

## ВЛИЯНИЕ СЕКРЕТИРУЕМЫХ ОПУХОЛЮ ВЕЩЕСТВ НА ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ ПРИ РАКЕ

А.А. Кескинов<sup>1,2</sup>, М.Р. Щурин<sup>2</sup>, В.М. Бухман<sup>1</sup>, З.С. Шпрах<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Департамент патологии Университета г. Питтсбург; США, Питтсбург 15213, Террас стрит, 3550

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

Дендритные клетки играют уникальную и разнообразную роль в процессе онкогенеза и развития иммунного ответа на присутствие в организме опухолевых клеток. Дендритные клетки способны активно захватывать опухолевые антигены и представлять их Т-клеткам, вызывая тем самым опухолеспецифический Т-клеточный ответ. Кроме того, взаимодействие дендритных клеток с различными типами эффекторных клеток иммунной системы может усиливать клеточный и гуморальный ответ против рака. С другой стороны, ряд выделяемых опухолью факторов способен привлекать дендритные клетки в очаг неоплазии, нарушать их созревание, дифференцировку и функциональную активность, тем самым приводя к дефициту противоопухолевого иммунного ответа или опосредованной дендритными клетками толерантности организма к опухоли. Выявление факторов, которые в условиях опухолевого микроокружения оказывают стимулирующее либо подавляющее влияние на дендритные клетки, является важным этапом работы по улучшению методов биотерапии с использованием дендритных клеток; восстановление нормальных функций дендритных клеток у пациентов с раком является одной из основных задач иммунотерапии рака. В настоящем обзоре рассмотрены основные факторы, выделяемые опухолью, и их влияние на дендритные клетки в организме больных раком.

**Ключевые слова:** иммуносупрессия, дендритные клетки, опухолевое микроокружение, регуляторные дендритные клетки, цитокины

DOI: 10.17650/1726-9784-2017-16-1-12-23

### IMPACT OF TUMOR-DERIVED FACTORS ON DENDRITIC CELLS IN CANCER

A.A. Keskinov<sup>1,2</sup>, M.R. Shurin<sup>2</sup>, V.M. Bukhman<sup>1</sup>, Z.S. Shprakh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Sh., Moscow 115478, Russia;

<sup>2</sup>Department of Pathology, University of Pittsburgh; 3550 Terrace Street, Pittsburgh, 15213, USA

Dendritic cells play key role during tumorigenesis and immune response to it. They are able to uptake and present antigens to T cells, resulting in specific T cell mediated immune response. Furthermore, interaction between dendritic cells and other types of immune cells may boost cell-mediated and humoral immune response to cancer. Contrary to that, numerous tumor-derived factors may attract dendritic cells to neoplastic sites, causing impairment of their maturation, differentiation, and functional activity, resulting in deficiency of anti-tumor immune response or dendritic cell-mediated tolerance. Various factors within tumor microenvironment may either stimulate or inhibit dendritic cells and therefore need to be determined for improving efficacy of biotherapy utilizing dendritic cells. Meanwhile, recovery of dendritic cells functions in cancer patients remains one of primary aims for cancer immunotherapy. This review outlines main types of tumor-derived factors and their impact on dendritic cells in cancer.

**Key words:** immunosuppression, dendritic cells, tumor microenvironment, regulatory dendritic cells, cytokines

#### Введение

Секретируемые опухолью факторы можно разделить на активирующие иммунный ответ «сигналы опасности» и супрессорные «поляризующие» молекулы, подавляющие функции иммунокомпетентных клеток и способные стимулировать рост опухоли. Несмотря на то что большинство выделяемых опухолью факторов выявлены и охарактеризованы, не существует универсального эффективного метода повли-

ять на их экспрессию в опухолевом микроокружении с целью усилить иммуногенность опухоли в рамках клинической терапии.

Будучи основными антигенпредставляющими клетками, дендритные клетки (ДК) играют ключевую роль в иницировании и поддержании противоопухолевого иммунитета, при этом объединяя усилия врожденного и приобретенного звеньев иммунной системы.

С учетом особого вклада ДК в борьбу иммунной системы с опухолью разработаны и используются препараты на основе ДК для терапии разных видов рака. Однако лечение этими биопрепаратами приносит скромный клинический результат [1]. Дальнейшее изучение физиологии ДК убедительно продемонстрировало, что при раке функции ДК могут угнетаться, что снижает сопротивляемость организма неопластическому процессу [2]. Данные исследований показали, что поляризованные в опухолевом микроокружении ДК становятся иммуносупрессорными и толерогенными, тем самым они способствуют прогрессии опухоли [3]. При раке можно выделить несколько подвидов ДК: функционально полноценные «иммуностимуляторные» ДК, функционально дефектные ДК, погибающие ДК и поляризованные иммуносупрессорные «регуляторные» ДК [4]. Выявление опухолевых факторов, которые целенаправленно воздействуют на ДК, и изучение механизмов их действия способствуют поиску новых методов для нивелирования негативного влияния рака на ДК и увеличению эффективности терапии опухолей препаратами на основе ДК [5].

#### Активирующие ДК опухолевые факторы

ДК играют ключевую роль в противоопухолевой защите организма. После того как ДК захватывают злокачественные антигены, местные опухолевые и стромальные стимулы вызывают созревание ДК и их эмиграцию из опухоли в регионарные лимфатические узлы, где они представляют опухолевые антигены специфическим Т-клеткам. Сигналы от гибнущих опухолевых клеток способны стимулировать захват антигенов, их обработку и последующую презентацию ДК. При этом злокачественные клетки могут погибнуть по различным причинам, в том числе из-за гипоксии, недостатка питательных веществ и воздействия врожденного звена иммунной системы, которое привлекается выбросом молекулярных фрагментов, ассоциированных с повреждениями (damage associated molecular pattern, DAMP), – аларминов, или сигналов опасности. Данный тип апоптотической и некроптотической клеточной гибели характеризуется индукцией эндоплазматического ретикулума и аутофагией, высвобождением кальрегулина на поверхности клеток, секрецией аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) и выбросом амфотерина (chromatin-binding protein high-mobility group box 1, HMGB1) [6]. Среди DAMP-ассоциированных пептидов выделяют такие эндогенные молекулы, как HMGB1, белки теплового шока, гистоны, белки семейства S100, амилоид сыворотки А; в свою очередь, небелковые DAMP включают сульфат гепарина, мочевую кислоту, АТФ, геномную и митохондриальную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) и рибонуклеиновую кислоту (РНК) [7].

Важной функцией HMGB1 является защита клетки от повреждения в нормальных условиях, однако при воспалении, раке, сепсисе, травме и аутоиммунных процессах он способен играть роль DAMP. Рецепторами к HMGB1 служат toll-like-подобные рецепторы (TLR) 2, 4, 9, рецептор к конечным продуктам гликозилирования (receptor for advanced glycation end products, RAGE), CD24,  $\alpha$ -синуклеиновые филаменты, протеоглики, Т-клеточный иммуноглобулиновый домен и муциновый домен-3 (T cell immunoglobulin domain and mucin domain-3, TIM-3), рецептор к *N*-метил-*D*-аспартату (*N*-methyl-*D*-aspartate receptor, NMDAR) и рецептор-триггер, экспрессируемый на миелоидных клетках-1 (triggering receptor expressed on myeloid cells-1, TREM1) [8].

HMGB1 индуцирует созревание ДК через домен *B box*, что проявляется увеличением экспрессии CD83, CD54, CD80, CD40, CD58 и молекул главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) II класса, которое сочетается со снижением экспрессии CD206 [9]. Домен *B box* также усиливает секрецию провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ) 12, 6, 1 $\alpha$ , 8, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), регулируемого при активации, экспрессируемого и секретируемого нормальными Т-клетками фактора (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted, RANTES). R. Saenz и соавт. сообщают, что пептид Hp91, чей сиквенс соответствует области домена *B box*, активирует ДК и выступает как адъювант *in vivo*. Активация ДК происходит через сигнальные пути MyD88 и TLR4 с участием митоген-активированной протеинкиназы (p38 mitogen-activated protein kinases p38, p38 MAPK) и транскрипционного фактора (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- $\kappa$ B) [10]. Поэтому выделяемый погибающими опухолевыми клетками HMGB1 может быть сигналом повреждения клеток и тканей, который индуцирует реакцию иммунной системы через активацию ДК. Было показано, что секреция HMGB1 во время канцерогенеза при раке шейки матки может приводить к толерогенной активности плазматоидных ДК [11].

Другие данные демонстрируют особую роль структурно гомологичных кальмодулину белков семейства S100. Эти белки способны выступать в роли молекул DAMP, тем самым играя такую же роль в регуляции процесса воспаления, как и HMGB1 [12]. Большинство внутриклеточных белков семейства S100 участвуют в регуляции внутриклеточных процессов клеточного цикла, пролиферации, дифференцировки и миграции, деградации белков, организации цитоскелета, фосфорилирования белков и активности транскрипционных факторов [13]. Было показано, что выброс различными клетками белков семейства S100 может служить достоверным

маркером активности заболевания при астме, хронической обструктивной болезни легких, колите, ревматоидном артрите, болезни Альцгеймера и раке [14]. Более того, сообщалось о регуляторной роли белков S100A8 и S100A9 в процессе роста опухоли [15]. Также известно о значительных изменениях экспрессии белков S100B, S100A2, S100A4, S100A6, S100A8/A9 и S100P при различных видах рака [16]. Например, наличие высоких уровней белка S100B в сыворотке способно служить биологическим маркером злокачественной меланомы, а изменение количества белков S100A2 и S100A6 может использоваться как биологический маркер немелкоклеточного рака легких [17]. Белки S100A8 и S100A9 способны регулировать дифференцировку и функции ДК и прочих миелоидных клеток [18]. Ряд исследований свидетельствуют о влиянии выделяемых опухолью белков S100 на активность ДК. Например, белок S100A4 необходим ДК для активации Т-клеток [19].

Белки теплового шока (БТШ) — хорошо изученные молекулы DAMP при раке. С БТШ связывают процессы активации и интеграции врожденного и приобретенного звеньев иммунной системы. Изучение молекулярного веса и филогенеза позволило выделить 5 основных семейств, однако только белки HSP96, HSP90, HSP70, HSP110 и HSP170 достоверно вызывают иммунный ответ в качестве мембрансвязанных и внеклеточных компонентов [20]. Стимуляция кросс-презентации антигена достигается путем связывания БТШ с поверхностными рецепторами определенной клетки, после чего происходят интернализация антигена, его процессинг и презентация. Например, БТШ CD91, связываясь с иммунными клетками, способствует созреванию ДК, секреции цитокинов и праймированию Т-клеток [21]. HSP70 связывается с незрелыми ДК и индуцирует их созревание, подтверждением чему служит увеличение экспрессии CD40, CD86 и CD83, а также усиление способности презентовать антигенспецифическим цитотоксическим лимфоцитам [22]. Опухолевые комплексы пептидов и БТШ, поступающие из некротизированных клеток или секретирующиеся в ответ на клеточный стресс, также могут участвовать в активации иммунной системы путем кросс-презентации этих пептидов ДК [23].

#### **Подавляющие ДК опухолевые факторы**

Наряду с цитотоксическими Т-клетками, макрофагами, клетками — естественными киллерами (Natural killer, NK),  $\gamma\delta$ -Т-клетками и В-клетками ДК играют важную роль в иммунологическом контроле возникновения и развития онкологических заболеваний благодаря способности узнавать и уничтожать вновь возникающие злокачественные клетки. Однако возникновение и развитие рака связаны с дефектами

защитных иммунологических механизмов, когда новые раковые клетки получают способность ускользать от контроля иммунной системы, тем самым обеспечивая себе выживание и приводя к прогрессии опухолевого процесса. При взаимодействии иммунокомпетентных и опухолевых клеток различные растворимые факторы, которые секретируются раковыми клетками и клетками опухолевой стромы, способны играть одну из важнейших ролей.

#### **Выделяемые опухолью супрессорные факторы: ростовые факторы, цитокины, хемокины**

Фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) секретируется большинством опухолей и отвечает за процесс неоваскуляризации опухоли. При раке увеличение уровня VEGF в сыворотке пациентов коррелирует с негативным прогнозом [24]. VEGF был одним из первых секретируемых опухолью факторов, влияние которого на ДК было продемонстрировано. Воздействие через рецепторы VEGFR-1 и VEGFR-2 приводило к ингибированию дифференцировки и созревания ДК [25]. VEGF оказывает тормозящее действие на развитие и созревание ДК *in vitro* и *in vivo*, блокируя активацию NF- $\kappa$ B в гематopoэтических клетках-предшественниках [26]. Отмечается обратная корреляция между уровнем VEGF в сыворотке пациентов и количеством ДК, кроме того, в ДК определяются увеличение частоты апоптотических изменений фенотипа и усиление экспрессии рецептора к хемокину 4 (CXCR4) [27]. VEGF регулирует миграцию ДК путем мобилизации незрелых миелоидных клеток и незрелых ДК из костного мозга к опухоли [28].

Перспективным направлением является терапия с использованием препаратов — «ловушек» VEGF (афлиберцепт), направленная на ингибирование сигнального пути VEGF и повышение количества зрелых ДК у пациентов с рефрактерными солидными опухолями [29]. В свою очередь, исследования *in vitro* продемонстрировали, что ингибирование экспрессии VEGF с помощью коротких интерферирующих РНК в клетках рака молочной железы эффективно восстанавливает процесс дифференцировки и созревания ДК, что увеличивает способность ДК индуцировать опухолеспецифический цитотоксический Т-клеточный ответ [30].

Известно, что члены семейства трансформирующего ростового фактора бета (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ) также способны регулировать активность и дифференцировку ДК [31]. ДК экспрессируют рецепторы к TGF- $\beta$  1-го типа, включая рецептор к активину 1 (activin receptor 1, ACVR1), ACVR1B, рецепторы к костным морфогенетическим белкам (bone morphogenetic protein receptor, BMPR) 1A, BMPR1B,

рецептор TGF- $\beta$  (TGFBR) 1, а также рецепторы к TGF- $\beta$  2-го типа – TGFBR2, BMPR2, ACVR2A, ACVR2B.

Однако роль многих членов семейства TGF- $\beta$  в регуляции жизнедеятельности ДК в опухолевом микроокружении изучена недостаточно. Повышенная экспрессия TGF- $\beta$  в опухолевом микроокружении часто сочетается с замедленным созреванием и ограничением функциональной активности ДК, что нарушает опухолеспецифический иммунный ответ [32]. Секретируемый опухолью TGF- $\beta$  снижает экспрессию маркеров созревания ДК: CD83, CD80, CD86 и молекул ГКГС II класса [33]. Кроме того, отмечается нарушение экспрессии усиливающих созревание ДК провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-12 и интерферона- $\alpha$ , в то же время происходит увеличение секреции регуляторных цитокинов, в том числе TGF- $\beta$  [34]. Лиганды семейства TGF- $\beta$  также влияют на миграцию ДК посредством регуляции экспрессии хемокинов и рецепторов к ним [31]. Кроме того, TGF- $\beta$  способен напрямую индуцировать апоптоз в ДК [35].

Данные, подтверждающие снижение созревания ДК под влиянием TGF- $\beta$ , позволяют сделать вывод, что выделяемый опухолью TGF- $\beta$  может значительно подавлять функции ДК и их способность инициировать противоопухолевый ответ. TGF- $\beta$  также способен поляризовать ДК в иммуносупрессорный фенотип. Такие регуляторные ДК обладают способностью подавлять пролиферацию эффекторных Т-клеток и индуцируют дифференцировку Т-клеток в регуляторный фенотип (regulatory T cell (s), Treg) [3, 4]. Например, TGF- $\beta$  дозо- и времязависимо увеличивает экспрессию лиганда 1 программированной смерти клеток (programmed death-ligand 1, PD-L1), сигнального белка и активатора транскрипции 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3) в ДК [36].

Кроме того, сообщалось об экспрессии опухолевыми клетками лигандов семейства активина, которые способны менять фенотип и функциональную активность ДК. Например, секретируемый различными опухолями белок Nodal способен поляризовать ДК в регуляторный фенотип, усиливая экспрессию циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

Другой член семейства TGF- $\beta$  – фактор роста и дифференцировки 15 (growth differentiation factor-15, GDF-15) находят в тканях и сыворотке крови пациентов с глиобластомой, раком желудка, ободочной и прямой кишки, простаты, яичников. GDF-15 ингибирует экспрессию CD83, CD86 и рецепторов ГКГС II класса на ДК, снижает уровень ИЛ-12 и увеличивает продукцию TGF- $\beta$ 1. Также повышается фагоцитарная активность ДК, но отмечается ограничение способности стимулировать Т-клетки *in vitro* и *in vivo* [37].

ИЛ-10 является противовоспалительным цитокином, который секретируется преимущественно моноцитами и лимфоцитами. Однако о секреции ИЛ-10 раковыми клетками сообщалось при меланоме, множественной миеломе и раке легкого [38, 39]. Секретируемый опухолью ИЛ-10 оказывает ингибирующий эффект на созревание ДК и их способность стимулировать Т-клеточный иммунный ответ [40]. При гепатоцеллюлярной карциноме увеличение уровня ИЛ-10 в сыворотке коррелирует со значительным количественным дефицитом и незрелым фенотипом циркулирующих популяций ДК, что указывает на важную роль этого цитокина в патогенезе дисфункции ДК при раке [41].

Ранее сообщалось об ингибирующем влиянии ИЛ-10 на экспрессию костимуляторных молекул и молекул ГКГС на ДК [42]. Например, выделяемый опухолью ИЛ-10 ингибирует экспрессию CD40, подавляет CD40-зависимую продукцию ИЛ-12, снижает экспрессию рецепторов к хемокинам, блокирует презентацию антигенов и индуцирует экспрессию PD-L1 на ДК [43].

ИЛ-6 также оказывает широкий спектр биологических эффектов на рост клеток, дифференцировку, жизнеспособность и миграцию при иммунном ответе, гематопоезе и воспалении [44]. Повышенную секрецию ИЛ-6 у онкологических пациентов связывают с нарушениями функций ДК. Например, сообщалось об увеличении уровней ИЛ-8 и ИЛ-6 в плазме пациентов с эпителиальным раком яичников, при этом сообщалось о повышенной секреции *in vitro* этих цитокинов клетками линии эпителиального рака яичников [45]. Любопытно, что иммуносупрессия ДК при их совместной инкубации с супернатантом от клеток рака яичника регрессировала после блокировки продукции ИЛ-8 и ИЛ-6. Более того, выделяемый опухолью ИЛ-6 влияет на дифференцировку гематопозитических клеток-предшественников и моноцитов, включая макрофаги и ДК *in vitro*, и может быть причиной образования толерогенного фенотипа ДК [46]. При применении ингибитора JAK2/STAT3 препарата AG490 отмечается нормализация иммуносупрессии в ДК, возникающей под воздействием ИЛ-6 [47]. Поскольку STAT3 играет важную роль при влиянии ИЛ-6 на дифференцировку и созревание ДК, фосфорилированный STAT3 в ДК может быть одной из целей иммунотерапии рака [46].

Макрофагальный колониестимулирующий фактор (М-КСФ) является одним из основных регуляторов жизнедеятельности для мононуклеарных клеток. М-КСФ экспрессируется в клетках рака молочной железы и почечной карциномы, что является неблагоприятным прогностическим фактором [48]. М-КСФ не только регулирует опухолевую прогрессию и метастазирование за счет воздействия



на макрофаги, но также подавляет дифференцировку ДК [49]. Выделяемый опухолью М-КСФ способен ингибировать образование ДК из CD34<sup>+</sup> гематопоэтических предшественников и индуцировать дифференцировку моноцитов в толерогенные ДК.

Секретируемый опухолью белок RANKL, член семейства факторов некроза опухоли, также способен влиять на ДК, снижая экспрессию ИЛ-12 и повышая продукцию ИЛ-10, приводя к поляризации ДК в регуляторные ДК, которые увеличивают образование FoxP3<sup>+</sup> Т-регуляторных клеток [50].

Известно, что несколько выделяемых опухолью хемокинов могут воздействовать на ДК, меняя их способность к миграции и созреванию. Любопытно, что незрелые ДК могут более активно привлекаться в опухоль секретируемыми факторами – лигандами к хемокину chemokine (C–C motif) ligand): CCL2, CCL20, CCL25, CCL5, CXCL12, CXCL1 и CXCL5, в то время как зрелые ДК менее восприимчивы к этим сигналам [51]. Следовательно, секретируемые злокачественными клетками и стромой хемокины играют важную роль в локализации и миграции ДК, инфильтрирующих опухоль, равно как и в поддержании незрелого статуса ДК. Например, клетки эпителиального рака яичников человека экспрессируют высокие уровни хемокина CXCL12, который связывается с рецептором к хемокину CXCR4 на предшественниках ДК и индуцирует их хемотаксис, трансмиграцию и адгезию [52]. Также известно, что выделяемые меланомой факторы могут изменять степень созревания и активации резидентных ДК, причем степень этих изменений коррелирует с агрессивностью роста меланомы *in vivo* [53].

### Выделяемые опухолью супрессорные факторы

#### Опухолевые антигены

Простатический специфический антиген (ПСА) – это сериновая протеаза, являющаяся органоспецифическим маркером, экспрессия которой повышена в большинстве случаев рака простаты. Данный антиген был одним из первых опухолевых антигенов, негативное влияние которого на созревание, жизнеспособность и функции ДК было показано в ряде исследований [54]. Добавление активного ПСА к культурам ДК приводит к выраженному замедлению дифференцировки и созревания ДК, что проявляется низким уровнем экспрессии молекул CD83, CD80, CD86 и ГКГС II класса. Кроме того, при обработке ДК ПСА отмечалось торможение способности ДК стимулировать пролиферацию Т-клеток. В другом исследовании было выявлено, что эндогенные факторы в сыворотке пациентов с раком простаты ингибировали образование функционально активных ДК из CD14<sup>+</sup> моноцитов *in vitro*. Этот процесс положительно коррелировал с уровнем свободного ПСА в крови

больных раком простаты [55]. Данное наблюдение позволяет предположить, что ПСА может негативно влиять на резидентные ДК при раке простаты.

Во многих раковых клетках повышена экспрессия гликопротеина муцин 1 (mucin 1, MUC1). В нормальных клетках MUC1 формирует защитный слой, который противостоит воздействию микробов и токсичных веществ, однако гиперсекреция MUC1 приводит к усилению способности раковых клеток к инвазии, метастазированию и резистентности к иммунному ответу [56]. MUC1 может привлекать незрелые ДК к опухоли и нарушать их полноценное созревание, тем самым снижая функции ДК. При культивировании с MUC1 ДК демонстрируют повышение экспрессии CD83, CD80, CD86, CD40 и молекул ГКГС II класса; однако эти ДК также секретируют значительные количества ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 и не вырабатывают ИЛ-12. Когда эти ДК кокультивируют с CD4<sup>+</sup> Т-клетками, они индуцируют выработку ИЛ-13 и ИЛ-5, однако снижается уровень ИЛ-2, таким образом, они оказываются неспособны вызвать ответ Th1-типа [57]. Выделяемый опухолью MUC1 влияет на секрецию цитокинов в ДК и превращает их в регуляторные ДК, которые секретируют больше ИЛ-10 и меньше ИЛ-12 [58]. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что выделяемый опухолью MUC1 способен нарушать созревание и функциональную активность при определенных типах рака, что ставит MUC1 в один ряд с прочими факторами, которые способствуют ускользанию опухоли от иммунного ответа, а также объясняет присутствие толерогенных ДК при MUC1-положительном раке.

Важный маркер при хорионкарциноме и раке яичка – человеческий хорионический гонадотропин – увеличивает экспрессию индоламин-2,3-диоксигеназы (indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO) в ДК [59]. Фермент IDO участвует в деградации триптофана, основной аминокислоты, которая необходима для пролиферации клеток. Данный механизм лежит в основе опосредованной IDO супрессии Т-клеток дендритными клетками [60].

#### Другие молекулы

В норме ганглиозиды обнаруживаются преимущественно в нервной системе, однако их экспрессия повышается и при опухолях нейроэктодермального происхождения. Ганглиозиды участвуют в межклеточных взаимодействиях, регулируя подвижность клетки и клеточный цикл [61]. Выделяемые нейробластомой ганглиозиды участвуют в формировании резистентности опухоли к иммунному ответу путем снижения образования ДК, а также ограничения их жизнеспособности и функциональной активности [62]. Например, секретируемые меланомой ганглиозиды нарушают дифференцировку ДК и индуцируют их апоптоз [63, 64].

Простаноиды (простагландины, простаглицлины и тромбоксаны) являются медиаторами воспаления, анафилактических реакций и вазоконстрикции. Уровни простаноидов увеличены при многих опухолях, при этом часто наблюдается снижение иммунных функций. Например, у пациентов с раком колоно-ректальной области отмечается повышение уровня простагландина  $E_2$  (prostaglandin  $E_2$ ,  $PGE_2$ ) и активности ЦОГ-2, что коррелирует с размером опухоли и выживаемостью пациентов [65]. Под воздействием простагландина  $E_2$  снижается дифференцировка  $CD34^+$  предшественников в зрелые ДК [66]. Кроме того,  $PGE_2$  вызывает усиление экспрессии IDO1 в ДК, что приводит к ингибированию опосредованной ДК антигенспецифической стимуляции Т-клеток и их дифференцировке в Т-регуляторные клетки [67].

Сообщалось о повышении количества полиаминов (путресцина, спермидина, спермина) при раке простаты, молочной железы и ободочной кишки [68, 69]. Спермин индуцирует нарушения созревания и функций ДК *in vitro*. Кроме того, у пациенток с раком молочной железы отмечается обратная зависимость между уровнем спермина и количеством ДК, экспрессирующих ИЛ-12 [70].

Другим выделяемым опухолью фактором является молочная кислота – конечный продукт гликолиза, который достоверно влияет на раковые клетки, окружающую их строму и клетки эндотелия в опухолевом микроокружении, что приводит к воспалительному процессу в опухоли и стимуляции образования патологических сосудов [71]. Одновременно молочная кислота оказывает прямое воздействие на ДК, приводя к ингибированию производства ИЛ-12 и презентации опухолевых антигенов, препятствуя обнаружению опухоли иммунной системой [72]. Высокие концентрации молочной кислоты нарушают дифференцировку ДК, приводя к сокращению числа иммунокомпетентных ДК и стимулируя продукцию ИЛ-10 [73].

Еще один механизм ингибирования противоопухолевого ответа – это накопление аденозина. Любопытно, что в нормальной ткани концентрация аденозина находится в пределах 10–100 нМ, в то время как в опухолях она достигает 50–100 мкМ [74]. После выхода в межклеточное пространство аденозин оказывает множество иммуномодулирующих эффектов, которые реализуются через аденозиновые рецепторы на разных иммунных клетках, включая ДК. Например, у мышей аденозин может нарушать дифференцировку ДК предшественников в  $CD11c^+Gr-1^+$  [75]. Дифференцированные под воздействием аденозина ДК экспрессируют ряд ангиогенных провоспалительных и иммуносупрессорных молекул, включая TGF- $\beta$ , ИЛ-10, VEGF, ИЛ-6, ИЛ-8, ЦОГ-2 и IDO, кроме того, они могут стимулировать рост злокачественного

новообразования при внутриопухолевом введении в экспериментальной модели [76].

Новые данные подтверждают особую роль липидов и их накопления в физиологии ДК. Например, триглицериды способны снижать жизнеспособность и функциональную активность ДК при раке. По мере развития ДК превращаются в клетки ворсинчатого вида благодаря большому числу липидных включений липидов, поскольку производство липидов и их потребление играют важнейшую роль в биологии ДК [77].

У больных с раком молочной железы и раком ободочной кишки отмечается повышение уровня липидов, в особенности триглицеридов, у значительной части ДК [78]. Накопление липидов в ДК происходит за счет усиленного захвата липидов из внеклеточного пространства, индуцированного увеличением экспрессии фагоцитарного рецептора А, при этом перегруженные липидами ДК демонстрируют ограниченную способность к обработке антигенов. Также сообщалось о том, что мезотелиома усиливает захват липидов дендритными клетками, что сопровождается снижением обработки антигенов вместе с повышением экспрессии коstimуляторных молекул и производства ИЛ-10 [79].

При индуцированном радиационным облучением раке одним из объяснений механизма аккумуляции липидов в ДК может служить повышение экспрессии липопротеинлипазы и связывающего жирные кислоты белка 4 (fatty acid binding protein, FABP4) вместе с повышением уровня триацилглицерола [80]. Под воздействием опухоли в ДК отмечается активация ответа неструктурированных белков, что проявляется высоким уровнем стрессового фактора – связывающего X-box белка (X-box binding protein 1, XBP1). В свою очередь, XBP1 связан с образованием активных форм кислорода в опухоли, что усиливает окисление липидов, стимулирует в ДК программу биосинтеза триглицеридов и приводит к аномальному накоплению липидов с последующей супрессией способности ДК к стимуляции противоопухолевого Т-клеточного ответа [81]. XBP1 является не только важным компонентом ответа неструктурированных белков, но и незаменимым нуклеарным транскрипционным фактором. Белки, которые кодируют многие целевые гены XBP1, являются ферментами, участвующими в синтезе жирных кислот. Усиленное производство жирных кислот приводит к формированию липидных включений в цитоплазме и расширению эндоплазматического ретикула [82].

Известно, что многие опухоли секретируют различные нейропептиды [83]. Некоторые из этих пептидов также способны влиять на функции ДК и, как следствие, на развитие противоопухолевого иммунного ответа. Например, субстанция Р индуцирует пролиферацию

опухолевых клеток, а также их миграцию, инвазию, внутриопухолевый ангиогенез и развитие метастазов [84]. Более того, субстанция Р подавляет фагоцитарную активность ДК [85]. При раке нейропептид Y также может выступать как регулятор роста и ангиогенеза в опухоли; а его экспрессия коррелирует со степенью прогрессии и инвазивности меланомы кожи [86]. Сообщалось об индукции поляризации ДК по 2-му типу, благодаря усилению секреции ИЛ-6 и ИЛ-10 под влиянием нейропептида Y [87].

Секретируемые опухолью бомбезин, нейромедин В и гастрин-релизинг пептид также способны угнетать созревание ДК, что проявляется в снижении экспрессии CD40, CD80 и CD86, сокращении продукции ИЛ-12 и ограничении способности стимулировать пролиферацию Т-клеток [88].

Член семейства факторов некроза опухоли рецептор гибели 6 (death receptor 6, DR6), повышенная экспрессия которого отмечается на поверхности многих видов опухолевых клеток, способен влиять на созревание и функциональную активность ДК. При отщеплении с поверхности опухолевых клеток матриксной металлопротеиназой 14 (MMP-14) DR6 способен индуцировать апоптоз более чем у 50 % моноцитов, дифференцирующихся в ДК, изменяя уровень экспрессии цитокинов в получающихся незрелых ДК [89].

Выделяемые опухолью микровезикулы представляют собой еще одну гетерогенную группу связанных с мембраной частиц, которые выбрасываются опухолью в межклеточное пространство. В состав этих везикул могут входить белки, липиды, гликопротеины,

#### Секретируемые опухолью ингибирующие ДК факторы

Фактор	Эффект на ДК	Сигнальный путь	Ссылка
Аденозин	Нарушение дифференцировки и функциональной активности, а также привлечения Т-клеток	Еrac1-Rap1-зависимые сигнальные пути	[74, 76, 93]
Ганглиозиды	Ингибирование образования ДК, снижение их жизнеспособности и функций	IRAK-M	[62, 63]
ИЛ-6	Влияние на жизнеспособность, дифференцировку, миграцию	MAPK, STAT3, NF-kB	[44, 46]
ИЛ-8	Нарушение миграции	PI3K, AKT, PKC, MAPK	[94]
ИЛ-10	Нарушение созревания и дифференцировки, индукция толерогенного фенотипа	p38 MAPK, STAT3	[47, 95, 96]
М-КСФ	Подавление дифференцировки	PI3K	[97]
Молочная кислота	Ингибирование дифференцировки	NF-kB	[72, 73]
Муцин 1	Регулирование хемотаксиса. Индукция неполноценного созревания		[57]
Нейропептиды	Регуляция образования, жизнеспособности и функциональной активности ДК	Множество сигнальных путей	[3, 88]
Простагландины	Регуляция дифференцировки	RAS-MAPK, PI3K/AKT, PKA	[98]
ПСА	Ингибирование созревания, жизнеспособности и функциональной активности	MAPK, STAT3, NF-kB	[54]
Человеческий хорионический гонадотропин	Индукция толерогенного фенотипа		[59]
Экзосомы	Нарушение дифференцировки	Множество сигнальных путей	[90, 91]
GDF-15	Ингибирование экспрессии костимуляторных молекул, производства ИЛ-12, стимуляции Т-клеток, увеличение экспрессии TGF-β		[37]
CCL2 MIP3a SDF-1	Регулирование миграции и созревания	PI3K NF-kB, MAPK, JAK/STAT	[99] [52] [100]
TGF-β	Подавление созревания и функциональной активности	SMAD, STAT3	[35]
VEGF	Ингибирование дифференцировки, созревания, миграции, индукция апоптоза	NF-kB	[25]
RANKL	Поляризация в толерогенный фенотип		[50]

гликолипиды, пептиды, РНК, микроРНК, ДНК, что позволяет предположить участие различных механизмов регуляции межклеточного взаимодействия в опухолевом микроокружении по мере развития опухолевого процесса. Выделяемые опухолью микро-везикулы или экзосомы способны нарушать функции миелоидных клеток в опухолевом микроокружении посредством нарушения дифференцировки моноцитов в ДК и усиления образования иммуносупрессорных клеток миелоидного типа [90]. Полученные при биопсии рака легкого экзосомы содержат рецептор эпидермального фактора роста и индуцируют образование толерогенных ДК, что приводит к появлению опухолеспецифических Т-регуляторных клеток, способных подавлять иммунный ответ опухолеспецифических CD8<sup>+</sup> Т-клеток [91]. Более того, при раке поджелудочной железы микроРНК из экзосом ингибируют экспрессию мРНК в ДК, что приводит к снижению экспрессии молекул ГКГС и усилению иммунной толерантности к раку [92]. Секретируемые опухолью ингибирующие ДК факторы обобщенно представлены в таблице.

### Заключение

ДК являются наиболее активными и значимыми антигенпредставляющими клетками. Взаимодействуя с НК, НКТ, Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, нейтрофилами, тучными клетками, а также неиммунными клетками, ДК играют ключевую роль в регуляции иммунного ответа, поддерживая стабильность иммунного гомеостаза. Поскольку ДК являются критическим связующим звеном между врожденным иммунитетом и приобретенным иммунитетом, они

часто являются мишенью различных опухолевых клеток, которые стремятся ускользнуть от иммунного ответа и последующего уничтожения. Новые сведения, полученные в результате двух последних декад исследований биологии ДК, свидетельствуют об особой роли ДК в процессе формирования иммуносупрессорного и толерогенного микроокружения опухоли, которое может способствовать росту опухоли, блокируя иммунный ответ. Несмотря на данные о множестве биологически активных веществ, воздействующих на ДК, остаются без ответа главные вопросы: почему различные опухоли используют идентичные механизмы воздействия на ДК и по какой причине опухоли одного типа могут использовать разные сигнальные пути?

Существует интересное наблюдение: некоторые факторы, выделяемые опухолью, могут оказывать противоположный эффект в зависимости от фазы опухолевого процесса, их концентрации и присутствия других факторов и/или клеток. Среди наиболее показательных в этом плане секретируемых опухолью факторов можно отметить простагландины и ФНО- $\alpha$ .

Взаимный баланс между стимулирующими и подавляющими ДК факторами в микроокружении опухоли в каждый отдельный момент времени представляет собой уникальный параметр, который характеризует иммунологическую активность в опухолевом микроокружении. Углубленное понимание внутриклеточных механизмов, которые формируют иммуногенные и толерогенные фенотипы ДК, способно обеспечить необходимые практические знания для разработки новых эффективных методов терапии с использованием ДК.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhong H., Shurin M.R., Han B. Optimizing dendritic cell-based immunotherapy for cancer. *Expert Rev Vaccines* 2007;6(3):333–45. DOI: 10.1586/14760584.6.3.333. PMID: 17542749.
- Ma Y., Shurin G.V., Gutkin D.W. et al. Tumor associated regulatory dendritic cells. *Seminars in cancer biology* 2012;22(4):298–306. DOI: 10.1016/j.semcancer.2012.02.010. PMID: 22414911. PMCID: PMC3373995.
- Shurin G.V., Ma Y., Shurin M.R. Immunosuppressive mechanisms of regulatory dendritic cells in cancer. *Cancer microenvironment: official journal of the International Cancer Microenvironment Society* 2013;6(2):159–67. DOI: 10.1007/s12307-013-0133-3. PMID: 23749739. PMCID: PMC3717058.
- Ma Y., Shurin G.V., Peiyuan Z. et al. Dendritic cells in the cancer micro-environment. *J Cancer* 2013;4(1):36–44. DOI: 10.7150/jca.5046. PMID: 23386903. PMCID: PMC3564245.
- Shurin M.R., Naiditch H., Zhong H. et al. Regulatory dendritic cells: new targets for cancer immunotherapy. *Cancer Biol & Ther* 2011; 11(11):988–92. PMID: 21474998.
- Garg A.D., Dudek-Peric A.M., Romano E. et al. Immunogenic cell death. *Int J Dev Biol* 2015;59(1–3):131–40. DOI: 10.1387/ijdb.150061pa. PMID: 26374534.
- Bianchi M.E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007;81(1):1–5. DOI: 10.1189/jlb.0306164. PMID: 17032697.
- Sims G.P., Rowe D.C., Rietdijk S.T. et al. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer. *Annu Rev Immunol* 2010;28:367–88. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132603. PMID: 20192808.
- Saenz R., Futralan D., Leutenetz L. et al. TLR4-dependent activation of dendritic cells by an HMGB1-derived peptide adjuvant. *J Transl Med* 2014;12:211. DOI: 10.1186/1479-5876-12-211. PMID: 25123824. PMCID: PMC4261565.
- Saenz R., Messmer B., Futralan D. et al. Activity of the HMGB1-derived



- immunostimulatory peptide Hp91 resides in the helical C-terminal portion and is enhanced by dimerization. *Mol Immunol* 2014;57(2):191–9. DOI: 10.1016/j.molimm. 2013.09.007. PMID: 24172222. PMCID: PMC4520421.
11. Demoulin S., Herfs M., Somja J. et al. HMGB1 secretion during cervical carcinogenesis promotes the acquisition of a tolerogenic functionality by plasmacytoid dendritic cells. *Int J Cancer* 2015;137(2):345–58. DOI: 10.1002/ijc. 29389. PMID: 25492101.
  12. Chen B., Miller A.L., Rebelatto M. et al. S100A9 induced inflammatory responses are mediated by distinct damage associated molecular patterns(DAMP) receptors in vitro and in vivo. *PLoS One* 2015;10(2):e0115828. DOI: 10.1371/journal. pone. 0115828. PMID: 25706559. PMCID: PMC4338059.
  13. Donato R., Cannon B.R., Sorci G. et al. Functions of S100 proteins. *Curr Mol Med* 2013;13(1):24–57. PMID: 22834835. PMCID: PMC3707951.
  14. Lee T.H., Jang A.S., Park J.S. et al. Elevation of S100 calcium binding protein A9 in sputum of neutrophilic inflammation in severe uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111(4):268–75 e1. DOI: 10.1016/j.anai.2013.06.028. PMID: 24054362.
  15. Srikrishna G. S100A8 and S100A9: new insights into their roles in malignancy. *J Innate Immun* 2012;4(1):31–40. DOI: 10.1159/000330095. PMID: 21912088. PMCID: PMC3250655.
  16. Zhu L., Kohda F., Nakahara T. et al. Aberrant expression of S100A6 and matrix metalloproteinase 9, but not S100A2, S100A4, and S100A7, is associated with epidermal carcinogenesis. *J Dermatol Sci* 2013;72(3):311–9. DOI: 10.1016/j.jdermsci. 2013.07.005. PMID: 23993025.
  17. Wang T., Liang Y., Thakur A. et al. Diagnostic significance of S100A2 and S100A6 levels in sera of patients with non-small cell lung cancer. *Tumour Biol* 2015. DOI: 10.1007/s13277-015-4057-z. PMID: 26361956.
  18. Averill M.M., Barnhart S., Becker L. et al. S100A9 differentially modifies phenotypic states of neutrophils, macrophages, and dendritic cells: implications for atherosclerosis and adipose tissue inflammation. *Circulation* 2011;123(11):1216–26. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA. 110.985523. PMID: 21382888. PMCID: PMC3072335.
  19. Bruhn S., Fang Y., Barrenas F. et al. A generally applicable translational strategy identifies S100A4 as a candidate gene in allergy. *Sci Transl Med* 2014;6(218):218ra4. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007410. PMID: 24401939. PMCID: PMC4539009.
  20. Ampie L., Choy W., Lamano J.B. et al. Heat shock protein vaccines against glioblastoma: from bench to bedside. *J Neurooncol* 2015;123(3):441–8. DOI: 10.1007/s11060-015-1837-7. PMID: 26093618. PMCID: PMC4520407.
  21. Pawaria S., Binder R.J. CD91-dependent programming of T-helper cell responses following heat shock protein immunization. *Nat Commun* 2011;2:521. DOI: 10.1038/ncomms1524. PMID: 22045000. PMCID: PMC3356570.
  22. Kuppner M.C., Gastpar R., Gelwer S. et al. The role of heat shock protein (hsp70) in dendritic cell maturation: hsp70 induces the maturation of immature dendritic cells but reduces DC differentiation from monocyte precursors. *Eur J Immunol* 2001;31(5):1602–9. DOI: 10.1002/1521-4141(200105) 31:5<1602::AID-IMMU1602>3.0.CO;2-W. PMID: 11465118.
  23. Binder R.J., Srivastava P.K. Peptides chaperoned by heat-shock proteins are a necessary and sufficient source of antigen in the cross-priming of CD8+ T cells. *Nat Immunol* 2005;6(6):593–9. DOI: 10.1038/ni1201. PMID: 15864309.
  24. Toi M., Matsumoto T., Bando H. Vascular endothelial growth factor: its prognostic, predictive, and therapeutic implications. *Lancet Oncol* 2001;2(11):667–73. DOI: 10.1016/S1470-2045(01) 00556-3. PMID: 11902537.
  25. 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.
  26. Shi Y., Yu P., Zeng D. et al. Suppression of vascular endothelial growth factor abrogates the immunosuppressive capability of murine gastric cancer cells and elicits antitumor immunity. *FEBS J* 2014;281(17):3882–93. DOI: 10.1111/febs. 12923. PMID: 25041128.
  27. Della Porta M., Danova M., Rigolin G.M. et al. Dendritic cells and vascular endothelial growth factor in colorectal cancer: correlations with clinicobiological findings. *Oncology* 2005;68(2–3):276–84. DOI: 10.1159/000086784. PMID: 16015045.
  28. Kim R., Emi M., Tanabe K. et al. Tumor-driven evolution of immunosuppressive networks during malignant progression. *Cancer Res* 2006;66(11):5527–36. DOI: 10.1158/0008-5472. CAN-05-4128. PMID: 16740684.
  29. Fricke I., Mirza N., Dupont J. et al. Vascular endothelial growth factor-trap overcomes defects in dendritic cell differentiation but does not improve antigen-specific immune responses. *Clin Cancer Res* 2007;13(16):4840–8. DOI: 10.1158/1078-0432. CCR-07-0409. PMID: 17699863.
  30. Wang H., Zhang L., Zhang S. et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor by small interfering RNA upregulates differentiation, maturation and function of dendritic cells. *Exp Ther Med* 2015;9(1):120–4. DOI: 10.3892/etm. 2014.2059. PMID: 25452786. PMCID: 4247311.
  31. Seeger P., Musso T., Sozzani S. The TGF-beta superfamily in dendritic cell biology. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015;26(6):647–57. DOI: 10.1016/j. cytogfr. 2015.06.002. PMID: 26115564.
  32. 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.
  33. Kel J.M., Girard-Madoux M.J., Reizis B. et al. TGF-beta is required to maintain the pool of immature Langerhans cells in the epidermis. *J Immunol* 2010;185(6):3248–55. DOI: 10.4049/jimmunol. 1000981. PMID: 20713882.
  34. Lievens D., Habets K.L., Robertson A.K. et al. Abrogated transforming growth factor beta receptor II (TGFbetaRII) signalling in dendritic cells promotes immune reactivity of T cells resulting in enhanced atherosclerosis. *Eur Heart*

- J 2013;34(48):3717–27.  
DOI: 10.1093/eurheartj/ehs106.  
PMID: 22613345. PMCID: 3869966.
35. Ito M., Minamiya Y., Kawai H. et al. Tumor-derived TGFβ-1 induces dendritic cell apoptosis in the sentinel lymph node. *J Immunol* 2006; 176(9):5637–43. PMID: 16622033.
  36. Song S., Yuan P., Wu H. et al. Dendritic cells with an increased PD–L1 by TGF-β induce T cell anergy for the cytotoxicity of hepatocellular carcinoma cells. *Int Immunopharmacol* 2014;20(1):117–23.  
DOI: 10.1016/j.intimp.2014.02.027. PMID: 24606770.
  37. Zhou Z., Li W., Song Y. et al. Growth differentiation factor-15 suppresses maturation and function of dendritic cells and inhibits tumor-specific immune response. *PLoS One* 2013;8(11):e78618.  
DOI: 10.1371/journal.pone.0078618. PMID: 24236027. PMCID: PMC3827235.
  38. Smith D.R., Kunkel S.L., Burdick M.D. et al. Production of interleukin-10 by human bronchogenic carcinoma. *Am J Pathol* 1994;145(1):18–25.  
PMID: 8030748. PMCID: 1887307.
  39. Gu Z.J., Costes V., Lu Z.Y. et al. Interleukin-10 is a growth factor for human myeloma cells by induction of an oncostatin M autocrine loop. *Blood* 1996;88(10):3972–86.  
PMID: 8916964.
  40. Kim K.D., Lim H.Y., Lee H.G. et al. Apolipoprotein A-I induces IL-10 and PGE2 production in human monocytes and inhibits dendritic cell differentiation and maturation. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;338(2):1126–36.  
DOI: 10.1016/j.bbrc.2005.10.065. PMID: 16259956.
  41. Beckebaum S., Zhang X., Chen X. et al. Increased levels of interleukin-10 in serum from patients with hepatocellular carcinoma correlate with profound numerical deficiencies and immature phenotype of circulating dendritic cell subsets. *Clin Cancer Res* 2004;10(21):7260–9.  
DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0872. PMID: 15534100.
  42. Williams L.M., Ricchetti G., Sarma U. et al. Interleukin-10 suppression of myeloid cell activation—a continuing puzzle. *Immunology* 2004;113(3):281–92.  
DOI: 10.1111/j.1365-2567.2004.01988.x. PMID: 15500614. PMCID: 1782589.
  43. Shurin M.R., Shurin G.V., Lokshin A. et al. Intratumoral cytokines/chemokines/growth factors and tumor infiltrating dendritic cells: friends or enemies? *Cancer Metastasis Rev* 2006;25(3):333–56.  
PMID: 17029028.
  44. Hirano T. Interleukin 6 and its receptor: ten years later. *Int Rev Immunol*. 1998;16(3–4):249–84.  
DOI: 10.3109/08830189809042997. PMID: 9505191.
  45. Nishio H., Yaguchi T., Sugiyama J. et al. Immunosuppression through constitutively activated NF-κB signalling in human ovarian cancer and its reversal by an NF-κB inhibitor. *Br J Cancer* 2014;110(12):2965–74.  
DOI: 10.1038/bjc.2014.251. PMID: 24867687. PMCID: PMC4056060.
  46. Alshamsan A. Induction of tolerogenic dendritic cells by IL-6-secreting CT26 colon carcinoma. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2012;34(3):465–9.  
DOI: 10.3109/08923973.2011.625034. PMID: 21999714.
  47. Oosterhoff D., Loughheed S., van de Ven R. et al. Tumor-mediated inhibition of human dendritic cell differentiation and function is consistently counteracted by combined p38 MAPK and STAT3 inhibition. *Oncoimmunology* 2012;1(5):649–58.  
DOI: 10.4161/onci.20365. PMID: 22934257. PMCID: PMC3429569.
  48. Yang L., Wu Q., Xu L. et al. Increased expression of colony stimulating factor-1 is a predictor of poor prognosis in patients with clear-cell renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2015;15:67.  
DOI: 10.1186/s12885-015-1076-5. PMID: 25886010. PMCID: PMC4339479.
  49. Lin E.Y., Gouon-Evans V., Nguyen A.V. et al. The macrophage growth factor CSF-1 in mammary gland development and tumor progression. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2002;7(2):147–62.  
PMID: 12465600.
  50. Demoulin S.A., Somja J., Duray A. et al. Cervical(pre) neoplastic microenvironment promotes the emergence of tolerogenic dendritic cells via RANKL secretion. *Oncoimmunology* 2015;4(6):e1008334.  
DOI: 10.1080/2162402X.2015.1008334. PMID: 26155412. PMCID: PMC4485731.
  51. Perrot I., Blanchard D., Freymond N. et al. Dendritic cells infiltrating human non-small cell lung cancer are blocked at immature stage. *J Immunol* 2007;178(5):2763–9.  
PMID: 17312119.
  52. Zou W., Machelon V., Coulomb-L'Hermin A. et al. Stromal-derived factor-1 in human tumors recruits and alters the function of plasmacytoid precursor dendritic cells. *Nat Med* 2001;7(12):1339–46.  
PMID: 11726975.
  53. Hargadon K.M., Bishop J.D., Brandt J.P. et al. Melanoma-derived factors alter the maturation and activation of differentiated tissue-resident dendritic cells. *Immunol Cell Biol* 2016;94(1):24–38.  
DOI: 10.1038/icb.2015.58. PMID: 26010746.
  54. Aalamian M., Tourkova I.L., Chatta G.S. et al. Inhibition of dendropoiesis by tumor derived and purified prostate specific antigen. *J Urol* 2003;170(5):2026–30.  
PMID: 14532846.
  55. Aalamian-Matheis M., Chatta G.S., Shurin M.R. et al. Inhibition of dendritic cell generation and function by serum from prostate cancer patients: correlation with serum-free PSA. *Adv Exp Med Biol* 2007;601:173–82.  
PMID: 17713004.
  56. Pillai K., Pourgholami M.H., Chua T.C. et al. MUC1 as a potential target in anticancer therapies. *Am J Clin Oncol* 2015;38(1):108–18.  
DOI: 10.1097/COC.0b013e31828f5a07. PMID: 23608828.
  57. Carlos C.A., Dong H.F., Howard O.M. et al. Human tumor antigen MUC1 is chemotactic for immature dendritic cells and elicits maturation but does not promote Th1 type immunity. *J Immunol* 2005;175(3):1628–35. PMID: 16034102.
  58. 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.
  59. Ueno A., Cho S., Cheng L. et al. Transient upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells by human chorionic gonadotropin downregulates autoimmune diabetes. *Diabetes* 2007;56(6):1686–93.  
DOI: 10.2337/db06-1727. PMID: 17360980.
  60. Hwu P., Du M.X., Lapointe R. et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase production by human dendritic cells results in the inhibition of T cell proliferation. *J Immunol* 2000;164(7):3596–9.  
DOI: 10.1016/j.jim.2000.05.001. PMID: 10725715.
  61. Palmano K., Rowan A., Guillermo R. et al. The role of gangliosides in neurodevelopment. *Nutrients* 2015;7(5):3891–913.  
DOI: 10.3390/nu7053891. PMID: 26007338. PMCID: PMC4446785.
  62. 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.

63. 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.
64. Bennaceur K., Popa I., Chapman J.A. et al. Different mechanisms are involved in apoptosis induced by melanoma gangliosides on human monocyte-derived dendritic cells. *Glycobiology* 2009;19(6):576–82. DOI: 10.1093/glycob/cwp015. PMID: 19240275. PMCID: PMC2682607.
65. Pugh S., Thomas G.A. Patients with adenomatous polyps and carcinomas have increased colonic mucosal prostaglandin E2. *Gut* 1994;35(5):675–8. PMID: 8200564. PMCID: PMC1374755.
66. Sombroek C.C., Stam A.G., Masterson A.J. et al. Prostanoids play a major role in the primary tumor-induced inhibition of dendritic cell differentiation. *J Immunol* 2002;168(9):4333–43. PMID: 11970975.
67. TrabANELLI S., Lecciso M., Salvestrini V. et al. PGE2-induced IDO1 inhibits the capacity of fully mature DCs to elicit an in vitro antileukemic immune response. *J Immunol Res* 2015;2015:253191. DOI: 10.1155/2015/253191. PMID: 25815345. PMCID: PMC4357138.
68. Schipper R.G., Romijn J.C., Cuijpers V.M. et al. Polyamines and prostatic cancer. *Biochem Soc Trans* 2003;31(2):375–80. DOI: 10.1042/bst0310375. PMID: 12653642.
69. Erbas H., Bal O., Cakir E. Effect of rosuvastatin on arginase enzyme activity and polyamine production in experimental breast cancer. *Balkan Med J* 2015;32(1):89–95. DOI: 10.5152/balkanmedj.2015.15611. PMID: 25759778. PMCID: PMC4342145.
70. Della Bella S., Gennaro M., Vaccari M. et al. Altered maturation of peripheral blood dendritic cells in patients with breast cancer. *Br J Cancer* 2003;89(8):1463–72. PMID: 14562018.
71. Doherty J.R., Cleveland J.L. Targeting lactate metabolism for cancer therapeutics. *J Clin Invest* 2013;123(9):3685–92. DOI: 10.1172/JCI69741. PMID: 23999443. PMCID: PMC3754272.
72. Gottfried E., Kunz-Schughart L.A., Ebner S. et al. Tumor-derived lactic acid modulates dendritic cell activation and antigen expression. *Blood* 2006;107(5):2013–21. DOI: 10.1182/blood-2005-05-1795. PMID: 16278308.
73. Nasi A., Fekete T., Krishnamurthy A. et al. Dendritic cell reprogramming by endogenously produced lactic acid. *J Immunol* 2013;191(6):3090–9. DOI: 10.4049/jimmunol.1300772. PMID: 23956421.
74. Vaupel P., Mayer A. Hypoxia-Driven Adenosine Accumulation: A Crucial Microenvironmental Factor Promoting Tumor Progression. *Adv Exp Med Biol* 2016;876:177–83. DOI: 10.1007/978-1-4939-3023-4\_22. PMID: 26782210.
75. Liang D., Zuo A., Shao H. et al. A2B adenosine receptor activation switches differentiation of bone marrow cells to a CD11c(+) Gr-1(+) dendritic cell subset that promotes the Th17 response. *Immun Inflamm Dis* 2015;3(4):360–73. DOI: 10.1002/iid3.74. PMID: 26734458. PMCID: PMC4693722.
76. Novitskiy S.V., Ryzhov S., Zaynagetdinov R. et al. Adenosine receptors in regulation of dendritic cell differentiation and function. *Blood* 2008;112(5):1822–31. DOI: 10.1182/blood-2008-02-136325. PMID: 18559975. PMCID: PMC2518889.
77. Dong H., Bullock T.N. Metabolic influences that regulate dendritic cell function in tumors. *Front Immunol* 2014;5:24. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00024. PMID: 24523723. PMCID: PMC3906600.
78. Herber D.L., Cao W., Nefedova Y. et al. Lipid accumulation and dendritic cell dysfunction in cancer. *Nat Med* 2010;16(8):880–6. DOI: 10.1038/nm.2172. PMID: 20622859. PMCID: PMC2917488.
79. Gardner J.K., Mamotte C.D., Patel P. et al. Mesothelioma tumor cells modulate dendritic cell lipid content, phenotype and function. *PLoS One* 2015;10(4):e0123563. DOI: 10.1371/journal.pone.0123563. PMID: 25886502. PMCID: PMC4401725.
80. Gao F., Liu C., Guo J. et al. Radiation-driven lipid accumulation and dendritic cell dysfunction in cancer. *Sci Rep* 2015;5:9613. DOI: 10.1038/srep09613. PMID: 25923834. PMCID: PMC4413852.
81. Cubillos-Ruiz J.R., Silberman P.C., Rutkowski M.R. et al. ER Stress Sensor XBP1 Controls Anti-tumor Immunity by Disrupting Dendritic Cell Homeostasis. *Cell* 2015;161(7):1527–38. DOI: 10.1016/j.cell.2015.05.025. PMID: 26073941. PMCID: PMC4580135.
82. Wu R., Zhang Q.H., Lu Y.J. et al. Involvement of the IRE1alpha-XBP1 pathway and XBP1s-dependent transcriptional reprogramming in metabolic diseases. *DNA Cell Biol* 2015;34(1):6–18. DOI: 10.1089/dna.2014.2552. PMID: 25216212. PMCID: PMC4281841.
83. Scanlon C.S., Banerjee R., Inglehart R.C. et al. Galanin modulates the neural niche to favour perineural invasion in head and neck cancer. *Nat Commun* 2015;6:6885. DOI: 10.1038/ncomms7885. PMID: 25917569. PMCID: PMC4476386.
84. Coveñas R., Muñoz M. Cancer progression and substance P. *Histol Histopathol* 2014;29(7):881–90. PMID: 24535838.
85. Voedisch S., Rochlitz S., Veres T.Z. et al. Neuropeptides control the dynamic behavior of airway mucosal dendritic cells. *PLoS One* 2012;7(9):e45951. DOI: 10.1371/journal.pone.0045951. PMID: 23049899. PMCID: PMC3458805.
86. Gilaberte Y., Roca M.J., Garcia-Prats M.D. et al. Neuropeptide Y expression in cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(6):e201–8. DOI: 10.1016/j.jaad.2011.02.015. PMID: 21620518.
87. Buttari B., Profumo E., Domenici G. et al. Neuropeptide Y induces potent migration of human immature dendritic cells and promotes a Th2 polarization. *FASEB J* 2014;28(7):3038–49. DOI: 10.1096/fj.13–243485. PMID: 24699455.
88. Makarenkova V.P., Shurin G.V., Tourkova I.L. et al. Lung cancer-derived bombesin-like peptides down-regulate the generation and function of human dendritic cells. *J Neuroimmunol* 2003;145(1–2):55–67. PMID: 14644031.
89. DeRosa D.C., Ryan P.J., Okragly A. et al. Tumor-derived death receptor 6 modulates dendritic cell development. *Cancer Immunol Immunother* 2008;57(6):777–87. DOI: 10.1007/s00262-007-0413-1. PMID: 17962943.
90. Valenti R., Huber V., Filipazzi P. et al. Human tumor-released microvesicles promote the differentiation of myeloid cells with transforming growth factor-beta-mediated suppressive activity on T lymphocytes. *Cancer Res*

- 2006;66(18):9290–8.  
DOI:10.1158/0008–5472.CAN-06–1819. PMID: 16982774.
91. Huang S.H., Li Y., Zhang J. et al. Epidermal growth factor receptor-containing exosomes induce tumor-specific regulatory T cells. *Cancer Invest* 2013;31(5):330–5.  
DOI: 10.3109/07357907.2013.789905. PMID: 23614656.
92. Ding G., Zhou L., Qian Y. et al. Pancreatic cancer-derived exosomes transfer miRNAs to dendritic cells and inhibit RFXAP expression via miR-212-3p. *Oncotarget* 2015;6(30):29877–88.  
DOI: 10.18632/oncotarget.4924. PMID: 26337469.
93. Ring S., Pushkarevskaya A., Schild H. et al. Regulatory T cell-derived adenosine induces dendritic cell migration through the Epac-Rap1 pathway. *J Immunol* 2015;194(8):3735–44.  
DOI: 10.4049/jimmunol.1401434. PMID: 25780038.
94. Feijoo E., Alfaro C., Mazzolini G. et al. Dendritic cells delivered inside human carcinomas are sequestered by interleukin-8. *Int J Cancer* 2005;116(2):275–81.  
DOI: 10.1002/ijc.21046. PMID: 15800914.
95. Shurin M.R., Yurkovetsky Z.R., Tourkova I.L. et al. Inhibition of CD40 expression and CD40-mediated dendritic cell function by tumor-derived IL-10. *Int J Cancer* 2002;101(1):61–8.  
DOI: 10.1002/ijc.10576. PMID: 12209589.
96. Schwarz A.M., Banning-Eichenseer U., Seidel K. et al. Impact of interleukin-10 on phenotype and gene expression during early monocyte differentiation into dendritic cells. *Anticancer Res* 2013;33(11):4791–8.  
PMID: 24222115.
97. Lo A.S., Gorak-Stolinska P., Bachy V. et al. Modulation of dendritic cell differentiation by colony-stimulating factor-1: role of phosphatidylinositol 3'-kinase and delayed caspase activation. *J Leukoc Biol* 2007;82(6):1446–54.  
DOI: 10.1189/jlb.0307142. PMID: 17855501.
98. Yang L., Yamagata N., Yadav R. et al. Cancer-associated immunodeficiency and dendritic cell abnormalities mediated by the prostaglandin EP2 receptor. *J Clin Invest* 2003;111(5):727–35.  
DOI: 10.1172/JCI16492. PMID: 12618527. PMCID: PMC151895.
99. Stoitzner P., Green L.K., Jung J.Y. et al. Inefficient presentation of tumor-derived antigen by tumor-infiltrating dendritic cells. *Cancer Immunol Immunother* 2008;57(11):1665–73.  
DOI: 10.1007/s00262-008-0487-4. PMID: 18311487.
100. Teicher B.A., Fricker S.P. CXCL12 (SDF-1)/CXCR4 pathway in cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2010;16(11):2927–31.  
DOI: 10.1158/1078–0432.CCR-09–2329. PMID: 20484021.