

РОЛЬ ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТОК ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ТЕЧЕНИИ ОПУХОЛЕВОЙ БОЛЕЗНИ

© Л. А. Таширева,^{1,*} К. О. Завгородская,² В. М. Перельмутер¹

¹ Томский научно-исследовательский институт онкологии, Томск, 634050, и

² Филиал научно-производственного объединения Микроген Министерства здравоохранения РФ
«Научно-производственное объединение Вирион», Томск, 634050;

* электронный адрес: tashireva@oncology.tomsk.ru

Известно, что воспалительный инфильтрат в большинстве случаев присутствует в ткани опухоли. Кроме того, убедительно доказана его прогностическая значимость для различных типов рака. Если клеткам адаптивного иммунитета до недавнего времени уделялось значительно большее внимание, то в последнее десятилетие наблюдается рост числа публикаций, посвященных участию звеньев врожденного иммунитета в онкологических процессах. Этот интерес отчасти связан с тем, что в отдельный класс врожденные лимфоидные клетки были выделены сравнительно недавно. Однако при анализе литературы становится очевидным дефицит информации о значении лимфоцитов врожденного иммунитета *in vivo* в формировании микроокружения опухоли, ангиогенезе, приобретении опухолевыми клетками локомоторных и инвазивных свойств, а также для прогноза возникновения тех или иных форм прогрессии. В представленном обзоре предпринята попытка структурировать имеющиеся данные о лимфоидных клетках врожденного иммунитета, дана краткая описательная характеристика каждого подкласса, освещаются пластичность этих клеток и их взаимодействие с адаптивным звеном иммунной системы. Отдельное внимание уделяется анализу роли ILC в процессах репаративной регенерации как физиологического прототипа событий, лежащих в основе опухолевой прогрессии.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, ILC, опухоль.

Принятые сокращения: ILC — врожденные лимфоидные клетки (innate lymphoid cells), NK — естественные киллеры (natural killer), DAMP — молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (damage associated molecular patterns), TLR — Toll-подобные рецепторы, α LP — α -лимфоидные клетки-предшественники (α -lymphoid progenitors), CLP — общие предшественники лимфоидных клеток (common lymphoid progenitors), LTi — клетки-индукторы лимфоидной ткани (lymphoid tissue inducer cells).

Воспаление является адаптивной реакцией на повреждение или патологическим процессом, что закономерно встречается в течение жизни организма. Чаще всего воспаление развивается на инфекционные агенты. Однако случаются ситуации, когда чрезмерное образование и высвобождение молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (damage associated molecular patterns — DAMP), приводят к формированию очагов стерильного воспаления, участниками которого являются клетки врожденной иммунной системы (Kubes, Mehal, 2012). Такое событие наиболее вероятно в опухоли, где потеря целостности мембраны клеток или некроз может приводить к неконтролируемому выбросу клеточного содержимого, компоненты которого могут выступать в качестве DAMP, инициируя воспалительную реакцию, лежащую в основе репаративной регенерации (Hernandez et al., 2016). Кроме того, вызывать повреждение опухолевых клеток способны химиотерапевтические агенты и лучевая терапия.

Рецепторами DAMP являются Toll-подобные рецепторы (TLR), относящиеся к семейству паттернраспознающих рецепторов. Располагаются TLR на моноцитах, макрофагах, лейкоцитах, фибробластах, эпителиальных и

эндотелиальных клетках. В опухоли первыми воспринимают сигнал DAMP, по всей видимости, как эпителий нормальных структур соответствующей ткани, так и опухолевые элементы, а также фибробласты, и в ответ продуцируют цитокины, которые привлекают в формирующийся очаг воспаления макрофаги и лимфоциты врожденного иммунного ответа (Hernandez et al., 2016). Именно их роль, на наш взгляд, является ключевой в определении дальнейшей судьбы опухоли, которая проявляет или не проявляет свойства, способствующие ее прогрессии.

Лимфоидные клетки врожденного иммунного ответа (ILC) представляют собой группу лимфоцитов, которые не экспрессируют антиген-специфических рецепторов, однако, как и лимфоциты адаптивного иммунитета, экспрессируют соответствующие транскрипционные факторы и продуцируют весь спектр цитокинов. Известна роль ILC в реализации врожденного иммунного ответа, регуляции гомеостаза и воспаления, а также во взаимодействии с адаптивным иммунитетом. В слизистых оболочках ILC способны регулировать хроническое воспаление и ремоделирование ткани (Spits et al., 2013).

В последние годы проведено множество исследований, посвященных ILC. Начиная с 2008 г., когда несколько лабораторий независимо друг от друга выявили неизвестные ранее субпопуляции клеток лимфоидного происхождения, начался период массового изучения этих клеток (Vallentin et al., 2015). На основе обобщения накопленных знаний была разработана классификация ILC, определены механизмы их действия, а также выполняемые ими функции (Vallentin et al., 2015). Все это привело к фундаментальной переоценке картины иммунного ответа в целом, началось активное изучение деятельности лимфоидных клеток врожденной иммунной системы и их влияния на физиологические и патологические процессы.

Таким образом, в настоящем обзоре мы постарались структурировать имеющиеся сведения о ILC, представив характеристику каждого субтипа, а также осветить вопросы пластичности, взаимодействия с адаптивным иммунитетом и проанализировать роль ILC в процессах репаративной регенерации как физиологического прототипа событий, лежащих в основе опухолевой прогрессии.

Общие сведения о ILC

Ранее считалось, что ILC представлены только натуральными киллерными клетками (NK), которые во многом напоминают цитотоксические Т-клетки. Однако с открытием новых представителей этого семейства, обладающих регуляторными свойствами, исследователи вынуждены были пересмотреть существующую классификацию, объединив все клетки под названием ILC (Spits et al., 2013). В зависимости от набора цитокинов, которые они могут секретировать, а также от регулирующих их развитие и функции транскрипционных факторов ILC могут быть подразделены на три подгруппы клеток: ILC1, включающие в себя NK, ILC2 и ILC3 (Artis, Spits, 2015). Характерной чертой ILC3 является экспрессия на своей поверхности CD127 (IL7Ra) (Vallentin et al., 2015).

ILC по своей морфологии неотличимы от лимфоцитов адаптивного иммунитета, однако они неспособны связываться с антигеном, поскольку не имеют на своей поверхности В- или Т-клеточного рецептора (McKenzie, 2013). Кроме того, описываемая популяция клеток не имеет линейных маркеров, таких как CD3 и CD4, но экспрессирует транскрипционные факторы Th-лимфоцитов. В отличие от адаптивных клеток иммунной системы ILC в отсутствие антиген-специфических рецепторов способны быстро реагировать на широкий спектр врожденных сигналов, таких как DAMP, PAMP, факторы роста и хемокины (Vallentin et al., 2015). Учитывая эту способность, была выдвинута гипотеза, согласно которой ILC являются ранним источником цитокинов, секретируемых еще до начала адаптивного иммунного ответа (Herpworth, Sonnenberg, 2014).

Большой интерес представляет процесс развития и дифференцировки клеток врожденной иммунной системы. Не так давно были идентифицированы α -лимфоидные клетки-предшественники (α -lymphoid progenitor — α LP), экспрессирующие хемокиновый рецептор CXCR6, из которых могут развиваться все типы ILC, включая NK-клетки. Подчеркивается большое сходство этих клеток-предшественников с общими предшественниками лимфоидных клеток (common lymphoid progenitor — CLP), но в отличие от них, α LP экспрессируют интегрин $\alpha 4\beta 7$. Кроме этого, известно о существовании еще

двух типов клеток-предшественников ILC, характерной особенностью которых является экспрессия транскрипционного репрессора Id2. Один из этих Id2⁺-предшественников ILC экспрессирует CD127 и интегрин $\alpha 4\beta 7$ и отличается от CLPs отсутствием экспрессии CD135 (FLT3) и CD93. Эта клетка может давать начало ILC1, за исключением NK-клеток, а также ILC2 и ILC3, в том числе клеткам-индукторам лимфоидной ткани (lymphoid tissue inducer cells — LTi). Другая клетка-предшественник ILC играет важную роль в созревании киллерных Т-клеток, по всей видимости за счет экспрессии фактора транскрипции PLZF (Artis, Spits, 2015). Однако в отличие от Т-клеток, которые созревают в тимусе, спецификация врожденных лимфоидных клеток на ранних стадиях происходит в костном мозге (Yang, Bhandoola, 2016).

У здоровых людей примерно от 0.01 до 0.1 % циркулирующих лимфоцитов имеют фенотип CD127⁺-ILC. При этом большинство CD127⁺-ILC, обнаруженных в периферической крови, относятся ко второй группе ILC, в то время как NKp44⁺-ILC3 и CD127⁻-ILC1 почти не встречаются (Hazenbergh, Spits, 2014). В ILC, циркулирующих в периферической крови здоровых людей, не обнаруживается экспрессии генов, кодирующих цитокины, что указывает на то, что эти клетки не активированы. Распределение субпопуляций ILC в организме человека зависит от типа ткани. Например, ILC2 и NKp44⁻-ILC3 наиболее часто встречаются в коже, а в других тканях, таких как тимус, миндалина, костный мозг и кишечник, основной субпопуляцией ILC является NKp44⁺-ILC3. Активация ILC происходит под действием цитокинов и ростовых факторов. Так, показано, что для активации NK и ILC1 требуются интерлейкины IL-12, IL-15 и IL-18, тогда как активировать ILC2 способны IL-2, IL-4, IL-25, IL-33, стромальный лимфопоэтин тимуса (TSLP), IL-9 и TNFSF15. В отличие от этого ILC3-опосредованный ответ стимулируют IL-1 β и IL-23 (Artis, Spits, 2015).

Клетки ILC1. Субпопуляция ILC1 включает в себя NK-клетки и клетки, не обладающие цитотоксичностью. Однако NK-клетки отличаются от остальных ILC1 по нескольким важным параметрам, включая локализацию, регуляцию транскрипции, а также фенотип. Считается, что каждая из этих субпопуляций имеет различные происхождение и роль в иммунных реакциях (Seillet, Belz, 2016).

NK-клетки были обнаружены в 1975 г., их представили как большие гранулярные лимфоциты, не имеющие Т-клеточного рецептора. NK-клетки составляют около 15 % от всех лимфоцитов периферической крови. К настоящему времени показано, что NK-клетки являются цитотоксическими врожденными эффекторными клетками, аналогичными цитотоксическим Т-клеткам в адаптивной иммунной системе (Spits et al., 2013). Дифференцировка NK-клеток контролируется факторами транскрипции NFIL3 и PU, которые необходимы для развития ранних клеток-предшественников NK, в то время как факторы Id2 и Tox играют важную роль в дальнейшем развитии. Транскрипционные факторы Eomes и T-bet контролируют заключительные стадии созревания NK-клеток (Dieffenbach et al., 2014; Geiger, Sun, 2016).

Основными активирующими NK-рецепторами являются естественные рецепторы цитотоксичности (NCR, т. е. NKp46, NKp30 и NKp44), NKG2D и DNAM-1 (Jensen et al., 2015). Кроме того, еще одной из характерных черт NK-клеток является наличие рецептора CD16 (Fc γ),

через который они могут оказывать антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (АЗКЦ) (Montaldo et al., 2016). Способность НК-клеток отличать нормальные клетки от опухолевых в отсутствие антител позволяет им реагировать гораздо быстрее клеток адаптивной иммунной системы. Эти свойства НК-клеток вызывают большой интерес при изучении методов лечения злокачественных опухолей (Vallentin et al., 2015).

ILC1, не обладающие цитотоксичностью, характеризуются экспрессией транскрипционного фактора T-bet и способностью продуцировать IFN- γ в ответ на действие IL-12 (Herpworth, Sonnenberg, 2014). У человека и у мышей ILC1 локализуются главным образом в печени, однако эти клетки могут встречаться и в матке, коже, слюнных железах, кишечнике (Vallentin et al., 2015). В настоящее время у человека обнаружено два подмножества ILC1, расположенных в кишечнике: интраэпителиальные ILC1 (ieILC1) и ILC1, располагающиеся в собственной пластинке слизистой оболочки (LP ILC1) (Fuchs, 2016).

Для ILC1 является характерным высокий уровень экспрессии интегрин $\alpha 1$ (CD49a), в то время как НК-клетки экспрессируют интегрин $\alpha 2$ (CD49b). Кроме того, ILC1 способны продуцировать цитокины, относящиеся к семейству факторов некроза опухоли TNFSF10 (TRAIL), в печени и слюнных железах, однако в случае возникновения воспалительного процесса этого не происходит (Seillet, Belz, 2016). Экспрессия транскрипционного фактора Eomes характерна для НК-клеток в отличие от нецитотоксических ILC1 (Von Burg et al., 2015). Не до конца ясным остается вопрос о принадлежности ILC, располагающихся в слюнных железах, поскольку эти клетки обладают фенотипическими признаками как НК-клеток, так и нецитотоксических ILC1, к тому же они способны к экспрессии транскрипционного фактора Eomes (Fuchs, 2016). На мышях было показано, что ILC1 могут усиливать иммунные реакции при наличии инфекционного агента. Однако дерегуляция деятельности ILC1 способствует развитию воспалительных заболеваний кишечника (Fuchs et al., 2013).

Клетки ILC2. Эта группа клеток первоначально была идентифицирована у мышей в 2001 г. (Fort et al., 2001) как источник цитокинов типа Th2, однако полностью охарактеризованы они были только в 2010 г. (Mogo et al., 2010). Позже ILC2 были обнаружены в кишечнике, легких, в жировой ткани, миндалинах, костном мозге, печени и в коже (Furusawa et al., 2013). ILC2 характеризуются наличием на своей поверхности таких рецепторов, как CD161, CD127, CD25 (IL-2R), ST2 (IL-33R) и IL-17RA (Montaldo et al., 2016).

ILC2 секретируют цитокины типа Th2, к ним относятся IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13. Однако позже выявили способность ILC2 секретировать и некоторые провоспалительные цитокины, к которым относятся GM-CSF, IL-8, IL-3 и IL-21 (Montaldo et al., 2016). В дополнение к цитокинам Th2 ILC2 могут секретировать амфигулины и поддерживать восстановление целостности эпителиального барьера после повреждения ткани (Monticelli et al., 2011).

Недавние исследования показали, что существуют воспалительные ILC2 (или iILC2) и натуральные ILC2 (nILC2), которые регулируются IL-25 и IL-33 соответственно (Vallentin et al., 2015). Функционирование ILC2-лимфоцитов, их развитие и способность продуцировать ци-

токины регулируются транскрипционными факторами ROR α и GATA-3 (Califano et al., 2015). Индукция ILC2-лимфоцитов связана с гельминтными инфекциями, но, помимо этого, ILC2 способны поддерживать метаболический гомеостаз и способствуют регенерации тканей (Artis, Spits, 2015). Кроме того, ILC2 принимают участие в развитии аллергического воспаления в легких (Van Rijt et al., 2016).

Клетки ILC3. В организме человека эта третья субпопуляция лимфоидных клеток была обнаружена в кишечнике, миндалинах, селезенке, эндометрии, коже и в легких. ILC3 являются самой гетерогенной популяцией среди врожденных лимфоидных клеток. В зависимости от наличия естественного рецептора цитотоксичности NCR (NKp44, NKp46 и NKp30) ILC3 делятся на NCR $^{+}$ и NCR $^{-}$. Последняя группа является полиморфной популяцией и включает в себя клетки-индукторы лимфоидной ткани (LTi). Они были описаны в 1997 г. как гемопоэтические клетки CD4 $^{+}$ CD3 $^{-}$ (Mebius et al., 1997). Они располагались в тканях эмбриона в участках формирования лимфоидной ткани, что позволило исследователям рассматривать их как инициаторов лимфоидного органогенеза (Herpworth, Sonnenberg, 2014).

ILC3 характеризуются экспрессией фактора транскрипции ROR γ t, который имеет решающее значение для их развития и функционирования (Killig et al., 2014; Van de Pavert, Vivier, 2016). В дополнение к ROR γ t клетки LTi экспрессируют IL-7R (CD127), CD117, IL-17, IL-22 и ряд цитокинов из суперсемейства факторов некроза опухоли (TNF), таких как лимфотоксин (LT- α и LT- β) (Killig et al., 2014).

В постнатальный период NCR $^{-}$ и NCR $^{+}$ -ILC3 способствуют поддержанию гомеостаза и препятствуют развитию воспаления (Van de Pavert, Vivier, 2016). ILC3 способны секретировать IL-17A, IL-22 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) в ответ на действие IL-23 и IL-1 (De Grove et al., 2016). Рецепторы к IL-22 располагаются преимущественно на барьерных участках, таких как кожа, кишечник и легкие, а также в печени, поджелудочной железе и почках. С их помощью ILC3 способны оказывать регулирующее влияние на клетки. Кроме того, ILC3 вносят вклад в антимикробную защиту слизистых оболочек за счет индукции пролиферации эпителиальных клеток и производства бактерицидных агентов (Van de Pavert, Vivier, 2016).

Пластичность ILC

Классификация ILC осложняется тем, что среди этой субпопуляции клеток существует значительная пластичность, позволяющая моделировать фенотип ILC и изменять экспрессированные транскрипционные факторы уже после активации клеток в ходе воспаления (Von Burg et al., 2015; Bjorklund et al., 2016). При воздействии IL-2 и IL-12 клетки NCR $^{-}$ -ILC3 способны превращаться в IFN- γ -продуцирующие ILC1-подобные клетки, в то время как NCR $^{+}$ -ILC3 способны лишь производить IFN- γ , свойственный ILC1. Показано, что у больных рассеянным склерозом блокада CD25 (IL-2R α) индуцирует фенотипические изменения ILC3 в направлении НК-клеток (Perry et al., 2012). Также стоит отметить тот факт, что ретиноевая кислота, короткие цепи жирных кислот, некоторые витамины, арил углеводородный рецептор и метаболиты

бактерий могут влиять на формирование фенотипа и функций субпопуляций ILC (Von Burg et al., 2015).

Таким образом, для более полного понимания роли ILCs в гомеостазе тканей, иммунном ответе, а также в процессах воспаления необходимо учитывать неоднородность и пластичность субпопуляций этих клеток.

Взаимодействие между Т-лимфоцитами и ILCs

Изучение взаимодействия между Т-клетками и ILC представляет большой интерес, однако в большинстве случаев эксперименты с этой целью проводятся на мышах. Так, недавно была выявлена неожиданная функция ILC в качестве антигенпредставляющих клеток. Было показано, что ILC2 и ILC3 способны обрабатывать и представлять антигены с помощью главного комплекса гистосовместимости II класса (ГКГС II) для усиления и регуляции адаптивного иммунного ответа (Gasteiger, Rudensky, 2014; Herworth et al., 2015; Von Burg et al., 2015). Что касается ILC1, то они не экспрессируют ГКГС II, но известно, что NK-клетки путем прямого цитотоксического действия по отношению к Т-клеткам CD4⁺ и CD8⁺ оказывают регуляторное влияние на Т-клеточно-опосредованные иммунные реакции. На модели хронической цитомегаловирусной инфекции обнаружено, что NK-клетки способны ограничивать число вирус-реактивных CD4⁺-Т-клеток в слюнной железе. Этот процесс сопряжен с экспрессией NK-клетками и нецитотоксическими ILC1 лиганда Trail из суперсемейства TNF. Помимо этого, показана роль Treg-клеток в поддержании активности NK-клеток (Von Burg et al., 2015).

Поляризация иммунного ответа CD4⁺-Т-клеток в сторону Th2-иммунного ответа ILC2-клетками опосредована способностью представлять распознаваемый антиген и секретировать IL-4. При этом активированные CD4⁺-Т-клетки продуцируют IL-2, который является ростовым фактором и ведет к увеличению количества ILC2 (Von Burg et al., 2015).

ILC3 способны модулировать Th-иммунные реакции посредством изменения состава CD4⁺-Т-лимфоцитов. Так, ILC3 высвобождают растворимый лимфотоксин $\alpha 3$, который способствует хомингу CD4⁺-Т-клеток в собственную пластинку слизистой оболочки кишечника, где они дифференцируются в функциональные субпопуляции Т-клеток (Von Burg et al., 2015).

Было обнаружено, что тип ткани сильно влияет на исход антигензависимого взаимодействия Т- и В-клеток с ILC3. ILC3, расположенные в кишечнике, способны поддерживать толерантность по отношению к комменсалам микробиотам, в то время как ILC3, локализованные в селезенке, эффективны в индукции антиген-специфических CD4⁺-Т-клеток и способствуют выживаемости CD4⁺-Т-клеток памяти (Von Burg et al., 2015). Эти ILC3 располагаются главным образом в маргинальной зоне и через экспрессию BAFF и CD40L могут способствовать выживанию и дифференцировке В-лимфоцитов (Hazenbergh, Spits, 2014; Montaldo et al., 2016). Показано, что присутствие ILC3 в коже обнаруживается при наличии воспалительных процессов, например таких как псориаз (Dyring-Andersen et al., 2014).

Таким образом, продукция цитокинов лимфоидными клетками не только формирует ранний врожденный иммунитет, но и может регулировать Th-иммунный ответ.

ILC и опухоль

Хроническое воспаление давно рассматривается как событие, ассоциированное с повышением вероятности развития рака. Например, воспалительные заболевания кишечника часто становятся фоном для развития рака кишечника, а хронические воспалительные процессы в бронхах сопряжены с развитием рака легкого (Herszenyi et al., 2015). Кроме того, прогрессия опухоли также во многом связана с наличием и характером воспалительных процессов в первичной опухоли, а именно характером клеточного микроокружения опухоли, обладающим, как известно, способностью определять свойства опухолевых клеток (Kitamura et al., 2015; Markman, Shiao, 2015). Так, определено прогностическое значение количества адаптивного иммунного ответа, инфильтрирующих строму опухоли, для злокачественных опухолей различной локализации. Показана связь с прогрессией опухоли для соотношений тех или иных клеток микроокружения опухоли и на основании этих данных был разработан параметр, называемый Immunoscore (Galton et al., 2014). Проведение крупных рандомизированных исследований позволило достичь успехов в оценке значимости лимфоидной инфильтрации при раке молочной железы, однако эти данные справедливы только для клеток адаптивного иммунитета (Garcia-Tejido et al., 2016).

Лимфоидные клетки врожденной иммунной системы в отсутствие специфического иммуногенеза на антигены опухоли играют ключевую роль в регуляции острого и хронического воспаления, а также в процессах репаративной регенерации, закономерно развивающейся при повреждении ткани. Вторая фаза репаративной регенерации сопровождается неоангиогенезом, эпителиально-мезенхимным переходом и приобретением клетками локомоторных свойств (Eming et al., 2007). Указанные процессы лежат также в основе опухолевой прогрессии. Таким образом, очевиден факт, что поддержание в опухоли инфильтрирующими ILC-клетками процесса репаративной регенерации ткани способствует обретению опухолью инвазивных свойств.

Известно, что ILC2 и ILC3 ассоциированы с хроническим воспалением и развитием фиброза, в то время как для ILC1 роль в патогенезе фиброза не показана (Kim et al., 2014; Villanova, 2014). Продемонстрировано, что ILC2-опосредованный фиброз ассоциирован с продукцией IL-13, который способен активировать макрофаги в профибротический фенотип, а также индуцировать осаждение коллагена из фибробластов (Hams et al., 2015). Продукция ILC3-клетками IL-17 также приводит к развитию фиброза (Baier, Mattner, 2014). Процессы заживления раны и тканевой регенерации в легких сопровождаются продукцией ILC2 амфирегулина (Monticelli et al., 2011). Кроме того, показано, что при раке желудка в крови определяется большее число ILC2, чем в контрольной группе (Bie et al., 2014).

При воспалении под действием IL-22, продуцируемого NCR-ILC3, происходит продукция белков острой фазы, противомикробных белков, а также хемокинов. Все это способствует разрешению местного воспаления и репарации тканей (Ahlfors et al., 2014). При этом в литературе описывается связь IL-22 с раком кожи, щитовидной железы, легких, молочной железы, желудка, поджелудочной железы, печени, шейки матки и толстой кишки (McKenzie et al., 2014; Dudakov et al., 2015).

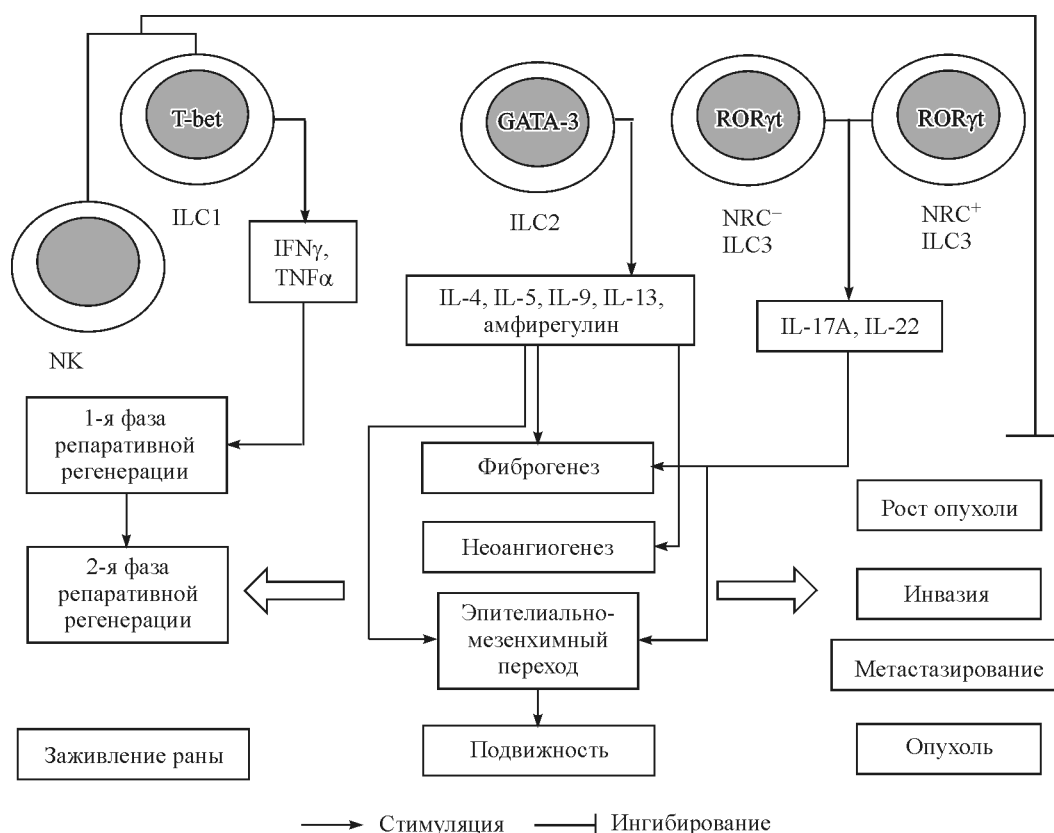


Схема функциональных характеристик врожденных лимфоидных клеток (ILC1, ILC2 и ILC3) в условиях репаративной регенерации и опухолевого роста.

T-bet, GATA-3 и RORγt — транскрипционные факторы, участвующие в регуляции дифференцировки клеток. NK — естественные киллерные клетки. NRC — рецептор естественной цитотоксичности. Показаны эффекты цитокинов, продуцируемых субпопуляциями ILC. ILC1 стимулируют 1-ю фазу заживления раны и ингибируют опухолевую прогрессию, в то время как ILC2 и ILC3 оказывают промотирующее влияние на 2-ю фазу заживления раны, рост опухоли, ее инвазивные свойства и метастазирование.

В литературе есть данные о влиянии IL-33, продуцируемого NCR⁺-ILC3, на развитие опухоли, которые показывают, что экспрессия IL-33 в опухолевых клетках повышает иммуногенность и способствует развитию противоопухолевого иммунитета по Th1-типу посредством клеток CD8⁺-T и NK, в то время как IL-33 в строме опухоли и сыворотке способствует подавлению иммунитета с помощью Treg и клеток супрессоров миелоидного происхождения (Lu et al., 2016).

В эксперименте *in vitro* на модели немелкоклеточного рака легкого было изучено взаимодействие субпопуляции ILC3 с микроокружением опухоли. При этом показали, что опухолевая ткань содержит большее количество ILC3, чем нормальная ткань. Субпопуляция врожденных лимфоидных клеток человека NCR⁺-ILC3 может быть вовлечена в формирование провоспалительного ответа. Это происходит посредством взаимодействия ILC3 с фибробластами, с последующим привлечением значительных количеств факторов лейкоцитарного хемотаксиса. Показано, что NCR⁺-ILC3 могут быть непосредственно активированы опухолевыми клетками через рецептор NKp44. Это событие побуждает NCR⁺-ILC3 к повышенной продукции TNF-α и IL-8, что приводит к привлечению других лейкоцитов к месту локализации опухоли. Таким образом, наличие NCR⁺-ILC3 у больных раком легкого связано с более благоприятным прогнозом. Идентификация в ткани опухоли этих клеток, возможно, станет новым прогностическим маркером при определении про-

гноза заболевания (Carrega et al., 2015). Помимо этого, NKp44⁺-ILC3 могут являться новой терапевтической мишенью для модуляции иммунного ответа при немелкоклеточном раке легкого.

Существуют работы, показывающие вовлеченность ILC в противоопухолевый ответ, опосредованный IL-12. Так, клетки NCR⁻-ILC3 продуцируют IL-12 и вносят вклад в элиминацию клеток меланомы B16 путем стимуляции экспрессии молекул адгезии, что приводит к усилению инфильтрации лейкоцитами (Eisenring et al., 2010).

Заключение

За последние несколько лет проведено множество исследований лимфоидных клеток врожденного иммунитета. Подробно изучено функционирование ILC в организме в физиологических условиях, однако очевидно, что протекание этих же процессов при патологии, например в опухоли, способствует прогрессии опухолевой болезни (см. рисунок).

В настоящее время сведения о роли лимфоцитов врожденного иммунитета в течении опухолевой болезни довольно скудны, за исключением NK, которые способны как прямо уничтожать опухолевые клетки (естественная цитотоксичность), так и опосредованно, путем антителозависимой клеточной цитотоксичности. Эти свойства NK-клеток лежат в основе иммунотерапевтического дей-

ствия такого ингибитора, как lirilumab (моноклонального антитела против KIR — иммуноглобулин-подобного рецептора ингибиторных клеток-киллеров) (Kohrt et al., 2014).

Очевидно, что в настоящее время потенциал научных исследований направлен на выявление противоопухолевых свойств ILC, способов цитотоксического воздействия на опухоль. Напротив, эффективным может являться подход, связанный с ингибирующим воздействием на формирующееся (или уже сформированное) в опухоли с помощью ILC микроокружение, наделяющее ее инвазивными свойствами.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 16-34-00415).

Список литературы

- Ahlfors H., Morrison P. J., Duarte J. H., Li Y., Biro J., Tolaini M., Di Meglio P., Potocnik A. J., Stockinger B. 2014. IL-22 fate reporter reveals origin and control of IL-22 production in homeostasis and infection. *J. Immunol.* 193 : 4602—4613.
- Artis D., Spits H. 2015. The biology of innate lymphoid cells. *Nature.* 517 : 293—301.
- Baier J. L., Mattner J. 2014. Mechanisms of autoimmune liver disease. *Discovery Med.* 18 : 255—263.
- Bie Q., Zhang P., Su Z., Zheng D., Ying X., Wu Y., Yang H., Chen D., Wang S., Xu H. 2014. Polarization of ILC2s in peripheral blood might contribute to immunosuppressive microenvironment in patients with gastric cancer. *J. Immunol. Res.* 2014 : 1—11.
- Bjorklund A. K., Forkel M., Picelli S., Konya V., Theorell J., Friberg D., Sandberg R., Mjosberg J. 2016. The heterogeneity of human CD127(+) innate lymphoid cells revealed by single-cell RNA sequencing. *Nat. Immunol.* 17 : 451—460.
- Califano D., Cho J. J., Uddin M. N., Lorentsen K. J., Yang Q., Bhandoola A., Li H., Avram D. 2015. Transcription factor Bcl11b controls identity and function of mature type 2 innate lymphoid cells. *Immunity.* 43 : 354—368.
- Carrega P., Loiacono F., Di Carlo E., Scaramuccia A., Mora M., Conte R., Benelli R., Spaggiari G. M., Cantoni C., Campana S., Bonaccorsi I., Morandi B., Truini M., Mingari M. C., Moretta L., Ferlazzo G. 2015. NCR(+)ILC3 concentrate in human lung cancer and associate with intratumoral lymphoid structures. *Nature Commun.* 6 : 8280—8293.
- De Grove K. C., Provoost S., Verhamme F. M., Bracke K. R., Joos G. F., Maes T., Brusselle G. G. 2016. Characterization and quantification of innate lymphoid cell subsets in human lung. *PLoS ONE.* 11 : e0145961. Doi: 10.1371/journal.pone.0145961. eCollection.
- Diefenbach A., Colonna M., Koyasu S. 2014. Development, differentiation, and diversity of innate lymphoid cells. *Immunity.* 41 : 354—365.
- Dudakov A., Hanash M., van den Brink R. M. 2015. Interleukin-22 : immunobiology and pathology. *Ann. Rev. Immunol.* 33 : 747—785.
- Dyring-Andersen B., Geisler C., Agerbeck C., Lauritsen J. P., Gúðjónsdóttir S. D., Skov L., Bonefeld C. M. 2014. Increased number and frequency of group 3 innate lymphoid cells in nonlesional psoriatic skin. *Br. J. Dermatol.* 170 : 609—616.
- Eisenring M., vom Berg J., Kristiansen G., Saller E., Becher B. 2010. IL-12 initiates tumor rejection via lymphoid tissue-inducer cells bearing the natural cytotoxicity receptor NKp46. *Nat. Immunol.* 11 : 1030—1038.
- Eming S. A., Krieg T., Davidson J. M. 2007. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J. Invest. Dermatol.* 127 : 514—525.
- Fort M. M., Cheung J., Yen D., Li J., Zurawski S. M., Lo S., Menon S., Clifford T., Hunte B., Lesley R., Muchamuel T., Hurst S. D., Zurawski G., Leach M. W., Gorman D. M., Rennick D. M. 2001. IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies *in vivo*. *Immunity.* 15 : 985—995.
- Fuchs A. 2016. ILC1s in tissue inflammation and infection. *Front. Immunol.* 7 : 104.
- Fuchs A., Vermi W., Lee J. S., Lonardi S., Gilfillan S., Newberry R. D., Cella M., Colonna M. 2013. Intraepithelial type 1 innate lymphoid cells are a unique subset of IL-12- and IL-15-responsive IFN- γ -producing cells. *Immunity.* 38 : 769—781.
- Furusawa J., Moro K., Motomura Y., Okamoto K., Zhu J., Takayanagi H., Kubo M., Koyasu S. 2013. Critical role of p38 and GATA3 in natural helper cell function. *J. Immunol.* 191 : 1818—1826.
- Galon J., Bindea G., Mlecnik B., Angell H., Lagorce C., Tosi A. M., Berger A., Pages F. 2014. Intratumoral immune microenvironment and survival: the immunoscore. *Med. Sci. (Paris).* 30 : 439—444.
- Garcia-Tejido P., Cabal M. L., Fernandez I. P., Perez Y. F. 2016. Tumor-infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer: the future of immune targeting. *Clin. Med. Insights Oncol.* 10 (Suppl. 1) : 31—39.
- Gasteiger G., Rudensky A. Y. 2014. Interactions between innate and adaptive lymphocytes. *Nature Rev. Immunol.* 14 : 631—639.
- Geiger T. L., Sun J. C. 2016. Development and maturation of natural killer cells. *Curr. Opin. Immunol.* 39 : 82—89.
- Hans E., Bermingham E. R., Fallon P. G. 2015. Macrophage and innate lymphoid cell interplay in the genesis of fibrosis. *Front. Immunol.* 6 : 597.
- Hazenbergh M. D., Spits H. 2014. Human innate lymphoid cells. *Blood.* 124 : 700—709.
- Hepworth M. R., Fung T. C., Masur S. H., Kelsen J. R., McConnell F. M., Dubrot J., Withers D. R., Hugues S., Farrah M. A., Reith W., Eberl G., Baldassano R. N., Laufer T. M., Elson C. O., Sonnenberg G. F. 2015. Immune tolerance. Group 3 innate lymphoid cells mediate intestinal selection of commensal bacteria-specific CD4⁺ T cells. *Science.* 348 : 1031—1035.
- Hepworth M. R., Sonnenberg G. F. 2014. Regulation of the adaptive immune system by innate lymphoid cells. *Curr. Opin. Immunol.* 27 : 75—82.
- Hernandez C., Huebener P., Schwabe R. F. 2016. Damage-associated molecular patterns in cancer: a double-edged sword. *Oncogene.* Doi: 10.1038/onc.2016.104.
- Herszenyi L., Barabas L., Miheller P., Tulassay Z. 2015. Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease: the true impact of the risk. *Digestive Diseases.* 33 : 52—57.
- Jensen S., Fomsgaard A., Borggren M., Tingstedt J. L., Gerstoft J., Kronborg G., Rasmussen L. D., Pedersen C., Karlsson I. 2015. HIV-specific antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC)-mediating antibodies decline while NK cell function increases during antiretroviral therapy (ART). *PLoS ONE.* 10 : e0145249.
- Killig M., Glatzer T., Romagnani C. 2014. Recognition strategies of group 3 innate lymphoid cells. *Front. Immunol.* 5 : 142.
- Kim H. Y., Lee H. J., Chang Y. J., Pichavant M., Shore S. A., Fitzgerald K. A., Iwakura Y., Israel E., Bolger K., Faul J., DeKruyff R. H., Umetsu D. T. 2014. Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity. *Nat. Med.* 20 : 54—61.
- Kitamura T., Qian B. Z., Pollard J. W. 2015. Immune cell promotion of metastasis. *Nat. Rev. Immunol.* 15 : 73—86.
- Kohrt H. E., Thielens A., Marabelle A., Sagiv-Barfi I., Sola C., Chanu F., Fuseri N., Bonnafous C., Czerwinski D., Rajapaksa A., Waller E., Ugolini S., Vivier E., Romagne F., Levy R., Blery M., Andre P. 2014. Anti-KIR antibody enhancement of anti-lymphoma activity of natural killer cells as monotherapy and in combination with anti-CD20 antibodies. *Blood.* 123 : 678—686.
- Kubes P., Mehal W. Z. 2012. Sterile inflammation in the liver. *Gastroenterology* 143 : 1158—1172.
- Lu B., Yang M., Wang Q. 2016. Interleukin-33 in tumorigenesis, tumor immune evasion, and cancer immunotherapy. *J. Mol. Med. (Berl.).* 94 : 535—543.

- Markman J. L., Shiao S.L. 2015. Impact of the immune system and immunotherapy in colorectal cancer. *J. Gastrointest. Oncol.* 6 : 208—223.
- McKenzie A. N., Spits H., Eber G. 2014. Innate lymphoid cells in inflammation and immunity. *Immunity.* 41 : 366—374.
- Mebius R. E., Rennert P., Weissman I. L. 1997. Developing lymph nodes collect CD4+CD3-LTbeta+ cells that can differentiate to APC, NK cells, and follicular cells but not T or B cells. *Immunity.* 7 (4) : 493—504.
- Montaldo E., Vacca P., Vitale C., Moretta F., Locatelli F., Mingari M. C., Moretta L. 2016. Human innate lymphoid cells. *Immunol. Lett.* 16. Doi: 10.1016/j.imlet.2016.01.007.
- Monticelli L. A., Sonnenberg G. F., Abt M. C., Alenghat T., Ziegler C. G., Doering T. A., Angelosanto J. M., Laidlaw B. J., Yang C. Y., Sathaliyawala T., Kubota M., Turner D., Diamond J. M., Goldrath A. W., Farber D. L., Collman R. G., Wherry E. J., Artis D. 2011. Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. *Nat. Immunol.* 12 : 1045—1054.
- Moro K., Yamada T., Tanabe M., Takeuchi T., Ikawa T., Kawamoto H., Furusawa J., Ohtani M., Fujii H., Koyasu S. 2010. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+)/Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature.* 463 : 540—544.
- Perry J. S., Han S., Xu Q., Herman M. L., Kennedy L. B., Csaiko G., Bielekova B. 2012. Inhibition of LT α cell development by CD25 blockade is associated with decreased intrathecal inflammation in multiple sclerosis. *Sci. Translat. Med.* 4 : 145ra106.
- Seillet C., Belz G. T. 2016. Differentiation and diversity of subsets in group 1 innate lymphoid cells. *Int. Immunol.* 28 : 3—11.
- Spits H., Artis D., Colonna M., Dieffenbach A., Di Santo J. P., Eberl G., Koyasu S., Locksley R. M., McKenzie A. N., Mebius R. E., Powrie F., Vivier E. 2013. Innate lymphoid cells — a proposal for uniform nomenclature. *Nature Rev. Immunol.* 13 : 145—149.
- Vallentin B., Barlogis V., Piperoglou C., Cypowyj S., Zucchini N., Chene M., Navarro F., Farnarier C., Vivier E., Vely F. 2015. Innate lymphoid cells in cancer. *Cancer Immunol. Res.* 3 : 1109—1114.
- Van de Pavert S. A., Vivier E. 2016. Differentiation and function of group 3 innate lymphoid cells, from embryo to adult. *Int. Immunol.* 28 : 35—42.
- Van Rijt L., von Richthofen H., van Ree R. 2016. Type 2 innate lymphoid cells: at the cross-roads in allergic asthma. *Seminars Immunopathol.* Doi: 10.1007/s00281-016-0556-2.
- Villanova F., Flutter B., Tosi I., Gryns K., Sreeneebus H., Pereira G. K., Chapman A., Smith C. H., Di Meglio P., Nesle F. O. 2014. Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKp44+ ILC3 in psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 134 : 984—991.
- Von Burg N., Turchinovich G., Finke D. 2015. Maintenance of immune homeostasis through ILC/T cell interactions. *Front. Immunol.* 6 : 416.
- Yang Q., Bhandoola A. 2016. The development of adult innate lymphoid cells. *Curr. Opin. Immunol.* 39 : 114—120.

Поступила 22 IV 2016

ROLE OF INNATE LYMPHOID CELLS DURING CANCER

L. A. Tashireva,¹* K. O. Zavgorodskaya,² V. M. Perelmuter¹

¹ Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, 634050, and

² Branch of NPO «Microgen» Health Ministry of Russia NPO «Virion», Tomsk, 634050;

* e-mail: tashireva@oncology.tomsk.ru

It is well known that inflammatory infiltrates in many cases present in the tumor tissue. In addition, to date, convincing evidence for its predictive value for different types of cancer. To the cells of the adaptive immune system, until recently, received more attention but in the last decade has seen a growing number of publications on the participation of innate immunity in cancer processes. This interest is partly due to the fact that in a separate class of innate lymphoid cells were isolated relatively recently. However, when analyzing the literature becomes apparent lack of information about the significance of lymphocytes *in vivo* innate immunity in the tumor microenvironment formation, angiogenesis, tumor cells motility acquisition and invasive properties, but also for the prediction of the occurrence other forms of progression. This review attempts to structure the available data on the lymphoid cells of the innate immune system, give the brief descriptive characteristics of each subclass, light the question of plasticity of these cells and interaction with the adaptive immune system. Special attention is given to the analysis of the role of the ILC in reparative regeneration as physiological prototype of events that underlie in tumor progression.

Key words: innate immunity, ILC, tumor.