. Следует учитывать, что системное истощение Tregs может увеличить риск аутоиммунизации пациента, поэтому необходимо разрабатывать стратегии, которые могут селективно разрушать клетки Tregs в ТМЕ. Биология Tregs-клеток сложная, но решение этих вопросов может привести к новым высокоточным методам иммунотерапии.

Клетки-супрессоры в ТМЕ

В недавних исследованиях было показано, что, кроме Treg, ТМЕ наполнено и другими иммуносупрессивными клетками, такими как опухоль-ассоциированные макрофаги, плазмацитоидные дендритные клетки, мезенхимальные стволовые клетки.

Опухоль-ассоциированные макрофаги (TAMs – Tumor associated macrophages)

Макрофаги, которые накапливаются в ТМЕ, связаны с ростом, ангиогенезом и метастазированием при различных видах рака через поляризацию TAM M1- на альтернативный M2-фенотип [28, 29]. Макрофаги с фенотипом M1 способны продуцировать значительное количество провоспалительных цитокинов, тогда как фенотипы M2, продуцируя несколько факторов роста, участвуют в ремоделировании тканей. Увеличение числа M2-клеток в ТМЕ ассоциируется с ухудшением прогноза. TAMs секретируют ингибиторные цитокины IL-10 и TGF- β , подавляют пролиферацию лимфоцитов в ТМЕ, а также приводят к конверсии Т-клеток в регуляторные Tregs. Опухолевые клетки, продуцируя VEGF, CCL2, M-CSF и ангиопоэтин 2, способствуют миграции моноцитов из кровотока в ТМЕ, где затем они дифференцируются в TAMs. Сверхэкспрессия CCL2 клетками фиброкарциномы приводит к рекрутированию TAMs и помогает онкогенезу [16]. Наиболее хорошо изучены TAMs в ТМЕ при воспалительном типе РМЖ (IBC) [41].

Установлено, что TAMs в ТМЕ пациентов с IBC характеризуются выраженной экспрессией маркеров CD68 и CD163 [32]; также они участвуют в ремоделировании опухолевого внеклеточного матрикса и оказывают поддержку сосудистой проходимости, тем самым способствуя развитию опухоли и инвазии [69]. Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что опухолевые ткани с высокой инфильтрацией TAMs ассоциируются с неблагоприятным прогнозом для пациента и резистентностью к терапии, поэтому нацеливание на истощение TAMs в опухолях считается перспективной стратегией иммунотерапии [29]. Таким образом, в настоящее время в основном обсуждаются вопросы о факторах, ответственных за хоминг макрофагов в опухолях, механизмах преобразования TAMs M1 в M2, а также возможных способах активного воздействия на функции M2 TAMs [41, 45].

Плазмацитоидные дендритные клетки pDCs (plasmacytoid-DCs)

Дендритные клетки (DCs) – самые эффективные антигенпрезентирующие клетки, включают две подгруппы: плазмацитоидные и миелоидные DCs (mDCs). DCs распознают антигены и вызывают цитокинами опосредованную Т-клеточную активацию и созревание. Однако, в ТМЕ pDC, продуцируя индоламин – 2,3-диоксигеназу (IDO), индуцируют Tregs и в конечном счете подавляют иммунный ответ [41]. Популяция таких pDC в ТМЕ мышей с раком предстательной железы экспрессировала низкие уровни костимулирующих лигандов CD80, CD86, CD40 и высокие уровни ингибирующих лигандов PD-1 и IDO, активно индуцируя истощение CTLs. Есть данные о пониженных количествах mDCs в периферической крови пациентов с локально развивающимся РМЖ, IBC и метастатическим IBC [46]. При этом пациенты с IBC, у которых было более высокое содержание TLR-активированных mDCs, секретирующих провоспалительный фактор некроза опухоли (TNF), имели более благоприятный прогноз, чем больные с более низким числом mDCs. А экспрессия хемокинового рецептора CCR7 и корецептора стимуляции CD86 на TLR-активированных DCs была ассоциирована с неблагоприятными исходами болезни.

Мезенхимальные стволовые клетки MSCs (Mesenchymal stem cells)

MSCs являются важным компонентом ТМЕ, так как способны подавлять функции различных иммунных эффекторных клеток, а также способствовать активности регуляторных иммунных клеток. MSCs (иногда упоминаются как мезенхимальные стромальные клетки, указывая на их происхождение) играют решающую роль в прогрессировании опухоли. С одной

стороны, они обеспечивают основу для закрепления опухолевых клеток в форме опухолевой стромы (anchoring) и секретируют факторы, способствующие росту опухоли [59]. С другой стороны, MSCs, представленные в ТМЕ, могут дифференцироваться под влиянием цитокинов и хемокинов в макрофаги 2 типа (M2) и в миелоид-зависимые супрессорные клетки (MDSC). Рекрутирование MSCs к опухоли и их перепрограммирование приводят к драматическим изменениям фенотипа и функций MSCs. Эти клетки превращаются в производителей множества факторов, способствующих прогрессии опухоли [80] и, следовательно, имеют потенциал для проявления широкого круга разнообразных взаимодействий с разными типами клеток в ТМЕ, обеспечивая поддержку роста опухоли.

Экзосомы опухолевых клеток

Опухолевые клетки являются активными производителями экзосом (TEX – Tumor derived exosomes) – мелких везикул, которые повсеместно присутствуют в опухолевой среде и в жидкостях организма всех пациентов с опухолями [44]. Экзосомы рассматриваются в последнее время как новая универсальная и эффективная система коммуникаций и транспортировки нуклеиновых кислот и белков, работающая между клетками, вовлеченными в поддержание опухолевой прогрессии [23, 80]. Поэтому интерес к этим везикулам растет, и сейчас активно разрабатываются методы для выделения и характеристики экзосом, высвобождаемых не только опухолевыми клетками, но и другими, например Т-клетками. Если родительской клеткой является опухолевая, то часть экзосом в плазме пациента, вероятно, будет опухоль-зависимой и будет нести признаки опухолевой клетки. Поэтому такие экзосомы могут рассматриваться как потенциальный циркулирующий биомаркер опухоли. Соотношение TEX с нормальными клеточными экзосомами плазмы у разных больных варьирует, но, как правило, TEX представляет значительную долю от общего количества экзосом, выделенных из плазмы, особенно у пациентов с развивающейся малигнизацией [80]. Экзосомы заключены в белок-фосфолипидную мембрану со специфическим набором белков, липидов и гликанов. Поверхность TEX обогащена многочисленными биологически активными белками, а TEX, выделенные из плазмы пациентов с опухолями, обогащены иммуносупрессивными рецепторами-лигандами, включая PD-1/PD-L1, Fas/FasL, TRAIL/TRAILR [44]. TEX также обогащены молекулами адгезии, предположительно для облегчения их взаимодействия с реципиентной клеткой [36]. Просвет экзосомы заполнен разными клеточными белками, онкогенными ДНК (включая KRAS, HRAS,

BCR-ABL), онкогенными микроРНК (miR125b, 130b, 155) и mRNAs (BrR-ABL1), растворимыми факторами, включая цитокины и хемокины, ферменты и кофакторы [12]. Компоненты экзосомного груза являются биологически активными, и могут быть «адресованы» родительской клеткой в направлении определенного молекулярного контакта с реципиентной клеткой. Экзосомы способны через подходящие рецепторы на поверхности клетки или просто, встраиваясь в мембрану, доставлять свое содержимое реципиентной клетке, и это взаимодействие приводит к потере или усилению функции клетки-мишени. В последнее время особое внимание было сфокусировано на транспортировке экзосомами miRNAs в качестве основного механизма перепрограммирования реципиентной клетки, приводящего к фенотипическим и функциональным изменениям, так как результаты исследований указывают на высокий потенциал использования miRNAs в терапии [48].

Наиболее частой мишенью TEX являются MSCs, и именно экзосомы из этих перепрограммированных MSCs способны модулировать действия иммунных эффекторных клеток, включая Т- и В-лимфоциты, НК-клетки, моноциты/макрофаги и DCs [13, 84]. Содержимое таких экзосом указывает на то, что они предназначены для обеспечения иммунного ингибирования. Этот сложный груз может содержать более 850 уникальных генных продуктов и более 150 различных miRNAs [81]. Экзосомы содержат CD39 и CD73, эктонуклеотидазы, катализирующие продукцию аденозина, и множество других иммуносупрессорных факторов, включая индоламин-2,3-диоксигеназу, TGF- β , IL-6, PGE2, PD-1, galectin-1 и HLA-G5 [4, 82]. В культурах мононуклеаров периферической крови с экзосомами из MSCs активация Т-клеток, как правило, подавлялась, а доля Tregs увеличивалась. При этом действие экзосом из MSCs на CD4⁺Т-клетки способствовало экспансии Th2-клеток, ограничивая пролиферацию Th1- и Th17-популяций. Наблюдаемые эффекты были связаны со сдвигом в цитокиновом профиле PBMC из провоспалительного IL-1 β и TNF α до противовоспалительного TGF- β , что и указывает на то, что экзосомы из MSCs могут влиять на функциональную активность Т-клеток [21]. Экзосомы, полученные из MSCs, могут также активировать моноциты по TLR-сигнальному пути [18]. Когда моноциты стимулируются экзосомами из MSCs, они дифференцируются в макрофаги, которые секретируют IL-10, приводя к экспансии Treg. В ТМЕ эти противовоспалительные эффекты MSCs усиливаются, и воздействие экзосом из MSCs может стать основным механизмом, ответственным

ным за экспансию Tregs и MDSCs, способствуя поддержанию иммуносупрессии в ТМЕ. Примечательно, что паракринная активность TEX не ограничивается опухолью, TEX циркулируют и распространяются в тканях и клетках, удаленных от опухоли [81]. Может быть, с этим связано то, что экстраторакальные малигнизации, включая РМЖ, КРР, меланому, системно репрограммируют микроокружение в ткани легких для поддержания колонизации и роста рассеивающихся опухолевых клеток и для генерации вторичных опухолей [3].

Воспаление в ТМЕ

Воспаление может быть важным фактором, оказывающим влияние на иммунный профиль в ТМЕ. Многие опухоли возникают после длительного воспаления или проявляют характеристики хронического воспаления (часто вялотекущего) по мере прогрессирования [38]. Иммунные инфильтраты из разных опухолей человека, ассоциированных с воспалением, могут содержать ценную прогностическую информацию [78], которая может быть использована как существенная характеристика рака [11]. Например, макрофаги в ТМЕ в настоящее время предлагается рассматривать как прогностический маркер и как удобную терапевтическую мишень [45]. Кроме макрофагов, в ТМЕ присутствуют другие воспалительные клетки, включая нейтрофилы, эозинофилы и базофилы [24]. Как важный фактор воспаления при прогрессировании опухоли упоминается также комплемент (С5а и С3а) [1]. Замечено, что длительное лечение нестероидными противовоспалительными лекарствами является чрезвычайно эффективным в снижении заболеваемости раком и смертности. Один из лучших примеров опухоли, ассоциированной с хроническим воспалением, начиная с самых ранних стадий возникновения опухоли — это КРР. ТМЕ при КРР содержит воспалительные медиаторы, способные подавлять локальные DC [52]. Известно, что КРР чаще всего возникает спорадически (с нечеткой наследственной основой), он обычно сопровождается соматической мутацией гена, кодирующего компонент Wnt-сигнального пути, или иногда с наследственной мутацией, как у пациентов с синдромом Линча, или семейным аденоматозным полипозом (FAP). Значительно реже КРР возникает после длительного воспаления в кишечнике, например при болезни Крона или язвенном колите. Хотя наследственные случаи рака редко предшествуются открытым хроническим воспалением, оказывается, их можно предотвратить или отсрочить путем обработки противовоспалительными лекарствами [38], что позволяет предполагать все-таки вовлеченность воспалительных процессов в возникновение

опухоли. Воспалительные реакции часто связаны с микрофлорой кишечника, так как существенные изменения и нарушения в микробных популяциях могут повлиять на воспалительные реакции и способствовать развитию опухоли. Установлена связь между хронической обструктивной легочной болезнью и РЛ, воспалительными заболеваниями кишечника и КРР, воспалением желудка, индуцированным *Helicobacter pylori* и опухолями желудка, простатитом и раком простаты и т.п. [27]. Хроническое воспаление ассоциируется с увеличением в опухолях числа измененных генов, которые, возможно, специфичны для каждого отдельного типа воспаления. Эти изменения, как правило, приводят к аномалиям ацетилирования гистонов, которые, в свою очередь, связаны с активизацией медиаторов воспаления. Более того, окислительный стресс и медиаторы воспаления, возможно, через митоген-активированные протеинкиназные сигнальные пути, способствуют ацетилированию гистонов, приводя к поддержанию постоянного воспалительного процесса. Промотор ключевого, ассоциированного с воспалением фермента (15-липооксигеназа тип 1) появляется вместе с изменениями метилирования не только в опухолевых линиях клеток, но также в периферических моноцитах и Т-лимфоцитах крови. Следовательно, разумно ожидать «распространения метилирования» на гены и иммунных клеток. Несмотря на большие усилия понять биологию воспалительного варианта РМЖ, изучение ТМЕ, геномные исследования не привели к открытию точных биологических механизмов при ИВС, которые могли бы привести к успешным терапевтическим стратегиям. Поэтому ИВС остается хотя и редким (2-4% всех РМЖ), но агрессивным заболеванием, ответственным за смертность 7-10% больных. Однако появились некоторые сдвиги в изучении ТМЕ как важного участника агрессивной природы ИВС, воспалительных путей, включая уникальный состав и сочетание различных типов иммунных клеток в ТМЕ при ИВС [41, 42].

Изучение воспалительных медиаторов внутри ТМЕ позволило выделить два общих механизма, которые могут поддерживать воспаление при развитии опухоли [55]. Первый механизм заключается в том, что воздействие канцерогеном или активация онкогенов может активировать внутриклеточные сигнальные пути, приводящие к продукции разнообразных провоспалительных хемокинов и цитокинов в клетках-предшественниках опухоли. Например, в случае с опухолью легкого Kras-активация в легочных бронхоальвеолярных эпителиальных клетках стимулирует экспрессию KC и MIP2, которые являются ли-

гандами для хемокинового рецептора CXCR2. Продукция KC и MIP2 функционально ответственна за активное привлечение воспалительных нейтрофильных клеток к месту начального возникновения опухоли. Аналогично онкогенная мутация EGFR в эпителиальных клетках легкого индуцирует высокие количества CCL2, CCL5, IL-1 α и IL-1 β , которые могут потенциально рекрутировать и активировать моноциты и макрофаги. Вторым механизмом связывают с тем, что рост опухолевых клеток может вызвать деструкцию окружающего внеклеточного матрикса и гибель соседних клеток, так же как и самих опухолевых клеток. Все эти тканевые повреждения будут вызывать воспалительный ответ, секрецию хемокинов и экспрессию хемокиновых рецепторов и рекрутирование миелоидных воспалительных клеток. Например, изучение опухоли яичника показало, что Tregs направляются к опухолевой массе и асцитам через хемокин CCR4 в ответ на CCL22-секрецию опухолевыми клетками и опухоль-инфильтрирующими TAMs [51]. Однако, скорее всего, CCR4 – это не единственный хемокиновый рецептор, управляющий трафиком Т-клеток в различных типах опухолей.

Генетические aberrации опухолей и иммунный профиль в ТМЕ

Изучение механизмов, посредством которых формируется иммунная среда в ТМЕ, указывает на важную детерминирующую роль генетических aberrаций опухолевых клеток. Благодаря высокой генетической нестабильности опухолевых клеток развивается их способность последовательно формировать иммунорезистентные фенотипы с последующей селекцией наиболее резистентных клонов. Генетическая нестабильность опухолевых клеток позволяет индуцировать изменения, приводящие к обходу иммунных эффекторных механизмов. Только в результате хромосомной нестабильности могут быть изменены до 25-50% аллелей опухолевой клетки, и мишенями таких разрушений и потерь могут быть гены, которые кодируют различные опухолевые АГ, а также медиаторы процессинга и презентации этих АГ Т-клеткам хозяина.

Высказана гипотеза о том, что более высокая мутационная нагрузка опухоли неизбежно приводит к более «чужой» пептидной презентации АГ и, следовательно, более высокой иммуногенности опухоли и в потенциале к более сильному адаптивному иммунитету [62]. Мутации и другие геномные реаранжировки в опухолевых клетках могут вызвать появление неоантигенов, экспрессированных исключительно данной опухолью, а презентируемые МНС молекулами, они потенциально могут быть распознаны эндогенным Т-клеточным репертуаром [65]. И действитель-

но, «неоантиген-специфические» Т-клетки появлялись у пациентов при меланоме [43] и опухолях с относительно высоким мутационным бременем, таких как немелкоклеточный рак легких (NSCLC) [60]. Опухоли с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI) показывали увеличение количества опухоль-специфических Т-клеток и лучше отвечали на иммунотерапию по сравнению с опухолями с более низким мутационным грузом [40, 72]. Изучение опухолей щитовидной железы показало, что BRAF-мутированные опухоли характеризуются инфильтрацией иммуносупрессивными клетками, в то время как RAS-мутированный подтип отличался более активным притоком Т-клеток и снижением экспрессии молекул МНС, несмотря на сопоставимую мутационную нагрузку [17]. А терапия анти-CTLA-4 антителами у пациентов с меланомой показала, что мутации в онкогенах, таких как KRAS, ATM и mTOR, коррелируют с хорошим ответом на такую иммунотерапию только для некоторых типов опухолей [50]. Таким образом, эти наблюдения свидетельствуют о том, что мутационная нагрузка, подтип опухоли и aberrантная экспрессия онкогенов и TSG сильно влияют на иммунное микроокружение опухоли. Тем не менее есть значительное число пациентов с хорошим иммунным ответом при низком мутационном грузе и наоборот [7, 17, 42]. Известно, что даже одиночные мутации и изменения в генах-супрессорах опухолей (TSG) могут быть ассоциированы с определенным иммунным наполнением опухоли. Например, при глиобластомах мутация в гене NF1 связана с увеличением количества макрофагов в ТМЕ и снижением числа моноцитов [77], а мутации супрессора опухоли TP53 в ER-негативных РМЖ связаны со снижением экспрессии маркеров цитотоксических Т-клеток в ТМЕ и плохой выживаемостью [56]. Следует учитывать, что мутационный груз не является величиной статичной и по мере развития опухоли может значительно изменяться и качественно, и количественно, имея на каждом этапе свои индивидуальные черты. Таким образом, генетические aberrации в опухолевых клетках могут стать доминирующей движущей силой в формировании иммунного профиля и ответа на иммунотерапию, придавая в каждом отдельном случае индивидуальные черты.

Иммунологическое микроокружение опухоли изменяется экстремально динамично не только на уровне фенотипа. Стало известно, что множество генов в самих иммунных клетках из ТМЕ часто находят гиперметилированными, и лимфоциты могут быть затронуты эпигенетическими изменениями генов, связанных с клеточным циклом, p53, ДНК-репарациями. Возможно, что

именно эпигенетические события являются источником наиболее сильных изменений, так как частота, с которой новые эпиааллели появляются, может достигать 100% на локус, в то время как скорость мутации ДНК намного ниже [27]. У больных РЛ среди периферических лимфоцитов обнаруживаются клетки с аномальным метилированием генов, ассоциированных с опухолью, например с p53. В ТМЕ экспериментальных животных часто наблюдается зависимость от метилирования редукция Fas-экспрессии в CTLs, специфичных к опухолевым АГ. Распространение метилирования, как выяснилось, является не единичным дискретным событием, а представляет собой серию событий, напоминающую цепную реакцию, которая приводит к падению транскрипционного потенциала или же к полному прекращению транскрипции, что наблюдается при молчании генов. Механизмы такого распространения остаются неизвестными, но могут быть связаны с тем, что частично метилированный ДНК представляет собой субстрат для ДНК-метилтрансферазы 1, и поэтому процесс метилирования не прекращается, обеспечивая, таким образом, поддержание состояния непрерывного метилирования генома. Вероятно, что и гены иммунных клеток, участвующих в формировании иммунного профиля в ТМЕ, таким же образом подвергаются эпигенетическим изменениям. Можно полагать, что особенности мутационной нагрузки опухоли играют важную роль в создании специфического, характерного только для данной опухоли иммунного профиля в ТМЕ, индуцируя фенотипические, функциональные и эпигенетические изменения в клетках иммунной системы и поддерживая состояние непрерывного метилирования генома.

На основе молекулярного и генетического анализа в пределах данного типа опухоли можно сформировать отдельные подтипы, которые отличаются особенностями прогрессирования и режимом лечения. При опухолях РМЖ, например, CD8⁺Т-клетки в повышенных количествах обнаруживаются в тройных негативных опухолях (triple-negative ER/PR/HER2⁻), и эти пациенты с внутриопухолевым высоким избытием Т-клеток характеризуются лучшей выживаемостью [64, 68]. Опухоли РМЖ, которые экспрессируют гормональные рецепторы или HER2, более часто инфильтрируются FoxP3⁺Tregs по сравнению с другими Т-клетками, что позволяет прогнозировать установление этими лимфоцитами-супрессорами иммунодепрессивной обстановки в ТМЕ [33]. Соответственно, присутствие Tregs в таких случаях РМЖ может указывать на дальнейшее метастазирование и плохую выживаемость. Для других типов рака, таких как КРР,

глиобластома и рак головы и шеи, также наблюдались подобные субтипоспецифические для опухоли иммунные инфильтраты с отличающимися иммунными пейзажами [9, 77].

При аденокарциноме поджелудочной железы (PDAC) снижение экспрессии генов, связанных с цитотоксической функцией Т-клеток и молекулами иммунного контроля, сопровождалось усилением экспрессии MYC, NOTCH2 и FGFR1, но не мутационной нагрузки [7]. У пациентов с аденокарциномой легкого накопление p53 в опухолевых клетках коррелировало с увеличением экспрессии PD-L1, в то время как мутантные по EGFR опухоли характеризовались низкой экспрессией PD-L1 [14]. При метастатической нейробластоме усиление MYCN коррелировало с низкой экспрессией PD-L1 и сниженной экспрессией знаковых генов Т-клеток в ТМЕ по сравнению с MYCN-нормальными опухолями [39].

Таким образом, развивающаяся опухоль создает вокруг себя микросреду, в которой перепрограммируются окружающие клетки и формируется иммунный профиль (cancer immunoediting) [27], позволяющий опухолевым клеткам стать резистентными к иммунному ответу. И выработка этого механизма избегания опухолью иммунной реакции представляет собой окончательный результат взаимного противостояния между трансформирующимися клетками и иммунной системой.

Заключение

В последнее десятилетие признается важнейшая роль ТМЕ в инициации и прогрессировании опухоли. Опухоль перепрограммирует свое микроокружение таким образом, что ТМЕ способствует как развитию первичных опухолей, так и их метастазированию. Под влиянием опухоли значительным изменениям, «редактированию», подвергается иммунный профиль в ТМЕ. Основные эффекторы иммунитета – Т-клетки – находятся в подавленном состоянии, активируются супрессорные клетки (Tregs, TAMs, pDCs, MSCs, MDSCs). Если опухоль ассоциирована с воспалением, то воспалительные факторы могут влиять на иммунный фенотип опухолевых инфильтратов, изменять функции Т-лимфоцитов, воспалительные медиаторы оказывают влияние на рекрутирование иммунных клеток в ТМЕ. Специфика генетического груза опухоли (набор мутаций, эпигенетических изменений) во многом определяет уникальность иммунного профиля опухоли в ТМЕ, придавая свои индивидуальные особенности и черты, которые могут быть связаны с разными исходами болезни. Для обеспечения иммунного перепрофилирования опухолевые клетки продуцируют экзосомы, которые являют-

ся переносчиками огромного количества белков, нуклеиновых кислот, с помощью которых перепрограммируются другие клетки в ТМЕ и модулируются функции иммунных клеток. Экзосомальные miRNAs рассматриваются в качестве основного средства модификации реципиентных клеток и поэтому имеют большой потенциал для использования в терапии рака. Таким образом, зависимые от опухоли генетические, мо-

лекулярные, метаболические факторы индуцируют формирование иммунодепрессивной сети в ТМЕ; клеточный иммунитет сильно подавляется, что способствует развитию опухоли и метастазированию. Поэтому при разработке методов иммунотерапии рака повышенное внимание и интерес в настоящее время смещаются к тому, чтобы лучше понимать и контролировать процессы, влияющие на иммунный профиль в ТМЕ.

Список литературы / References

1. Afshar-Kharghan V. The role of the complement system in cancer. *J. Clin. Invest.*, 2017, Vol. 127, no. 3, pp. 780-789.
2. Airoid I., Bertaina A., Prigione I., Zorzoli A., Pagliara D., Cocco C., Meazza R., Loiacono F., Lucarelli B., Bernardo M.E., Barbarito G., Pende D., Moretta A., Pistoia V., Moretta L., Locatelli F. $\gamma\delta$ T cell reconstitution after HLA-haploidentical hematopoietic transplantation depleted of TCR- $\alpha\beta$ /CD19⁺ lymphocytes. *Blood*, 2015, Vol. 125, no. 15, pp. 2349-2358.
3. Altorki N.K., Markowitz G.J., Gao D., Port J.L., Saxena A., Stiles B., McGraw T., Mittal V. The lung microenvironment: an important regulator of tumour growth and metastasis. *Nat. Rev. Cancer*, 2019, Vol. 19, no. 1, pp. 9-31.
4. Amarnath S, Foley J.E., Farthing D.E., Gress R.E., Laurence A, Eckhaus M.A., Metais J.Y., Rose J.J., Hakim F.T., Felizardo T.C., Cheng A.V., Robey P.G., Stroncek D.E., Sabatino M., Battiwalla M., Ito S., Fowler D.H., Barrett A.J. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells harness purinergic signaling to tolerize human Th1 cells *in vivo*. *Stem Cells*, 2015, Vol. 33, no. 4, pp. 1200-1212.
5. Amsen D., Klaas P.J.M., van Gisbergen P.H., Rene A.W., van Lier A. Tissue-resident memory T cells at the center of immunity to solid tumors. *Nat. Immunol.*, 2018, Vol. 19, no. 6, pp. 538-546.
6. Andrews L.P., Yano H., Dario A.A., Vignali D.A. A. Inhibitory receptors and ligands beyond PD-1, PD-L1 and CTLA-4: breakthroughs or backups. *Nat. Immunol.*, 2019, Vol. 20, no. 11, pp. 1425-1434.
7. Balli D., Rech A.J., Stanger, B.Z., Vonderheide R.H. Immune cytolytic activity stratifies molecular subsets of human pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2017, Vol. 23, no. 12, pp. 3129-3138.
8. Becht E., Giraldo N.A., Dieu-Nosjean M.C., Sautès-Fridman C., Fridman W.H. Cancer immune contexture and immunotherapy. *Curr. Opin. Immunol.*, 2016, Vol. 39, pp. 7-13.
9. Becht E., de Reyniès A., Giraldo N.A., Pilati C., Buttard B., Lacroix L., Selves J., Saute's-Fridman C., Laurent-Puig P., Fridman W.H. Immune and stromal classification of colorectal cancer is associated with molecular subtypes and relevant for precision immunotherapy. *Clin. Cancer Res.*, 2016, Vol. 22, pp. 4057-4066.
10. Bertucci F., Finetti P., Colpaert C., Mamessier E., Parizel M., Dirix L., Viens P., Birnbaum D., van Laere S. PDL1 expression in inflammatory breast cancer is frequent and predicts for the pathological response to chemotherapy. *Oncotarget*, 2015, Vol. 6, no. 15, pp. 13506-13519.
11. Bottazzia B., Riboli E., Mantovani A. Aging, inflammation and cancer. *Sem. Immunol.*, 2018, Vol. 40, pp. 74-82.
12. Boyiadzis M., Whiteside T.L. The emerging roles of tumor-derived exosomes in hematological malignancies. *Leukemia*, 2017, Vol. 6, pp. 1259-1268.
13. Burrello J., Monticone S., Gai C., Gomez Y., Kholia S., Camussi G. Stem cell-derived extracellular vesicles and immune-modulation. *Front. Cell Dev. Biol.*, 2016, Vol. 4, 83. doi: 10.3389/fcell.2016.00083.
14. Cha Y.J., Kim H.R., Lee C.Y., Cho B.C., Shim H.S. Clinicopathological and prognostic significance of programmed cell death ligand-1 expression in lung adenocarcinoma and its relationship with p53 status. *Lung Cancer*, 2016, Vol. 97, pp. 73-80.
15. Chang C.H., Curtis J.D., Maggi L.B., Faubert B., Villarino A.V., O'Sullivan D.O., Huang S.C., van der Windt G.J., Blagih J., Qiu J., Weber J.D., Pearce E.J., Jones R.G., Pearce E.L. Posttranscriptional control of T cell effector function by aerobic glycolysis. *Cell*, 2013, Vol. 153, no. 6, pp. 1239-1251.
16. Chang C.H., Qiu J., O'Sullivan D., Buck M.D., Noguchi T., Curtis J.D., Chen Q. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression. *Cell*, 2015, Vol. 162, no. 6, pp. 1229-1241.
17. Charoentong P., Finotello F., Angelov M., Mayer C., Efremova M., Rieder D., Hackl H., Trajanoski Z. Pan-cancer immunogenomic analyses. Reveal genotype-immunophenotype relationships and predictors of response to checkpoint blockade. *Cell Rep.*, 2017, Vol. 18, no. 1, pp. 248-262.
18. Chen W., Huang Y., Han J., Yu L., Li Y., Lu Z., Li H., Liu Z., Shi C., Duan F., Xiao Y. Immunomodulatory effects of mesenchymal stromal cells-derived exosome. *Immunol. Res.*, 2016, Vol. 64, no. 4, pp. 831-840.
19. Chen D.S., Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*, 2017, Vol. 541, no. 7637, pp. 321-330.

20. Dadi S., Li M. O. Tissue-resident lymphocytes: sentinel of the transformed tissue. *J. Immunother. Cancer*, 2017, Vol. 5, 41. doi: 10.1186/s-017-0244-3.
21. di Trapani M., Bassi G., Midolo M., Gatti A., Kamga P.T., Cassaro A., Carusone R., Adamo A., Krampera M. Differential and transferable modulatory effects of mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles on T, B and NK cell functions. *Sci. Rep.*, 2016, Vol. 6, 24120. doi: 10.1038/srep24120.
22. Djenidi F.J., Goubar A., Durgeau A., Meurice G., de Montpréville V., Validire P., Besse B., Mami-Chouaib M. CD8⁺CD103⁺ tumor-infiltrating lymphocytes are tumor-specific tissue-resident memory T cells and a prognostic factor for survival in lung cancer patients. *J. Immunol.*, 2015, Vol. 194, no. 7, pp. 3475-3486.
23. Dostert G., Mesure B., Menu P., Velot E. How do mesenchymal stem cells influence or are influenced by microenvironment through extracellular vesicles communication? *Front. Cell Dev. Biol.*, 2017, Vol. 5, 6. doi: 10.3389/fcell.2017.00006.
24. Galdiero M.R., Varricchi G., Loffredo S., Mantovani A., Marone G. Roles of neutrophils in cancer growth and progression. *J. Leukoc. Biol.*, 2018, Vol. 103, no. 3, pp. 457-464.
25. Ganesan A.P., Clarke J., Wood G., Garrida-Martes E.M., Che S.J., Mellows T. Tissue-resident memory features are linked to the magnitude of cytotoxic T cell responses in human lung cancer. *Nat. Immunol.*, 2017, Vol. 18, no. 8, pp. 940-950.
26. Gentles A.J., Newman A.M., Liu C.L., Bratman S.V., Feng W., Kim D., Nair V. S., Xu Y., Khuong A., Hoang C.D. The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers. *Nat. Med.*, 2015, Vol. 21, no. 8, pp. 938-945.
27. Germain A.E., Karanikas V. Immunoepigenetics: the unseen side of cancer immunoediting. *Immunol. Cell Biol.*, 2007, Vol. 85, no. 1, pp. 55-59.
28. Gholami M.D., Alikardar G., Saeedi Y., Heydari S., Garssen J., Falak R. Exhaustion of T lymphocytes in the tumor microenvironment: significance and effective mechanisms. *Cell. Immunol.*, 2017, Vol. 322, pp. 1-14.
29. Goswami K.K., Ghosh T., Ghosh S., Sarkar M., Bose A., Baral R. Tumor promoting role of anti-tumor macrophages in tumor microenvironment. *Cell. Immunol.*, 2017, Vol. 316, no. 6, pp. 1-10.
30. Hensley C.T., Wasti A.T., de Berardinis R.J. Gutamine and cancer: cell biology, physiology, and clinical opportunities. *J. Clin. Invest.*, 2013, Vol. 123, no. 9, pp. 3678-3684.
31. Hombrink P., Helbig C., Backer R.A., Piet B., Oja A.E., Stark R., Brassler G., Jongejan A., Jonkers R.E., Nota B., Basak O., Clevers H.C., Moerland P.D., Amsen D., van Lier R.A. Programs for the persistence, vigilance and control of human CD8⁺ lung-resident memory T cells. *Nat. Immun.*, 2016, Vol. 17, no. 12, pp. 1467-1478.
32. Jhaveri K., Teplinsky E., Silvera D., Valeta-Magara A., Arju R., Giashudin Sh., Sarfraz Y. Hyperactivated mTOR and JAK2/STAT3 pathways: molecular drivers and potential therapeutic targets of inflammatory and invasive ductal breast cancers after neoadjuvant chemotherapy. *Clin. Breast Cancer*, 2016, Vol. 16, no. 2, pp. 113-122.
33. Jiang D., Gao Z., Cai Z., Wang M., He J. Clinicopathological and prognostic significance of FOXP3⁺ tumor infiltrating lymphocytes in patients with breast cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*, 2015, Vol. 15, 727. doi: 10.1186/s12885-015-1742-7.
34. Jiang Y., Li Y., Zhu B. T-cell exhaustion in the tumor microenvironment. *Cell Death Dis.*, 2015, Vol. 6, e1792. doi: 10.1038/cddis.2015.162.
35. Komdeur F.L., Prins T.M., van de Wall S., Plat A., Wisman G.B.A., Hollema H., Daemen T., Church D.N., de Bruyn M., Nijman H.W. CD103⁺ tumor-infiltrating lymphocytes are tumorreactive intraepithelial CD8⁺ T cells associated with prognostic benefit and therapy response in cervical cancer. *OncImmunity*, 2017, Vol. 6, no. 9, e1338230. doi:10.1080/2162402X.2017.1338230.
36. Kumar B., Garcia M., Murakami J.L., Chen C.C. Exosome-mediated microenvironment dysregulation in leukemia. *Biochim. Biophys. Acta*, 2016, Vol. 1863, no. 3, pp. 464-470.
37. Kumar B. V., Ma W., Miron M., Granot T., Guyer R., Carpenter D., Senda T., Sun X. Human tissue-resident memory T cells are defined by core transcriptional and functional signatures in lymphoid and mucosal sites. *Cell Rep.*, 2017, Vol. 12, pp. 2921-2934.
38. Lasry A., Zingler A., Ben-Neriah Y. Inflammatory networks underlines colorectal cancer. *Nat. Immunol.*, 2016, Vol. 17, no. 3, pp. 230-240.
39. Layer J.P., Kronmüller M.T., Quast T., van den Boorn-Konijnenberg D., Effer M., Hinze D., Althoff K., Schramm A., Westerman F., Peifer M. Amplification of N-Myc is associated with a T-cell-poor microenvironment in metastatic neuroblastoma restraining interferon pathway activity and chemokine expression. *OncImmunity*, 2017, Vol. 6, no. 6, e1320626. doi: 10.1080/2162402X.2017.1320626.
40. Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., Skora A.D., Luber B.S., Azad N.S., Laheru D. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 2015, Vol. 372, no. 26, pp. 2509-2520.
41. Lim B., Wendy A.W., Xiaoping W., James M.R., Naoto T.U. Inflammatory breast cancer biology: the tumour microenvironment is key. *Nat. Rev. Cancer*, 2018, Vol. 18, no. 8, pp. 485-499.
42. Lim W.A., June C.H. The principles of engineering immune cells to treat cancer. *Cell*, 2017, Vol. 168, no. 4, pp. 724-740.
43. Linnemann C., van Buuren M.M., Bies L., Verdegaal E.M., Schotte R., Calis J.J., Behjati S., Velds A., Hilkmann H., Atmioui D.E. Highthroughput epitope discovery reveals frequent recognition of neo-antigens by CD4⁺ T cells in human melanoma. *Nat. Med.*, 2015, Vol. 21, no. 1, pp. 81-85.

44. Ludwig S., Floros T., Theodoraki M.N., Hong C.S., Jackson E.K., Lang S., Whiteside T.L. Suppression of lymphocyte functions by plasma exosomes correlates with disease activity in patients with head and neck cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2017, Vol. 23, no. 16, pp. 4843-4854.
45. Mantovani A.F., Marchesi A., Malesci L., Laghi P.A. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2017, Vol. 14, no. 7, pp. 399-416.
46. Mego M., Gao H., Cohen E.N., Anfossi S., Giordano A., Tin S., Fouat T.M. Circulating tumor cells (CTCs) are associated with abnormalities in peripheral blood dendritic cells in patients with inflammatory breast cancer. *Oncotarget*, 2016, Vol. 8, no. 22, pp. 35656-35658.
47. Murray T., Marraco S.A.F., Baumgaertner P., Bordry N., Cagnon L., Donda A., Romero P., Verdeil G., Speiser D.E. Very late antigen-1 marks functional tumor-resident CD8 T cells and correlates with survival of melanoma patients. *Front. Immunol.*, 2016, Vol. 7, e573. doi: 10.3389/fimmu.2016.00573.
48. Neviani P., Fabbri M. Exosomal microRNAs in the tumor microenvironment. *Front. Med. (Lausanne)*, 2015, Vol. 2, e47. doi: 10.3389/fmed.2015.00047.
49. Nizard M., Roussel H., Diniz M.O., Karaki S., Tran T., Voron T., Dransart E., Sandoval F., Riquet M., Rance B., Marcheteau E., Fabre E., Mandavit M., Terme M., Blanc C., Escudie J.B., Gibault L., Barthes F.L.P., Granier C., Ferreira L.C.S., Badoual C., Johannes L., Tartour E. Induction of resident memory T cells enhances the efficacy of cancer vaccine. *Nat. Commun.*, 2017, Vol. 8, e15221. doi: 10.1038/ncomms15221.
50. Ock C.Y., Hwang J.E., Keam B., Kim S.B., Shim J.J., Jang H.J., Park S., Sohn B.H., Cha M., Ajani J.A. Genomic landscape associated with potential response to anti-CTLA-4 treatment in cancers. *Nat. Commun.*, 2017, Vol. 8, no. 1, e1050. doi: 10.1038/s41467-017-01018-0.
51. Ohue Y., Nishikawa H. Regulatory T (Treg) cells in cancer: Can Treg cells be a new therapeutic target? *Cancer Sci.*, 2019, Vol. 110, pp. 2080-2089.
52. O'Toole A., Michielsen A.J., Nolan B., Tosetto M., Sheahan E., Mulcahy H.E., Winter D.C., Hyland J.M., O'Connell P.R., Fennelly D., O'Donoghue D.O., O'Sullivan J., Doherty G.A., Ryan E.J. Tumour microenvironment of both early- and late-stage colorectal cancer is equally immunosuppressive. *Br. J. Cancer*, 2014, Vol. 111, pp. 927-932.
53. Parker B.S., Rautela J., Hertzog P.J. Antitumor actions of interferons: implications for cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*, 2016, Vol. 16, no. 3, pp. 131-144.
54. Pauken E., Wherry E.J. Overcoming T cell exhaustion in infection and cancer. *Trends Immunol.*, 2015, Vol. 38, no. 4, pp. 265-276.
55. Qin F.X. Dynamic behavior and function of FOXP3⁺ regulatory T cells in tumor bearing host. *Cell. Mol. Immunol.*, 2009, Vol. 6, no. 1, pp. 3-13.
56. Quigley D., Silwal-Pandit L., Dannenfeller R., Langerød A., Vollen H.K., Vaske C., Siegel J.U., Troyanskaya O., Chin S.F., Caldas C. Lymphocyte invasion in IC10/basal-like breast tumors is associated with wild-type TP53. *Mol. Cancer Res.*, 2015, Vol. 13, no. 3, pp. 493-501.
57. Reiser J., Banerjee A. Effector, memory, and dysfunctional CD8(+) T cell fates in the antitumor immune response. *J. Immunol.*, 2016, no. 2016, 8941260. doi: 10.1155/2016/8941260.
58. Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*, 2018, Vol. 359, no. 6382, pp. 1350-1355.
59. Ridge S.M., Sullivan F.J., Glynn S.A. Mesenchymal stem cells: key players in cancer progression. *Mol. Cancer*, 2017, Vol. 16, no. 1, 31. doi: 10.1186/s12943-017-0597-8.
60. Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., Kvistborg P., Makarov V., Havel J.J., Lee W., Yuan J., Wong P., Ho T.S. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*, 2015, Vol. 348, no. 6230, pp. 124-128.
61. Robinson D.R., Wu Y.M., Lonigro R.J., Vats P., Cobain E., Everett J., Cao X., Rabban E., Kumar-Sinha C., Raymond V. Integrative clinical genomics of metastatic cancer. *Nature*, 2017, Vol. 548, no. 7667, pp. 297-303.
62. Rooney M.S., Shukla S.A., Wu C.J., Getz G., Hacohen N. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity. *Cell*, 2015, Vol. 160, no. 1-2, pp. 48-61.
63. Salmon H., Remark R., Gnjatic S., Merad M. Host tissue determinants of tumour immunity. *Nat. Rev. Cancer*, 2019, Vol. 19, no. 4, pp. 215-227.
64. Savas P., Salgado R., Denkert C., Sotiriou C., Darcy P.K., Smyth M.J., Loi S. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 2016, Vol. 13, pp. 228-241.
65. Schumacher T.N., Schreiber R.D. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*, 2015, Vol. 348, no. 6230, pp. 69-74.
66. Silva-Santos B., Serre K., Norell H. $\gamma\delta$ T cells in cancer. *Nat. Rev. Immunol.*, 2015, Vol. 15, no. 11, pp. 683-691.
67. Silva-Santos B., Mensurado S., Coffelt S. $\gamma\delta$ T cells: pleiotropic immune effectors with therapeutic potential in cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2019, Vol. 19, no. 7, pp. 392-404.
68. Stanton S.E., Adams S., Disis M.L. Variation in the incidence and magnitude of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer subtypes: a systematic review. *JAMA Oncol.*, 2016, Vol. 2, no. 10, pp. 1354-1360.
69. Su Sh., Liu Q., Chen J., Chen J., Xiao F., He Ch., Huang D., Wu W., Lin L., Huang W., Cui X. A positive feedback loop between mesenchymal-like cancer cells and macrophages is essential to breast cancer metastasis. *Cancer Cell*, 2014, Vol. 25, pp. 605-620.
70. Tanaka A., Sakaguchi Sh. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Cell Res.*, 2017, Vol. 27, no. 1, pp. 109-118.

71. Tanaka A., Sakaguchi Sh. Targeting Treg cells in cancer immunotherapy. *Eur. J. Immunol.*, 2019, Vol. 49, pp. 1140-1146.
72. van Allen E.M., Miao D., Schilling B., Shukla S.A., Blank C., Zimmer L., Sucker A., Hillen U., Foppen M.H.G., Goldinger S.M. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science*, 2015, Vol. 350, no. 6257, pp. 207-211.
73. Vermijlen D., Gatti D., Kouzeli A., Rus T., Eberl M. $\gamma\delta$ T cell responses: how many ligands will it take till we know? *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2018, Vol. 84, pp. 75-86.
74. Wang B., Wu S., Zeng H., Liu Z., Dong W., He W., Chen X., Dong X., Zheng L., Lin T., Huang J. CD103⁺ tumor infiltrating lymphocytes predict a favorable prognosis in urothelial cell carcinoma of the bladder. *J. Urol.*, 2015, Vol. 194, no. 2, pp. 556-562.
75. Wang W., Kryczek I., Dostál L., Lin H., Tan L., Zhao L., Lu F., Wei S., Maj T., Peng D., He G., Vatan L., Szeliga W., Kuick R., Kotarski J., Tarkowski R., Dou Y., Rattan R., Munkarah A., Liu J.R., Zou W. Effector T cells abrogate stroma-mediated chemoresistance in ovarian cancer. *Cell*, 2016, Vol. 165, no. 5, pp. 1092-1105.
76. Wang Z.Q., Milne K., Derocher H., Webb J.R., Nelson B.H., Watson P.H. CD103 and intratumoral immune response in breast cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2016, Vol. 22, no. 24, pp. 6290-6297.
77. Wang Q., Hu B., Hu X., Kim H., Squatrito M., Scarpace L., deCarvalho A.C., Lyu S., Li P., Li Y. et al. Tumor evolution of glioma-intrinsic gene expression subtypes associates with immunological changes in the microenvironment. *Cancer Cell*, 2017, Vol. 32, no. 1, pp. 42-56.
78. Wellenstein M.D., de Visser K.E. Cancer-cell-intrinsic mechanisms shaping the tumor immune landscape. *Immunity*, 2018, Vol. 48, no. 3, pp. 399-416.
79. Wherry T.J., Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat. Rev. Immunol.*, 2015, Vol. 15, no. 8, pp. 486-499.
80. Whiteside T.L. Tumor-derived exosomes and their role in cancer progression. *Adv. Clin. Chem.*, 2016, Vol. 74, pp. 103-141.
81. Whiteside T.L. Exosomes carrying immunoinhibitory proteins and their role in cancer. *Clin. Exp. Immunol.*, 2017, Vol. 189, no. 3, pp. 259-267.
82. Whiteside T.L. Exosome and mesenchymal stem cell cross-talk in the tumor microenvironment. *Semin. Immunol.*, 2018, Vol. 35, no. 2, pp. 69-79.
83. Workel H.H., Komdeur F.L., Wouters M.C., Plat A., Klip H.G., Eggink F.A., Wisman G.B., Arts H.J., Oonk M.H., Mourits M.J., Yigit R., Versluis M., Duiker E.W., Hollema H., de Bruyn M., Nijman H.W. CD103 defines intraepithelial CD8⁺ PD1⁺ tumour-infiltrating lymphocytes of prognostic significance in endometrial adenocarcinoma. *Eur. J. Cancer*, 2016, Vol. 60, pp. 1-11.
84. Zhang B., Yin Y., Lai R.C., Tan S.S., Choo A.B., Lim S.K. Mesenchymal stem cells secrete immunologically active exosomes. *Stem Cells Dev.*, 2014, Vol. 23, no. 11, pp. 1233-1244.
85. Zhang Y., Ertl H.C. Starved and asphyxiated: How can CD8⁺ T cells within a tumor microenvironment prevent tumor progression. *Front. Immunol.*, 2016, Vol. 7, 32. doi.org/10.3389/fimmu.2016.00032.
86. Zundler S., Becker E., Spocinska M., Slawik M., Parga-Vida L., Stark R., Wiendl M., Atreya T., Rath M., Leppkes M., Hildner K., Lypez-Posadas R., Lukassen S., Ekici A. B., Neufert C., Atreya I., van Gisbergen K.J.G., Neurath M.F. Hobit- and Blimp-1-driven CD4⁺ tissue-resident memory T cells control chronic intestinal inflammation. *Nat. Immunol.*, 2019, Vol. 20, no. 3, pp. 288-300.

Авторы:

Олейник Е.К. — д.б.н., доцент, главный научный сотрудник, руководитель группы иммунологии ФГБУН «Институт биологии Карельского научного центра Российской академии наук», г. Петрозаводск, Республика Карелия, Россия

Шибяев М.И. — к.м.н., хирург-онколог ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер», г. Петрозаводск, Республика Карелия, Россия

Игнатъев К.С. — хирург-онколог ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер», г. Петрозаводск, Республика Карелия, Россия

Олейник В.М. — д.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт биологии Карельского научного центра Российской академии наук», г. Петрозаводск, Республика Карелия, Россия

Жулай Г.А. — младший научный сотрудник ФГБУН «Институт биологии Карельского научного центра Российской академии наук», г. Петрозаводск, Республика Карелия, Россия

Authors:

Oleinik E.K., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Main Research Associate, Head of Immunology Group, Institute of Biology of Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russian Federation

Shibaev M.I., PhD (Medicine), Oncology Surgeon, Republican Cancer Dispensary, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russian Federation

Ignatiev K.S., Oncology Surgeon, Republican Cancer Dispensary, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russian Federation

Oleinik V.M., PhD, MD (Biology), Leading Research Associate, Institute of Biology of Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russian Federation

Zhulay G.A., Junior Research Associate, Institute of Biology of Karelian Research Centre, Russian Academy of Sciences, Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russian Federation

Поступила 03.12.2019
Принята к печати 29.01.2020

Received 03.12.2019
Accepted 29.01.2020