

ОНКОЛОГІЯ

УДК 618.19-006.6-092-037:547.96

Е.В. Кузьменко, П.П. Сорочан, Г.В. Кулинич, В.С. Кулинич, В.Г. Шевцов
ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины», г. Харьков

**РОЛЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО РОСТОВОГО ФАКТОРА TGF- β_1
И РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺
ПРИ ОПУХОЛЕВОМ РОСТЕ**

В обзоре представлены сведения, касающиеся роли трансформирующего ростового фактора (TGF- β_1) и регуляторных Т-лимфоцитов (CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺) при опухолевом росте. Функция TGF- β_1 в иммунной системе связана с активностью регуляторных Т-лимфоцитов (Treg). TGF- β_1 оказывает стимулирующее воздействие на дифференцировку Treg-клеток на периферии, является эффекторным цитокином этих клеток и обуславливает их супрессорные свойства. Обобщены сведения о функциональной взаимосвязи TGF- β_1 и Treg-клеток в регуляции противоопухолевого иммунитета и основных механизмах индукции Т-регуляторной активности с участием TGF- β_1 . Обсуждаются современные подходы к иммунотерапии, ориентированные на модуляцию активности Treg.

Ключевые слова: трансформирующий ростовой фактор, регуляторные Т-лимфоциты, противоопухолевый иммунитет, иммунотерапия.

Несмотря на интенсивное изучение состояния иммунитета при опухолевом росте, основные закономерности формирования иммунных нарушений в онкогенезе по-прежнему не определены. В настоящее время не сформированы четкие представления о значении иммунной системы в процессе возникновения и развития опухолей. В современных исследованиях, посвященных иммунофизиологическим нарушениям при опухолевом росте, большое внимание уделяется изучению механизмов регуляции иммунного ответа и сохранения постоянства внутренней среды организма [1].

Поиск эффективных подходов к прогнозированию течения злокачественных новообразований с использованием информативных молекулярных параметров является актуальной задачей современной онкологии. Учитывая многочисленные трудности в прогностической оценке и выборе адекватной тактики лечения злокачественных новообра-

зований, одной из актуальных проблем современной онкологии является изучение роли факторов роста и регуляторов неоангиогенеза у онкобольных при системной терапии в целях разработки патогенетически обоснованных критериев ее эффективности и объективизации мониторинга [2].

Особенности функционирования трансформирующего фактора роста β_1 (TGF- β_1) и регуляторных Т-клеток (Treg-клеток) представляют большой интерес при изучении состояния иммунитета в условиях опухолевого роста [3–8]. Предполагается, что одним из медиаторов функциональной активности Treg-клеток является TGF- β_1 [9].

Активация, увеличение численности Treg-лимфоцитов и ингибирующее действие TGF- β_1 могут быть ключевыми механизмами возникновения иммунных нарушений в онкогенезе, которые приводят к супрессии противоопухолевого иммунного ответа и формированию толерантности к опухолевым анти-

© Е.В. Кузьменко, П.П. Сорочан, Г.В. Кулинич и др., 2016

генам [10, 11]. Изучение функциональной взаимосвязи Treg-клеток и TGF- β_1 открывает перспективы для разработки новых методов оценки степени иммунной супрессии и эффективности иммунотерапии опухолей.

Общая характеристика TGF- β и его функций. Трансформирующий фактор роста β является полифункциональным цитокином и относится к числу наиболее перспективных молекулярных маркеров, поскольку он как вовлечен в регуляцию процессов клеточной пролиферации, дифференцировки, так и влияет на внутриклеточные процессы и внеклеточное окружение, т. е. те события, которые могут обеспечивать опухолевую прогрессию.

Рассматриваемый цитокин существует в трех изоформах: TGF- β_1 , TGF- β_2 и TGF- β_3 . В иммунной системе наиболее представлен TGF- β_1 [1, 2]. Продукентами TGF- β являются гранулоциты, все виды лимфоцитов, а также макрофаги и дендритные клетки. Фактор секретируется клетками преимущественно в неактивной форме, получившей название латентный TGF- β . Активация TGF- β происходит путем отщепления пропептида LAP с участием таких факторов, как протеазы, интегрины, активные формы кислорода [1]. Свое биологическое действие TGF- β оказывает при связывании с рецепторами на мембране клетки. Идентифицировано два типа сигнальных рецепторов к TGF- β : TGF β RI и TGF β RII. При передаче сигнала активная форма TGF- β связывается с TGF β RII, что приводит к формированию гетеромерного комплекса TGF β RII/TGF β RI. В цитоплазме комплекс TGF β RII/TGF β RI взаимодействует с белками семейства Smad, которые обеспечивают передачу сигнала в ядро [1, 9].

При действии TGF- β на иммунную систему преобладают ингибирующие эффекты. Фактор подавляет гемопоэз, синтез провоспалительных цитокинов, ответ лимфоцитов на IL-2, IL-4 и IL-7, формирование цитотоксических и NK-клеток. Наиболее сильное, главным образом иммуносупрессорное действие TGF- β_1 оказывает на T-клетки: подавляет пролиферацию, блокирует секрецию IL-2, ингибирует дифференцировку T-хелперов первого и второго типа [12] и может стимулировать образование Treg-клеток [13].

В то же время он усиливает синтез белков межклеточного матрикса, способствует за-

живлению ран, оказывает анаболическое действие. В отношении полиморфноядерных лейкоцитов TGF- β_1 выступает как антагонист провоспалительных цитокинов. Выключение гена TGF- β_1 приводит к развитию фатальной генерализованной воспалительной патологии, в основе которой лежит аутоиммунный процесс. Таким образом, он является элементом обратной регуляции иммунного ответа и прежде всего воспалительной реакции. В то же время TGF- β_1 важен и для развития гуморального ответа: он переключает биосинтез иммуноглобулинов на IgA-изотип. Кроме того, он стимулирует неоангиогенез. Уровень TGF- β_1 в плазме крови положительно коррелирует с васкуляризацией опухоли [14, 15].

Во время опухолевой трансформации клетки различные компоненты сигнальной цепи TGF- β_1 мутируют, делая клетку резистентной к эффектам TGF- β_1 [16, 17]. Приобретение устойчивости к сигналам TGF- β_1 является критическим шагом в канцерогенезе во многих органах. Патологическая экспрессия TGF- β_1 рецепторов и неактивные мутации семейства Smad генов часто обнаруживают при раке различной локализации у человека.

Функциональная роль TGF- β_1 в процессе канцерогенеза сложна и затрагивает диаметрально противоположные процессы – супрессию и промоцию опухолевого роста [18, 19]. Способность TGF- β_1 ингибировать пролиферацию эпителиальных клеток, а также индуцировать апоптоз и снижать активность теломеразы лежит в основе механизмов супрессии опухолей. Показано, что TGF- β_1 индуцирует апоптоз эпителиальных, эндотелиальных и гемопоэтических клеток как через p53-зависимые, так и через p53-независимые механизмы посредством регуляции про- (Bax) и антиапоптотических факторов (Bcl-2, Bcl-x1) [20, 21]. Реализация апоптоза возможна при интеграции TGF- β_1 с другими сигнальными путями, например Fas-зависимыми, приводящей к активации каспаз [22]. TGF- β_1 участвует в механизмах иммунной супрессии, инициируемой FoxP3⁺ регуляторными T-лимфоцитами. FoxP3⁺ (forkhead box P3 – ген, вовлеченный в систему иммунного ответа) является представителем семейства факторов транскрипции, влияющих на развитие Treg. TGF- β_1 совместно с IL-2 выступает индуктором дифференцировки FoxP3⁺ Treg-лимфо-

цитов из наивных клеток-предшественников [23, 24]. Под влиянием цитокина TGF- β_1 нейтрофилы дифференцируются в субпопуляцию N2-клеток, которые стимулируют рост опухоли [25]. TGF- β_1 подавляет экспрессию генов цитолитической функции клеток-эффекторов (CD8⁺), включая перфорин, гранзим А, гранзим В, Fas лиганда (FasL), INF- γ .

По мере развития опухоли TGF- β_1 участвует в опухолевой прогрессии от ранних эпителиальных опухолей в инвазивные, метастазирующие. Доминирование проонкогенной активности TGF- β_1 реализуется посредством его участия в процессах эпителиально-мезенхимального перехода, ангиогенеза, а также в процессе формирования иммунной супрессии. Проведенные в последние годы клинические и экспериментальные исследования показали прогностическую значимость определения TGF- β_1 в сыворотке крови [26, 27].

Учитывая многоплановую роль TGF- β_1 в патогенезе рака, представляется перспективным его исследование в целях выявления маркеров, отражающих закономерности прогрессии рака, которые могли бы быть использованы наряду с клиническими параметрами при планировании комплексного лечения.

TGF- β_1 как медиатор супрессорной активности Treg-клеток в онкогенезе. TGF- β_1 может оказывать иммуносупрессивный эффект посредством субпопуляции регуляторных CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺-клеток (Treg, Th3-клон), которые способны продуцировать данный цитокин. При таком дистантном механизме TGF- β_1 , выделяемый Treg-клетками, связывается со своими рецепторами на поверхности Т-эффекторных клеток и ингибирует их активацию, тем самым супрессируя иммунный ответ [25, 28]. Наряду с этим Treg и TGF- β_1 вносят вклад в реализацию программы супрессии через прямое взаимодействие с НК-клетками и Th17-лимфоцитами [29, 30]. Выявлено, что наличие CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺-клеток сочетается с усилением ангиогенеза, высокой плотностью сосудов в опухолевом микроокружении, а также плохим прогнозом у больших злокачественными новообразованиями [31, 32].

Важное место в Treg-супрессии занимают ингибиторные цитокины TGF- β_1 и IL-10. В разных исследованиях показаны TGF- β_1 и/или IL-10-зависимые пути Treg-опосредован-

ной супрессии. В то же время результаты исследований и *in vitro*, и *in vivo* указывают на ключевую роль для Treg мембраносвязанного TGF- β (mTGF- β). Показано, что mTGF- β , продуцируемый Treg-клетками, напрямую подавляет эффекторный Т-клеточный иммунный ответ [33]. Определена различная значимость IL-10, продуцируемого Treg-клетками, при разных патологиях. Элиминация IL-10 не приводила к развитию спонтанного системного аутоиммунитета, но являлась причиной усиления патологических изменений в толстой кишке у старых мышей и в легких у мышей с индуцированной гиперчувствительностью дыхательных путей. Предполагается, что функция IL-10, секретируемого Treg-клетками, может быть ограничена контролем воспалительных иммунных ответов, индуцируемых патогенами или внешними повреждениями [33].

TGF- β_1 – стимулятор дифференцировки CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺-лимфоцитов. Согласно результатам многих исследований у пациентов со злокачественными новообразованиями легкого, кишечника, поджелудочной и молочной желез увеличено содержание CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺-лимфоцитов как в периферической крови, так и в опухолевой ткани [12, 34–37].

Механизмы, ведущие к увеличению содержания Treg-клеток при опухолевом росте, мало изучены. Возрастание численности Treg рассматривается в качестве одной из причин неэффективности иммунной защиты при опухолевом росте. Так, в экспериментах на мышах показано, что элиминация Treg приводит к отторжению или уменьшению размеров опухоли [38]. Инфильтрация опухоли Treg-клетками, так же как и макрофагами, была ассоциирована с плохим прогнозом, в то время как CD8⁺T- и НКТ-лимфоциты преобладали в опухолях пациентов с более благоприятным клиническим исходом [39, 40]. Между количеством Treg и показателями выживаемости обнаруживается обратная корреляционная связь, что может указывать на важное прогностическое значение этого показателя. Интересно, что при раке яичника увеличение количества Treg регистрировалось только в зоне опухоли и сочеталось со снижением количества этих клеток среди циркулирующих лимфоцитов. Эти данные могут свидетельствовать о перераспределении популяции Treg

вследствие их направленной миграции в опухолевое микроокружение [41]. Curiel et al. было показано, что клетки рака яичника и инфильтрирующие опухоль макрофаги продуцируют SCL22 хемокин, привлекающий в микроокружение Treg, имеющие рецептор к нему [42]. Поскольку опухолевые клетки продуцируют высокий уровень TGF- β_1 , необходимый для индукции Treg *in vitro*, это можно рассматривать как механизм индукции новых FoxP3⁺ Treg-клеток в опухолевом микроокружении [43]. Tokuno et al. (2009) было показано, что содержание CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺-клеток в крови больных гастроинтестинальным раком значительно превышало количество таковых в крови здоровых доноров. При этом, если на ранних стадиях заболевания содержание Treg имело тенденцию к увеличению, то их уровень достоверно снижался после резекции опухоли, что указывает на способность опухоли индуцировать экспансию пула Treg [44]. Ингибция опухоль-опосредованных механизмов, препятствующих действию собственной иммунной системы, а именно регуляторных T-клеток, рассматривается как один из возможных подходов к терапии онкологических заболеваний.

Современные подходы к иммунотерапии. К настоящему времени продемонстрирована способность некоторых противоопухолевых препаратов изменять количество и функциональную активность Treg. Показано, что один из классических противоопухолевых препаратов «Циклофосфан» в низких дозах супрессирует активность Treg путем снижения экспрессии FoxP3. Проведены первые клинические испытания сочетанного использования низких доз циклофосфана с опухолевой вакциной, в которых отмечено повышение показателей выживаемости пациентов с метастатическим процессом [45]. Снижение Treg *in vivo* у пациентов с хронической лейкемией отмечали при действии флударабина. Продемонстрировано, что применение флударабина останавливало экспансию IL-10-продуцирующих CD4⁺-Treg в культурах лимфоцитов периферической крови больных меланомой, при генерации антигенспецифических ответов цитотоксических лимфоцитов аутологичными, нагруженными пептидом Mart-1(27–35) дендритными клетками. Наличие флударабина в культуре способствовало генерации

значительно большего количества антиген-специфических цитотоксических лимфоцитов [42]. Противоопухолевые агенты леналидомид и помалидомид также оказывали ингибирующее действие на пролиферацию и супрессорную активность Treg. Оба препарата вдвое снижали IL-2-опосредованную генерацию FoxP3 и CTLA-4 позитивных CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺-Treg в культуре мононуклеарных клеток периферической крови. В лимфатических узлах мышей Balb/C наблюдали 25%-ное снижение Treg после лечения помалидомидом. Ингибирование функциональной активности Treg опосредовалось снижением экспрессии FoxP3 [46]. Иматиниба мезилат (Гливек, ST I571) – селективный ингибитор тирозинкиназ, используемый в клинических концентрациях, – нарушал иммуносупрессивную функцию и экспрессию FoxP3⁺-Treg в экспериментах *in vitro*. Применение иматиниба *in vivo* у мышей приводило к снижению количества и функциональной активности Treg. При анализе 55 образцов периферической крови от пациентов с немелкоклеточным раком легких, получавших паклитаксел, отмечено повышение экспрессии рецептора клеточной смерти Fas (CD95), что вносило вклад в снижение количества Treg. После лечения паклитакселем ингибиторная функция Treg была существенно снижена, в то время как продукция Th1-клетками цитокинов IFN- γ и IL-2 и экспрессия маркера активации CD44CD4⁺- и CD8⁺-T-клеток достоверно увеличивались [47].

J. Ruter, B.G. Barnett, I. Kryczek et al. высказывают точку зрения, согласно которой ингибирование функциональной активности T-клеток с супрессорным механизмом действия может улучшать исходы противоопухолевой иммунотерапии [48]. Данное предположение подтверждается и результатами исследований других авторов [49]. Так, радиотерапия опухолей приводит к образованию апоптотических опухолевых клеток и апоптотических телец, которые демонстрируют толерогенные свойства и способны подавлять иммунный ответ со стороны CD8⁺ CTL, индуцируя их анергию. На апоптотических опухолевых клетках и тельцах была выявлена экспрессия связанного с мембраной TGF- β_1 , обуславливавшего их иммуносупрессивный эффект, введение антител к TGF- β_1 *in vivo*

устраняло супрессию CTL и противоопухолевого иммунитета [50]. Стратегия вакцинации опухолевыми антигенами предусматривает удаление Treg-клеток перед введением вакцины для формирования эффективного иммунного ответа [51]. Ученые из США Н. Nishikawa, К. Tanida et al. предоставили результаты многоцентрового рандомизированного исследования использования антиCD25⁺-антител путем внутриопухолевого введения (чтобы избежать системной токсичности) в качестве возможного подхода к инактивации Treg при иммунотерапии. Оказалось, что через TLR-8, связанный с CpG, сигнальный путь можно реверсировать функцию Treg как *in vitro*, так и *in vivo*, что указывает на потенциальную мишень для регуляции их активности, в том числе при использовании ДНК-вакцин, поскольку они содержат CpG-участки [52].

Исследователи из Университета Дьюка (США) [53] опытным путем доказали, что удаление из периферической крови CD4⁺/CD25⁺ Tregs с использованием рекомбинантного IL-2 и дифтерийного токсина DAB389IL-2 (или «Онтак» – разрешенный FDA препарат для лечения острой Т-клеточной лимфомы) способно увеличивать эффективность иммуностимулирующих опухолевых ДНК-вакцин.

Проведено рандомизированное испытание генно-модифицированной аллогенной клеточной опухолевой вакцины трансформирующего фактора роста-β₁ (Transforming Growth Factor β₁ Antisense Gene-Modified Allogeneic Tumor Cell Vaccine) belagenpumatucel-L, полученной из аллогенных генетически модифицированных клеточных линий немелкоклеточного рака легких, способных выделять олигонуклеотиды, тропные к трансформирующему фактору роста-β₁ (TGF-β₁). Доклиническими исследованиями показано, что ингибирование TGF-β₁ повышает иммуногенность опухолевых вакцин. Проведены две фазы с участием 75 больных немелкоклеточным раком легких II–IV стадии после завершения стандартной химиотерапии. Получено 16 % ответов на введение вакцины. Пациенты, получавшие вакцину в низких дозах, уступали по показателям выживаемости другой группе с применением более высоких доз. Медиана выживаемости пациентов, получавших 25 млн и 50 млн клеток на инъекцию, составляла 581

день, а пациентов, получающих 12,5 млн клеток на инъекцию, – 252 дня. Биологические маркеры стимуляции иммунной системы, в том числе продукция мононуклеарами цитокинов и развитие иммунного ответа на вакцину, коррелирует с лучшими результатами выживаемости. Belagenpumatucel-L в настоящее время проходит III фазу клинических испытаний [54].

Из отечественных исследований следует отметить данные по препарату «Аллокин-альфа». Показано, что больные с хронической ВПЧ-инфекцией характеризуются определенным уровнем иммунной супрессии, которая не позволяет эффективно подавлять размножение вируса и проявляется в повышенной экспрессии молекулярных маркеров регуляторных лимфоцитов-супрессоров. При комплексной терапии больных, инфицированных ВПЧ, применение препарата «Аллокин-альфа» вызывает снижение экспрессии гена ингибирующего цитокина TGF-β₁, что представляет собой реальную возможность использования препарата «Аллокин-альфа» для иммунной модуляции на уровне регуляторных лимфоцитов в целях усиления противоопухолевого иммунного ответа [55].

Элиминация иммуносупрессивных факторов под влиянием некоторых химиопрепаратов указывает на целесообразность комбинирования иммуно- и химиотерапевтических подходов. Дальнейшее выяснение, каким образом противоопухолевые препараты оказывают свои иммуномодулирующие эффекты, будет способствовать развитию более совершенных стратегий комбинации иммуно- и химиотерапии онкологических больных. Наряду с представленными стратегиями истощения и регулирования функциональной активности Treg, стратегия блокирования транспорта Treg рассматривается в качестве перспективного подхода. По мере увеличения знаний о различных популяциях регуляторных клеток, их вклада в иммунную дисфункцию таргетное управление этими клетками также может быть включено в стратегии противоопухолевого лечения. При этом изучение функциональной взаимосвязи Treg-клеток и TGF-β₁ открывает наиболее реальные перспективы для разработки новых методов устранения иммунной супрессии и эффективной иммунотерапии опухолей.

Список литературы

1. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2 / B. L. Loeys, J. Chen, E. R. Neptune [et al.] // *Nat. Genet.* – 2005. – V. 37. – P. 275–281.
2. *Santibanez J. F.* TGF- β /TGF- β receptor system and its role in physiological and pathological conditions / J. F. Santibanez, M. Quintanilla, C. Bernabeu // *Clin. Sci.* – 2011. – V. 121. – P. 233–251.
3. Cancer statistics, 2009 / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward [et al.] // *Cancer Journal for Clinicians.* – 2009. – V. 59. – P. 225–249.
4. Unmasking immunosurveillance against a syngeneic colon cancer by elimination of CD4⁺ NKT regulatory cells and IL-13 / J. M. Park, M. Terabe, L. T. Broeke [et al.] // *Int. J. Cancer.* – 2004. – V. 114. – P. 80–87.
5. Small intestine lamina propria dendritic cells promote de novo generation of Foxp3 T reg cells via retinoic acid / C. M. Sun, J. A. Hall, R. B. Blank [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2007. – V. 204. – P. 1775–1785.
6. *Sakaguchi S.* Naturally arising CD4⁺ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses / S. Sakaguchi // *Annu. Rev. Immunol.* – 2004. – V. 22. – P. 531–562.
7. *Yi J. S.* T cell exhaustion: characteristics, causes and conversion / J. S. Yi, M. A. Cox, A. J. Zajac // *Immunology.* – 2010. – V. 129. – P. 474–481.
8. Plasma transforming growth factor-beta-1 level before radiotherapy correlates with long term outcome of patients with lung carcinoma / F. Kong, R. L. Jirtle, D. H. Huang [et al.] // *Cancer.* – 2000. – V. 86. – P. 1712–1719.
9. Prion protein is expressed on long-term repopulating hematopoietic stem cells and is important for their self-renewal / C. C. Zhang, A. D. Steele, S. Lindquist, H. F. Lodish // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2006. – V. 103, № 7. – P. 2184–2189.
10. Control of immune responses by antigen-specific regulatory T cells expressing the folate receptor / T. Yamaguchi, K. Hirota, K. Nagahama [et al.] // *Immunity.* – 2007. – V. 27. – P. 145–159.
11. Inhibition of CD4⁽⁺⁾CD25⁺T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide / M. E. Lutsiak, R. T. Semnani, R. De Pascalis [et al.] // *Blood.* – 2005. – V. 105. – P. 2862–2868.
12. *Wan Y. Y.* Regulatory T-cell functions are subverted and converted owing to attenuated Foxp3 expression / Y. Y. Wan, R. A. Flavell // *Nature.* – 2007. – V. 15, № 445 (7129). – P. 766–770.
13. Natural and induced CD4⁺CD25⁺ cells educate CD4⁺CD25⁻ cells to develop suppressive activity: the role of IL-2, TGF-beta, and IL-10 / S. G. Zheng, J. H. Wang, J. D. Gray [et al.] // *J. Immunol.* – 2004. – V. 172. – P. 5213–5221.
14. Роль трансформирующего ростового фактора TGF- β_1 в патогенезе рака молочной железы / Н. Н. Бабышкина, Е. А. Малиновская, М. Н. Стахеева [и др.] // *Сибир. онкологич. журнал.* – 2010. – № 6. – С. 63–70.
15. Transforming growth factor beta-1 regulation of collagenase-3 expression in osteoblastic cells by cross-talk between the Smad and MAPK signaling pathways and their components, Smad2 and Runx2 / N. Selvamurugan, S. Kwok, T. Alliston [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2004. – V. 279. – P. 19327–19334.
16. *Jones J. A.* Transforming growth factor-beta signaling in thoracic aortic aneurysm development: a paradox in pathogenesis / J. A. Jones, F. G. Spinale, J. S. Ikonomidis // *J. Vasc. Res.* – 2009. – V. 46. – P. 119–137.
17. Effects of transforming growth factor- β_3 and matrix metalloproteinase-3 on the pathogenesis of chronic mitral valvular disease in dogs / K. Obayashi, S. Miyagawa-Tomita, H. Matsumoto [et al.] // *Am. J. Vet. Res.* – 2011. – V. 72. – P. 194–202.
18. *Houghton A. N.* Immune recognition of self in immunity against cancer / A. N. Houghton, J. A. Guevara-Patino // *J. Clin. Invest.* – 2004. – V. 114. – P. 468–471.
19. *Sakaguchi S.* Naturally arising CD4⁺ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses / S. Sakaguchi // *Annu. Rev. Immunol.* – 2004. – V. 22. – P. 531–562.

20. A role for TGF- β in the generation and expansion of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells from human peripheral blood / S. Yamagiwa, J. D. Gray, S. Hashimoto, D. A. Horwitz // *J. Immunol.* – 2001. – V. 166. – P. 7282–7289.
21. *Vignali D. A.* How regulatory T cells work / D. A. Vignali, L. W. Collison, C. J. Workman // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – V. 8. – P. 523–532.
22. TGF- β 1 as an enhancer of Fas-mediated apoptosis of lung epithelial cells / N. Hagimoto, K. Kuwano, I. Inoshima [et al.] // *J. Immunol.* – 2002. – V. 168. – P. 6470–6478.
23. Regulatory T cells inhibit stable contacts between CD4⁺ T cells and dendritic cells in vivo / C. E. Tadokoro, G. Shakhbar, S. Shen [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2006. – V. 203. – P. 505–511.
24. *Nakamura K.* Cell contact-dependent immunosuppression by CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells is mediated by cell surface-bound transforming growth factor beta / K. Nakamura, A. Kitani, W. Strober // *J. Exp. Med.* – 2001. – V. 194. – P. 629–644.
25. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF- β : «N1» versus «N2» TAN / Z. G. Fridlender, J. Sun, S. Kim [et al.] // *Cancer Cell.* – 2009. – V. 16. – P. 183–194.
26. CD4⁺CD25⁺ T cells responding to serologically defined autoantigens suppress antitumor immune responses / H. Nishikawa, T. Kato, K. Tanida [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – V. 100. – P. 10902–10906.
27. Stimulation of CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells through GITR break immunological self-tolerance / J. Shimizu, S. Yamazaki, T. Takahashi [et al.] // *Nat. Immunol.* – 2002. – V. 3. – P. 135–142.
28. The role of regulatory T lymphocytes in the induced immune response mediated by biological vaccines / M. Lopez, R. Aguilera, C. Perez [et al.] // *Immunobiology.* – 2006. – V. 211. – P. 127–136.
29. *Deshpande P. L.* Cutting edge: CNS CD11c⁺ cells from mice with encephalomyelitis polarize Th17 cells and support CD25⁺CD4⁺ T cell-mediated immunosuppression, suggesting dual roles in the disease process / P. L. Deshpande, I. L. King, B. M. Segal // *J. Immunol.* – 2007. – V. 178. – P. 6695–6699.
30. *Wahl S. M.* TGF- β : a mobile purveyor of immune privilege / S. M. Wahl, J. Wen, N. Moutsopoulos // *Immunol. Rev.* – 2006. – V. 213. – P. 213–227.
31. Echocardiographic myocardial imaging reveals segmental cardiomyopathy in Churg–Strauss syndrome / A. Vitarelli, L. Capotosto, E. Rosato [et al.] // *Texas Heart Inst. J.* – 2010. – V. 37. – P. 594–597.
32. Prevalence of FOXP3⁺ regulatory T cells increases during the progression of pancreatic ductal adenocarcinoma and its premalignant lesions / N. Hiraoka, K. Onozato, T. Kosuge, S. Hirohashi // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – V. 12. – P. 5423–5434.
33. Tumor evasion of the immune system by converting CD4⁺CD25⁺ T cells into CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells: role of tumor-derived TGF- β / V. C. Liu, L. Y. Wong, T. Jang [et al.] // *J. Immunol.* – 2007. – V. 178. – P. 2883–2892.
34. *Li M. O.* T cell-produced transforming growth factor- β 1 controls T cell tolerance and regulates Th1- and Th17-cell differentiation / M. O. Li, Y. Y. Wan, R. A. Flav // *Immunity.* – 2007. – V. 26, № 5. – P. 579–591.
35. Transforming growth factor- β regulation of immune responses / M. O. Li, Y. Y. Wang, S. Sanjabi [et al.] // *Annu. Rev. Immunol.* – 2006. – V. 24. – P. 99–146.
36. CD4⁽⁺⁾ T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages / D. G. DeNardo, J. B. Barreto, P. Andreu [et al.] // *Cancer Cell.* – 2009. – V. 16. – P. 91–102.
37. Expression of ICOS on human melanoma-infiltrating CD4⁺CD25^{high}Foxp3⁺ T regulatory cells: implications and impact on tumor-mediated immune suppression / L. Strauss, C. Bergmann, M. J. Szczepanski [et al.] // *J. Immunol.* – 2008. – V. 180, № 5. – P. 2967–2980.
38. TREM-1 expression in tumor-associated macrophages and clinical outcome in lung cancer / C. C. Ho, W. Y. Liao, C. Y. Wang [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – V. 177. – P. 763–770.
39. Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer / B. Almand, J. I. Clark, E. Nikitina [et al.] // *J. Immunology.* – 2001. – V. 166. – P. 678–689.

40. Nowak A. Synergy between chemotherapy and immunotherapy in the treatment of established murine solid tumors / A. Nowak, B. Robinson, R. Lake // *Cancer Res.* – 2003. – V. 63. – P. 4490–4496.
41. IL-10-producing and naturally occurring CD4⁺ Tregs: limiting collateral damage / A. O'Garra, P. L. Vieira, P. Viera [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2004. – V. 114. – P. 1372–1378.
42. Presence of low dose of fludarabine in cultures blocks regulatory T cell expansion and maintains tumorspecific cytotoxic T lymphocyte activity generated with peripheral blood lymphocytes / U. Hegde, A. Chhabra, S. Chattopadhyay [et al.] // *Pathobiology.* – 2008. – V. 75, № 3. – P. 200–208.
43. The anti-cancer agents lenalidomide and pomalidomide inhibit the proliferation and function of T regulatory cells / C. Galustian, B. Meyer, M. C. Labarthe [et al.] // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2008. – V. 57. – P. 1553–1558.
44. Immunologic self-tolerance maintained by CD25⁺CD4⁺ regulatory T cells constitutively expressing cytotoxic T lymphocyte-associated antigen / T. Takahashi, T. Tagami, S. Yamazaki [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2000. – V. 192. – P. 303–310.
45. Regulatory T cells in human disease and their potential for therapeutic manipulation / L. S. Taams, D. B. Palmer, A. N. Akbar [et al.] // *Immunology.* – 2006. – V. 118. – P. 1–9.
46. Sakaguchi S. Naturally arising CD4⁺ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses / S. Sakaguchi // *Annu. Rev. Immunol.* – 2004. – V. 22. – P. 531–562.
47. Park H. B. Acquisition of anergic and suppressive activities in transforming growth factor-beta-costimulated CD4⁺CD25⁻ T cells / H. B. Park // *Int. Immunol.* – 2004. – V. 16. – P. 1203–1213.
48. Altering regulatory T cell function in cancer immunotherapy: a novel means to boost the efficacy of cancer vaccines / J. Ruter, B. G. Barnett, I. Kryczek [et al.] // *Front Biosci.* – 2009. – V. 14. – P. 1761–1770.
49. Шевцов М. А. Иммуноterapia в клинической онкологии: новые парадигмы в создании противораковых вакцин / М. А. Шевцов, Б. А. Маргулис, В. А. Хачатрян // *Нейрохирургия и неврология.* – 2012. – Т. 34, № 4. – С. 94–105.
50. Kim J. M. Regulatory T cells prevent catastrophic autoimmunity throughout the lifespan of mice / J. M. Kim, J. P. Rasmussen, A. Y. Rudensky // *Nat. Immunol.* – 2007. – V. 8. – P. 191–197.
51. Role of SEREX-defined immunogenic wild-type cellular molecules in the development of tumor-specific immunity / H. Nishikawa, K. Tanida, H. Ikeda [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – V. 98. – P. 14571–14576.
52. CD4⁺CD25⁺ T cells responding to serologically defined autoantigens suppress antitumor immune responses / H. Nishikawa, T. Kato, K. Tanida [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – V. 100 (19). – P. 10902–10906.
53. Manoukian G. Denileukin difitox: a novel immunotoxin / G. Manoukian, F. Hagemeister // *Expert Opin Biol.* – 2009. – V. 9. – P. 1445–1451.
54. Enhancement of vaccinemmediated antitumor immunity in cancer patient's afterdepletion of regulatory T cells / J. Dannull, Zhen Su, D. Rizzieri [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2005. – V. 115. – P. 3623–3633.
55. Влияние терапии Аллокином-альфа на течение рецидивов хронического генитального герпеса / Ф. И. Ершов, А. А. Кубанова, Б. В. Пинегин [и др.] // *Деловые партнеры.* – 2003. – Т. 40, № 4. – С. 103–111.

О.В. Кузьменко, П.П. Сорочан, Г.В. Кулініч, В.С. Кулініч, В.Г. Шевцов
РОЛЬ ТРАНСФОРМУЮЧОГО РОСТОВОГО ФАКТОРА TGF-β₁ І РЕГУЛЯТОРНИХ Т-ЛІМФОЦИТІВ CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ ПРИ ПУХЛИННОМУ ЗРОСТАННІ

В огляді представлені відомості щодо ролі трансформуючого ростового фактора (TGF-β₁) та регуляторних Т-лімфоцитів (CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺) при пухлинному зростанні. Функція TGF-β₁ в імунній системі пов'язана з активністю регуляторних Т-лімфоцитів (Treg). TGF-β₁ чинить стимулюючий вплив на диференціювання Treg-клітин на периферії, є ефекторним цитокином цих клітин і зумовлює їх супресивні властивості. Узагальнено відомості про функціональний взаємозв'язок TGF-β₁ та Treg-клітин у регуляції протипухлинного імунітету та основних механізмах

індукції Т-регуляторної активності з участю TGF- β_1 . Обговорюються сучасні підходи до імунотерапії, орієнтовані на модуляцію активності Treg.

Ключові слова: трансформуючий ростовий фактор TGF- β_1 , регуляторні Т-лімфоцити, протипухлинний імунітет, імунотерапія.

E.V. Kuzmenko, P.P. Sorochan, G.V. Kulinich, V.S. Kulinich, V.G. Shevtsov

ROLE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR TGF- β_1 AND REGULATORY T-LYMPHOCYTES CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ IN TUMOR GROWTH

Data on a role of the transforming growth factor (TGF- β_1) and regulatory T-lymphocytes (CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺) with a tumoral growth are presented in the review. The TGF- β_1 function in immune system is connected with activity of regulatory T-lymphocytes (Treg). TGF- β_1 makes the stimulating impact on a differentiation of Treg-cages on the periphery, is an effector cytokine of these cages and causes their suppressible properties. In the review data on functional interrelation of TGF- β_1 and Treg-cages in regulation of antineoplastic immunity and the main mechanisms of induction of T-regulatory activity with participation of TGF- β_1 are generalized. Modern approaches in the immunotherapies focused on modulation by means of Treg.

Keywords: transforming growth factor, regulatory T-lymphocytes, antineoplastic immunity, an immunotherapy.

Поступила 07.12.15