

УДК 616-006-097

*И.Ж. Шубина<sup>1</sup>, А.В. Сергеев<sup>1</sup>, Л.Т. Мамедова<sup>1</sup>, Н.Ю. Соколов<sup>2</sup>, М.В. Киселевский<sup>1</sup>***СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОТИВООПУХОЛЕВОМ ИММУНИТЕТЕ**<sup>1</sup>ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва<sup>2</sup>ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва**Контактная информация***Шубина Ирина Жановна, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета НИИ ЭДнТО***адрес:** 115478 Москва, Каширское ш., 24; **тел.** +7(499)612-80-39**e-mail:** [irinashubina@mail.ru](mailto:irinashubina@mail.ru)

Статья поступила 25.05.2015, принята к печати 10.08.2015.

**Резюме**

Проанализированы исследования последних лет, посвященные изучению механизмов противоопухолевого иммунитета. Рассмотрена роль врожденного и приобретенного, а также местного и системного иммунитета в формировании противоопухолевой защиты организма с привлечением клинических и экспериментальных исследований; свойства и значение опухолеассоциированных антигенов для практической онкологии. Показана роль различных иммунокомпетентных клеток, в том числе – Т-клеток, НК-клеток, ДК, опухолеассоциированных макрофагов, а также цитокинов в противоопухолевой иммунной защите организма. Изложена гипотеза «иммуноредактирования» и его роли в формировании механизмов противоопухолевого иммунитета.

**Ключевые слова:** противоопухолевый иммунитет, иммунокомпетентные клетки, иммуноредактирование.*I.Zh.Shubina<sup>1</sup>, A.V.Sergeev<sup>1</sup>, L.T.Mamedova<sup>1</sup>, N.Yu.Sokolov<sup>2</sup>, M.V.Kiselevsky<sup>1</sup>***CURRENT UNDERSTANDING OF ANTITUMOR IMMUNITY**<sup>1</sup>FSBI «N.N. Blokhin RCRC», Moscow<sup>2</sup>Central Clinical Hospital, Moscow**Abstract**

The review presents analysis of the papers that discuss mechanisms of antitumor immunity. The role of innate and adaptive immune reactions as well as local and systemic is considered in terms of immune defense in clinical and experimental studies. The article discusses characteristics and role tumor-associated antigens for clinical practice. Various types of immune effector cells, including T-cells, NK-cell, DC, tumor associated macrophages, etc., and cytokines, are discussed regarding their contribution into antitumor immune response. The authors also refer to the hypothesis of “immunoediting” and its part in antitumor immunity.

**Key words:** antitumor immunity, immune effector cells, immunoediting.**Введение**

Несмотря на огромные достижения в области иммунологии, роль иммунной системы в защите организма человека от злокачественных новообразований раскрыта далеко не полностью. Проблема взаимоотношений между неопластическими клетками и системами врожденного и приобретенного иммунитета находит отражение в основных принципах теории противоопухолевого иммунитета. Главное ее положение – это существование системы иммунологического надзора.

В начале XX века Пауль Эрлих [16] впервые высказал предположение о возможной роли иммунной системы в предотвращении возникновения злокачественных новообразований. В 1950-х г. Ф.М. Бернет сформулировал основные положения иммунологического надзора и его участия в тор-

можении, возникновении и развитии опухолевых клеток [8]. Последующие исследования продемонстрировали наличие опухолевых антигенов на химически и вирус-индуцированных опухолях у мышей и подтвердили состоятельность концепции иммунного надзора [27]. Накопленные в последние несколько лет данные убедительно свидетельствуют об определенной роли иммунной системы организма при возникновении, развитии и прогрессии злокачественного заболевания, также как и при образовании метастазов [32; 35]. У многих онкологических больных, хотя и не у всех, отмечается противоопухолевый клеточный или гуморальный иммунный ответ, или одновременно оба типа иммунной реакции на ОАА [40; 42]. Сам факт существования такого противоопухолевого иммунитета у больных со злокачественными новообразованиями указывает на тот факт, что в организме этих

больных может быть индуцирован более выраженный иммунный ответ на ОАА. Опухолевая прогрессия представляет собой многоступенчатый процесс, ведущий от единственной трансформированной клетки к массе неконтролируемо пролиферирующего злокачественного пула, который сопряжен с целой серией генетических изменений, происходящих в течение некоторого периода времени – месяцев или лет, в результате чего образуется устойчиво сформированная злокачественная опухоль. Однако в течение этого периода и иммунная система организма, и сами развивающиеся опухолевые клетки находятся в активном взаимодействии. Вновь образовавшиеся опухолевые клетки, которые распознаются эффекторами иммунитета, элиминируются. Затем они замещаются генетически трансформированными клонами, резистентными к воздействию иммунной системы, и таким образом дают начало гетерогенной популяции злокачественных клеток, обнаруживаемой в любой опухоли. Опухоль представляет собой генетически нестабильную структуру, появление новых генетических клонов, формирующих генетическую гетерогенность, обеспечивает выживаемость опухоли в условиях активной иммунной системы организма. Только те опухолевые клетки, которым удастся избежать распознавания иммунокомпетентными клетками, смогут выжить, в то время как трансформированные клетки, распознаваемые иммунной системой, элиминируются сразу, как только образуются.

**Противоопухолевый иммунный ответ:  
врожденный и/или приобретенный**

Противоопухолевый иммунный ответ как частная реакция иммунной системы организма может реализовываться через механизмы и врожденного (естественный), и приобретенного (адаптивный) иммунитета. Врожденный иммунитет определяется эффекторными клетками или растворимыми факторами, которые естественным образом присутствуют в тканях и жидкостях организма и могут влиять на процесс опухолевого роста или выживаемость опухоли. Среди гемопоэтических клеток такие эффекторы, как макрофаги, гранулоциты, натуральные киллеры (CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), Т-клетки не рестриктированные по МНС (главный комплекс гистосовместимости CD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) и  $\gamma\delta$ Т-клетки, обладают естественной способностью элиминировать опухолевые клетки-мишени [53]. Кроме того, в сыворотке крови онкологических больных могут обнаруживаться естественные антитела со специфическими свойствами против поверхностных антигенов опухолевых клеток [18]. Другие сывороточные компоненты, такие как система комплемента, С-реактивный белок, связывающий маммозу белок и сывороточный амилоидный белок также играют важную роль в реализации врожденного иммунитета. Адаптивный иммунный ответ на опухоль требует участия Т-лимфоцитов, экспрессирующих Т-клеточный рецептор CD3<sup>+</sup> (TCR<sup>+</sup>), когда они распознают опухолевые пептиды, связанные с собственными молекулами МНС, которые экспрес-

сируются на поверхности АПК. До сих пор мало известно о молекулярных сигналах и субпопуляциях клеток, участвующих в направленном воздействии на АПК, таких как ДК, ведущем к реализации толерогенной, а не иммуногенной программы в ответ на экспрессию антигенов. Как было указано выше, опухоли также могут выступать в качестве АПК, хотя низкий уровень экспрессии молекул МНС I класса, МНС II класса, или и тех, и других на поверхности опухолевой клетки ведет к следующему: такие свойства АПК оказываются неэффективными [18]. Вероятно, ОАА захватываются ДК, находящимися у опухолевого очага, которые осуществляют процессинг антигенов и представляют их Т-клеткам в опухоль-дренирующих лимфатических узлах в форме тримолекулярного комплекса пептид- $\beta_2$ м-МНС [58]. Для реализации ответа адаптивного иммунитета необходимо наличие Т-лимфоцитов, экспрессирующих соответствующие TCR. Распознавание пептидов и связывание их с переменными доменами TCR инициирует сигнальные пути (сигнал 1), что ведет к активации Т-клеток [44]. Этот процесс подразумевает предшествующую сенситизацию и клональную экспансию Т-клеток памяти в ответ на соответствующий опухолевый эпитоп (анамнестический ответ или ответ памяти). С другой стороны, предшественники Т-клеток, экспрессирующие TCR, могут быть примированы соответствующими пептид-МНС лигандами на поверхности АПК, и последующие процессы на уровне противоопухолевых эффекторных клеток можно рассматривать как первичный иммунный ответ. В любом случае для развития иммунной реакции [4] необходимо участие костимулирующих молекул (сигнал 2). И, как только запущена пролиферация Т-клеток, становится необходимым присутствие определенных цитокинов (сигнал 3) для поддержания иммунного ответа [39]. Полученные данные указывают на ключевую роль сигнала 3 в развитии противоопухолевой иммунной реакции или ее прекращения [56]. Как и все иммунные реакции, специфический иммунный ответ на ОАА не продолжается до бесконечности, а, достигнув своего пика, затем сходит на нет, и восстанавливается баланс, существовавший до момента активации. Точный механизм прекращения иммунной реакции еще не определен, изучается роль регуляторных Т-клеток (Трег), а также других механизмов, контролирующих иммунную реактивность, однако ясно одно – события, происходящие в опухолевом микроокружении, играют доминирующую роль в этих реакциях.

Противоопухолевый иммунитет может быть местным или системным. Местная реакция *in situ* относится в основном к ОИЛ, которые накапливаются в области солидных опухолей, но роль которых в прогрессии опухолей все еще остается крайне противоречивой. Долгое время считалось, что ОИЛ представляют один из аспектов противоопухолевого иммунитета, однако, по мнению некоторых исследователей, ОИЛ являются жертвами опухолевого микроокружения, поскольку их эффек-

торные функции часто нарушены, предположительно – теми факторами, которые продуцирует опухоль [54]. Есть мнение о том, что неэффективный противоопухолевый ответ, опосредованный ОИЛ, способствует опухолевой прогрессии [42]. Системный противоопухолевый иммунитет, выраженный в виде реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) или в виде Т-клеточного ответа, который в различных исследованиях *ex vivo* регистрируют в периферической крови онкологических больных, продемонстрировать на самом деле сложно, и специфический ответ против ОАА представляется, скорее, иллюзорным. Тем не менее, с помощью высокочувствительного метода проточной цитометрии с использованием множественного окрашивания определяется количественное содержание лимфоцитов CD8<sup>+</sup>, специфичных к ОАА, и CD4<sup>+</sup> Т-клеток в периферической крови онкологических больных [38].

Таким образом, сделано заключение о том факте, что, в целом, злокачественные опухоли человека оказывают у этих больных глубокий супрессивный эффект как на местный, так и на системный противоопухолевый иммунитет.

#### Опухоль-ассоциированные антигены

Прогресс в разработке противоопухолевых вакцин в последнее время был в большей степени обусловлен доступностью хорошо охарактеризованных ОАА, многие из которых были обнаружены в последнее десятилетие [19].

Большинство из этих ОАА имеют в основе свои собственные белки, мутированные или каким-либо другим образом дифференцированно экспрессирующиеся в нормальных и опухолевых клетках, как это происходит с онкофетальными или раково-тестикулярными антигенами. Основные категории ОАА, указанные в литературе [10; 19], которые используются в качестве потенциальных базовых компонентов для иммунотерапии, включают следующие группы антигенов:

- онкофетальные:
  - α-фетопроtein (АФП),
  - раковоэмбриональный антиген (РЭА/СЕА);
- раково-тестикулярные (ст от англ. «cancer testis»):
  - MAGE-1,
  - BAGE,
  - GAGE,
  - NY-ESO-1/LAGE,
  - SAGE
 еще 35–40 антигенов *ct*, относящихся к хромосоме *x* (*ct-x*) или распределенных по всему геному (*не-x ct*);
- антигены меланомы человека:
  - MART-1/MELAN-A,
  - Gp100/pmel 17,
  - тирозидаза,
  - белки, ассоциированные с тирозиназой (TRP) 1 и 2,
  - протеогликан сульфата хондроитина (CSPG4);

- антигены глиомы человека:
  - рецептор α2 ИЛ–13,
  - Eph A2,
  - сурвивин (Survivin),
  - вариант III EGFR (EGFRvIII);
- антигены, ассоциированные с опухолями головы и шеи:
  - EGFR,
  - ВПЧ (HPV 16 or 18),
  - альдегид дегидрогеназа A1 (ALDH1A1);
- гиперэкспрессированные нормальные или измененные антигены:
  - антиген MUC-1,
  - циклин-B1,
  - простат-специфический антиген (ПСА).

Также расширенный список многосторонне охарактеризованных ОАА, которые могли бы быть использованы в противоопухолевых вакцинах, приводится в одной из публикаций исследователями NCI [48]. Список включает антигены, отвечающие критериям, разработанным группой экспертов NCI, которые предлагаются для использования в иммунотерапии при отборе наиболее многообещающих ОАА для дальнейшего изучения в клинических исследованиях.

Как указывалось выше, иммунный ответ на ОАА, даже на те, которые представляют собой измененные собственные антигены, может быть зарегистрирован в организме больного со злокачественной опухолью, однако в большинстве случаев отсутствует корреляция между результатами реакции на ОАА *in vitro* и прогнозом развития заболевания у пациентов. Это наблюдение находится в противоречии с многочисленными данными, полученными на опухолевых моделях экспериментальных животных, которые убедительно свидетельствуют, что при наличии эффективного противоопухолевого иммунитета опухоль не прогрессирует, а уже сформировавшаяся опухоль регрессирует [23]. В клинических исследованиях противоопухолевых вакцин у онкологических больных были изучены многие из хорошо охарактеризованных ОАА в надежде, что презентация этих антигенов примированными ДК позволит преодолеть трудности в генерации выраженного иммунного ответа в условиях терапевтического режима. В некоторых более поздних публикациях результатов клинических исследований отмечено, что многократные подкожные инъекции иммунного опухолевого пептида NY-ESO-1 плюс смесь двух сильных адъювантов, Монтанид ISA-51 и CpG7909, могут эффективно индуцировать устойчивый пептид-специфический иммунный ответ, а также значительно продлевать период выживаемости даже у больных с заболеванием поздней стадии, включая, кроме меланомы, различные солидные опухоли [43]. Такие публикации, демонстрирующие, что противоопухолевый ответ или ответ на вакцину, соответствуют клиническим результатам, позволяют предположить, что оптимизация стратегии применения вакцин может привести к преодолению иммунной супрессии, индуцированной опухолем.

ростом, и восстановить иммунный баланс, нарушенный развитием злокачественного заболевания.

#### **Иммунокомпетентные клетки**

##### **и другие факторы в микроокружении опухоли**

Иммунный баланс поддерживает баланс цитокинов, продуцируемых эффекторами врожденного и приобретенного иммунитета. Иммунорегуляция 1 типа (клеточный иммунитет) осуществляется при участии стимулирующих цитокинов ИЛ-12 и ИФН-гамма, а гуморальный ответ (иммунорегуляция 2 типа) – при участии ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10 и/или ТРФβ. Противоопухолевый иммунитет может осуществляться за счет функционирования ЦТЛ, которые способны напрямую оказывать цитотоксическое действие в отношении клеток-мишеней, в то время как при гуморальном иммунитете ввиду неиммуногенности (или низкой иммуногенности) опухолей специфические антитела не вырабатываются или же действие их неэффективно.

Эффекторы врожденного иммунитета, реализующие свои функции по механизму 1 типа – ДК, продуцирующие ИЛ-12, НК, НКТ и ИФН-гамма, являются главными факторами, активирующими ЦТЛ (Тц1), эффекторы противоопухолевого иммунитета, функция которых опосредована Тх1 (лимфоцитами). Т-клетки памяти CD8<sup>+</sup> (CD8m) и CD4<sup>+</sup> (CD4m) также продуцируют ИФН-гамма, стимулируя ранний ответ по 1 типу.

Напротив, эффекторные клетки 2 типа, продуцирующие ИЛ-4, ИЛ-10 и/или ТРФβ, подавляют иммунорегуляцию 1 типа и стимулируют механизм 2 типа приобретенного иммунитета, опосредованный Т-хелперами 2 типа (Тх2). Регуляторные Т-клетки (Трег) проявляют выраженную иммуносупрессивную активность в отношении противоопухолевого иммунитета.

Цитокины иммунного баланса продуцируются двумя субпопуляциями Т-хелперных клеток, Тх1 и Тх2. Тх1 продуцируют ИЛ-2 и ИФН-гамма, а Тх2 продуцируют ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-6. Тх1 играют решающую роль в реализации клеточного иммунитета, а Тх2 – гуморального иммунитета. Было показано, что цитотоксические Т-лимфоциты CD8<sup>+</sup> также подразделяются на субпопуляции Тц1, продуцирующие ИФН-гамма и Тц2, продуцирующие ИЛ-4 подобно субпопуляциям Тх.

Эффекторные клетки врожденного иммунитета, такие как ДК, НК, НКТ и γδТ-клетки, продуцируют различные цитокины, включая те, которые продуцируют Тх1 и Тх2. Таким образом, иммунный баланс контролируется различными типами иммунокомпетентных клеток, кроме Тх1 и Тх2. Иммунный ответ 1 типа индуцируется ДК, макрофагами МФ, НК, НКТ, γδТ и Тх1, Тц1-клетками, продуцирующими цитокины 1 типа иммунного ответа (ИЛ-12, ИФН-гамма, ИЛ-18), а иммунный ответ 2 типа стимулируется ДК, макрофагами МФ, НК, НКТ, γδТ и Тх2, Тц2-клетками, продуцирующими цитокины 2 типа иммунного ответа (ИЛ-4, ИЛ-10, ТРФβ). Регуляторные ДК, Трег CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> клетки и продуцирующие ИЛ-10 Трег-1 клетки также участ-

вуют в контроле иммунного баланса типа1/типа2 через свою иммуносупрессивную функцию.

Когда патоген атакует организм, ДК первыми отвечают на его вторжение, распознавая последний с помощью Toll-like рецепторов. И продуцируют ИЛ-12, ИЛ-18, ИФН-гамма и/или ИЛ-10. ИЛ-12, продуцируемый ДК, наиболее значимый цитокин, активирующий НК, НКТ, Тх1 и Тц1, которые в свою очередь продуцируют ИФН-гамма. Также показано, что ДК могут представлять собой гетерогенные субпопуляции. ДК CD8α<sup>+</sup>, продуцирующие ИФН-гамма играют решающую роль в индукции иммунного ответа по механизму Тх1, в то время как регуляторные ДК, продуцирующие ИЛ10, угнетают клеточный иммунитет. Таким образом, ДК функционируют как эффекторные клетки врожденного иммунитета 1 и 2 типов, поскольку они продуцируют цитокины, активирующие, соответственно, Тх1 или Тх2.

Напротив, НК всегда выполняют функцию эффекторных клеток врожденного иммунитета 1 типа, продуцируя ИФН-гамма в ответ на ИЛ-12, выделяемый ДК, активированными патогеном. Хотя активированные ИЛ-12ым НКТ-клетки функционируют как эффекторы 1 типа, продуцирующие ИФН-гамма, αГалЦер (α-галактоцерамид) активированные НКТ иногда функционируют как эффекторы 2 типа, угнетая иммунный ответ по пути Тх1 тем, что продуцируют ИЛ-4, и ИЛ-13, и ИФН-гамма.

Чаще всего среди иммунокомпетентных клеток, обнаруживаемых в опухолевом микроокружении у онкологических больных, встречаются лимфоциты, которые способны определять как врожденный, так и адаптивный иммунитет. При этом также часто наблюдаются моноциты, (ОАМ/ТАМ) и ДК [45; 57]. Кроме того, клетки воспалительного процесса, обнаруживаемые в опухоли, находятся в тесном контакте с опухолевыми клетками, стромальными фибробластами, компонентами внеклеточного матрикса и кровеносными сосудами. Свой вклад в прогрессию опухоли могут вносить провоспалительные цитокины, секретируемые клетками, участвующими в воспалительном процессе, а растворимые факторы, продуцируемые опухолью в ответ на неспецифические или опухоль-специфические сигналы, такие как простагландин E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), аденозин или TGF-β снижают функциональную активность иммунных клеток [25; 55]. Опухолевое микроокружение формируется опухолью, опухоль доминирует и постоянно регулирует его состояние, направляет все клеточные и молекулярные процессы, которые происходят в окружающих тканях.

#### **Т-клетки**

Наибольшее внимание уделялось изучению Т-клеток (CD3<sup>+</sup>TCR<sup>+</sup>), составляющих основную популяцию инфильтрирующих мононуклеарных клеток, которые рекрутируются опухолью в составе иммунных компонентов [45]. Аккумуляция этих иммунокомпетентных клеток в опухолевой ткани может рассматриваться как подтверждение функ-

ции иммунологического надзора организма, однако они совершенно неэффективны в отношении торможения опухолевого роста, хотя эти же клетки могут проявлять пролиферативную и противоопухолевую цитотоксическую активность при их активации ИЛ-2 *ex vivo* после выделения этих клеток из опухолевой массы [9].

Последние данные о свойствах Т-клеток, обнаруживаемых в опухолях человека, свидетельствуют о том, что их фенотипический и функциональный профили варьируют в зависимости от микроокружения, сформированного опухолью, и этот профиль или «иммунологический портрет/подпись» («*immunologic signature*») может влиять на прогноз заболевания и его исход [51]. Оказалось, что в ОИЛ, полученных из метастатических новообразований или опухолей на поздней стадии, наблюдается больше функциональных нарушений, чем в ОИЛ, выделенных из опухолей на ранних стадиях, что опухолевый статус или способность опухоли подавлять иммунную систему может определять функциональное состояние инфильтрирующих Т-клеток. Среди инфильтрирующих опухоль CD4<sup>+</sup> Т-клеток, содержание субпопуляции CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup> FOXP3<sup>+</sup> –положительных Трег клеток повышено и составляет от 5 до 15 % от популяции CD4<sup>+</sup> Т-клеток, представленных в инфильтрате. Процент данной субпопуляции выше в опухолевой ткани, чем в периферической крови. Эти регуляторные Т-клетки подавляют активность других иммунных клеток в микроокружении с помощью механизмов, которые могут быть зависимы как от межклеточных контактов, так и от продукции ингибирующих цитокинов или аденозина [31]. Недавно была обнаружена субпопуляция CD4<sup>+</sup> Т-клеток, представленная активными провоспалительными продуцирующими ИЛ-17 клетками Тх17 у больных раком яичника. Наличие указанных клеток значимым образом коррелировало с повышенным уровнем выживаемости среди этой группы больных, а также наблюдалась обратная корреляция с количеством FOXP3<sup>+</sup> Трег клеток [28].

#### **Опухоль-ассоциированные макрофаги**

Присутствующие в опухолевой ткани макрофаги (CD14<sup>+</sup>) называют опухоль-ассоциированными макрофагами (ОАМ/ТАМ). Нормальные макрофаги захватывают антигены и играют важную роль в контроле распространения инфекций, а популяция ОАМ проходит перепрограммирование, что ведет к подавлению функций иммунных клеток через высвобождение ингибирующих цитокинов, таких как ИЛ-10, PGE<sub>2</sub> или активных (ROS) форм кислорода [33]. Предполагается, что перепрограммирование ОАМ происходит в среде опухолевого микроокружения в результате индуцированной опухолью активации. Опубликованные к настоящему времени результаты указывают на активную роль ОАМ в индуцированной опухолью иммунносупрессии, с одной стороны, и стимулировании опухолевого роста – с другой. Более того, судя по предварительным результатам, предполагается, что

соответствующая дифференцировка Трег и Тх17 из неспециализированных предшественников CD4<sup>+</sup> по пути либо супрессивному, либо провоспалительному, соответственно, определяется влиянием ОАМ [28]. Таким образом, оказывается, что ОАМ вносят значительный вклад в формирование опухолевого микроокружения.

#### **Миелоидные супрессорные клетки**

В опухолевой ткани обнаружена аккумуляция так называемых миелоидных супрессорных клеток (MDSC – myeloid-derived suppressor cells), представляющих субпопуляцию производных миелоидных клеток, соответствующих мышиным клеткам CD11b<sup>+</sup>/Gr1<sup>+</sup>, с фенотипом CD34<sup>+</sup> CD33<sup>+</sup> CD13<sup>+</sup> CD15<sup>+</sup> [30]. Они рекрутируются из костного мозга под влиянием растворимых факторов, продуцируемых опухолью – ГМ-КСФ, VEGF и ИЛ-10; мигрируют в лимфатические узлы, где происходит перекрестное примирование дендритными клетками Т-клеток, и принимают участие в этом процессе. Они также мигрируют в опухоль, становятся опухоль-ассоциированными MDSC и ингибируют функции иммунных клеток, продуцируя аргиназу 1 (фермент, участвующий в метаболизме L-аргинина). Синергичная активность аргиназы 1 и индуцируемой синтазы окиси азота (iNOS) ведет к увеличению продукции супероксида и окиси азота. При этом подавлена реакция лимфоцитов вследствие стимулирования активности iNOS в окружающих клетках [36]. В настоящее время представлены результаты, подтверждающие активную роль MDSC в индуцированной опухолью иммунной супрессии, которая сказывается на нарушении функциональной активности иммунных клеток в опухолевой ткани, а также в периферической крови онкологических больных.

#### **Дендритные клетки**

Дендритные клетки (HLA-DR<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup>CD80<sup>+</sup>CD14<sup>+</sup>) – профессиональные естественные антиген-презентирующие клетки. ДК являются обычным компонентом популяции опухоль-инфильтрирующих иммунокомпетентных клеток и отвечают за захват, процессинг и перекрестное представление ОАА наивным Т-лимфоцитам или Т-клеткам памяти, осуществляя таким образом решающую функцию в генерации опухоль-специфических эффекторных Т-клеток [12]. Кроме того, ДК влияют на индукцию Трег клеток. У онкологических больных межклеточные взаимодействия между антиген-презентирующими ДК и Т-клетками ведут к увеличению количества и накоплению Трег в области опухолевого очага и периферической крови [12].

Сигналы от ДК, определяющие результат взаимодействия ДК и Т-клеток, могут оказывать воздействие на различных уровнях:

- а. презентации антигена (сигнал 1);
- б. экспрессии ко-стимулирующих молекул (сигнал 2);
- в. иммуномодулирующих цитокинов (сигнал 3).

Стимуляция повышения экспрессии сигналов 1 и 2 при отсутствии сигнала 3 может способствовать индукции толерантности лимфоцитов в периферической крови [12]. В то же время, есть данные, указывающие, что некоторые события, относящиеся к сигналу 1, например, уровень экспрессии презентруемых антигенов, определяют какой путь будет индуцирован – по Трег или Тх2 Тэфф клеткам – независимо от статуса зрелости ДК [12]. Рассматривая АПМ ДК и учитывая, что активность некоторых из его компонентов, включая молекулы МНС II класса, может быть снижена или изменена у онкологических больных [17], можно предположить, что индукция Трег клеток может зависеть не только от уровня экспрессии антигена, но и от эффективности его процессинга и презентации Т-клеткам.

Было показано, что опухоль-ассоциированные ДК, которые находятся в непосредственном контакте с опухолевыми клетками и/или опухолевыми факторами, быстро вступают в апоптоз и у них нарушен процесс созревания. В частности, ганглиозиды (опухоль-ассоциированные молекулы) подавляют генерацию и функциональную активность ДК *in vitro* [46]. Многочисленные литературные данные о функциональных нарушениях опухоль-ассоциированных ДК позволяют высказать следующее предположение: наличие ДК в опухолевой ткани ассоциируется с более благоприятным прогнозом и большим периодом выживаемости, а также со снижением уровня рецидивирования и метастазирования [41].

### НК, НКТ

НК-клетки ( $CD3^+ CD56^+ CD16^+$ ), которые опосредуют врожденный иммунитет и содержат в цитоплазме гранулы, богатые перфорином и гранзимом, обладают хорошим потенциалом, способствующим эффективному лизису опухолевых клеток. Хорошо известно, что НК-клетки представляют «первую линию защиты» организма против воздействия патогенов [29]. Однако опухолевые клетки человека устойчивы против перфорин-опосредованного лизиса, осуществляемого НК-клетками, кроме того, среди популяции ОИЛ редко выявляются НК [57]. Более поздние данные позволяют предположить, что первичная биологическая роль НК заключается не в уничтожении мишеней – опухолевых клеток, а в участии во взаимодействии между ДК и Т-клетками и стимулировании иммунного ответа на ОАА. Поскольку опухолевое микроокружение едва ли представляет оптимальную среду для такого рода иммунного взаимодействия, малочисленность НК может объясняться их физиологическими функциями [3].

В 2000-х гг. в экспериментах на мышинных моделях с удалением специфических генов (инбредные мыши с нокаутированными генами) или субпопуляций лимфоцитов показана важная роль клеток НК и  $NK1.1^+$  Т (натуральные киллерные Т-клетки, НКТ) в защите организма против вновь образующихся опухолей и метастазов. На этих мо-

делях показано, что именно клетки НК  $CD3^+$  участвуют в отторжении возникающей опухоли и метастазов, когда опухолевые клетки не экспрессировали МНС-I и торможение роста опухоли не было связано с действием ИЛ-12 [2; 49].

### Другие иммунокомпетентные клетки

Среди инфильтрирующих солидные опухоли человека лейкоцитов, полиморфноядерные лейкоциты встречаются не часто, за исключением скоплений эозинофилов, которые могут присутствовать в ассоциации с опухолевыми клетками. Гранулоциты также редко выявляют в опухолевой ткани человека, их замещают опухоль-ассоциированные макрофаги и MDSC, хотя часто в мышинных опухолях они представляют основной клеточный компонент. Как это может объяснить? В опухолях человека воспалительные инфильтраты представлены элементами хронического воспаления, а не острого, вследствие чего к моменту диагностирования злокачественной опухоли, анализа биопсии и обследования больного гранулоциты уже длительное время отсутствуют в области новообразования.

Иногда в опухолевой ткани (за исключением РМЖ и меланомы) можно детектировать  $CD19^+ CD20^+$  В-клетки [11]. Поскольку их первичная функция заключается в продукции антител в результате их дифференцировки в плазматические клетки, которые циркулируют в кровеносной системе, нельзя ожидать *a priori* наличие плазматических и В-клеток в опухоли, хотя возможно они и способны продуцировать антитела *in situ*, что может быть еще одним фактором защитной системы организма.

### Интерферон-γ

Показано, что продуцируемый в организме интерферон-γ (ИФН-γ) проявлял защитную функцию против трансплантата опухоли, а также против образования спонтанных и индуцируемых опухолей [13]. В случае, если мышам вводили нейтрализующее ИФН-γ МКА, скорость роста трансплантированной саркомы у этих мышей значительно увеличивалась по сравнению с таковой у контрольных животных. Гиперэкспрессия доминантной негативной формы субъединицы α рецептора ИФН-γ (IFNGR1) в образцах фибросаркомы Meth A полностью отменяла чувствительность опухоли к ИФН-γ, а опухоль проявляла свойства повышенной туморогенности и ослабленной иммуногенности при сингенной трансплантации мышам инбредной линии BALB/c. Эти результаты, а также исследования последних лет [22] свидетельствуют о том, что ИФН-γ оказывает непосредственное влияние на иммуногенность опухолевых клеток и играет важную роль в процессах их распознавания и удаления.

### Интерфероны I типа

Об участии в процессе противоопухолевого иммунологического надзора интерферонов I типа (ИФН-α/β), регулирующих иммунологическую ак-

тивность и стимулирующих те же биологические эффекты, что и ИФН- $\gamma$ , известно гораздо меньше.

По данным некоторых исследований предполагалось, что эндогенно секретируемый ИФН- $\alpha/\beta$  потенциально может иметь противоопухолевую активность.

Это заключение было сделано на основе экспериментов на мышах, показавших, что нейтрализация ИФН- $\alpha/\beta$  поликлональными антителами усиливала рост трансплантируемых сингенных опухолевых клеток у иммунокомпетентных животных и отменяла реакцию отторжения органов или опухолевых ксенографтов [20].

В более поздних исследованиях по изучению потенциальной роли эндогенного ИФН- $\alpha/\beta$  в процессе иммуноредактирования при трансплантации опухолевых клеток и формировании первичного опухолевого узла, секретируемый эндогенно ИФН- $\alpha/\beta$  стимулировал отторжение высоко иммуногенной сингенной мышины саркомы [15].

Интерфероны I типа представляют важное связующее звено между врожденным и приобретенным иммунитетом [5] и оказывают влияние на функциональную активность некоторых субпопуляций клеток (таких как ДК), клеток памяти CD8<sup>+</sup> T, НК – через индукцию лиганда TRAIL, участвующих в элиминации трансформированных клеток [6].

#### **Иммуноредактирование**

Развитие представлений о противоопухолевом иммунитете привело к теории «иммунного редактирования» сформулированной группой Шрейбера [14], в подтверждение которой затем стало появляться все большее количество данных [26].

В процессе постоянного возникновения трансформированных клеток иммунная система распознает аномальные клетки, которые несут отличные от нормальных клеток антигены, и уничтожает их (иммунологический надзор), при этом происходит отбор клеток, устойчивых к действию иммунной системы, которые затем дают клоны низкоиммуногенных опухолей.

Этот процесс назван иммунологическим редактированием (иммуноредактированием), которое с одной стороны отсекает трансформированные высокоиммуногенные клетки и вследствие этого с другой позволяет развиваться селективным клонам неиммуногенных опухолевых клеток, часто – с низкой экспрессией МНС II. В результате цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) не могут выполнять свою функцию.

Эта теория частично объясняет недостаточную эффективность иммунотерапии, т.к. в результате селективного отбора иммунологического редактирования развиваются резистентные к действию иммунной системы опухоли.

Кроме того, реализация противоопухолевого потенциала иммунорегуляторного звена I типа осложнена тем, что вследствие иммунологического редактирования наблюдается низкая иммуногенность опухолей, низкая экспрессия МНС I и II и/или костимулирующих молекул, отсутствие или

низкая экспрессия опухолевых антигенов, а также гетерогенность опухолей.

Таким образом, иммунная система может либо предотвращать развитие злокачественного новообразования и разрушать уже сформировавшуюся опухоль, либо стимулировать канцерогенез, прогрессию злокачественного заболевания или метастазирование. Какой из этих процессов будет преобладать? Это зависит от равновесия между медиаторами, стимулирующими или ингибирующими опухолевый рост, которые участвуют в реализации как врожденного, так и приобретенного иммунитета.

Итак, современная концепция теории иммунного надзора предполагает, что иммунная система действительно обладает способностью распознавать и разрушать опухолевые клетки.

Однако с другой стороны этот факт может способствовать «иммунному отбору» резистентных опухолевых клонов. Гипотеза «иммунного редактирования» [14] предполагает, что, элиминируя опухолевые клетки, чувствительные к действию иммунной системы, организм редактирует процесс выживаемости опухолей, которые становятся устойчивыми против иммунокомпетентных клеток. Альтернативная теория позволяет сделать вывод: в процессе прогрессии опухоль индуцирует иммуносупрессивные механизмы, которые не допускают никакой возможности иммунного уничтожения опухоли и фактически приводят к состоянию опухоль-специфической толерантности [57].

Сначала иммунная система инициирует селекцию резистентных опухолевых клонов, а затем опухоль становится невосприимчивой к иммунному воздействию.

Основным положением теории иммунной селекции или иммунологического редактирования и иммунной супрессии является допущение, что опухоль, в которой происходят новые мутации, способна ускользнуть от воздействия иммунной системы и может как избежать действия иммунитета, так и инактивировать функционирование иммунной системы организма [24].

Однако на сегодняшний день ни одна из двух гипотез не принята окончательно. Одни авторы утверждают, что прогрессия опухоли происходит в результате генетической нестабильности. Другие считают, что главную роль играет опухоль-специфическая толерантность иммунитета, которая позволяет создавать благоприятное для опухоли тканевое микроокружение независимо от иммунной системы.

Такое противоречие в отношении роли иммунитета в развитии и прогрессии злокачественного новообразования лишь подчеркивает сложный характер взаимодействий между опухолевыми и иммунными клетками.

Это также предполагает, что взаимодействия могут происходить в обоих направлениях, подвержены влиянию микроокружения, и нередко могут приводить к гибели иммунокомпетентных клеток, а не опухолевых.

### Заключение

Механизм и действующие звенья противоопухолевого иммунного ответа организма, а также причины, по которым иммунной системе не удается сдерживать опухолевый рост и образование метастазов, интенсивно обсуждаются в научной литературе в течение десятков лет. Для клинической практики особенно важна большая определенность по последней проблеме, поскольку именно этот аспект иммунобиологии злокачественного заболевания напрямую влияет на результат противоопухолевой иммунотерапии. Представленные многими авторами [1; 7; 21; 34; 37; 50; 52] данные о том, что опухоль вооружена множеством высокоэффективных механизмов для противодействия иммунной системе организма, позволяют использовать новые терапевтические стратегии, чтобы не допустить

ускользание опухоли от иммунного воздействия [47]. Если механизмы, которые помогают опухоли защититься от действия иммунитета, на самом деле ответственны за опухолевую прогрессию, можно предположить, что небольшие успехи современной противоопухолевой иммунотерапии могут быть значительно оптимизированы благодаря новым подходам, которые направлены против механизмов ускользания опухоли от иммунного воздействия. Поскольку эти механизмы могут быть скорее уникальны (специфичны) для каждой опухоли, а не общие для всех злокачественных новообразований, задачей будущего станет определение «иммунологического портрета» каждой опухоли и использование определенной выборочно назначаемой терапии для инактивации опухолевых защитных механизмов и восстановления активного противоопухолевого иммунитета.

### Литература.

1. Барышников, А.Ю. Взаимоотношение опухоли и иммунной системы организма // Практическая онкология. – 2003. – Т.4, №3. – С.127–30.
2. Кадагидзе З.Г. NKT-клетки и противоопухолевый эффект // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – Т.10, №3. – С. 9–15.
3. Шубина И.Ж., Чикилева И.О., Михайлова И.Н. и др. Активированные натуральные киллеры в клеточной иммунотерапии // Российский иммунологический журнал. – 2012. – Т. 6(15), № 1. – С. 71–9.
4. Alshaker H.A., Matalaka K.Z. IFN- $\gamma$ , IL-17 and TGF- $\beta$  involvement in shaping the tumor microenvironment: The significance of modulating such cytokines in treating malignant solid tumors // Cancer Cell Int. – 2011. – 23(11). – P. 33–44.
5. Asselin-Paturel C., Trinchieri G. Production of type I interferons: plasmacytoid dendritic cells and beyond // J Exp Med. – 2005. – 202. – P. 461–5.
6. Booy S., Hofland L., van Eijck C. Potentials of interferon therapy in the treatment of pancreatic cancer // J Interferon Cytokine Res. – 2015. – 35(5). – P. 327–339.
7. Boyton R.J., Altmann D.M. Natural killer cells, killer immunoglobulin-like receptors and human leucocyte antigen class I in disease // Clinical and Experimental Immunology. – 2007. – 149. – P. 1–8.
8. Burnet M. Cancer: a biological approach. III. Viruses associated with neoplastic conditions. IV. Practical applications // Br Med J. – 1957. – №1(5023). – P.841–7.
9. Camus M., Tosolini M., Mlecnik B. et al. Coordination of intratumoral immune reaction and human colorectal cancer recurrence // Cancer Res. – 2009. – 69. – P. 2685–93.
10. Cheever M., Allison J.P., Ferris A.S. et al. The prioritization of cancer antigens: a National Cancer Institute pilot project for the acceleration of translational research // Clin Cancer Res. – 2009. – 15. – P. 5323–37.
11. Coronella J.A., Spier C., Welch M. et al. Antigen driven oligoclonal expansion of tumor-infiltrating B cells in infiltrating ductal carcinoma of the breast // J Immunol. – 2002. – 169. – P. 1829–36.
12. Diebold S.S. Determination of T-cell fate by dendritic cells // Immunol Cell Biol. – 2008. – 86. – P. 389–97.
13. Dighe A.S., Richards E., Old L.J., Schreiber R.D. Enhanced in vivo growth and resistance to rejection of tumor cells expressing dominant negative IFN gamma receptors // Immunity. – 1994. – №1. – P. 447–56.
14. Dunn G.P., Bruce A.T., Ikeda H. et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape // Nat Immunol. – 2002. – №3. – P. 991–8.
15. Dunn G.P., Koebel C.M., Schreiber R.D. Interferons, immunity and cancer immunoediting // Nat Rev Immunol. – 2006. – 6. – P. 836–48.
16. Ehrlich P. Ueber den jetzigen Stand der Karzinomforschung // Ned Tijdschr Geneesk. – 1909. – №5. – P. 273–90.
17. Ferris R.L., Whiteside T.L., Ferrone S. Immune escape associated with functional defects in antigen processing machinery in head and neck cancer // Clin Cancer Res. – 2006. – № 12. – P. 3890–5.
18. Ferrone S., Whiteside T.L. Tumor microenvironment and immune escape // Surg Oncol Clin North Am. – 2007. – № 16. – P. 755–74.
19. Finn O.J., Binder R.J., Brickner A.G. et al. Human tumor antigens as targets of immunosurveillance and candidates for cancer vaccines. In: Gires O, Seliger B., editors. Tumor-associated antigens: identification, characterization, and clinical applications. Weinheim (Germany): Wiley-VCH, 2009. – P. 23–43.



20. Gresser I., Maury C., Vignaux F. et al. Antibody to mouse interferon alpha/beta abrogates resistance to the multiplication of Friend erythroleukemia cells in the livers of allogeneic mice // *J Exp Med.* – 1988. – 168. – P. 1271–91.
21. Gumperz J.E. CD1d-restricted “NKT” cells and myeloid IL-12 production: an immunological crossroads leading to promotion or suppression of effective anti-tumor immune responses? // *Journal of Leukocyte Biology.* – 2004. – 76. – P. 307–14.
22. Hailemichael Y., Overwijk W.W. Cancer vaccines: Trafficking of tumor-specific T cells to tumor after therapeutic vaccination // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2014. – 53. – P. 46–50.
23. Jager E., Karbach J., Gnjjatic S. et al. Recombinant vaccinia/fowlpox NY-ESO-1 vaccines induce both humoral and cellular NYESO-1-specific immune responses in cancer patients // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2006. – 103. – P. 14453–8.
24. Jewett A., Tseng H.C. Tumor induced inactivation of natural killer cell cytotoxic function; implication in growth, expansion and differentiation of cancer stem cells // *J Cancer.* – 2011. – №2. – P. 443–57.
25. June C.H. Adoptive T cell therapy for cancer in the clinic // *J Clin Invest.* – 2007. – 117. – P. 1466–76.
26. Kim R., Emi M., Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape // *Immunology.* – 2007. – 1. – P. 1–14.
27. Klein G. Tumor antigens // *annu rev microbiol.* – 1966. – 20. – P. 223–52.
28. Kryczek I., Banerjee M., Cheng P. et al. Phenotype, distribution, generation, and functional and clinical relevance of Th17 cells in the human tumor microenvironment // *Blood.* – 2009. – 114. – P. 1141–9.
29. Lanier L.L. Natural killer cell receptor signaling // *Curr Opin Immunol.* – 2003. – 15. – P. 308–14.
30. Luszczynski W., Krawczuk-Rybak M., Stasiak-Barmuta A. Myeloid-derived suppressor cells – the new mechanism of immunosuppression in cancer // *Postepy Hig Med Dosw.* – 2008. – 21(62). – P. 18–22.
31. Mandapathil M., Szczepanski M.J., Szajnik M. et al. Increased ectonucleotidase expression and activity in Treg of patients with head and neck cancer // *Clin Cancer Res.* – 2009. – 15. – P. 6348–57.
32. Manjili M.H. Revisiting cancer immunoediting by understanding cancer immune complexity // *J Pathol.* – 2011. – 224(1). – P. 5–9.
33. Martinez O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization // *Front Biosci.* – 2008. – 13. – P. 453–61.
34. Obeid M., Panaretakis T., Tesniere A. et al. Leveraging the Immune System during Chemotherapy: Moving Calreticulin to the Cell Surface Converts Apoptotic Death from “Silent” to Immunogenic // *Cancer Res.* – 2007. – 67(17). – P. 7941–5.
35. Oble D.A., Loewe R., Yu P., Mihm M.C. Jr. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human melanoma // *Cancer Immun.* – 2009. – 9. – P. 3–23.
36. Ochoa A.C., Zea A.H., Hernandez C., Rodriguez P.C. Arginase, prostaglandins, and myeloid suppressor cells in renal cell carcinoma // *Clin Cancer Res.* – 2007. – 13. – P. 721–6s.
37. Onji M., Akbar Sk.Md. On dendritic cell-based therapy for cancers // *J Zhejiang Univ SCI.* – 2005. – 6B(1). – P. 1–3.
38. Parmiani G., De Filippo A., Novellino L., Castelli C. Unique human tumor antigens: immunobiology and use in clinical trials // *J Immunol.* – 2007. – 178. – P. 1975–9.
39. Pellegrini M., Mak T.W., Ohashi P.S. Fighting cancers from within: augmenting tumor immunity with cytokine therapy // *Trends Pharmacol Sci.* – 2010. – 31(8). – P. 356–63.
40. Provinciali M. Immunosenescence and cancer vaccines // *Cancer Immunol Immunother.* – 2009. – 58. – P. 1959–67.
41. Reichert T.E., Strauss L., Wagner E.M. et al. Signaling abnormalities and reduced proliferation of circulating and tumor-infiltrating lymphocytes in patients with oral carcinoma // *Clin Cancer Res.* – 2002. – № 8. – P. 3137–45.
42. Romero P., Cerottini J.C., Speiser D.E. The human T cell response to melanoma antigens // *Adv Immunol.* – 2006. – 92. – P. 187–224.
43. Schmieder A., Michel J., Schynhaer K. et al. Differentiation and gene expression profile of tumor-associated macrophages // *Semin Cancer Biol.* – 2012. – 22(4). – P. 289–97.
44. Seliger B., Quandt D. The expression, function, and clinical relevance of B7 family members in cancer // *Cancer Immunol Immunother.* – 2012. – 61(8). – P. 1327–41.
45. Sethi G., Shanmugam M.K., Ramachandran L. et al. Multifaceted link between cancer and inflammation // *Biosci Rep.* – 2012. – 32(1). – P. 1–15.
46. Shurin G.V., Shurin M.R., Bykovskaja S. et al. Neuroblastoma-derived gangliosides inhibit dendritic cell generation and function // *Cancer Res.* – 2001. – 61. – P. 363–9.
47. Slavin S.A., Ackerstein R. Or, Shapira M.Y. et al. Immunotherapy in high-risk chemotherapy-resistant patients with metastatic solid tumors and hematological malignancies using intentionally mismatched donor lymphocytes activated with rIL-2: a phase I study // *Cancer Immunol Immunother.* – 2010. – 59. – P. 1511–9.
48. Smyth M.J., Dunn G.P., Schreiber R.D. Cancer immunosurveillance and immunoediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity // *Adv Immunol.* – 2006. – 90. – P. 1–50.

49. Smyth M.J., Thia K.Y., Street S.E. et al. Differential tumor surveillance by natural killer (NK) and NKT cells // J Exp Med. – 2000. – 191. – P. 661–8.
50. Storkus W.J., Falo Jr L.D. A ‘good death’ for tumor immunology // Nature Medicine. – 2007. – 13(1). – P. 28–31.
51. Strauss L., Bergmann C., Szczepanski M. et al. A unique subset of CD4/CD25high/FOXP3 T cells secreting IL-10 and TGFb1 mediates suppression in the tumor microenvironment // Clin Cancer Res. – 2007. – 13. – P. 4345–54.
52. Tan G.X., Zhang H., Feng H. et al. The Therapeutic Effect of Cytokine-Induced Killer Cells on Pancreatic Cancer Enhanced by Dendritic Cells Pulsed with K-RasMutant Peptide // Clinical and Developmental Immunology. – 2011. – 1. – P. 1–9.
53. Thakur A., Littrup P., Paul E.N. et al. Induction of specific cellular and humoral responses against renal cell carcinoma after combination therapy with cryoablation and granulocyte-macrophage colony stimulating factor: a pilot study // J Immunother. – 2011. – 34(5). – P. 457–467.
54. Turcotte S., Rosenberg S.A. Immunotherapy for metastatic solid cancers // Adv Surg. – 2011. – 45. – P. 341–60.
55. Vendramini-Costa D.B., Carvalho J.E. Molecular link mechanisms between inflammation and cancer // Curr Pharm Des. – 2012. – 18(26). – P. 3831–52.
56. Whiteside T.L. Immune suppression in cancer: effects on immune cells, mechanisms and future therapeutic interventions // Semin Cancer Biol. – 2006. – 16. – P. 3–15.
57. Whiteside T.L. The tumor microenvironment and its role in promoting tumor growth // Oncogene. – 2008. – 27. – P. 5904–12.
58. Yang S., Gattinoni L., Liu F. et al. In vitro generated anti-tumor T lymphocytes exhibit distinct subsets mimicking in vivo antigen-experienced cells // Cancer Immunol Immunother. – 2011. – 60(5). – P. 739–49.