

Оригинальная статья

УДК 616-006.04

СООТНОШЕНИЕ ОНКОГЕННЫХ И АНТИОНКОГЕННЫХ ПОТЕНЦИЙ НЕЙТРОФИЛОВ В РАЗВИТИИ РАКА. РОЛЬ НЕЙТРОФИЛОВ В МЕТАСТАЗИРОВАНИИ

А.К. Голубцова ✉, **Е.Б. Кантышева**, **А.В. Новосёлова**, **М.В. Попугайло**

Уральский государственный медицинский университет,
Екатеринбург, Российская Федерация

✉ golubtsova.ak@mail.ru

В данном обзоре рассмотрена сложная роль нейтрофилов в патогенезе раковых заболеваний. Нейтрофилы вносят неоднозначный вклад в развитие опухолевого процесса — с одной стороны, они способствуют росту опухоли, ее метастазированию и инвазии, поддерживают опухолевый ангиогенез, содействуя распространению заболевания, однако, с другой стороны, нейтрофилы сдерживают и ограничивают рост опухоли за счет экспрессируемых факторов некроза опухоли, активных форм кислорода и индукцией различных хемокинов и цитокинов.

Ключевые слова: нейтрофилы, рак, внеклеточные ловушки, метастазирование

Original Article

THE RATIO OF ONCOGENIC AND ANTI-ONCOGENIC POTENCIES OF NEUTROPHILS IN THE DEVELOPMENT OF CANCER. THE ROLE OF NEUTROPHILS IN METASTASIS, PROGNOSIS AND POSSIBLE POINTS FOR THERAPEUTIC INTERVENTIONS

A.K. Golubtsova ✉, **E.B. Kantysheva**, **A.V. Novoselova**, **M.V. Popugaylo**

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

✉ golubtsova.ak@mail.ru

This review examines the complex role of neutrophils in the pathogenesis of cancer. Neutrophils make an ambiguous contribution to the development of the tumor process: on the one hand, they promote tumor growth, metastasis and invasion, support tumor angiogenesis, promoting the spread of the disease, however, on the other hand, neutrophils restrain and limit tumor growth due to expressed tumor necrosis factors, reactive oxygen species and induction of various chemokines and cytokines.

Keywords: neutrophils, cancer, extracellular traps, metastasis

Введение

Онкологические заболевания являются одной из основных причин смерти во всем мире и, следовательно, серьезной глобальной проблемой здравоохранения. Заболеваемость раком оценивается примерно в 19,3 миллиона новых случаев в 2020 году с уровнем смертности примерно в 10 миллионов случаев [1].

Нейтрофилы считаются мощными эффекторными клетками, вызывающими врожденный защитный ответ против различных патогенов. Нейтрофилы являются наиболее распространенными циркулирующими лейкоцитами, на их долю приходится 50–70% клеток крови. Нейтрофилы представляют собой первую линию защиты от инфекций, поэтому они быстро поступают из кровотока в место повреждения, где уничтожают патогены путем фагоцитоза, дегрануляции и высвобождения внеклеточных ловушек (NETs) [2, 3].

С другой стороны, нейтрофилы являются существенной частью микроокружения опухоли, при этом показано, что они способны стимулировать рост опухолей. Данное противоречие имеет как теоретическое, так и существенное практическое значение, т. к. требует осмысления роли нейтрофилов в канцерогенезе, а также требует учитывать их роль при планировании лечения [4, 5].

Цель работы

Оценить соотношение онкогенных и антионкогенных потенциалов нейтрофилов в условиях канцерогенеза, а также оценить роль нейтрофилов в процессе метастазирования опухолей.

Роль нейтрофилов в развитии рака

Долгое время функциональное разнообразие нейтрофилов упускалось из виду по сравнению с другими миелоидными клетками, однако, в нескольких исследованиях недавно была показана высокая гетерогенность среди них, а также их пластичность [6]. Было показано, что, даже если активация нейтрофилов вызывает повреждение окружающих тканей, высвобождая активные формы кислорода и протеолитические ферменты, данные клетки, тем не менее, имеют решающее значение для регенерации тканей. Это связано с тем, что нейтрофилы способны продуцировать факторы роста и проангиогенные белки, которые способствуют ревазуляризации, а также индуциро-

вать рекрутирование макрофагов, что, в свою очередь, поддерживает и ускоряет восстановление тканей [4].

Вследствие таких противоположных функций роль нейтрофилов в развитии рака неоднозначна. Нейтрофилы реагируют на различные медиаторы, высвобождаемые в микроокружении опухоли, что приводит к активации их либо противоопухолевых, либо проопухолевых фенотипов [7]. Данная нейтрофильная пластичность обусловлена влиянием трансформирующего фактора роста β (TGF β), β -интерфероном (ИФН- β), ИЛ-35, а также концентрацией цитокинов и кислорода в микроокружении опухоли [8].

Нейтрофилы N1 характеризуются высокой экспрессией иммуноактивирующих хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли α (TNF- α), который активирует специальные рецепторы, способные распознавать злокачественную клетку и блокирующие ее дальнейшее деление, а также способствующие ее некрозу [9]; молекулу межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), которая, например, в модели ксенотрансплантата меланомы способствует агрегации и удержанию T-клеток в опухолевой нише посредством связывания с β 2-интегрином LFA-1, что приводит к улучшению иммунного контроля и потенциально ограничивает развитие опухоли [10]; рецепторный белок Fas, содержащий внутриклеточный домен смерти и участвующий в запрограммированном механизме апоптоза [11]. Противоопухолевая активность нейтрофилов N1 связана с прямым уничтожением опухолевых клеток путем выработки активных форм кислорода (АФК) и оксида азота или индукцией апоптоза, связанного с активацией Fas/TRAIL. Другие механизмы включают антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) и активацию функции T-клеток [12].

В других исследованиях было показано, что нейтрофилы N2 играют проопухолевую роль с помощью нескольких механизмов. Они способствуют развитию опухоли путем выработки активных форм кислорода (АФК) и активных форм азота (RNS), а также стимуляции пролиферации опухолевых клеток путем секреции нейтрофильной эластазы (NE), способствующей усилению инвазии опухолей, прогрессированию метастазов [13] и секреции матриксной металлопротеиназы 9 (MMP9), активирующей факторы роста pro-TGF- β и pro-TNF- α [14]. Нейтрофилы N2 работают в качестве опухолевых промоторов и экспрессируют хемокины CC и CXCL, обладающие ангиогенным эффектом, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), и рецептор CXCR4, которому принадлежит ключевая роль в процессах проникновения клеток опухоли сквозь межтканевые барьеры [15].

Таким образом, с одной стороны, молекулярно одним из первых механизмов, посредством которых нейтрофилы способствуют росту опухоли, является высвобождение АФК, которые, в свою очередь, вызывают повреждение ДНК, что лежит в основе развития рака, пролиферации клеток и увеличения мутационной нагрузки [16].

С другой стороны, нейтрофилы способствуют отделению опухолевых клеток от базальной мембраны, ингибируя начальные фазы канцерогенеза. Гипероксическое микроокружение ограничивает накопление нейтрофилов в опухолях, но инфильтрирующие опухоль нейтрофилы демонстрируют высокий противоопухолевый потенциал из-за повышенного высвобождения АФК, которые ограничивают пролиферацию опухолевых клеток и индуцируют апоптоз [17]. Возможно, что столь разнонаправленное действие АФК связано с различным количеством продуцируемых АФК нейтрофилами. С одной стороны, при низких уровнях АФК способствует выживанию раковых клеток, поскольку прогрессирование клеточного цикла, вызванное факторами роста и рецепторными тирозинкиназами (РТК), требует АФК для активации [18]. С другой стороны, высокий уровень АФК может подавлять рост опухоли за счет устойчивой активации ингибитора клеточного цикла и индукции гибели клеток [19].

Влияние нейтрофилов на метастазирование

Распространение опухолевых клеток и образование метастатических очагов во вторичных органах при опухолевой прогрессии представляет собой многоэтапный процесс, включающий ряд событий, относящихся к судьбе опухолевым клеткам: процессы инвазии в окружающие здоровые ткани, инфильтрации кровеносных сосудов, выживания, экстравазации во вторичные очаги, где формируются микрометастазы, которые в итоге пролиферируют в клинически выявляемые метастатические очаги [20, 21].

В последние годы было проведено множество исследований, в которых было доказано, что нейтрофилы могут высвобождать свободную ДНК в периферическую циркуляцию в форме NETs. Нити ДНК, включающие гистоны и белки гранул нейтрофильных клеток, являются основным компонентом, так называемых, сеток. Сетки, обладающие антибактериальными свойствами, являются результатом нескольких внутриклеточных изменений. В процессе, называемом нетоз (NETosis), ядро нейтрофила теряет свою форму, происходит деконденсация его хроматина, мембраны, окружающие ядро и гранулы, растворяются, и белки гранул соединяются с нитями ДНК. Таким образом, подготовленная ловушка (NETs) высвобождается за пределы клетки и является одной из форм иммунологического ответа нейтрофилов [22–24].

Однако NETs могут способствовать прогрессированию опухолевого роста. Установлено, что NETs играют ключевую регуляторную роль в микроокружении опухоли, такую, как развитие отдаленных метастазов за счет секреции протеаз, т. е. матриксных металлопротеиназ, и образования провоспалительных цитокинов. Кроме того, ловушки напрямую усиливают агрессивность опухоли, усиливая миграцию опухолевых клеток и их способность к инвазии. Также есть данные, которые свидетельствуют о том, что благодаря ин-

дукции высококомобильной группы box 1 NETs индуцируют переход эпителия в мезенхиму в опухолевой ткани и, тем самым, способствуют усилению инвазивности опухолевых клеток [22, 25, 26].

Таким образом, роль формирования NETs нейтрофилами следует признать противоречивой, т. к., с одной стороны, высвобождение внеклеточных ловушек имеет защитное значение, а, с другой, способствует развитию канцерогенеза.

Выводы

Нейтрофилы способствуют развитию рака за счет усиления ангиогенеза путем экспрессии хемокинов CC и CXС, VEGF. Также нейтрофилы способствуют инвазии и метастазированию опухоли с помощью рецептора CXCR4, NE, MMP9, NETs.

Нейтрофилы тормозят прогрессирование онкологического заболевания за счет экспрессии TNF- α , ICAM-1, механизма ADCC.

Таким образом, нейтрофилы играют двоякую роль в патогенезе развития опухолей. Данная противоречивость в эффектах нейтрофилов создает проблемы в оценке их истинной роли в онкогенезе и формирует вопросы, на которые пока что нет определенных ответов. В частности, непонятно, от чего зависит изменение соотношения про- и антионкогенных потенциалов нейтрофилов, с которым может быть связано развитие опухоли.

Список источников

1. Mandy Gruijs, Celine A. N. Sewnath, Marjolein van Egmond. Therapeutic exploitation of neutrophils to fight cancer // *Seminars in immunology*. 2021. № 101581. P. 1–9.
2. Li, J., Bolyard, C., Xin, G., Li, Z. Targeting Metabolic Pathways of Myeloid Cells Improves Cancer Immunotherapy // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. Vol. 9 (747863). P. 1–13.
3. Euler, M., Hoffmann, M. H. The double-edged role of neutrophil extracellular traps in inflammation // *Biochem Soc Trans.* 2019. Vol. 20 (47). P. 1921–1930.
4. Kraus, R. F., Gruber, M. A. Neutrophils-From Bone Marrow to First-Line Defense of the Innate Immune System // *Front Immunol.* 2021. Vol. 12 (767175). P. 1–35.
5. Siwicki, M., Pittet, M. J. Versatile neutrophil functions in cancer // *Semin Immunol.* 2021. Vol. 57 (101538). P. 1–15.
6. Phenotypic diversity and plasticity in circulating neutrophil subpopulations in cancer / J. Y. Sagiv, J. Michaeli, S. Assi, I. Mishalian, H. Kisos, L. Levy, P. Danti, D. Lumbroso, L. Polyansky, R. V. Sionov, A. Ariel, A. H. Hovav, E. Henke, Z. G. Fridlender, Z. Granot // *Cell Rep.* 2015. Vol. 10 (4). P. 562–73.
7. Hellebrekers, P., Vriskoop, N., Koenderman, L. Neutrophil phenotypes in health and disease // *Eur J Clin Invest.* 2018. Vol. 48 (2). P. e12943.

8. Wachowska, M., Wojciechowska, A., Muchowicz, A. The Role of Neutrophils in the Pathogenesis of Chronic Lymphocytic Leukemia // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23 (1). P. 365.

9. Shaul, M. E., Fridlender, Z. G. Neutrophils as active regulators of the immune system in the tumor microenvironment // *Journal of Leukocyte Biology*. 2017. Vol. 102 (2). P. 343–349.

10. Bui, T. M., Wiesolek, H. L., Sumagin, R. ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis // *J Leukoc Biol.* — 2020. Vol. 108 (3). P. 787–799.

11. Compromised counterselection by FAS creates an aggressive subtype of germinal center lymphoma / R. Razzaghi, S. Agarwal, N. Kotlov [et al.] // *J Exp Med*. 2021. Vol. 218 (3). P. e20201173.

12. Wachowska, M., Wojciechowska, A., Muchowicz, A. The Role of Neutrophils in the Pathogenesis of Chronic Lymphocytic Leukemia // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23 (1). P. 365.

13. Neutrophil elastase from myeloid cells promotes TSC2-null tumor growth / M. Taya, M. L. Garcia-Hernandez, J. Rangel-Moreno, B. Minor, E. Gibbons, S. R. Hammes // *Endocr Relat Cancer*. 2020. Vol. 27 (4). P. 261–274.

14. Huang, H. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances // *Sensors (Basel)*. 2018. Vol. 18 (10). P. 3249.

15. The intricate role of CXCR4 in cancer / S. Chatterjee, Behnam, B. Azad, S. Nimmagadda // *Adv Cancer Res*. 2014. Vol. 124. P. 31–82.

16. Xiong, S., Dong, L., Cheng, L. Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis // *J Hematol Oncol*. 2021. Vol. 14 (1). P. 173.

17. Neutrophil and Natural Killer Cell Interactions in Cancers: Dangerous Liaisons Instructing Immunosuppression and Angiogenesis / M. T. Palano, M. Gallazzi, M. Cucchiara, A. De Lerma Barbaro, D. Gallo, B. Bassani, A. Bruno, L. Mortara // *Vaccines*. 2021. Vol. 9. P. 1488.

18. Mitogenic signaling mediated by oxidants in Ras-transformed fibroblasts / K. Irani, Y. Xia, J. L. Zweier, S. J. Sollott, C. J. Der, E. R. Fearon [et al.] // *Science*. 1997. Vol. 275 (5306). P. 1649–52.

19. Ramsey, M. R. Sharpless NE // *Nat Cell Biol*. 2006. Vol. 8 (11). P. 1213–5.

20. Lambert, A. W., Pattabirama, R. A., Weinberg, D. R. Emerging Biological Principles of Metastasis // *A Cell Press*. 2017. Vol. 168 (4). P. 670–691.

21. IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells and neutrophils conspire to promote breast cancer metastasis / S. B. Coffelt, K. Kersten, C. W. Doornebal, J. Weiden, K. Vrijland, C. S. Hau, N. J. M. Verstegen, M. Ciampricotti, L. J. A. C. Hawinkels, J. Jonkers, K. E. de Visser // *Nature*. 2015. Vol. 522 (7556). P. 345–348.

22. Demkow, U. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) in Cancer Invasion, Evasion and Metastasis / U. Demkow // *Cancers*. 2021. Vol. 13 (17). P. 1–17.

23. Galdiero, M. R., Marone, G., Mantovani, A. Cancer Inflammation and Cytokines // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018. Vol. 10 (8). P. a028662.

24. Oxidative burst and anticancer activities of rat neutrophils / M. Zivkovic, M. Poljak-Blazi, G. Egger, S. B. Sunjic, R. J. Schaur, N. Zarkovic // *Biofactors*. — 2005. Vol. 24 (1–4). P. 305–12.

25. Cathepsin C promotes breast cancer lung metastasis by modulating neutrophil infiltration and neutrophil extracellular trap formation / Y. Xiao, M. Cong, J. Li, D. He, Q. Wu, P. Tian, Y. Wang, S. Yang, C. Liang, Y. Liang, J. Wen, Y. Liu, W. Luo, X. Lv, Y. He, D. D. Cheng, T. Zhou, W. Zhao, P. Zhang, X. Zhang, Y. Xiao, Y. Qian, H. Wang, Q. Gao, Q. C. Yang, Q. Yang, G. Hu // *Cancer Cell*. 2021. Vol. 39 (3). P. 423–437.e7.

26. Chu, Z. Q., Zhang, K. C., Chen, L. Neutrophil extracellular traps in gastrointestinal cancer // *World J Gastroenterol*. 2021. Vol. 27 (33). P. 5474–5487.

Сведения об авторах

Голубцова А.К. — студент ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, golubtsova.ak@mail.ru.

Кантышева Е.Б. — студент ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Новоселова А.В. — студент ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Попугайло М.В. — кандидат медицинских наук, доцент ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.