

DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-3-8-14



Значение макрофагов, ассоциированных с опухолью, в развитии рака мочевого пузыря

В.Н. Павлов, М.Ф. Урманцев, Ю.А. Корелов, М.Р. Бакеев

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, Республика Башкортостан, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

Контакты: Валентин Николаевич Павлов pavlov@bashgmu.ru

Рак мочевого пузыря занимает 2-е место в структуре онкоурологических заболеваний во всем мире. Выделяют мышечно-инвазивную и немышечно-инвазивную формы опухоли. В последнее время большое внимание уделяется изучению микроокружения опухоли (МО) при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, МО представляет собой специфическую среду, создающую оптимальные условия для канцерогенеза в неопластическом очаге. Основными частями МО являются внеклеточный матрикс и строма, которая включает сосуды, стромальные и иммунные клетки. Помимо данных структур в состав МО входят цитокины, хемокины и другие соединения, способные обеспечивать активацию необходимых для опухолевых клеток сигнальных путей. Макрофаги, ассоциированные с опухолью (MAO), – активно изучаемые представители МО при солидных злокачественных новообразованиях различных локализаций. Эти макрофаги подразделяют на 2 фенотипа: M1 (провоспалительные и противоопухолевые) и M2 (противовоспалительные и проопухолевые). Роль каждого фенотипа различна, при этом макрофаги M2 участвуют в регуляции важнейших процессов онкогенеза (инвазии, пролиферации, неоангиогенезе и т. д.). В аспекте изучения рака мочевого пузыря наибольшую значимость имеют макрофаги M2, которые являются самыми многочисленными представителями MAO в составе МО.

Цель исследования – изучение роли макрофагов, ассоциированных с опухолью, в развитии злокачественных опухолей мочевого пузыря, а также их прогностической ценности.

Ключевые слова: макрофаги, ассоциированные с опухолью, мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, микроокружение опухоли, канцерогенез

Для цитирования: Павлов В.Н., Урманцев М.Ф., Корелов Ю.А., Бакеев М.Р. Значение макрофагов, ассоциированных с опухолью, в развитии рака мочевого пузыря. Успехи молекулярной онкологии 2022;9(3):8–14. DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-3-8-14

Significance of tumor-associated macrophages in bladder cancer development

V.N. Pavlov, M.F. Urmantsev, Yu.A. Korelov, M.R. Bakeev

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenin St., Ufa 450008, Republic of Bashkortostan, Russia

Contacts: Valentin Nikolaevich Pavlov pavlov@bashgmu.ru

Bladder cancer is the 2nd most common urological oncological disease in the worlds. Tumors can be muscle invasive and non-muscle invasive. Recently, tumor microenvironment (TME) became a focus of investigation in malignant tumors of the bladder. According to the currently available data, TME is a specific environment crating optimal conditions for carcinogenesis in the neoplastic lesion. The main parts of TME are extracellular matrix and stroma including vasculature, stromal, and immune cells. Additionally, TME includes cytokines, chemokines, and other compounds activating signal pathways necessary for tumor cells. Tumor-associated macrophages (TAMs) are being extensively studied as representatives of TME in solid tumors of varying locations. These macrophages can be classified into 2 phenotypes: M1 (pro-inflammatory and antitumor) and M2 (anti-inflammatory and protumor). The phenotypes perform different roles, and M2 macrophages regulate the most important processes of oncogenesis (invasion, proliferation, neoangiogenesis, etc.). In the context of bladder cancer, M2 macrophages are the most significant as they are the most numerous TAMs in TME.

Aim. To study the role of tumor-associated macrophages in development of bladder tumors, as well as prognostic value of these macrophages.

Keywords: tumor associated macrophages, muscle-invasive bladder cancer, non- muscle-invasive bladder cancer, tumor microenvironment, cancerogenesis

For citation: Pavlov V.N., Urmantsev M.F., Korelov Yu.A., Bakeev M.R. Significance of tumor-associated macrophages in bladder cancer development. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2022;9(3):8–14. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2022-9-3-8-14

ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря (РМП) является одной из самых распространенных форм злокачественных новообразований мочевыделительной системы и занимает 2-е место в структуре онкоурологических заболеваний во всем мире. Ежегодно диагностируются более 400 тыс. новых случаев этой патологии [1]. Морфологически большинство опухолей представлены переходно-клеточным (уротелиальным) раком, но также встречаются плоскоклеточные формы и аденокарциномы. С клинической точки зрения удобнее выделять 2 формы РМП: немышечно-инвазивный (НМИРМП) и мышечно-инвазивный (МИРМП). Немышечно-инвазивный РМП соответствует стадиям Ta, Tis, T1 и диагностируется примерно в 80 % случаев этого заболевания. При злокачественных новообразованиях данной формы эффективно как медикаментозное, так и оперативное лечение, в результате которого увеличивается период ремиссии и улучшаются показатели выживаемости. В 20 % случаев выявляется МИРМП, который соответствует стадиям T2–4 и тяжелее поддается консервативной терапии [2]. Для МИРМП характерна высокая агрессивность, проявляющаяся ускоренной опухолевой инвазией и быстрым развитием метастазов [3–5]. Наиболее адекватным методом лечения этой патологии служит радикальная цистэктомия с последующей адъювантной терапией.

В канцерогенезе солидного новообразования любой локализации большое значение имеет микроокружение опухоли (МО), которое представлено своеобразной клеточно-стромальной ассоциацией, обеспечивающей развитие неоплазии. Как правило, микроокружение включает в себя питающие опухоль сосуды, иммунные, стромальные, про- и противовоспалительные клетки, а также клетки миелоидного ряда и др. Помимо цитологических популяций МО состоит из внеклеточного матрикса, обеспечивающего достаточный уровень жизнеобеспечения злокачественных клеток. Немалую роль в канцерогенезе играют сигнальные молекулы и факторы роста, выступающие в качестве лигандов, запускающих процессы опухолевой трансформации, адгезии, инвазии и др. [6].

Микроокружение РМП состоит преимущественно из опухолевых клеток, стромы и инфильтрирующих иммунных клеток. Иммунные клетки в МО могут оказывать как опухоль-супрессивное, так и опухоль-стимулирующее действие. CD8⁺-Т- и NK-клетки опосредуют противоопухолевые функции, тогда как ассоциированные с опухолью макрофаги и регуляторные Т-клетки, наоборот, обладают проопухолевой активностью [7, 8]. Различия клинического течения и ответа на лечение при НМИРМП и МИРМП обусловлены

уровнем агрессивности каждой опухоли. За последнее время получено достаточное количество данных, показывающих значительное влияние МО и опухолеассоциированных клеток на развитие этих форм РМП [9–11]. Изучение закономерностей канцерогенеза позволит улучшить диагностику НМИРМП и МИРМП и разработать эффективные методы лечения этих заболеваний.

Цель исследования – изучение роли макрофагов, ассоциированных с опухолью, в развитии злокачественных опухолей мочевого пузыря, а также их прогностической ценности.

ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫЕ МАКРОФАГИ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ЭТИОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ФУНКЦИИ

Макрофаги являются огромной клеточной популяцией, рассеянной по всему организму и участвующей в различных патологических процессах. Основные функции макрофагов – фагоцитоз и элиминация чужеродных агентов, погибших клеток и т.д. [12, 13]. После получения провоспалительных сигналов от опухолевых клеток макрофаги дифференцируются в опухолеассоциированные. Согласно последним данным, макрофаги, ассоциированные с опухолью (МАО), происходят из моноцитов красного костного мозга [14]. Однако в глиомах и раке поджелудочной железы МАО могут происходить из эмбриональных макрофагов, особенно из макрофагов, депонированных в желточном мешке [15]. Эти макрофаги могут достигать до 50 % всех клеток МО и принимают значительное участие в процессах канцерогенеза [16]. Все МАО условно подразделяют на 2 фенотипа – М1 и М2, что отражает способ их активации [17]. Макрофаги М1 обладают провоспалительным фенотипом, а М2 – противовоспалительным. Также внутри популяции макрофаги М2 дифференцируются на подтипы: М2a, М2b, М2c и М2d [18].

Макрофаги М1 являются классически активированными макрофагами, которые приобретают свои свойства благодаря интерферону гамма (ИНФ- γ) [19], иммуностимулирующим цитокинам интерлейкину 12 (ИЛ-12) и интерлейкину 23 (ИЛ-23), а также другим провоспалительным цитокинам [15]. Макрофаги М1 обладают бактерицидной активностью и участвуют в элиминации микроорганизмов. В МО данные клетки отвечают за индукцию Th1 иммунного ответа, который может обеспечивать их противоопухолевую активность [20]. Клетки фенотипа М2 относятся к альтернативно активированным макрофагам и индуцируются за счет влияния интерлейкина 4 (ИЛ-4) и интерлейкина 13 (ИЛ-13). Макрофаги М2 способствуют

элиминации чужеродных и токсических агентов, секретируют антагонисты рецепторов интерлейкина 1 (ИЛ-1) и различные хемокины. Данные клетки активно участвуют в экспрессии аргиназы, рецепторов маннозы и SR-рецепторов (скавенджер-рецепторов). Макрофаги M2 в основном индуцируют Th2 иммунный ответ, обладают низкой антигенпрезентирующей способностью [21], участвуют в процессе роста клеток, ангиогенезе, иммуносупрессии и репарации тканей [22]. Благодаря всем вышеперечисленным функциям макрофаги M2 могут способствовать развитию злокачественных новообразований.

Макрофаги, ассоциированные с опухолью, могут снижать активность Т-лимфоцитов с помощью секреции иммуносупрессивных цитокинов и медиаторов воспаления, таких как интерлейкин 10 (ИЛ-10), трансформирующий фактор роста β (transforming growth factor β , TGF- β), простагландин E_2 и матричная металлопротеиназа 7 (ММП-7). В связи с этим Т-лимфоциты теряют способность идентифицировать и уничтожать опухолевые клетки, которые участвуют в уклонении от иммунного ответа [23]. Трансформирующий фактор роста β и ИЛ-10 также вносят значительный вклад в создание иммуносупрессивной среды опухоли [24].

В большинстве опухолей МАО преимущественно представлены макрофагами M2, которые относятся к подтипу M2d [15]. В процессе роста и развития злокачественного новообразования находящиеся в строме макрофаги M1 способствуют Th1-зависимой иммунной реакции и вызывают торможение развития опухолевых клеток. В случае прогрессирования опухоли МАО фенотипа M1 трансформируются в МАО фенотипа M2 (ИЛ-12_{низкий}, ИЛ-10_{высокий}) [25]. Такие изменения способствуют инвазии, ангиогенезу и метастазированию злокачественного новообразования [21].

На всех этапах развития опухоли требуются питательные вещества и кислород, которые доставляются к опухолевым клеткам по кровеносным сосудам. Также с помощью сосудов осуществляется метастазирование, что имеет большое значение для прогрессирования новообразования [26]. Для обеспечения всех потребностей опухоли МО ремоделирует сосудистую сеть и активирует неоангиогенез. Макрофаги, ассоциированные с опухолью, участвуют в регуляции данных процессов с помощью секреции факторов роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factors, VEGF), роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor, PDGF), роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF) и роста плаценты (placenta growth factor, PLGF) [27].

ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫЕ МАКРОФАГИ И РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Микроокружение опухоли при РМП, как и при других неоплазиях, имеет большое значение для роста злокачественного образования и развития патологического процесса. В последние десятилетия проведено

много клинических исследований, направленных на изучение МО при РМП, что связано с ежегодным ростом заболеваемости опухолями мочевыделительной системы. Согласно последним данным, в ядре и строме НМИРМП и МИРМП присутствуют МАО, большинство из которых представлены макрофагами M2 [28–30]. Макрофаги M1 в МО при РМП встречаются редко. Так, согласно результатам исследования S. Qiu и соавт., в полученных из РМП МАО выявлены высокие уровни экспрессии CD206, Arg-1, ИЛ-10 и TGF- β . Представленные соединения характерны для макрофагов M2 [31]. Макрофаги, ассоциированные с опухолью, при РМП идентифицируют по экспрессии поверхностного маркера CD68 [32].

Клетки РМП принимают участие в рекрутинге макрофагов. Имеются сведения о том, что при РМП опухолевые клетки с высоким уровнем CD14 активно синтезируют интерлейкин 6 (ИЛ-6), интерлейкин 8 (ИЛ-8), CXCL5, CXCL1, CXCL2, VEGF-A и FGF-2 [33]. Данные соединения обеспечивают хемотаксис макрофагов в опухолевый очаг. Также отмечено, что при РМП инфильтрация МАО больше в опухолях с высокой экспрессией фактора, индуцируемого гипоксией 1- α (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 α) или HIF-2 α [32]. Как известно, клетки РМП могут влиять на трансформацию макрофагов M1 в макрофаги M2. Опухолевые клетки секретируют ИЛ-10, различные продукты метаболизма, факторы роста и хемокины, за счет чего МАО экспрессируют CD206, CD163, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1) и ИЛ-10, приобретая проопухолевый и иммуносупрессивный фенотипы [34–38].

Взаимоотношения между РМП и МАО не ограничиваются повышением концентрации последних в МО. Доминирующие макрофаги M2 принимают активное участие в прогрессировании опухоли и способствуют повышению пролиферативной активности клеток РМП за счет секреции CXCL1 и коллагена типа I [39]. Макрофаги, ассоциированные с опухолью, стимулируют ангиогенез вследствие секреции VEGF и воздействия на клетки РМП, которые начинают продуцировать проангиогенные сигналы [40–42]. Макрофаги M2 увеличивают лимфангиогенез с помощью синтеза VEGF-C/D [43], а также обеспечивают метастазирование, индуцируя инвазию опухолевых клеток за счет продукции CXCL8 и остеопонтина [41, 44, 45]. Наконец, эти макрофаги способствуют прогрессированию опухоли благодаря своей способности ингибировать противоопухолевый иммунитет. Данные сведения указывают на то, что макрофаги повышают агрессивность РМП, а значит, могут участвовать в переходе НМИРМП в МИРМП.

С каждым годом проводится все больше исследований, направленных на изучение иммунного ландшафта МО при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря. При этом устанавливаются тесные

связи между MAO и клетками РМП. Макрофаги M2 занимают одну из центральных позиций в канцерогенезе НМИРМП и МИРМП, что не исключает использования этих клеток в качестве мишеней для таргетной терапии. Микроокружение опухоли создает условия для существования и развития опухоли, воздействуя на которые можно добиться регрессии злокачественного процесса. Исследование MO и MAO перед началом лечения может помочь в выборе вида хирургического вмешательства, определении целесообразности радикальных операций, ожидаемых результатов в послеоперационном периоде. В связи с этим в настоящее время MAO интенсивно изучаются как маркеры прогноза РМП.

МИКРООКРУЖЕНИЕ ОПУХОЛИ ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ И ПРИМЕНЕНИЕ ВНУТРИПУЗЫРНОЙ ТЕРАПИИ БАЦИЛЛОЙ КАЛЬМЕТТА–ГЕРЕНА

На протяжении последних десятилетий при НМИРМП успешно используется внутрипузырная терапия бациллой Кальметта–Герена (БЦЖ). В начале применения ее терапевтическая эффективность не была подкреплена фундаментальными представлениями о механизмах противоопухолевого действия данного метода. В настоящее время благоприятные ответы на лечение вакциной БЦЖ обуславливают иммунокомпетентными клетками, входящими в состав MO. Имеются данные, что опухолевые клетки РМП и уротелиальные клетки способствуют прикреплению БЦЖ к эпителию и формированию локального иммунного ответа. В результате иммунные клетки мигрируют в патологический очаг и происходят их дифференцировка и активация [46]. Представителями MO, обуславливающими эффективность терапии БЦЖ, являются CD4⁺- и CD8⁺-лимфоциты, NK-клетки, гранулоциты, макрофаги и дендритные клетки [47], оказывающие непосредственное цитотоксическое действие на РМП. Также немаловажное значение для эффективности лечения вакциной БЦЖ имеют цитокины, секретируемые в MO и оказывающие противоопухолевое действие. В связи с этим при данной терапии описано действие TRAIL (лиганд из семейства факторов некроза опухолей, вызывающий апоптоз) [48], интерлейкина 2 (ИЛ-2), ИЛ-8, ИЛ-12, интерлейкина 18 (ИЛ-18), ИНФ- γ и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [47]. Таким образом, MO может способствовать подавлению опухолевой прогрессии при РМП.

ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫЕ МАКРОФАГИ КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Течение опухолевого процесса определяется количеством MAO и тем, к каким иммунологическим категориям они относятся. В ряде исследований было проанализировано соотношение уровней макрофагов со стадиями, степенью агрессивности опухоли

(НМИРМП и МИРМП) и выживаемостью пациентов с РМП. Стоит отметить, что наличие MAO коррелирует с неблагоприятными клиническими исходами при РМП. Кроме того, присутствие этих макрофагов связано с развитием рецидивов опухоли у пациентов с НМИРМП [49]. У больных как НМИРМП, так и МИРМП наличие большого количества MAO ассоциировано с высоким риском прогрессирования опухоли [50, 51], а также с худшими показателями безрецидивной и общей выживаемости [30, 52].

Согласно данным G. Sjö Dahl и соавт., высокое соотношение CD68/CD3 коррелирует с плохим прогнозом у пациентов с МИРМП [53]. В то же время S. Q. Wu и соавт. по результатам проведенного метаанализа пришли к выводу, что высокие показатели экспрессии CD68 среди MAO не имели значимой корреляции с прогнозом пациентов с РМП, но высокие уровни CD163 соответствовали низкому уровню безрецидивной выживаемости [54]. M. V. Maniecki и соавт. выявили, что экспрессия матричной РНК CD163 в биоптатах РМП связана с поздними стадиями заболевания, высокой агрессивностью опухоли и низкими показателями общей выживаемости. Более того, повышенная инфильтрация MAO CD163⁺ была ассоциирована с поздней стадией РМП [55]. F. Aljabeq и соавт. [56] проанализировали образцы МИРМП после цистэктомии с помощью иммуногистохимического исследования и обнаружили, что инфильтрация опухоли макрофагами M2 не коррелирует со стадией РМП. B. Wang и соавт. сообщили, что большое значение имеет локализация MAO в опухолевой ткани. Преобладание количества макрофагов M2 в строме опухоли по сравнению с ядром положительно коррелирует со стадией РМП [29]. Одно из крупнейших исследований по данной теме было проведено Y. Xue и соавт. Авторы поставили цель изучить влияние MAO на развитие РМП, используя данные секвенирования РНК из базы The Cancer Genome Atlas (TCGA). Они проанализировали 426 генотипов и пришли к интересным выводам: макрофаги M2 усиленно инфильтрируют агрессивные формы РМП и являются самыми многочисленными представителями MAO при РМП. В ходе дальнейшего изучения влияния MAO на развитие МИРМП и НМИРМП было установлено, что плохой прогноз (снижение показателей общей выживаемости) при данных заболеваниях коррелирует с высоким уровнем макрофагов M2 [7].

Особый интерес представляет соответствие уровней MAO и проведенных радикальных цистэктомий в группе пациентов с РМП. T. Hanada и соавт. в своем исследовании продемонстрировали достоверную корреляцию между уровнями MAO и количеством таких операций. Также было отмечено, что после трансуретральной резекции мочевого пузыря уровни MAO были значительно ниже, чем после радикальной цистэктомии [57]. Определенные иммунологические типы MAO, выявляемые в РМП, коррелируют с низкими

показателями выживаемости после радикальной цистэктомии. К таким макрофагам относятся MAC387⁺ [50] и HIF-2 α ⁺ [58]. Имеются сведения, что увеличение количества CD169⁺-макрофагов M1 в регионарных лимфатических узлах (но не в самой опухоли) ассоциировано с благоприятным прогнозом у пациентов с МИРМП [29, 59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Макрофаги, ассоциированные с опухолью, представляют большой интерес для практической онкологии. Являясь важными участниками всех этапов канцерогенеза, они расширяют границы понимания процессов опухолевого прогрессирования. В аспекте значимости для РМП можно сделать вывод об одной

из ключевых ролей MAO в развитии инвазии, инфильтрации, ангиогенеза, метастазирования и уклонения от иммунного надзора. Иммунологический профиль опухолевых макрофагов остается малоизученным, но уже на данном этапе прослеживаются важные для разработки эффективных методов лечения закономерности. Макрофаги, ассоциированные с опухолью, демонстрируют свою ценность не только в качестве активных участников канцерогенеза РМП, но и как перспективные прогностические маркеры заболевания. В действительности макрофаги M1 и M2 позволят открыть новые мишени для таргетной терапии и иммунотерапии. Также MAO способны повлиять на исходы оперативных вмешательств, увеличив периоды ремиссии пациентов с НМИРМП и МИРМП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Antoni S., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends. *Eur Urol* 2017;71(1):96–108. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.010
2. Ohishi T., Koga F., Migita T. Bladder cancer stem-like cells: their origin and therapeutic perspectives. *Int J Mol Sci* 2015;17(1):43. DOI: 10.3390/ijms17010043
3. Apodaca G. The uroepithelium: not just a passive barrier. *Traffic* 2004;5(3):117–28. DOI: 10.1046/j.1600-0854.2003.00156.x
4. Khandelwal P., Abraham S.N., Apodaca G. Cell biology and physiology of the uroepithelium. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009;297(6):F1477–501. DOI: 10.1152/ajprenal.00327.2009
5. Kurzrock E.A., Lieu D.K., Degraffenried L.A. et al. Label-retaining cells of the bladder: candidate urothelial stem cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294(6):F1415–21. DOI: 10.1152/ajprenal.00533.2007
6. Chulpanova D.S., Kitaeva K.V., Green A.R. et al. Molecular aspects and future perspectives of cytokine-based anti-cancer immunotherapy. *Front Cell Dev Biol* 2020;8(402):1–24. DOI: 10.3389/fcell.2020.00402
7. Xue Y., Tong L., Liu F. et al. Tumor-infiltrating M2 macrophages driven by specific genomic alterations are associated with prognosis in bladder cancer. *Oncol Rep* 2019;42(2):581–94. DOI: 10.3892/or.2019.7196
8. Şenbabaoğlu Y., Gejman R.S., Winer A.G. et al. Tumor immune microenvironment characterization in clear cell renal cell carcinoma identifies prognostic and immunotherapeutically relevant messenger RNA signatures. *Genome Biol* 2016;17:231. DOI: 10.1186/s13059-016-1092-z
9. Wang M., Zhao J., Zhang L. et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. *J Cancer* 2017;8(5):761–73. DOI: 10.7150/jca.17648
10. Ocaña M.C., Martínez-Poveda B., Quesada A.R. et al. Metabolism within the tumor microenvironment and its implication on cancer progression: an ongoing therapeutic target. *Med Res Rev* 2019;39(1):70–113. DOI: 10.1002/med.21511
11. Hatogai K., Sweis R.F. The tumor microenvironment of bladder cancer. *Adv Exp Med Biol* 2020;1296:275–90. DOI: 10.1007/978-3-030-59038-3_17
12. Haniffa M., Bigley V., Collin M. Human mononuclear phagocyte system reunited. *Semin Cell Dev Biol* 2015;41:59–69. DOI: 10.1016/j.semcdb.2015.05.004
13. Locati M., Curtale G., Mantovani A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity. *Annu Rev Pathol* 2020;15:123–47. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012418-012718
14. Yang L., Zhang Y. Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):58. DOI: 10.1186/s13045-017-0430-2
15. Zhu S., Luo Z., Li X. et al. Tumor-associated macrophages: role in tumorigenesis and immunotherapy implications. *J Cancer* 2021;12(1):54–64. DOI: 10.7150/jca.49692
16. Morrison C. Immuno-oncologists eye up macrophage targets. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15(6):373–4. DOI: 10.1038/nrd.2016.111
17. Wang N., Liang H., Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage m1-m2 polarization balance. *Front Immunol* 2014;5:614. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00614
18. Qian B.Z., Pollard J.W. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell* 2010;141(1):39–51. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.014
19. Najafi M., Hashemi Goradel N., Farhood B. et al. Macrophage polarity in cancer: a review. *J Cell Biochem* 2019;120(3):2756–65. DOI: 10.1002/jcb.27646
20. Arnold C.E., Whyte C.S., Gordon P. et al. A critical role for suppressor of cytokine signalling 3 in promoting M1 macrophage activation and function in vitro and in vivo. *Immunology* 2014;141(1):96–110. DOI: 10.1111/imm.12173
21. Chanmee T., Ontong P., Konno K. et al. Tumor-associated macrophages as major players in the tumor microenvironment. *Cancers (Basel)* 2014;6(3):1670–90. DOI: 10.3390/cancers6031670
22. Brown J.M., Recht L., Strober S. The promise of targeting macrophages in cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2017;23(13):3241–50. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3122
23. Zhou J., Tang Z., Gao S. et al. Tumor-associated macrophages: recent insights and therapies. *Front Oncol* 2020;10:188. DOI: 10.3389/fonc.2020.00188
24. Costa N.L., Valadares M.C., Souza P.P.C. et al. Tumor-associated macrophages and the profile of inflammatory cytokines in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2013;49:216–23. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2012.09.012
25. Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest* 2012;122(3):787–95. DOI: 10.1172/JCI59643
26. Hughes R., Qian B.Z., Rowan C. et al. Perivascular M2 macrophages stimulate tumor relapse after chemotherapy. *Cancer Res* 2015;75(17):3479–91. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3587
27. Zhang W., Wang L., Zhou D. et al. Expression of tumor-associated macrophages and vascular endothelial growth factor correlates with poor prognosis of peripheral T-cell lymphoma, not otherwise

- specified. *Leuk Lymphoma* 2011;52(1):46–52. DOI: 10.3109/10428194.2010.529204
28. Fu H., Zhu Y., Wang Y. et al. Identification and validation of stromal immunotype predict survival and benefit from adjuvant chemotherapy in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2018;24(13):3069–78. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2687
 29. Wang B., Liu H., Dong X. et al. High CD204+ tumor-infiltrating macrophage density predicts a poor prognosis in patients with urothelial cell carcinoma of the bladder. *Oncotarget* 2015;6(24):20204–14. DOI: 10.18632/oncotarget.3887
 30. Zhang H., Ye Y.L., Li M.X. et al. CXCL2/MIF-CXCR2 signaling promotes the recruitment of myeloid-derived suppressor cells and is correlated with prognosis in bladder cancer. *Oncogene* 2017;36(15):2095–104. DOI: 10.1038/ncr.2016.367
 31. Qiu S., Deng L., Liao X. et al. Tumor-associated macrophages promote bladder tumor growth through PI3K/AKT signal induced by collagen. *Cancer Sci* 2019;110(7):2110–8. DOI: 10.1111/cas.14078
 32. Leblond M.M., Zdimerova H., Desponds E. et al. Tumor-associated macrophages in bladder cancer: biological role, impact on therapeutic response and perspectives for immunotherapy. *Cancers (Basel)* 2021;13(18):4712. DOI: 10.3390/cancers13184712
 33. Cheah M.T., Chen J.Y., Sahoo D. et al. CD14-expressing cancer cells establish the inflammatory and proliferative tumor microenvironment in bladder cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(15):4725–30. DOI: 10.1073/pnas.1424795112
 34. Martinez V.G., Rubio C., Martinez-Fernandez M. et al. BMP4 induces M2 macrophage polarization and favors tumor progression in bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(23):7388–99. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1004
 35. Prima V., Kaliberova L.N., Kaliberov S. et al. COX2/mPGES1/PGE2 pathway regulates PD-L1 expression in tumor-associated macrophages and myeloid-derived suppressor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(5):1117–22. DOI: 10.1073/pnas.1612920114
 36. Wu A.T.H., Srivastava P., Yadav V.K. et al. Ovatodiolide, isolated from *Anisomeles indica*, suppresses bladder carcinogenesis through suppression of mTOR/ β -catenin/CDK6 and exosomal miR-21 derived from M2 tumor-associated macrophages. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2020;401:115109. DOI: 10.1016/j.taap.2020.115109
 37. Wang X., Ni S., Chen Q. et al. Bladder cancer cells induce immunosuppression of T cells by supporting PD-L1 expression in tumour macrophages partially through interleukin 10. *Cell Biol Int* 2017;41(2):177–86. DOI: 10.1002/cbin.10716
 38. Zhao Y., Wang D., Xu T. et al. Bladder cancer cells re-educate TAMs through lactate shuttling in the microfluidic cancer microenvironment. *Oncotarget* 2015;6(36):39196–210. DOI: 10.18632/oncotarget.5538
 39. Reusser N.M., Dalton H.J., Pradeep S. et al. Clodronate inhibits tumor angiogenesis in mouse models of ovarian cancer. *Cancer Biol Ther* 2014;15(8):1061–7. DOI: 10.4161/cbt.29184
 40. Zhang Q., Mao Z., Sun J. NF- κ B inhibitor, BAY11-7082, suppresses M2 tumor-associated macrophage induced EMT potential via miR-30a/NF- κ B/Snail signaling in bladder cancer cells. *Gene* 2019;710:91–7. DOI: 10.1016/j.gene.2019.04.039
 41. Wu H., Zhang X., Han D. et al. Tumour-associated macrophages mediate the invasion and metastasis of bladder cancer cells through CXCL8. *Peer J* 2020;8:e8721. DOI: 10.7717/peerj.8721
 42. Dominguez-Gutierrez P.R., Kwenda E.P., Donelan W. et al. Hyal2 expression in tumor-associated myeloid cells mediates cancer-related inflammation in bladder cancer. *Cancer Res* 2021;81(3):648–57. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1144
 43. Chen C., He W., Huang J. et al. LNMAT1 promotes lymphatic metastasis of bladder cancer via CCL2 dependent macrophage recruitment. *Nat Commun* 2018;9(1):3826. DOI: 10.1038/s41467-018-06152-x
 44. Huang C.P., Liu L.X., Shyr C.R. Tumor-associated macrophages facilitate bladder cancer progression by increasing cell growth, migration, invasion and cytokine expression. *Anticancer Res* 2020;40(5):2715–24. DOI: 10.21873/anticancer.14243
 45. Lin F., Yin H.B., Li X.Y. et al. Bladder cancer cell-secreted exosomal miR-21 activates the PI3K/AKT pathway in macrophages to promote cancer progression. *Int J Oncol* 2020;56(1):151–64. DOI: 10.3892/ijo.2019.4933
 46. Böhle A., Brandau S. Immune mechanisms in bacillus Calmette–Guerin immunotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol* 2003;170(3):964–9. DOI: 10.1097/01.ju.0000073852.24341.4a
 47. Redelman-Sidi G., Glickman M.S., Bochner B.H. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer – a current perspective. *Nat Rev Urol* 2014;11(3):153–62. DOI: 10.1038/nrurol.2014.15
 48. Ludwig A.T., Moore J.M., Luo Y. et al. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand: a novel mechanism for *Bacillus Calmette–Guérin*-induced antitumor activity. *Cancer Res* 2004;64(10):3386–90. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0374
 49. Yang G., Zhang L., Liu M. et al. CD163+ macrophages predict a poor prognosis in patients with primary T1 high-grade urothelial carcinoma of the bladder. *World J Urol* 2019;37(12):2721–6. DOI: 10.1007/s00345-018-02618-1
 50. Boström M.M., Irjala H., Mirtti T. et al. Tumor-associated macrophages provide significant prognostic information in urothelial bladder cancer. *PLoS One* 2015;10(7):e0133552. DOI: 10.1371/journal.pone.0133552
 51. Li P., Hao S., Ye Y. et al. Identification of an immune-related risk signature correlates with immunophenotype and predicts anti-PD-L1 efficacy of urothelial cancer. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:646982. DOI: 10.3389/fcell.2021.646982
 52. Xu Z., Wang L., Tian J. et al. High expression of B7-H3 and CD163 in cancer tissues indicates malignant clinicopathological status and poor prognosis of patients with urothelial cell carcinoma of the bladder. *Oncol Lett* 2018;15(5):6519–26. DOI: 10.3892/ol.2018.8173
 53. Sjö Dahl G., Lövgren K., Lauss M. et al. Infiltration of CD3+ and CD68+ cells in bladder cancer is subtype specific and affects the outcome of patients with muscle-invasive tumors. *Urol Oncol* 2014;32(6):791–7. DOI: 10.1016/j.urolonc.2014.02.007
 54. Wu S.Q., Xu R., Li X.F. et al. Prognostic roles of tumor associated macrophages in bladder cancer: a system review and meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(38):25294–303. DOI: 10.18632/oncotarget.25334
 55. Maniecki M.B., Etzerodt A., Ulhøi B.P. et al. Tumor-promoting macrophages induce the expression of the macrophage-specific receptor CD163 in malignant cells. *Int J Cancer* 2012;131(10):2320–31. DOI: 10.1002/ijc.27506
 56. Aljabery F., Olsson H., Gimm O. et al. M2-macrophage infiltration and macrophage traits of tumor cells in urinary bladder cancer. *Urol Oncol* 2018;36(4):159.e19–159.e26. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.11.020
 57. Hanada T., Nakagawa M., Emoto A. et al. Prognostic value of tumor-associated macrophage count in human bladder cancer. *Int J Urol* 2000;7(7):263–9. DOI: 10.1046/j.1442-2042.2000.00190.x
 58. Koga F., Kageyama Y., Kawakami S. et al. Prognostic significance of endothelial Per-Arnt-sim domain protein 1/hypoxia-inducible factor-2 α expression in a subset of tumor associated macrophages in invasive bladder cancer. *J Urol* 2004;171(3):1080–4. DOI: 10.1097/01.ju.0000110541.62972.08
 59. Asano T., Ohnishi K., Shiota T. et al. CD169-positive sinus macrophages in the lymph nodes determine bladder cancer prognosis. *Cancer Sci* 2018;109(5):1723–30. DOI: 10.1111/cas.13565

Вклад авторов

В.Н. Павлов: анализ литературы по теме статьи;

М.Ф. Урманцев, Ю.А. Корелов, М.Р. Бакеев: анализ литературы по теме статьи, написание текста статьи.

Authors' contributions

V.N. Pavlov: analysis of the literature on the topic of the article;

M.F. Urmantsev, Yu.A. Korelov, M.R. Bakiev: analysis of the literature on the topic of the article, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

В.Н. Павлов / V.N. Pavlov: <https://orcid.org/0000-0003-0132-3269>

М.Ф. Урманцев / M.F. Urmantsev: <https://orcid.org/0000-0002-4657-6625>

Ю.А. Корелов / Yu.A. Korelov: <https://orcid.org/0000-0003-1524-5628>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.