

РОЛЬ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ КЛЕТОК В ПРОГРЕССИРОВАНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Попов С.В.¹, Стуров Н.В.¹, Воробьев Н.В.², Хайдуков С.В.³

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

³ ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия

Резюме. Накопленные данные о регуляторных Т-клетках при раке предстательной железы позволяют предположить, что эти клетки проникают в опухолевую ткань предстательной железы, подавляют противоопухолевый иммунный ответ, вызывая агрессивное течение рака и низкую выживаемость. Детальная оценка субпопуляций Т-клеток в микроокружении опухоли показала, что количество CD4⁺Treg ухудшает прогноз. В частности, показано, что каждая дополнительная CD4⁺Treg-клетка вызывает статистически значимое увеличение смертности от рака простаты на 12%, независимо от других клинических факторов. Существует несколько возможных объяснений повышенной инфильтрации клеток Treg в ткани рака предстательной железы. Во-первых, опухолевые клетки или макрофаги в опухоли способны секретировать хемокин CCL22, который обладает сродством к рецептору CCR4, экспрессируемому на клетках Treg. Во-вторых, цитокины, секретлируемые опухолями предстательной железы, такие как TGF- β , могут регулировать экспрессию FoxP3 и расширять популяцию Treg. TGF- β , в свою очередь, представляет собой многофункциональный цитокин, который увеличивает выживаемость и пролиферацию трансформированных клеток, в том числе эпителиальных клеток простаты, что было обнаружено в повышенных количествах у пациентов с метастазированием.

Ключевые слова: Treg, FoxP3, CD127, CTLA-4, цитокины, рак простаты

ROLE OF THE REGULATORY T CELLS IN PROGRESSION OF PROSTATE CANCER

Popov S.V.^a, Sturov N.V.^a, Vorobyev N.V.^b, Khaidukov S.V.^c

^a Russian Peoples' Friendship University, Moscow, Russian Federation

^b National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation

^c M. Shemyakin and Yu. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Abstract. The existing data on regulatory T cells (Tregs) in prostate cancer suggest that these cells may penetrate the prostate gland malignant tissue, suppressing antitumor immune response, thus promoting

Адрес для переписки:

Хайдуков Сергей Валерьевич
ФГБУН «Институт биоорганической химии имени
академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова»
Российской академии наук
117997, Россия, Москва, ГСП-7, ул. Миклухо-Маклая,
16/10.
Тел.: 8 (985) 923-41-62.
E-mail: khsergey54@mail.ru

Address for correspondence:

Khaidukov Sergey V.
M. Shemyakin and Yu. Ovchinnikov Institute of Bioorganic
Chemistry, Russian Academy of Sciences
117997, Russian Federation, Moscow, GSP-7,
Miklukho-Maklay str., 16/10.
Phone: 7 (985) 923-41-62.
E-mail: khsergey54@mail.ru

Образец цитирования:

С.В. Попов, Н.В. Стуров, Н.В. Воробьев, С.В. Хайдуков
«Роль Т-регуляторных клеток в прогрессировании
рака предстательной железы» // Медицинская
иммунология, 2019. Т. 21, № 4. С. 587-594.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-587-594

© Попов С.В. и соавт., 2019

For citation:

S.V. Popov, N.V. Sturov, N.V. Vorobyev, S.V. Khaidukov "Role
of the regulatory T cells in progression of prostate cancer",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2019, Vol. 21, no. 4, pp. 587-594.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-4-587-594

DOI: 10.15789/1563-0625-2019-4-587-594

aggressive clinical course and low survival of the cancer patients. Evaluation of T cell subpopulations from the tumor microenvironment has shown that the number of CD4⁺Tregs is associated with inferior clinical prognosis. In particular, each additional CD4⁺Treg cell has been shown to cause a statistically significant increase in prostate cancer mortality by 12%, regardless of other clinical factors. There are several possible explanations for the increased infiltration of prostate cancer tissue with regulatory T cells. Firstly, malignant cells or tumor-associated macrophages are capable of secreting chemokine CCL22, which has an affinity for the CCR4 receptor expressed on Treg cells. Secondly, cytokines secreted by prostate tumors, such as TGF-β, may regulate the FoxP3 expression, thus expanding the Treg population. TGF-β, in turn, is a multifunctional cytokine that promotes survival and proliferation of transformed cells, including prostate epithelium, as evidenced by increased amounts in the patients with metastatic disease.

Keywords: Treg cells, FoxP3, CD127, CTLA-4, cytokines, prostate cancer

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) относится к числу распространенных злокачественных новообразований у мужчин. В Российской Федерации наблюдается постоянное увеличение распространенности РПЖ, которая составила в 2017 году 150,2 случая на 100 тысяч населения. Несмотря на применяющиеся методы диагностики данного заболевания и мониторинг уровня простатического специфического антигена (ПСА), летальность больных в течение года с момента установления РПЖ в России составила в 2017 году 8,1% [1]. Высокие показатели заболеваемости и смертности обуславливают необходимость совершенствования методов диагностики и лечения РПЖ. Актуальной проблемой в настоящее время является выявление потенциально смертельного РПЖ на момент постановки диагноза. Показатель Глисона, уровень ПСА представляют определенную прогностическую ценность для лечения РПЖ, но они не могут предсказать, каким окажется течение заболевания – индолентным или агрессивным. В связи с этим на сегодняшний день необходимо продолжение поиска дополнительных прогностических маркеров для более эффективного принятия клинических решений при лечении РПЖ [6].

Современные достижения молекулярной биологии, геной инженерии, иммунологии привели к возможности уточнения иммунопатогенеза онкологических заболеваний. Расширение возможностей проточной цитофлюориметрии определило современные представления о перечне популяций лимфоцитов, исследование которых целесообразно при оценке иммунного статуса. Исследования патогенеза различных онкологических заболеваний продемонстрировали роль активированных лимфоцитов, регуляторных Т-клеток, а также субпопуляций В- и НК-клеток. В связи с вышеизложенным на сегодняшний день особый интерес, в рамках оценки иммунного статуса при иммунофенотипировании лимфоцитов периферической крови, представляет анализ

малых субпопуляции лимфоцитов и пулов активированных клеток [2]. Регистрация динамики изменений субпопуляционного состава Т-клеток при ряде онкологических заболеваний важна для контроля эффективности терапии и прогноза течения заболевания.

Регуляторные Т-клетки: фенотип, идентификация, механизмы активности, роль в противоопухолевом иммунитете

Рядом недавних исследований установлено, что специфические иммунные клетки в опухолевом микроокружении играют значительную роль при онкологическом процессе. В связи с этим исследование прогностической ценности идентификации отдельных субпопуляций иммунных клеток, стимулирующих рост опухоли у пациентов с различными видами рака, в настоящее время особенно актуально [6].

Эффекты супрессии иммунного ответа при появлении первичных опухолей могут быть частично обусловлены их инфильтрацией регуляторными Т-клетками (Treg), которые принимают участие в подавлении иммунных реакций (регулируют Т-клеточный гомеостаз, предотвращают аутоиммунные заболевания, аллергии, гиперчувствительность, реакцию «трансплантат против хозяина», но при этом снижают иммунитет к инфекциям). Установлено, что Treg-клетки имеют определенный фенотип: CD3⁺CD4⁺CD25^{bright}CD45R0⁺CD95⁺, причем наиболее точным маркером для их идентификации является кодирующий фактор транскрипции скурфин (scurfin, FoxP3), который располагается внутриклеточно и является главным регулирующим геном для развития и функционирования CD4⁺CD25^{high} регуляторных Т-клеток. Однако идентификация этого маркера требует пермеаблизации клеток, что затрудняет работу по идентификации Treg [18]. Не так давно появились данные о рецепторе IL-7 (CD127) как возможном биомаркере для Treg у людей. В периферической крови комбинация CD4, CD25 и CD127 выявляет группу Т-клеток, которая обладает высокой су-

прессивной активностью и высокой экспрессией FoxP3 [14]. В свою очередь, эксперименты *in vitro* показали, что экспрессия CD127 после активации Т-клеток резко снижается. CD127 экспрессируется на тимоцитах, Т- и В-предшественниках, зрелых Т-клетках, моноцитах и некоторых других лимфоидных и миелоидных клетках. Показано, что IL-7R играет важную роль в пролиферации и дифференцировке зрелых Т-клеток [18]. Таким образом, окончательный фенотип Treg-клеток будет выглядеть следующим образом: CD3⁺CD4⁺CD25^{bright}CD127^{dim-to-neg}FoxP3⁺ и для их детектирования можно использовать данный фенотип Treg, без выявления FoxP3. Для более точной идентификации Treg-клеток предпочтительно использовать многоцветный анализ и многоэтапное «гейтирование» с использованием определенной комбинации моноклональных антител – CD45/CD4/CD25/CD127 (рис. 1А) [3]. Следует отметить, что плотность экспрессии на CD4⁺Treg несколько ниже, чем на основной популяции CD4⁺Т-клеток, о чем свидетельствует сдвиг максимума интенсивности флуоресценции влево у субпопуляции CD4⁺Treg на двухпараметрической гистограмме распределения CD4 против CD25 (рис. 1Б, собственные данные).

Регуляторные Т-клетки являются супрессорами и играют существенную роль во многих иммунологических процессах, в том числе снижают противоопухолевый иммунитет и иммунитет к инфекциям [19]. Первичный механизм супрессорной активности Treg связан с деструкцией метаболизма. В результате присутствия CD25

(альфа-цепь рецептора IL-2) Treg могут связывать IL-2, тем самым подавляя активацию других Т-клеток. Регуляторные Т-клетки экспрессируют транскрипционный фактор подавления – FoxP3, который участвует в ингибировании клеточной активности. Так, Treg могут потреблять IL-2 без активации иммунной функции и в то же самое время предотвращать активацию других Т-клеток. Вследствие наличия на клеточной поверхности Treg эктоэнзимов CD39 и CD73, они способны модулировать подавление клеток через продукцию внеклеточного аденозина (Ado) из АТФ (аденозин три фосфат), которые являются важными эндогенными сигнальными молекулами иммунитета и воспаления. Внеклеточный АТФ является сигналом опасности и хемоаттрактантом для лимфоцитов, активируя провоспалительный ответ, а также индуктором локальной боли [4]. Регуляторные Т-клетки регулируют созревание дендритных клеток, определяя взаимодействие через CD80/86 и CTLA-4. Установлено, что CTLA-4 (цитостатический антиген Т-лимфоцитов 4, CD152) экспрессируется в высокой плотности Treg-клетками и подавляет иммунный ответ [23]. Определено, что CTLA-4 связывает молекулы CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2) с более высокой аффинностью, чем CD28, что приводит к ингибированию второго сигнала, необходимого для активации иммунного ответа [20]. Конститутивная экспрессия CTLA-4 среди CD4⁺ клеток ограничена, прежде всего, Treg и вовлечена в их иммуносупрессорную функцию [17]. Еще одним важным механизмом су-

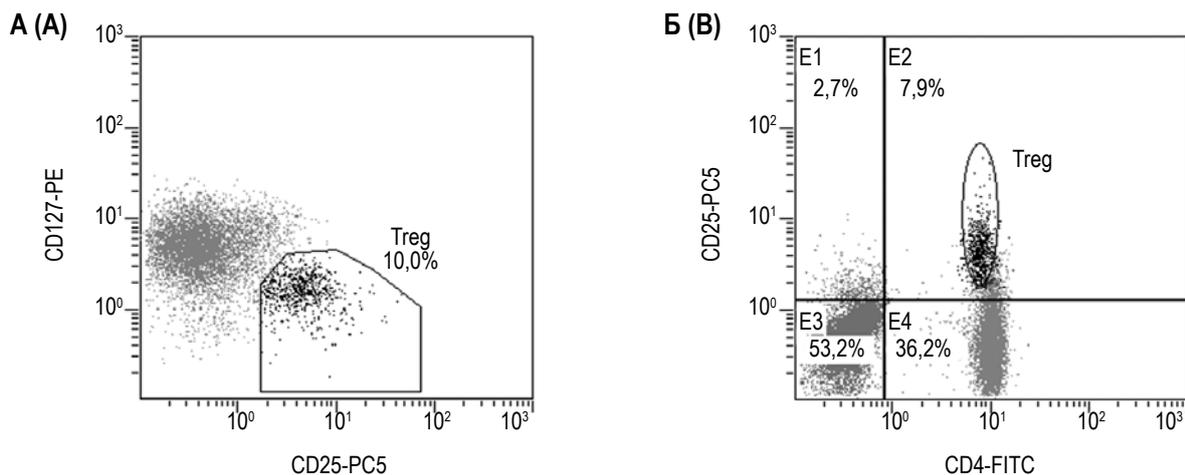


Рисунок 1. Идентификация Treg-клеток методом проточной цитофлуориметрии

Примечание. А – регуляторные клетки с фенотипом CD4⁺CD25^{bright}CD127^{dim-to-neg}. Б – регуляторные клетки с фенотипом CD4⁺CD25^{bright}. Treg-клетки выделены черными точками.

Figure 1. Identification of Treg cells by flow cytometry

Note. A, regulatory T cells with the phenotype CD4⁺CD25^{bright}CD127^{dim-to-neg}. B, regulatory T cells with the CD4⁺CD25^{bright} phenotype. Treg cells are highlighted with black dots.

прессорной функции Treg является цитолитическое действие посредством гранзимов. Известно, что Treg могут подавлять иммунный ответ, обуславливая апоптоз [16]. В этом случае механизмы апоптоза используются для регуляции развития тимоцитов, формирования репертуара Т-клеток, их селекции и для координации событий, ведущих к периферическому иммунному ответу [11]. Treg могут управлять иммунным ответом при помощи перфорин/гранзимных путей. Установлено, что адаптивные Treg в основном экспрессируют гранзим В и могут уничтожать аллогенные клетки мишени перфорин-зависимым путем. У людей активированные Treg экспрессируют гранзим А и небольшое количество гранзима В, что свидетельствует в пользу того, что Treg воплощают свою регулируемую способность через супрессию при помощи цитотоксической активности [12]. Treg способны также продуцировать ингибирующие цитокины: IL-10, TGF- β , IL-35 и вовлечены в регуляцию периферической толерантности к собственным антигенам [21].

Недавние исследования показали, что Treg (CD4⁺Treg и CD8⁺Treg) подавляют широкий спектр противоопухолевых иммунных реакций. Иммунное подавление может происходить при помощи секреции противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-10 и трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), или непосредственно через межклеточные контакты [10, 13]. В свою очередь, Treg модулируют агрессивность клеточной иммунной реакции и отношения между CD3⁺Т-клетками и, таким образом, они ответственны за развитие иммунной реакции и иммунологической толерантности. Высокая инфильтрация Treg, по-видимому, способствует развитию рака из-за критической роли иммунной толерантности в процессе развития рака. Кроме того, повышенные уровни Treg определяют более высокую агрессивность опухоли при различных видах рака [15, 22].

Значение регуляторных Т-клеток при раке предстательной железы

Наличие и количественные характеристики регуляторных Т-клеток имеют определенное диагностическое значение при РПЖ. В ряде исследований повышенное количество (по сравнению с нормальной тканью простаты) Tregs было обнаружено в ткани рака предстательной железы, что определяло неблагоприятные клинические исходы [6, 15, 22].

Miller A.M. и соавт. изучили, увеличиваются ли CD4⁺CD25^{high} регуляторные Т-клетки в опухолевой ткани и периферической крови у пациентов с РПЖ, перенесших простатэктомию. Авторы показали, что инфильтрация CD4⁺CD25^{high}Т-клеток в предстательной железе была значительно выше в опухоли по срав-

нению с доброкачественной тканью из той же простаты. Уровень CD4⁺CD25^{high}Т-клеток в периферической крови оказался значительно выше у пациентов с РПЖ по сравнению со здоровыми мужчинами. В ходе исследования было выявлено, что часть CD4⁺CD25^{high}Т-клеток является глюкокортикоид-индуцированной TNF-рецептором, ICOS и FoxP3-позитивной. Кроме этого, CD4⁺CD25^{high}Т-клетки из крови и супернатанты из культивируемых образцов опухолевой ткани предстательной железы проявляли иммуносупрессивную функцию *in vitro*. Определено, что супернатанты из культивируемых образцов ткани предстательной железы и жидкости РПЖ индуцировали миграцию CD4⁺CD25^{high}Т-клеток, и было показано (с помощью ELISA), что они содержат регуляторный Т-клеточный хемокин CCL22. Полученные авторами результаты свидетельствуют в пользу того, что Treg являются важным клеточным компонентом опухолей предстательной железы на ранней стадии. При этом исследователи полагают, что новые терапевтические стратегии, направленные на ингибирование Treg, могут улучшить результаты иммунотерапии РПЖ. Несмотря на то что время наблюдения было ограниченным, авторы предположили наличие возможной связи между клетками Treg и выживаемостью у мужчин с РПЖ [15].

В другом исследовании, проведенном Valdman A. и соавт., изучали распределение FoxP3, CD4- и CD8-положительных клеток в доброкачественных тканях предстательной железы и РПЖ. Тканевые микрочипы были созданы из образцов, полученных в результате радикальной простатэктомии у 36 пациентов. От каждого пациента были получены шесть образцов: два от раковой ткани, по одному от доброкачественной ткани каждой из периферических, переходных и центральных зон и один из зоны атрофии предстательной железы. Установлено, что FoxP3 CD4- и CD8-позитивные клетки чаще встречались при раке, чем в неатрофической доброкачественной ткани ($p < 0,01$), а также чаще наблюдались при атрофии, чем в неатрофической периферической зоне, но достоверно не отличались между раком и атрофией. FoxP3, CD4-положительные клетки чаще обнаруживали в периферической и переходной зонах простаты. Инфильтрация Treg опухолевой ткани предстательной железы была более выраженной, чем доброкачественной ткани [22].

Известно, что ген активации лимфоцитов 3 (LAG-3) является маркером CD4⁺Treg, способных подавлять противоопухолевую активность. В связи с этим представляет интерес исследование Camisaschi C. и соавт., которые продемонстрировали, что внутри супрессорной популяции CD4⁺CD25^{high}FoxP3⁺Т-клеток экспрессия LAG-3 идентифицировала дискретное количество кле-

ток, обладающих терминально-эффекторным фенотипом. Эти авторы также определили, что такое количество Treg оказалось повышенным в периферической крови у больных с различными видами рака, в том числе и РПЖ [5].

Davidsson S. и соавт. (2013) сообщили о результатах исследования «случай-контроль», проведенном в группе мужчин, перенесших трансуретральную резекцию предстательной железы, у которых был случайно диагностирован РПЖ. К группе случаев относили мужчин, умерших от рака простаты ($n = 261$), а контрольную группу составили пациенты, прожившие более 10 лет после установки диагноза ($n = 474$). В исследовании часто регистрировали инфильтрацию ткани РПЖ как Т-хелперами, так и Т-цитотоксическими клетками, наряду с $CD4^+$ Tregs. Исследователи обнаружили повышенный почти в два раза риск смертельного рака простаты при сравнении самого высокого с самым низким квартилем клеток $CD4^+$ Tregs (95% доверительный интервал: 1,3-2,9). Инфильтрация Т-хелперами или Т-цитотоксическими клетками ткани РПЖ не оказалась ассоциированной с летальным раком. Эти авторы пришли к выводу о том, что у мужчин с большим количеством $CD4^+$ Treg в микроокружении опухоли предстательной железы повышен риск смерти от рака простаты. Таким образом, идентификация $CD4^+$ Treg в опухолевой ткани простаты, по мнению исследователей, может предсказать клинически значимое заболевание, независимо от других факторов [6].

Исследование Flammiger A. и соавт. было посвящено оценке клинической значимости количественной плотности регуляторных Т-клеток при РПЖ с учетом ранее известных данных о том, что присутствие таких клеток в микроокружении опухоли было связано с клиническим исходом при других локализациях рака. Авторы идентифицировали Treg при помощи иммуногистохимического анализа FoxP3 в 88,8% образцов РПЖ 2002 года в формате тканевых микрочипов в большой когорте. Плотность распределения Treg в опухолевой ткани сравнивали с патологическими параметрами и клиническим исходом. Количество Treg, идентифицированных на 0,6 мм спота на ткани, варьировалось от 1 до 10 в норме и от 1 до 103 клеток FoxP3⁺ в образцах опухоли. Безрецидивная выживаемость оказалась значительно уменьшена у пациентов с более высоким числом Treg ($p = 0,0151$). Кроме того, повышенное количество внутриопухолевых FoxP3⁺Treg было связано с более поздней стадией опухоли ($p = 0,0355$) и более высоким индексом маркировки Ki67 ($p < 0,0001$). Плотность в ткани Treg не была ассоциирована с другими клиническими параметрами, такими как распространение на лимфатические узлы, уровень предопераци-

онного ПСА и показателем Глисона. Исследователи предположили, что присутствие в опухолевой ткани предстательной железы регуляторных Т-клеток может оказывать существенное влияние и вызывать неблагоприятное клиническое течение при РПЖ [9].

Davidsson S. и соавт. (2018) оценили распространенность популяций Treg в стромальных и эпителиальных компартаментах нормальной, постатрофической гиперплазии, интраэпителиальной неоплазии предстательной железы (ПИН) и опухолевых тканях у мужчин с РПЖ и без него. Объектами исследования были 102 пациента с локализованным раком простаты, перенесшие радикальную простатэктомию, и 38 мужчин с раком мочевого пузыря, перенесшие цистпростатэктомию (без РПЖ при гистологическом исследовании). Целые срезы у всех пациентов исследовали на предмет эпителиальной и стромальной экспрессии $CD4^+$ Tregs и $CD8^+$ Tregs в норме, постатрофической гиперплазии, ПИН и опухолевого поражения. Тест Фридмана применяли для исследования различий в среднем количестве Tregs по гистологическим находкам. Логистическую регрессию использовали для оценки общего и скорректированного отношения шансов в отношении РПЖ для каждой гистологической области. При анализе полученных результатов оказалось, что у мужчин с РПЖ было выявлено значительное количество стромальных $CD4^+$ Tregs в ткани постатрофической гиперплазии и в опухолевой ткани, а инфильтрация $CD4^+$ Treg была менее выражена при ПИН. Повышенное количество эпителиальных $CD4^+$ Treg в нормальной ткани предстательной железы было ассоциировано как с показателем Глисона, так и со стадией РПЖ. Авторы выявили четырехкратное повышение риска РПЖ у мужчин с эпителиальным повышением $CD4^+$ Treg в нормальной ткани предстательной железы. Полученные исследователями данные свидетельствуют о том, что у мужчин с РПЖ инфильтрация $CD4^+$ FoxP3⁺Treg опухолевой ткани простаты более выражена по сравнению с нормальными тканями, но сопоставима с постатрофической гиперплазией. Небольшое количество $CD4^+$ Treg в ткани ПИН указывает, по мнению авторов, на возможность Treg-независимого пути от нормальной ткани до РПЖ через ПИН. Более того, это исследование демонстрирует, что $CD4^+$ FoxP3⁺Treg чаще встречаются в нормальных строме и эпителии, прилегающих к опухолевой ткани, и в ткани РПЖ по сравнению со здоровой тканью предстательной железы. Авторы предполагают, что для определения прогностической ценности $CD4^+$ FoxP3⁺Treg в будущих исследованиях следует установить: происходит инфильтрация до или после развития опухоли предстательной железы? Полученные результаты, по мнению

авторов, могут свидетельствовать о возможности перехода постатрофической гиперплазии в РПЖ в присутствии CD4⁺Treg и указывают на то, что трансформация противоопухолевого иммунного ответа может быть инициирована даже до обнаружения первичной опухоли. Полученные данные, с точки зрения исследователей, свидетельствуют о возможности химиопрофилактики, нацеленной на Treg, у пациентов с наследственным риском развития РПЖ или с наличием predisposing генетических изменений [7].

В недавнем исследовании Erlandsson A. и соавт. исследовали взаимосвязь и взаимодействие M2-макрофагов и регуляторных T-клеток в тканях предстательной железы. В этом исследовании «случай-контроль» изучали ткани простаты со случайно обнаруженным (после трансуретральной резекции) РПЖ. 225 мужчин (случай) умерли от РПЖ, контрольную группу составили 367 пациентов, которые прожили более 10 лет после установки диагноза РПЖ, без прогрессирования заболевания. Инфильтрацию в ткани РПЖ M2-макрофагов и FoxP3/CD4-положительных регуляторных T-клеток определяли при помощи иммуногистохимического исследования. Корреляцию и взаимодействие M2-макрофагов и регуляторных T-клеток оценивали с использованием ранговой корреляции Спирмена и теста вероятности соответственно. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что между количеством M2-макрофагов и регуляторных T-клеток отмечена значительная корреляция ($p < 0,001$), но не было обнаружено их взаимодействия. Исследователи полагают, что у мужчин с большим числом M2-макрофагов в опухолевой ткани предстательной железы увеличивается возможность летального исхода от РПЖ. В ходе исследования также было продемонстрировано, что M2-макрофаги и регуляторные T-клетки могут обуславливать иммуносупрессию у данной категории пациентов [8].

Таким образом, в настоящее время получены данные о том, что регуляторные T-клетки могут способствовать прогрессированию РПЖ за счет подавления противоопухолевого иммунного ответа, и повышенное количество этих клеток у пациентов с раком простаты является предиктором его агрессивного течения и уменьшения выживаемости.

Заключение

Накопленные данные о регуляторных T-клетках при РПЖ свидетельствуют о том, что эти клетки инфильтрируют опухолевую ткань простаты, подавляют противоопухолевый иммунный ответ и обуславливают агрессивное течение рака, низкую выживаемость. Проведенная в ряде исследований детальная оценка субпопуляций T-клеток в опухолевом микроокружении показала, что на самом деле именно количество CD4⁺Treg ухудшает прогноз при РПЖ. В частности, в исследовании Davidsson S. и соавт. было показано, что каждая дополнительная CD4⁺Treg-клетка обуславливает статистически значимое увеличение смертности от РПЖ на 12%, независимо от других клинических факторов [7].

На сегодняшний день существует несколько возможных объяснений повышенной инфильтрации клеток Treg в ткань РПЖ. Во-первых, опухолевые клетки или макрофаги внутри опухоли способны секретировать хемокин CCL22, обладающий сродством к рецептору CCR4, экспрессируемому на клетках Treg. Во-вторых, цитокины, секретируемые опухолями предстательной железы, такими как TGF- β , могут регулировать экспрессию FoxP3 и расширять популяцию Treg. TGF- β , в свою очередь, является многофункциональным цитокином, увеличивающим выживаемость и пролиферацию трансформированных клеток, включая эпителиальные клетки простаты, который был обнаружен в повышенных количествах у пациентов с метастазами.

Особый интерес представляют также данные о клинической значимости числовой плотности регуляторных T-клеток при РПЖ. Установлено, что у мужчин повышенное количество внутриопухолевых FoxP3⁺Treg было связано с более поздней стадией РПЖ и более высоким индексом Ki67, независимо от других прогностических факторов: уровня предоперационного ПСА и показателя Глисона.

Можно предположить, что определение возможности трансформации противоопухолевого иммунного ответа до обнаружения первичной опухоли и ее ранняя идентификация могут создать предпосылки для применения адресной химиопрофилактики, направленной на Treg, прежде всего у пациентов с наследственным риском развития РПЖ.

Список литературы / References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году // Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [The state of cancer care for the population of Russia in 2017. Ed. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V.] Moscow: Herzen Moscow Research Institute – a Branch of the Federal Research Center of Radiology Research Center of the Ministry of Health of Russia, 2018. 236 p.

2. Хайдуков С.В., Зурочка А.В., Тотолян Арег А., Черешнев В.А. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (методом многоцветного цитометрического анализа) // Медицинская иммунология, 2009. Т. 11, № 2-3. С. 227-238. [Khaidukov S.V., Zurochka A.V., Totolian Areg A., Chereshnev V.A. Major and lymphocyte populations of human peripheral blood lymphocytes and their reference values, as assayed by multi-colour cytometry. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2009, Vol. 11, no. 2-3, pp. 227-238. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2009-2-3-227-238.
3. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Цитометрический анализ субпопуляций Т-хелперов (Th1, Th2, Treg, Th17, Т-хелперы активированные) // Медицинская иммунология, 2011. Т. 13, № 1. С. 7-16. [Khaidukov S.V., Zurochka A.V. Analysis of t helper subpopulations (Th1, Th2, Treg, Th17, activated T-helpers) by means of flow cytometry. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2011, Vol. 13, no. 1, pp. 7-16. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2011-1-7-16.
4. Bours M.J., Swennen E.L.R., di Virgilio F., Cronstein B.N., Dagnelie P.C. Adenosine 5'-triphosphate and adenosine as endogenous signaling molecules in immunity and inflammation. *Pharmacology. Therapeutics*, 2006, Vol. 112, no. 2, pp. 358-404.
5. Camisaschi C., Casati C., Rini F., Perego M., de Filippo A., Triebel F., Parmiani G., Belli F., Rivoltini L., Castelli C. LAG-3 expression defines a subset of CD4(+)CD25(high) Foxp3(+) regulatory T cells that are expanded at tumor sites. *J. Immunol.*, 2010, Vol. 184, pp. 6545-6551.
6. Davidsson S., Ohlson A.L., Andersson S.O., Fall K., Meisner A., Fiorentino M., Andrén O., Rider J.R. CD4 helper T cells, CD8 cytotoxic T cells, and FOXP3(+) regulatory T cells with respect to lethal prostate cancer. *Mod. Pathol.*, 2013, Vol. 26, pp. 448-455.
7. Davidsson S., Andren O., Ohlson A.L., Carlsson J., Andersson S.O., Giunchi F., Rider J.R., Fiorentino M. FOXP3+ regulatory T cells in normal prostate tissue, postatrophic hyperplasia, prostatic intraepithelial neoplasia, and tumor histological lesions in men with and without prostate cancer. *Prostate*, 2018, Vol. 78, no. 1, pp. 40-47.
8. Erlandsson A., Carlsson J., Lundholm M., Fält A., Andersson S.O., Andrén O., Davidsson S. M2 macrophages and regulatory T cells in lethal prostate cancer. *Prostate*, 2019, Vol. 79, no. 4, pp. 363-369.
9. Flammiger A., Weisbach L., Huland H., Tennstedt P., Simon R., Minner S., Bokemeyer C., Sauter G., Schlomm T., Trepel M. High tissue density of FOXP3+ T cells is associated with clinical outcome in prostate cancer. *Eur. J. Cancer.*, 2013, Vol. 49, pp. 1273-1279.
10. Fox S.B., Launchbury R., Bates G.J., Han C., Shaida N., Malone P.R., Harris A.L., Banham A.H. The number of regulatory T cells in prostate cancer is associated with the androgen receptor and hypoxia-inducible factor (HIF)-2alpha but not HIF-1alpha. *Prostate*, 2007, Vol. 67, pp. 623-629.
11. Giovannetti A., Pierdominici M., di Iorio A., Cianci R., Murdaca G., Puppo F., Pandolfi F., Paganelli R. Apoptosis in the homeostasis of the immune system and in human immune mediated diseases. *Curr. Pharm. Des.*, 2008, Vol. 14, no. 3, pp. 253-268.
12. Grossman W.J., Verbsky J.W., Barchet W., Colonna M., Atkinson J.P., Ley T.J. Human T regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death. *Immunity*, 2004, Vol. 21, no. 4, pp. 589-601.
13. Kuniwa Y., Miyahara Y., Wang H.Y., Peng W., Peng G., Wheeler T.M., Thompson T.C., Old L.J., Wang R.F. CD8+Foxp3+ regulatory T cells mediate immunosuppression in prostate cancer. *Clin. Cancer. Res.*, 2007, Vol. 13, pp. 6947-6958.
14. Liu W., Putnam A.L., Xu-Yu Z., Szot G.L., Lee M.R., Zhu S., Gottlieb P.A., Kapranov P., Gingeras T.R., Fazekas de St. Groth B., Clayberger C., Soper D.M., Ziegler S.F., Bluestone J.A. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+T-reg cells. *J. Exp. Med.*, 2006, Vol. 203, no. 7, pp. 1701-1711.
15. Miller A.M., Lundberg K., Ozenci V., Banham A.H., Hellström M., Egevad L., Pisa P. CD4+CD25^{high} T cells are enriched in the tumor and peripheral blood of prostate cancer patients. *J. Immunol.*, 2006, Vol. 177, no. 10, pp. 7398-7405.
16. Pandiyan P., Zheng L., Ishihara S., Reed J., Lenardo M.J. CD4+CD25+FoxP3+ regulatory T cells induce cytokine deprivation-mediated apoptosis of effector CD4+ T cells. *Nat. Immunol.*, 2007, Vol. 8, no. 12, pp. 1353-1362.
17. Read S., Malmstrom V., Powrie F. Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 plays an essential role in the function of CD25+CD4+ regulatory cells that control intestinal inflammation. *J. Exp. Med.*, 2000, Vol. 192, no. 2, pp. 295-302.
18. Schubert L.A., Jeffery E., Zhang Y., Ramsdell F., Ziegler S.F. Scurfin (FOXP3) acts as a repressor of transcription and regulates T cell activation. *J. Biol. Chem.*, 2001, Vol. 276, no. 40, pp. 37672-37679.
19. Shevach E.M. CD4+CD25+ suppressor T cells: more questions than answers. *Nat. Rev. Immunol.*, 2002, Vol. 2, no. 6, pp. 389-400.
20. Shevach E.M. Mechanisms of FoxP3+ T regulatory cell-mediated suppression. *Immunity*, 2009, Vol. 30, no. 5, pp. 636-645.
21. Shevach E.M. Immunology: regulating suppression. *Science*, 2008, Vol. 322, no. 5899, pp. 202-203.

22. Valdman A., Jaraj S.J., Comperat E., Charlotte F., Roupret M., Pisa P., Egevad L. Distribution of Foxp3-, CD4-, and CD8-positive lymphocytic cells in benign and malignant prostate tissue. *APMIS*, 2010, Vol. 118, pp. 360-365.

23. Wing K., Onishi Y., Prieto-Martin P., Yamaguchi T., Miyara M., Fehervari Z., Nomura T., Sakaguchi S. CTLA-4 control over FoxP3⁺ regulatory T cell function. *Science*, 2008, Vol. 322, no. 5899, pp. 271-275.

Авторы:

Попов С.В. — д.м.н., профессор, врач-уролог, кафедра общей врачебной практики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Стуров Н.В. — к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей врачебной практики Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Воробьев Н.В. — к.м.н., заведующий урологическим отделением отдела опухолей репродуктивных и мочевыводящих органов МНИОИ им. П.А. Герцена — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Хайдуков С.В. — д.б.н., старший научный сотрудник отдела химической биологии гликанов и липидов ФГБУН «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук, Москва, Россия

Authors:

Popov S.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Clinical Urologist, Department of General Medical Practice, Medical Institute at the Russian Peoples' Friendship University, Moscow, Russian Federation

Sturov N.V., PhD (Medicine), Head, Department of General Medical Practice, Medical Institute at the Russian Peoples' Friendship University, Moscow, Russian Federation

Vorobyev N.V., PhD (Medicine), Head, Urology Unit, Department of Reproductive and Urological Malignancies, P. Herzen Research Institute of Oncology, National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation

Khaidukov S.V., PhD, MD (Biology), Senior Research Associate, Department of Chemical Biology of Glycans and Lipids, M. Shemyakin and Yu. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

Поступила 28.12.2018
Отправлена на доработку 04.01.2019
Принята к печати 05.03.2019

Received 28.12.2018
Revision received 04.01.2019
Accepted 05.03.2019