

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК ПРИ РАКЕ

А.А. Кескинов^{1,2}, М.Р. Шуринов², В.М. Бухман¹, З.С. Шпрах¹

¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²Департамент патологии Университета г. Питтсбург; США, 15213, 3550 Terras стрит

Контакты: Антон Артурович Кескинов a.keskinov@yahoo.com

Иммунная система играет особую роль в развитии опухолевого процесса. С одной стороны, она способна бороться с раком с помощью врожденного и приобретенного звеньев, с другой стороны — опухоль может использовать иммунные клетки для защиты от противоопухолевого ответа. Дендритные клетки (ДК) являются основными антигенпредставляющими клетками и поэтому активно участвуют в развитии иммунного ответа на присутствие в организме опухолевых клеток. ДК способны захватывать опухолевые антигены и представлять их Т-клеткам, вызывая тем самым опухолеспецифический Т-клеточный ответ. Однако в большинстве случаев терапия рака с использованием препаратов ДК не позволяет достичь клинически значимого эффекта. Одна из основных причин — неблагоприятное воздействие на ДК микроокружения опухоли.

Важным этапом работы по улучшению методов биотерапии с использованием ДК является определение факторов, вызывающих нарушение функций ДК при раке, а восстановление нормальных функций ДК у онкологических больных представляет собой одну из основных задач иммунотерапии рака. В настоящем обзоре рассмотрены основные виды патологических изменений, которые происходят в ДК под влиянием опухоли.

Ключевые слова: иммуносупрессия, дендритная клетка, опухолевое микроокружение, регуляторная дендритная клетка, цитокин

DOI: 10.17650/1726-9784-2016-15-4-25-33

PATHOPHYSIOLOGY OF DENDRITIC CELLS IN CANCER

A.A. Keskinov^{1,2}, M.R. Shurin², V.M. Bukhman¹, Z.S. Shprakh¹

¹N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center at the Ministry of Health of Russia; 24 Kashyrskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia;

²Department of pathology University of Pittsburgh; USA, 15213

Immune system plays a crucial role in tumor growth process. It exerts cancer surveillance function via innate and adaptive immune mechanisms, nonetheless tumor may exploit various immune cells to escape specific immune response. Dendritic cells are the primary antigen presenting cells, which mediate immune response against cancer cells. Dendritic cells are capable of processing and presenting tumor antigens to T cells, which results in tumor-specific T cell-mediated response. However, adoptive therapy with dendritic cells demonstrates poor clinical outcomes. Among a variety of factors, the impact of tumor microenvironment on dendritic cells may be the primary one. Therefore, tumor-derived factors, which lead to dendritic cells malfunction, may be the key target for improving dendritic cell-based therapy. Meanwhile, recovery of dendritic cell functions in cancer patients remains one of primary aims for cancer immunotherapy. This review outlines main types of tumor-induced dendritic cells dysfunctions in cancer.

Key words: immunosuppression, dendritic cell, tumor microenvironment, regulatory dendritic cell, cytokine

Введение

Проблема диагностики и лечения онкологической патологии сохраняет свою актуальность по причине значительного роста онкозаболеваний в общей структуре заболеваемости в Российской Федерации. Например, в 2014 г. было выявлено 566 970 новых случаев злокачественных новообразований, что на 21,1 % больше по сравнению с 2004 г. (468 029). На конец 2014 г. в территориальных онкологических учреждениях состояли на учете 3 291 035 больных (2013 г. — 3 098 855). Согласно данным Росгосстата, смертность

от злокачественных новообразований в 2014 г. составила 290 182 человека (198,7 случая на 100 тыс. населения).

Благодаря успехам фундаментальных исследований в медицинской среде сформировалось целостное понимание особой роли иммунной системы в онкологическом процессе. Очевидно, что одной из причин развития опухоли является нарушение нормального иммунного ответа. Однако опухоль представляет собой сложную биологическую систему, тесно связанную с организмом, в котором она возникла и развивается. При этом опухолевые клетки находятся

в окружении разнообразных по своей природе факторов, формирующих их микроокружение. К клеточным и гуморальным факторам относятся различные клетки и структуры, простые химические вещества и сложные макромолекулы, способные прямо и опосредованно влиять на иммунную систему больного.

Стимуляция ответа опухолеспецифических иммунокомпетентных клеток способна существенно ограничивать рост и распространение раковых клеток в организме. Но также известно о негативном влиянии микроокружения опухоли, которое напрямую поляризует иммунокомпетентные клетки в толерогенные подтипы благодаря секреции ряда факторов, тем самым усугубляя злокачественный процесс в организме больного.

В связи с этим особенно актуален поиск новых средств, направленных на устранение дисбаланса иммунной функции организма путем направленного воздействия на выведенные опухолью из строя иммунокомпетентные клетки.

Особая роль дендритных клеток в противоопухолевом иммунитете

Среди клеток иммунной системы дендритные клетки (ДК) являются ключевыми антигенпредставляющими клетками, которые участвуют в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета.

ДК в организме человека представлены гетерогенной популяцией клеток миелоидного ($CD4^+CD1a^+CD11c^{high}BDCA-1/CD1c^+$ и $CD4^+CD1a^-CD11c^{low}BDCA-3/CD141^+$, так называемые миелоидные ДК) и лимфоидного ($MHC\ II^+CD11c^-CD4^+CD45RA^+CD123^+ILT3^+ILT1^-$, так называемые плазмцитоподобные ДК) происхождения [1]. Ряд авторов также выделяют воспалительные ($HLA-DR^+CD11c^+BDCA1^+CD1a^+Fc\epsilon RI^+CD206^+CD172a^+CD14^+CD11b^+$) ДК, дифференцирующиеся из моноцитов *in situ* при воспалении [2–4].

Кроме того, ДК различаются по степени зрелости, что отражается в их способности выполнять главную функцию — представление антигенов. В соответствии с данным критерием можно выделить клетки-предшественники, незрелые клетки и зрелые ДК. Процесс созревания ДК сопровождается повышением экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) II класса, костимуляторных молекул и секрецией провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ) 12, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), ИЛ-1 и ИЛ-6 [5, 6].

В свою очередь, в контексте онкологических исследований ДК можно подразделить на функциональные (успешно выполняющие свои функции), функционально дефицитные и регуляторные [7]. Функционально дефицитные ДК обычно не обладают иммуносупрессорным действием, поскольку в равной

степени неспособны как к активации Т-клеток, так и к подавлению пролиферации активированных Т-клеток или усилению дифференцировки Т-клеток в Т-регуляторные клетки. Для регуляторных ДК характерны экспрессия маркеров $PD-L1$, $PD-L2$, $B7-H3$, $B7-H4$, $CD103$ и $ILT3/4$, увеличение секреции иммунорегуляторных факторов и цитокинов (ИЛ-10, ИЛ-1 β , трансформирующего ростового фактора бета (ТРФ- β), индоламин-2,3-диоксигеназы, аргиназы I, iNOS) и снижение секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-15, ФНО- α , ИЛ-1 α) [8–14]. В регуляторных ДК также отмечается снижение экспрессии $CD11c$, молекул ГКГС II класса и костимуляторных молекул $CD80$ и $CD86$ наряду с повышенным уровнем экспрессии $CD11b$ [15, 16].

Биотерапия рака препаратами дендритных клеток

Важная роль ДК в обработке и презентации опухолевых антигенов антигенспецифическим Т-клеткам и иницировании противоопухолевого иммунного ответа была подтверждена в экспериментальных моделях и исследованиях на онкологических больных [17, 18]. Данный факт подтолкнул исследователей к мысли о целесообразности введения дополнительного количества ДК в организм больных с целью усиления иммунного ответа [19]. Таким образом получило развитие новое направление лечения онкологических больных — терапия вакцинами ДК.

Несмотря на то что вакцина ДК не является вакциной в классическом понимании этого термина, поскольку ее применение направлено не на предотвращение заболевания, а на стимуляцию противоопухолевого иммунного ответа, данное название закрепилось за этим методом иммунотерапии. В основе метода лежит введение ДК, нагруженных ассоциированными с опухолью антигенами *ex vivo*, с целью индукции клинически значимого противоракового иммунного ответа. Первые клинические испытания с использованием вакцин ДК, нагруженных опухолевыми антигенами, были проведены в 1995–1996 гг. у пациентов с меланомой [20], лимфомой [21] и раком предстательной железы [22]. Полученные предварительные результаты были обнадеживающими — у многих пациентов развился иммунный ответ и отмечалась регрессия опухоли [23, 24]. К 2010 г. число пациентов, которым проводилась вакциноterapia ДК, увеличилось более чем в 3 раза [25, 26].

Однако, несмотря на доказанную индукцию иммунного ответа, в настоящее время большинство вакцин ДК демонстрирует весьма скромный клинический эффект [26]. Среди причин этого следует особо отметить комплексное влияние опухолевого микроокружения, состоящего из разрастающихся клеток эпителиального компонента опухоли и десмопластической стромы, которая включает стромальные

клетки, сосудистую сеть и инфильтрат иммунных клеток. Известно, что микроокружение опухоли активно воздействует не только на ДК, но и на другие иммунные клетки, вызывая патологические изменения, приводящие к снижению противоопухолевого ответа [27, 28].

Патологические изменения дендритных клеток при раке

Благодаря ряду исследований стали известны характерные виды патологических изменений ДК у онкологических пациентов. Эти исследования подтверждают способность опухоли оказывать угнетающее влияние на дифференцировку и функциональную активность ДК *in vitro* и *in vivo*. Именно вызванные опухолью изменения ДК в значительной степени определяют неполноценный противоопухолевый иммунитет и низкую эффективность различных методов иммунотерапии рака.

С точки зрения функциональной активности при раке выделяют 3 основных вида ДК: нормальные функционально полноценные ДК, способные инициировать и поддерживать противоопухолевый ответ; функционально дефицитные ДК, у которых подавлены подвижность, способность к захвату, обработке и презентации антигена; регуляторные иммуносупрессорные ДК, тормозящие Т-клеточный иммунный ответ.

В числе наиболее значимых изменений функций ДК при раке можно отметить:

- нарушение образования, дифференцировки и созревания ДК;
- индукцию апоптоза предшественников ДК и самих ДК;
- ингибирование презентации антигенов ДК;
- поляризацию ДК в иммуносупрессорные регуляторные ДК;
- нарушение миграции ДК.

Далее подробно остановимся на каждом из упомянутых патологических изменений.

Нарушение образования, дифференцировки и созревания дендритных клеток

По мере прогрессирования рака отмечается снижение количества ДК [29]. Например, при плоскоклеточном раке кожи наблюдается уменьшение числа резидентных ДК – клеток Лангерганса [30]. Неоднократно сообщалось о сокращении пула циркулирующих в периферической крови ДК у онкологических больных [31–34].

Также известно о негативном влиянии опухоли на процесс образования ДК (дендропоэз) [35, 36].

Например, было доказано, что совместное культивирование с опухолевыми клетками либо средой от них ингибирует образование ДК из моноцитов и гематopoэтических клеток-предшественников *in vitro*. Так, совместное культивирование гематopoэтических клеток-предшественников ДК с клетками нейробластомы приводит к значительному (до 90 %) ингибированию образования ДК *in vitro* [37]. Схожий эффект отмечается при совместном культивировании с клеточными линиями рака предстательной железы и рака легких [38]. Известно, что моноциты, выделенные от онкологических больных, отличаются низкой способностью дифференцироваться в зрелые ДК [39, 40]*.

Важно отметить, что ДК, образующиеся в организме больных раком, могут быть неспособны к полноценному созреванию. Например, ДК у пациентов с поздней стадией рака толстой и прямой кишки не экспрессируют маркеры созревания в ответ на стимуляцию липополисахаридом [41].

Одним из первых выявленных факторов, который ингибирует дифференцировку ДК при раке, был фактор роста эндотелия сосудов [42]. У больных раком толстой кишки количество ДК находится в обратной пропорциональной зависимости от уровня фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови. Среди других опухолевых факторов, негативно воздействующих на ДК, следует отметить ИЛ-6 [43], который контролирует экспрессию рецепторов макрофагального колониестимулирующего фактора на моноцитах и, следовательно, их дифференцировку в макрофаги, но не в ДК. Также сообщалось о влиянии секретируемого опухолью трансформирующего ростового фактора (ТРФ) на снижение экспрессии CD80 на ДК [44].

Анализ маркеров дифференцировки опухолевых ДК показал, что степень зрелости ДК может зависеть от локализации ДК в пределах опухоли. Так, при раке молочной железы незрелые CD1a⁺ ДК обнаруживаются в опухолевом ложе, в то время как зрелые CD83⁺DC–LAMP⁺ ДК выявляются в околоопухолевой зоне. Аналогично отмечается инфильтрация опухолевых узлов преимущественно CD1a⁺ ДК, в то время как перитуморально численно преобладают S-100⁺CD1a⁺ ДК. В инвазивном крае колоректальной карциномы зрелые CD83⁺ ДК формируют кластеры с Т-клетками, а незрелые CD1a⁺ ДК рассеяны и редко формируют кластеры с лимфоцитами. При плоскоклеточном раке (слизистой оболочки) полости рта [45], холангиоцеллюлярной карциноме [46], раке желчного пузыря [47], почечной аденокарциноме [48] опухолинфильтрующие ДК преимущественно характеризуются незрелым фенотипом.

*Данные автора этого не подтверждают (диссертация 2006 г.).

Индукция апоптоза предшественников и зрелых дендритных клеток

При совместном культивировании ДК и различных линий опухолевых клеток под воздействием выделяемых опухолью факторов отмечается время- и дозозависимый апоптоз в ДК. Более того, в опухолеинфильтрирующих ДК выявлен значительно более высокий уровень апоптоза, чем в ДК, полученных из селезенки тех же животных [49]. Ряд исследователей сообщали об индукции опухолью гибели клеток-предшественников ДК [50], ускорении раннего апоптоза ДК в опухолевом микроокружении [51] и наличии короткоживущих моноцитарных ДК у пациентов с распространенным раком [52, 53]. Уже на ранней стадии у пациенток с раком молочной железы в крови отмечается существенно большее количество апоптотически измененных ДК [54].

В активации апоптоза в ДК под влиянием опухоли участвует несколько сигнальных путей. Эти сигнальные пути регулируются белками Bcl-2, Bcl-xL, Bax, FLIP, цитохромом C и другими молекулами [55, 56]. Вместе с тем активация сигнальных путей CD40, ИЛ-15 и ФНО- α способна нарушать индуцированный опухолью апоптоз ДК [54, 57]. Среди выделяемых опухолью молекул, которые усиливают апоптоз ДК, можно отметить гиалуронан [58], ганглиозиды GM3 и GD3 [59], муцин [60], белок HMGB1 (амфотерин) [61] и другие факторы.

Нарушение функции дендритных клеток под влиянием опухоли

С начала 1990 годов ученые сообщали о нарушении способности представлять антигены клетками лимфатических узлов при раке [62]. G.M. Halliday и соавт. показали влияние опухоли на миграцию ДК к неопластическому очагу [63, 64]. Прогрессирование рака часто связано со снижением способности ДК к миграции внутрь опухолевого очага [65].

Сообщалось также о функциональных нарушениях ДК у пациентов с опухолями головы и шеи, в частности о неспособности формировать клеточные кластеры с аллогенными лимфоцитами [66, 67].

Ряд исследователей отмечают индуцированные опухолью нарушения способности ДК к стимуляции аллогенных и аутологичных Т-клеток, поглощению и презентации антигенов, экспрессии костимуляторных сигналов, ИЛ-12, ИЛ-15 и миграции в направлении различных хемокинов при раке легких, предстательной железы, почек, молочной железы, миеломе, меланоме, глиоме, лейкемии, нейробластоме и других типах опухолей [32, 36, 50, 52, 68]. Также было продемонстрировано влияние опухоли на снижение экспрессии костимуляторных молекул CD80 и CD86 [69]. Например, ДК из периферической крови и лимфатических узлов пациентов с раком молочной

железы экспрессируют низкие уровни HLA-DR и CD86 и секретируют меньше ИЛ-12 [70]. При раке молочной железы в ДК отмечается снижение экспрессии поверхностных маркеров CD1a, CD83, CD80, CD86 и CD54 [71]. В 1996 г. D.I. Gabrilovich показал, что выделенные у животных с опухолью ДК имеют ограниченную способность к презентации антигена и стимуляции Т-клеток [42, 72]. Известно, что выделяемый опухолью ТРФ- β индуцирует экспрессию лиганда PD-L1 (B7H1) на ДК в микроокружении опухоли [73], который способен вызывать подавление функции инфильтрирующих опухоль Т-клеток через рецептор PD-1 [74].

Функциональные нарушения отмечаются и при базальноклеточной карциноме кожи, где только 1–2 % внутриопухолевых и 5–10 % обнаруженных перитуморально ДК экспрессируют костимуляторные молекулы CD80 или CD86 [75]. Более того, даже при сохранении нормального уровня экспрессии CD80 и CD86 на ДК, полученных от пациентов с меланомой, стимуляция CD40L не вызывает усиления экспрессии CD80 [76].

Толерогенные подтипы дендритных клеток при раке

Функциональная поляризация является еще одним неблагоприятным последствием воздействия опухоли на ДК.

A. H. Enk и соавт. впервые показали потерю способности презентовать опухолевые антигены и индукцию толерантности к опухоли в ДК под влиянием секретируемых меланомой факторов [77].

Изначально считалось, что основной пул толерогенных ДК в опухолевом микроокружении составляют незрелые и плазмцитоподобные ДК.

Плазмцитоподобные ДК (B220⁺CD11c^{low}MHC-II⁺CD303⁺ (человек) и B220⁺CD11c^{low}MHC-II⁺CD317 (мышь)) представляют собой подтип ДК, который при воспалении секретирует интерферон I типа. Было показано, что плазмцитоподобные ДК (пДК) усиливают иммуносупрессию при гепатокарциноме путем повышения секреции ИЛ-10 CD4⁺Foxp3⁺ Т-клетками [78], в то же время при раке молочной железы и меланоме пДК связывают с регуляторным иммунным ответом по Th2 типу [79, 80]. Изначально пДК считали толерогенными клетками, хотя в настоящее время полагают, что их толерогенная функция зависит от клеточного микроокружения [81]. При колоректальной карциноме анализ инфильтрирующих опухоль FoxP3⁺ Т-регуляторных клеток (Т-рег) и CD123⁺ плазмцитоподобных ДК показал, что опухоль гораздо сильнее инфильтрирована Т-рег, но количество пДК, напротив, было значительно выше в окружающих участках нормальной слизистой оболочки [82]. В сравнении с лимфатическими узлами без метастазов дренирующие метастатические лимфатические узлы содержали

большее число Т-рег и пДК. Эти данные свидетельствуют о возможном вкладе пДК в увеличение уровня Т-рег при колоректальной карциноме [82]. Кроме того, известно, что пДК в опухолевом микроокружении служат важным источником ICOS-L, являющегося лигандом к соответствующему рецептору, который экспрессируется на подавляющем большинстве FoxP3⁺ Т-рег в опухолевом микроокружении. Фактор ICOS необходим для усиления пролиферации и супрессорной функции Т-рег. ICOS⁺Foxp3⁺ Т-рег локализуются рядом с пДК, а их количество обычно прямо коррелирует с количеством пДК в опухоли. Например, при раке яичников количество пДК и Т-рег является важным прогностическим маркером [83]. Схожие данные были получены при изучении пациентов с раком желудка [84]. Согласно данным ряда исследований причиной негативного влияния ассоциированных с опухолью пДК может быть их ограниченная способность производить интерферон I, что, в свою очередь, усиливает их способность стимулировать пролиферацию Т-рег [85].

Со временем накопилось много данных, которые свидетельствуют о конверсии зрелых ДК в толерогенные ДК. Например, полученные от пациентов с раком молочной железы ДК независимо от стимула к созреванию (sCD40L, цитокиновый коктейль, ФНО-α и липополисахарид) преимущественно индуцируют образование Т-рег [86]. При совместном культивировании с аллогенными Т-клетками эти ДК стимулируют повышенную секрецию ТРФ-β1 и ИЛ-10. Поэтому в опухолевом микроокружении зрелые ДК, незрелые ДК, моноциты и миелоидные супрессорные клетки могут быть поляризованы в регуляторные ДК [13, 16]. В свою очередь поляризованные ДК могут путем контроля поляризации Т-клеток, миелоидных супрессорных клеток и Т-рег прямо и опосредованно ингибировать Т-клеточный иммунный ответ, приводя к усилению процесса роста опухоли [13].

При прогрессии опухоли незрелые ДК могут поступать в дренирующие лимфатические узлы и там селективно стимулировать пролиферацию Т-рег путем секреции ТРФ-β [87].

Клетки меланомы выделяют факторы, которые меняют антигенпрезентирующую функцию ДК и индуцируют толерантность по отношению к опухолевой ткани [77]. Регуляторные ДК при раке способны прямо и опосредованно поддерживать толерантность Т-клеток путем управления поляризацией Т-клеток, дифференцировкой и активностью миелоидных супрессорных клеток и Т-рег, создавая условия для формирования предраковых ниш [13]. При прогрессии опухоли незрелые ДК могут поступать в дренирующие лимфатические узлы и избирательно усиливать пролиферацию Т-рег через секрецию ТРФ [87]. При раке молочной железы также сообщалось

о поляризации ДК в клетки с регуляторным фенотипом, экспрессирующие ИЛ-10 и ТРФ-β, что, в свою очередь, приводит к экспансии популяции CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Т-рег [88]. При раке легких регуляторные ДК экспрессируют ИЛ-10, окись азота, фактор роста эндотелия сосудов и аргиназу I и ингибируют пролиферацию Т-клеток *in vitro* и *in vivo* [15]. Ряд данных свидетельствует об особой роли ФНО-α и простагландина E2 в увеличении экспрессии фермента индоламин-2,3-диоксигеназы в ДК в опухоли. Данный фермент блокирует пролиферацию Т-клеток [89].

Дополнительные факторы, влияющие на дендритные клетки при раке

При раке ДК находятся под влиянием секретруемых опухолью и клетками стромы факторов. Также выраженное воздействие на ДК оказывают уровни стрессовых гормонов, лекарства, комплексные дегенеративные процессы, сопровождающие старение организма, инфекции, аутоиммунные нарушения и другие острые и хронические заболевания. Например, психический стресс способен менять функциональную активность ДК, воздействуя через нейромедиаторы и нейропептиды [90, 91]. Биогенные амины, нейропептиды и глюкокортикоиды могут нарушать дифференцировку и активность ДК. Стрессиндуцированная регуляция иммунного ответа связана с экспрессией в ДК специфических рецепторов к пролактину, бомбезиноподобным пептидам, кальцитонин-ген-связанному пептиду, нейропептиду Y, субстанции P, опиоидным пептидам [92].

Обработанные глюкокортикоидами ДК демонстрируют большую активность эндоцитоза, снижение антигенпредставляющей функции и способности секретировать цитокины [93]. Норэпинефрин нарушает экспрессию ИЛ-12 и повышает уровень ИЛ-10 в ДК, что негативно сказывается на способности ДК к презентации антигенов и хемотаксису [94].

Также известно о влиянии на жизнеспособность и активность ДК различных лечебных методов, в том числе химиотерапии, хирургических вмешательств и лучевой терапии [95].

Например, при применении в стандартных дозах химиопрепараты подавляют активность ДК, но в сверхнизких дозах (1/20 от максимально переносимой дозы) они способны стимулировать созревание и функциональную активность ДК [96, 97]. Кроме того, возрастные изменения жизнеспособности, активности и функций ДК могут влиять на противоопухолевый иммунный ответ при раке [98].

Известно о прямом влиянии различных факторов окружающей среды на ДК. Например, после ингаляции карбоновых наночастиц у мышей отмечаются системные изменения в функциях ДК [99]. При этом стоит отметить, что захваченные ДК наночастицы

способны по-разному влиять на антигенпрезентирующую функцию ДК. Например С (60)—фуллерены стимулируют опосредованный ГКГС I типа Т-клеточный ответ, а оксид графена, напротив, сокращал иммуностимуляторный потенциал ДК [100]. В отличие от С (60)—фуллеренов оксид графена снижает внутриклеточный уровень иммунопротеосомы LMP7, необходимой для обработки белковых антигенов.

Выводы

С учетом описанных выше индуцированных опухолью патологических изменений в ДК в опухолевом микроокружении можно выделить 4 типа ДК:

- 1-й тип — неповрежденные и функционально полноценные ДК, способные мигрировать в опухоль, обрабатывать и представлять антигены для дальнейшего иммунного ответа. Данный тип играет центральную роль в стимуляции опухоле-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов;
- 2-й тип — апоптотически измененные ДК;

- 3-й тип — функционально неполноценные ДК, неспособные к полноценной миграции, презентации антигенов и стимуляции цитотоксических лимфоцитов. Большую часть данной популяции составляют зрелые ДК, функции которых подавлены опухолевыми факторами;
- 4-й тип — регуляторные (толерогенные) ДК. Их особенностью является способность напрямую подавлять пролиферацию Т-клеток и индуцировать образование регуляторных Т-клеток.

У онкологических больных дисфункция ДК может привести к серьезным последствиям в виде дефицита противоопухолевого иммунитета, прогрессии опухоли и снижения ответа на иммунотерапию. Все это важно учесть для переосмысления стратегии иммунотерапии опухоли. Таким образом, подходы, направленные на усиление жизнеспособности ДК, профилактику их дисфункции и поляризации, следует рассматривать как необходимый этап работы по увеличению эффективности вакцин на основе ДК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sato K., Fujita S.. Dendritic cells: nature and classification. *Allergol Int* 2007;56(3):183–91. DOI: 10.2332/allergolint.R-06-139. PMID: 17646733.
2. Wollenberg A., Mommaas M., Oppel T. et al. Expression and function of the mannose receptor CD206 on epidermal dendritic cells in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 2002;118(2):327–34. DOI: 10.1046/j.0022-202x.2001.01665.x. PMID: 11841552.
3. Guttman-Yassky E., Lowes M.A., Fuentes-Duculan J. et al. Major differences in inflammatory dendritic cells and their products distinguish atopic dermatitis from psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(5):1210–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.03.006.
4. Segura E., Touzot M., Bohineust A. et al. Human Inflammatory Dendritic Cells Induce Th17 Cell Differentiation. *Immunity* 2013;38(2):336–48. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.10.018.
5. Lutz M.B., Schuler G. Immature, semi-mature and fully mature dendritic cells: which signals induce tolerance or immunity? *Trends Immunol* 2002;23(9):445–9. DOI: S1471490602022810[pil]. PMID: 12200066.
6. Menges M., Rossner S., Voigtlander C. et al. Repetitive injections of dendritic cells matured with tumor necrosis factor alpha induce antigen-specific protection of mice from autoimmunity. *J Exper Med* 2002;195(1):15–21. PMID: 11781361.
7. Shurin G.V., Ma Y., Shurin M.R. Immunosuppressive mechanisms of regulatory dendritic cells in cancer. *Cancer microenviron* 2013;6(2):159–67. DOI: 10.1007/s12307-013-0133-3. PMID: 23749739; PMCID: PMC3717058.
8. Manavalan J.S., Rossi P.C., Vlad G. et al. High expression of ILT3 and ILT4 is a general feature of tolerogenic dendritic cells. *Transpl Immunol* 2003;11(3–4):245–58. DOI: 10.1016/s0966-3274(03)00058-3. PMID: 12967778.
9. Anderson A.E., Sayers B.L., Haniffa M.A. et al. Differential regulation of naive and memory CD4+ T cells by alternatively activated dendritic cells. *J Leukoc Biol* 2008;84(1):124–33. DOI: 10.1189/jlb.1107744. PMID: 18430785; PMCID: Pmc2504714.
10. Dai H., Zhu H., Lei P. et al. Programmed death-1 signaling is essential for the skin allograft protection by alternatively activated dendritic cell infusion in mice. *Transplantation* 2009;88(7):864–73. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181b6ea74. PMID: 19935456.
11. Papenfuss T.L., Powell N.D., McClain M.A. et al. Estriol generates tolerogenic dendritic cells in vivo that protect against autoimmunity. *J Immunol* 2011;186(6):3346–55. DOI: 10.4049/jimmunol.1001322. PMID: 21317386; PMCID: Pmc3600583.
12. Scott C.L., Aumeunier A.M., Mowat A.M. Intestinal CD103+ dendritic cells: master regulators of tolerance? *Trends Immunol* 2011;32(9):412–9. DOI: 10.1016/j.it.2011.06.003. PMID: 21816673.
13. Ma Y., Shurin G.V., Gutkin D.W., Shurin M.R. Tumor associated regulatory dendritic cells. *Semin cancer biol* 2012;22(4):298–306. DOI: 10.1016/j.semcancer.2012.02.010. PMID: 22414911; PMCID: PMC3373995.
14. Qian C., Cao X. Naturally occurring CD1c+ human regulatory dendritic cells: immunoregulators that are expanded in response to E. coli infection. *Eur J Immunol* 2012;42(6):1388–92. DOI: 10.1002/eji.201242632. PMID: 22678895.
15. Liu Q., Zhang C., Sun A. et al. Tumor-educated CD11bhighIalow regulatory dendritic cells suppress T cell response through arginase I. *J Immunol* 2009;182(10):6207–16. PMID: 19414774.
16. Shurin G.V., Ouellette C.E., Shurin M.R. Regulatory dendritic cells in the tumor immunoenvironment. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61(2):223–30. PMID: 22065047.
17. Shurin M.R. Dendritic cells presenting tumor antigen. *Cancer Immunol Immunother* 1996;43(3):158–64. PMID: 9001569.
18. Schuler G., Steinman R.M. Dendritic cells as adjuvants for immune-mediated resistance to tumors. *J Exp Med* 1997;186(8):1183–7. PMID: 9379142.
19. Esche C., Shurin M.R., Lotze M.T. The use of dendritic cells for cancer vaccination.

- Curr Opin Mol Ther 1999;1(1):72–81. PMID: 11249687.
20. Mukherji B., Chakraborty N.G., Yamasaki S. et al. Induction of antigen-specific cytolytic T cells in situ in human melanoma by immunization with synthetic peptide-pulsed autologous antigen presenting cells. PNAS 1995;92(17): 8078–82. PMID: 7644541.
 21. Hsu F.J., Benike C., Fagnoni F. et al. Vaccination of patients with B-cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells. Nat Med 1996;2(1):52–8. PMID: 8564842.
 22. Murphy G., Tjoa B., Ragde H. et al. Phase I clinical trial: T-cell therapy for prostate cancer using autologous dendritic cells pulsed with HLA-A0201-specific peptides from prostate-specific membrane antigen. Prostate 1996;29(6):371–80. PMID: 8977634.
 23. Engleman E.G. Dendritic cells in the treatment of cancer. Biol Blood Marrow Transplant 1996;2(3):115–7. PMID: 9199753.
 24. Engleman E.G. Dendritic cells: potential role in cancer therapy. Cytotechnology 1997;25(1–3):1–8. PMID: 9474803.
 25. Zhong H., Han B., Tourkova I.L. et al. Low-dose paclitaxel prior to intratumoral dendritic cell vaccine modulates intratumoral cytokine network and lung cancer growth. Clin Cancer Res 2007; 13(18 Pt 1):5455–62. PMID: 17875775.
 26. Anguille S., Smits E.L., Lion E. et al. Clinical use of dendritic cells for cancer therapy. Lancet Oncol 2014;15(7):e257–67. DOI: 10.1016/s1470-2045(13)70585-0. PMID: 24872109.
 27. Ma Y., Shurin G.V., Peiyuan Z., Shurin M.R. Dendritic cells in the cancer microenvironment. Journal of Cancer 2013;4(1):36–44. DOI: 10.7150/jca.5046. PMID: 23386903; PMCID: Pmc3564245.
 28. Fridman W.-H., Dieu-Nosjean M.-C., Pagès F. et al. The Immune Micro-environment of Human Tumors: General Significance and Clinical Impact. Cancer Microenvironment 2013;6(2):117–22. DOI: 10.1007/s12307-012-0124-9. PMID: PMC3717061.
 29. Stene M.A., Babajanian M., Bhuta S., Cochran A.J. Quantitative alterations in cutaneous Langerhans cells during the evolution of malignant melanoma of the skin. J Invest Dermatol 1988;91(2):125–8. PMID: 3260930.
 30. Alcalay J., Goldberg L.H., Wolf J.E.Jr., Kripke M.L. Variations in the number and morphology of Langerhans' cells in the epidermal component of squamous cell carcinomas. Arch Dermatol 1989;125(7):917–20. PMID: 2742388.
 31. Lissoni P., Vigore L., Ferranti R. et al. Circulating dendritic cells in early and advanced cancer patients: diminished percent in the metastatic disease. JBRHA 1999;13(4):216–9. PMID: 10703945.
 32. Ratta M., Fagnoni F., Curti A. et al. Dendritic cells are functionally defective in multiple myeloma: the role of interleukin-6. Blood 2002;100(1):230–7. PMID: 12070032.
 33. Tabarkiewicz J., Rybojad P., Jablonka A., Rolinski J. CD1c+ and CD303+ dendritic cells in peripheral blood, lymph nodes and tumor tissue of patients with non-small cell lung cancer. Ocol Rep 2008;19(1):237–43. PMID: 18097601.
 34. Chevolet I., Speckaert R., Schreuer M. et al. Clinical significance of plasmacytoid dendritic cells and myeloid-derived suppressor cells in melanoma. J Transl Med 2015;13:9. DOI: 10.1186/s12967-014-0376-x. PMID: 25592374; PMCID: Pmc4326397.
 35. Shurin M.R. Regulation of dendropoiesis in cancer. Clin Immunol Newsletter 1999;19(10/11):135–9.
 36. Shurin G.V., Shurin M.R., Bykovskaia S. et al. Neuroblastoma-derived gangliosides inhibit dendritic cell generation and function. Cancer Res 2001;61(1):363–9. PMID: 11196188.
 37. Shurin G.V., Aalamian M., Pirtskhalaishvili G. et al. Human prostate cancer blocks the generation of dendritic cells from CD34+ hematopoietic progenitors. Eur Urol 2001;39(Suppl 4): 37–40. PMID: 11340288.
 38. Rughetti A., Pellicciotta I., Biffoni M. et al. Recombinant tumor-associated MUC1 glycoprotein impairs the differentiation and function of dendritic cells. J Immunol 2005;174(12):7764–72. PMID: 15944279.
 39. Ogden A.T., Horgan D., Waziri A. et al. Defective receptor expression and dendritic cell differentiation of monocytes in glioblastomas. Neurosurgery 2006;59(4):902–9; discussion 9–10. DOI: 10.1227/01.neu.0000233907.03070.7b. PMID: 17038955.
 40. Hasebe H., Nagayama H., Sato K. et al. Dysfunctional regulation of the development of monocyte-derived dendritic cells in cancer patients. Biomed Pharmacother 2000;54(6):291–8. DOI: 10.1016/s0753-3322(00)80050-5. PMID: 10989961.
 41. O'Toole A., Michielsen A.J., Nolan B. et al. Tumour microenvironment of both early- and late-stage colorectal cancer is equally immunosuppressive. Br J Cancer 2014;111(5):927–32. DOI: 10.1038/bjc.2014.367. PMID: 25058349.
 42. Gabrilovich D.I., Chen H.L., Girgis K.R. et al. Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. Nat Med 1996;2(10):1096–103. PMID: 8837607.
 43. Chomarat P., Banchereau J., Davoust J., Palucka A.K. IL-6 switches the differentiation of monocytes from dendritic cells to macrophages. Nat Immunol 2000;1(6):510–4. DOI: 10.1038/82763. PMID: 11101873.
 44. Lin M.F., Mou H.B., Cen H. [Effects of transforming growth factor beta1 on dendritic cells function]. Zhonghua xue ye xue za zhi 2004;25(8):449–52. PMID: 15555257.
 45. O'Donnell R.K., Mick R., Feldman M. et al. Distribution of dendritic cell subtypes in primary oral squamous cell carcinoma is inconsistent with a functional response. Cancer Lett 2007;255(1):145–52. DOI: 10.1016/j.canlet.2007.04.003. PMID: 17574329; PMCID: PMC2121220.
 46. Takagi S., Miyagawa S., Ichikawa E. et al. Dendritic cells, T-cell infiltration, and Grp94 expression in cholangiocellular carcinoma. Hum Pathol 2004;35(7):881–6. PMID: 15257553.
 47. Furihata M., Ono Y., Ichikawa K. et al. Prognostic significance of CD83 positive, mature dendritic cells in the gallbladder carcinoma. Oncol Rep 2005;14(2):353–6. PMID: 16012714.
 48. Aso T., Ogawa Y., Naoe M. et al. Immunohistochemical analysis of CD83, CD8 and CD4 positive cells in renal cell carcinoma. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi 2004;95(4):645–50. PMID: 15197997.
 49. Esche C., Lokshin A., Shurin G.V. et al. Tumor's other immune targets: dendritic cells. J Leukoc Biol 1999;66(2):336–44. PMID: 10449178.
 50. Katsenelson N.S., Shurin G.V., Bykovskaia S.N. et al. Human small cell lung carcinoma and carcinosarcoma regulate dendritic cell maturation and function. Mod Pathol 2001;14(1):40–5. PMID: 11211308.
 51. Kiertscher S.M., Luo J., Dubinett S.M., Roth M.D. Tumors promote altered maturation and early apoptosis of monocyte-derived dendritic cells. J Immunol 2000;164(3):1269–76.
 52. Onishi H., Morisaki T., Baba E. et al. Dysfunctional and short-lived subsets in monocyte-derived dendritic cells from patients with advanced cancer. Clin Immunol 2002;105(3):286–95. PMID: 12498810.
 53. Onishi H., Morisaki T., Kuroki H. et al. Evaluation of a dysfunctional and short-lived subset of monocyte-derived dendritic cells from cancer patients. Anticancer Res 2005;25(5):3445–51. PMID: 16101162.
 54. Pinzon-Charry A., Maxwell T., McGuckin M.A. et al. Spontaneous apoptosis of blood dendritic cells in patients with breast cancer. Breast Cancer Res 2006;8(1):R5. PMID: 16417648.
 55. Esche C., Shurin G.V., Kirkwood J.M. et al. Tumor necrosis factor-alpha-promoted expression of Bcl-2 and inhibition of

- mitochondrial cytochrome c release mediate resistance of mature dendritic cells to melanoma-induced apoptosis. *Clin Cancer Res* 2001;7(3 Suppl):974s–9s.
56. Balkir L., Tourkova I.L., Makarenkova V.P. et al. Comparative analysis of dendritic cells transduced with different anti-apoptotic molecules: sensitivity to tumor-induced apoptosis. *J Gene Med* 2004;6(5):537–44. DOI: 10.1002/jgm.545. PMID: 15133764.
57. Esche C., Gambotto A., Satoh Y. et al. CD154 inhibits tumor-induced apoptosis in dendritic cells and tumor growth. *Eur J Immunol* 1999;29(7):2148–55. DOI: 10.1002/(sici)1521-4141(199907)29:07<#60;2148::aid-immu2148>3.0.co;2-f. PMID: 10427977.
58. Yang T., Witham T.F., Villa L. et al. Glioma-associated hyaluronan induces apoptosis in dendritic cells via inducible nitric oxide synthase: implications for the use of dendritic cells for therapy of gliomas. *Cancer Res* 2002;62(9):2583–91. PMID: 11980653.
59. Peguet-Navarro J., Sportouch M., Popa I. et al. Gangliosides from human melanoma tumors impair dendritic cell differentiation from monocytes and induce their apoptosis. *J Immunol* 2003;170(7):3488–94. PMID: 12646609.
60. Ishida A., Ohta M., Toda M. et al. Mucin-induced apoptosis of monocyte-derived dendritic cells during maturation. *Proteomics* 2008;8(16):3342–9. DOI: 10.1002/pmic.200800039. PMID: 18690650.
61. Kusume A., Sasahira T., Luo Y. et al. Suppression of dendritic cells by HMGB1 is associated with lymph node metastasis of human colon cancer. *Pathobiology* 2009;76(4):155–62. DOI: 10.1159/000218331. PMID: 19571604.
62. Alcalay J., Kripke M.L. Antigen-presenting activity of draining lymph node cells from mice painted with a contact allergen during ultraviolet carcinogenesis. *J Immunol* 1991;146(6):1717–21. PMID: 1672330.
63. Halliday G.M., Reeve V.E., Barnetson R.S. Langerhans cell migration into ultraviolet light-induced squamous skin tumors is unrelated to anti-tumor immunity. *J Invest Dermatol* 1991;97(5):830–4. PMID: 1680931.
64. Halliday G.M., Lucas A.D., Barnetson R.S. Control of Langerhans' cell density by a skin tumour-derived cytokine. *Immunology* 1992;77(1):13–8. PMID: 1398759.
65. Becker Y. Dendritic cell activity against primary tumors: an overview. *In Vivo* 1993;7(3):187–91. PMID: 8357960.
66. Tas M.P., Simons P.J., Balm F.J., Drexhage H.A. Depressed monocyte polarization and clustering of dendritic cells in patients with head and neck cancer: in vitro restoration of this immunosuppression by thymic hormones. *Cancer Immunol Immunother* 1993;36(2):108–14.
67. Stoger H., Wilders-Truschig M., Samonigg H. et al. The presence of immunosuppressive 'p15E-like' factors in the serum and urine of patients suffering from malign and benign breast tumours. *Clin Exp Immunol* 1993;93(3):437–41. PMID: 8370172.
68. Aalamian M., Pirtskhalaishvili G., Nunez A. et al. Human prostate cancer regulates generation and maturation of monocyte-derived dendritic cells. *Prostate* 2001;46(1):68–75. PMID: 11170134.
69. Chaux P., Moutet M., Faivre J. et al. Inflammatory cells infiltrating human colorectal carcinomas express HLA class II but not B7-1 and B7-2 costimulatory molecules of the T-cell activation. *Lab Invest* 1996;74(5):975–83. PMID: 8642792.
70. Satthaporn S., Robins A., Vassanasiri W. et al. Dendritic cells are dysfunctional in patients with operable breast cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2004;53(6):510–8. PMID: 14740176.
71. Kichler-Lakomy C., Budinsky A.C., Wolfram R. et al. Deficiencies in phenotype expression and function of dendritic cells from patients with early breast cancer. *Eur J Med Res* 2006;11(1):7–12. PMID: 16504954.
72. Gabrilovich D.I., Ciernik I.F., Carbone D.P. Dendritic cells in antitumor immune responses. I. Defective antigen presentation in tumor-bearing hosts. *Cell Immunol* 1996;170(1):101–10. PMID: 8665590.
73. Ni X.Y., Sui H.X., Liu Y. et al. TGF-beta of lung cancer microenvironment upregulates B7H1 and GITRL expression in dendritic cells and is associated with regulatory T cell generation. *Oncology reports* 2012;28(2):615–21. DOI: 10.3892/or.2012.1822. PMID: 22614805.
74. Krempski J., Karyampudi L., Behrens M.D. et al. Tumor-infiltrating programmed death receptor-1+ dendritic cells mediate immune suppression in ovarian cancer. *J Immunol* 2011;186(12):6905–13. PMID: 21551365.
75. Nestle F.O., Burg G., Fah J. et al. Human sunlight-induced basal-cell-carcinoma-associated dendritic cells are deficient in T cell co-stimulatory molecules and are impaired as antigen-presenting cells. *Am J Pathol* 1997;150(2):641–51. PMID: 9033277; PMCID: Pmc1858265.
76. Brown R.D., Pope B., Murray A. et al. Dendritic cells from patients with myeloma are numerically normal but functionally defective as they fail to up-regulate CD80 (B7-1) expression after huCD40LT stimulation because of inhibition by transforming growth factor-beta1 and interleukin-10. *Blood* 2001;98(10):2992–8. PMID: 11698282.
77. Enk A.H., Jonuleit H., Saloga J., Knop J. Dendritic cells as mediators of tumor-induced tolerance in metastatic melanoma. *Int J Cancer* 1997;73(3):309–16. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0215(19971104)73:3<309::AID-IJC1>3.0.CO;2-3[pil]. PMID: 9359474.
78. Pedroza-Gonzalez A., Zhou G., Vargas-Mendez E. et al. Tumor-infiltrating plasmacytoid dendritic cells promote immunosuppression by Tr1 cells in human liver tumors. *Oncoimmunology* 2015;4(6):e1008355. DOI: 10.1080/2162402x.2015.1008355. PMID: 26155417; PMCID: Pmc4485712.
79. Ghirelli C., Reyat F., Jeanmougin M. et al. Breast Cancer Cell-Derived GM-CSF Licenses Regulatory Th2 Induction by Plasmacytoid Predendritic Cells in Aggressive Disease Subtypes. *Cancer Res* 2015;75(14):2775–87. DOI: 10.1158/0008-5472.can-14-2386. PMID: 25977333.
80. Asford C., Leccia M.T., Charles J., Plumas J. Plasmacytoid dendritic cells support melanoma progression by promoting Th2 and regulatory immunity through OX40L and ICOSL. *Cancer Immunol Res* 2013;1(6):402–15. DOI: 10.1158/2326-6066.cir-13-0114-t. PMID: 24778133.
81. Demoulin S., Herfs M., Delvenne P., Hubert P. Tumor microenvironment converts plasmacytoid dendritic cells into immunosuppressive/tolerogenic cells: insight into the molecular mechanisms. *J Leukoc Biol* 2013;93(3):343–52. DOI: 10.1189/jlb.0812397. PMID: 23136258.
82. Gai X.D., Song Y., Li C. et al. Potential role of plasmacytoid dendritic cells for FOXP3+ regulatory T cell development in human colorectal cancer and tumor draining lymph node. *Pathol Res Pract* 2013;209(12):774–8. DOI: 10.1016/j.prp.2013.08.011. PMID: 24080284.
83. Conrad C., Gregorio J., Wang Y.H. et al. Plasmacytoid dendritic cells promote immunosuppression in ovarian cancer via ICOS costimulation of Foxp3(+) T-regulatory cells. *Cancer Res* 2012;72(20):5240–9. DOI: 10.1158/0008-5472.can-12-2271. PMID: 22850422; PMCID: Pmc3652570.
84. Huang X.M., Liu X.S., Lin X.K. et al. Role of plasmacytoid dendritic cells and inducible costimulator-positive regulatory T cells in the immunosuppression microenvironment of gastric cancer. *Cancer Science* 2014;105(2):150–8. DOI: 10.1111/cas.12327. PMID: 24261990; PMCID: Pmc4317822.
85. Sisirak V., Faget J., Vey N. et al. Plasmacytoid dendritic cells deficient in IFNalpha production promote

- the amplification of FOXP3+ regulatory T cells and are associated with poor prognosis in breast cancer patients. *Oncoimmunology* 2013;2(1):e22338. DOI: 10.4161/onci.22338. PMID: 23482834; PMCID: Pmc3583914.
86. Ramos R.N., de Moraes C.J., Zelante B, Barbuto J.A. What are the molecules involved in regulatory T-cells induction by dendritic cells in cancer? *Clinical & developmental immunology* 2013;2013:806025. DOI: 10.1155/2013/806025. PMID: 23762097; PMCID: Pmc3674660.
87. Ghiringhelli F., Puig P.E., Roux S. et al. Tumor cells convert immature myeloid dendritic cells into TGF-beta-secreting cells inducing CD4+CD25+ regulatory T cell proliferation. *J Exp Med* 2005;202(7):919–29. DOI: jem.20050463 [pii]10.1084/jem.20050463. PMID: 16186184.
88. Aspod C., Pedroza-Gonzalez A., Gallegos M. et al. Breast cancer instructs dendritic cells to prime interleukin 13-secreting CD4+ T cells that facilitate tumor development. *J Exp Med* 2007;204(5):1037–47. DOI: 10.1084/jem.20061120. PMID: 17438063; PMCID: PMC2118566.
89. Popov A., Abdullah Z., Wickenhauser C. et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing dendritic cells form suppurative granulomas following *Listeria monocytogenes* infection. *The Journal of clinical investigation* 2006;116(12):3160–70. DOI: 10.1172/JCI28996. PMID: 17111046.
90. Saint-Mezard P., Chavagnac C., Bosset S. et al. Psychological stress exerts an adjuvant effect on skin dendritic cell functions in vivo. *J Immunol* 2003;171(8):4073–80. PMID: 14530328.
91. Seiffert K., Granstein R.D. Neuroendocrine regulation of skin dendritic cells. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1088:195–206. DOI: 10.1196/annals.1366.011. PMID: 17192566.
92. Makarenkova V.P., Esche C., Kost N.V. et al. Identification of delta- and mu-type opioid receptors on human and murine dendritic cells. *J Neuroimmunol* 2001;117(1–2):68–77. PMID: 11431006.
93. Piemonti L., Monti P., Allavena P. et al. Glucocorticoids affect human dendritic cell differentiation and maturation. *J Immunol* 1999;162(11):6473–81. PMID: 10352262.
94. Maestroni G.J. Dendritic cell migration controlled by alpha 1b-adrenergic receptors. *J Immunol* 2000;165(12):6743–7. PMID: 11120793.
95. Bellik L., Gerlini G., Parenti A. et al. Role of conventional treatments on circulating and monocyte-derived dendritic cells in colorectal cancer. *Clin Immunol* 2006;121(1):74–80. PMID: 16914380.
96. Shurin M.R., Naiditch H., Gutkin D.W. et al. ChemolImmunoModulation: immune regulation by the antineoplastic chemotherapeutic agents. *Curr Med Chem* 2012;19(12):1792–803. PMID: 22414087.
97. Kaneno R., Shurin G.V., Kaneno F.M. et al. Chemotherapeutic agents in low noncytotoxic concentrations increase immunogenicity of human colon cancer cells. *Cell Oncol (Dordr)* 2011;34(2):97–106. PMID: 21290210.
98. Shurin M.R., Shurin G.V., Chatta G.S. Aging and the dendritic cell system: implications for cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;64(2):90–105.
99. Tkach A.V., Shurin G.V., Shurin M.R. et al. Direct effects of carbon nanotubes on dendritic cells induce immune suppression upon pulmonary exposure. *ACS nano* 2011;5(7):5755–62. PMID: 21657201.
100. Tkach A.V., Yanamala N., Stanley S. et al. Graphene oxide, but not fullerenes, targets immunoproteasomes and suppresses antigen presentation by dendritic cells. *Small* 2013;9(9–10):1686–90. DOI: 10.1002/sml.201201546. PMID: 22887961.