

ВКЛАД МОНОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ В ФОРМИРОВАНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ СТРАТЕГИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© 2019 г. М. Н. Стахеева^{1,2*}, М. Р. Патьшева¹, Н. А. Тарабановская¹,
Ю. Г. Кжышкова², Н. В. Чердынцева^{1,2}

*E-mail: stakheyevam@oncology.tomsk.ru

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия;

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный
университет», Томск, Россия

Поступила: 28.02.2019. Принята: 14.03.2019

Выполнена оценка фенотипических и экспрессионных характеристик моноцитов периферической крови во взаимосвязи с противоопухолевым и опухолестимулирующим состоянием иммунной системы. Показано, что благоприятное состояние иммунной системы, связанное с длительной клинической ремиссией, характеризуется более высоким уровнем функциональной активации моноцитов периферической крови, что проявляется в более выраженной экспрессии генов TNF α и YLK-39 и более высокой доли TLR2⁺ моноцитов по сравнению с соответствующими показателями у пациенток с неблагоприятным статусом.

Ключевые слова: иммунная система, рак молочной железы, моноциты

DOI: 10.31857/S102872210006977-9

Адрес: 634050 Томск, пер. Кооперативный, 5, НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН, лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии. Стахеева Марина Николаевна. Тел.: +79039158528.

E-mail: stakheyevam@oncology.tomsk.ru

Авторы:

Стахеева М. Н., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии НИИ онкологии ТНИМЦ РАН, Томск, Россия; старший научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, НИ ТГУ, Томск, Россия;

Патьшева М. Р., врач-лаборант лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, Томск, Россия;

Тарабановская Н. А., к.м.н., научный сотрудник отделения общей онкологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, Томск, Россия;

Кжышкова Ю. Г., д.б.н., профессор, заведующий лабораторией трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, НИ ТГУ, Томск, Россия;

Чердынцева Н. В., д.б.н., профессор, член-корр. РАН, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии НИИ онкологии Томского НИМЦ, ведущий научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины НИ ТГУ, Томск, Россия.

В настоящее время известно, что наряду с противоопухолевой функцией иммунной системе присуща активность, способствующая опухоле-

вому росту и прогрессии [1, 2]. В своих предыдущих работах мы сформулировали представление о противоопухолевой и опухолестимулирующей стратегии функционирования иммунной системы, реализуемой на системном уровне и связанной с клиническим течением и исходом онкологического заболевания [3].

Интегральное состояние складывается из активности отдельных элементов многокомпонентной иммунной системы, которые обладают как противоопухолевой, так и опухолестимулирующей активностью. Так, M1-поляризованные макрофаги проявляют цитотоксичность в отношении опухолевых клеток. M2-поляризованные макрофаги способствуют опухолевой прогрессии [4]. Однако для предшественников тканевых макрофагов – моноцитов – в настоящее время не выявлена подобная дуальность свойств в отношении опухоли.

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи особенностей моноцитов периферической крови с интегрированным состоянием иммунной системы (противоопухолевым или опухолестимулирующим) у больных РМЖ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 34 пациентки с впервые установленным и морфологически подтвержденным РМЖ. Пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от интегрального состояния иммунной системы, которое оценивали в соответствии с авторским методом [3]. Исследование иммунологических параметров, необходимых для включения в интегральную модель, проводили до начала противоопухолевого лечения. Для характеристики пула моноцитов исследовали их фенотипические особенности методом проточной цитофлюориметрии. Для анализа уровня экспрессии генов проводили количественную ПЦР в режиме реального времени.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка состояния иммунной системы с использованием авторского метода на основе визуализации многомерных данных Novospark Visualizer выявила у 20 больных РМЖ неблагоприятное состояние иммунной системы, ассоциированное с развитием прогрессирования опухолевого процесса. Благоприятное состояние иммунной системы, которое связано с длительной клинической ремиссией, было отмечено у 14 пациенток. У больных РМЖ с благоприятным состоянием иммунной системы, было выявлено более высокое количество моноцитов, экспрессирующих TLR2 (CD282) молекулу на клеточной поверхности: $89,69 \pm 2,50\%$ от всего пула моноцитов периферической крови в сравнении с $72,62 \pm 5,68\%$ у пациенток с неблагоприятным состоянием иммунной системы ($p < 0,05$). Вероятно, в случае злокачественного роста, увеличение популяции моноцитов, экспрессирующих TLR, не столько отражает воспалительный процесс, сколько обеспечивает такое преимущество, как индукцию врожденного иммунного ответа, в том числе и на антигены опухолевой природы. Благоприятное состояние иммунной системы у больных РМЖ связано с более высоким уровнем экспрессии генов TNF α и YLK-39,

чем у пациенток с неблагоприятным статусом ($0,75 \pm 0,17$ против $0,30 \pm 0,07$ и $0,85 \pm 0,17$ против $0,47 \pm 0,09$ соответственно, $p < 0,05$). Поскольку, ген TNF α относится к маркерам провоспалительных M1-поляризованных клеток моноцитарно-макрофагального ряда, в то время как YLK-39 связывают с M2-поляризацией, то следует связать благоприятное состояние иммунной системы не с определенным типом поляризации клеток моноцитарной линии гемопоэза, а с некоторой общей функциональной активацией данного пула.

Таким образом, проведенное исследование показало, что моноциты периферической крови вносят вклад в реализацию интегральной стратегии иммунной системы в отношении злокачественной опухоли молочной железы. Благоприятное состояние иммунной системы, связанное с длительной клинической ремиссией, характеризуется более высоким уровнем функциональной активации моноцитов периферической крови, что проявляется в более выраженной экспрессии генов TNF α и YLK-39 и более высокой доли TLR2⁺ моноцитов по сравнению с соответствующими показателями у пациенток с неблагоприятным статусом.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 17–29–06037).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Swann J. B., Smyth M. J. Immune surveillance of tumors. *The Journal of Clinical Investigation*. 2007, 117(5), 1137–1146.
2. Zitvogel L., Galluzzi L., Smyth M. J., Kroemer G. Mechanism of Action of Conventional and Targeted Anti-cancer Therapies: Reinstating Immunosurveillance. *Immunity*. 2013, 39, 74–88.
3. Stakheyeva M., Eidenzon D., Cherdynitseva N., Slonimskaya E., Cherdynitsev E. Multidimensional Visualization for the Immune System State Presentation in Breast Cancer Patients. 5th International Scientific Conference on New Operational Technologies (NEWOT); 2015, AIP Conf. Proc. 1688, 080003–1–080003–4.
4. Biswas S. K., Mantovani A. Macrophages: biology and role in the pathology of diseases. New York: Springer. 2014, 7–11.

CONTRIBUTION OF PERIPHERAL BLOOD MONOCYTES IN THE FUNCTIONAL STRATEGY OF THE IMMUNE SYSTEM IN BREAST CANCER

© 2019 M. N. Stakheyeva^{1,2*}, M. R. Patysheva¹, N. A. Tarabanovskaya¹, J. G. Kzhyshkowska², N. V. Cherdyntseva^{1,2}

*E-mail: stakheyevam@oncology.tomsk.ru

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the RAS, Tomsk, Russia;

²Tomsk State University, Tomsk, Russia;

Received: 28.02.2019. Accepted: 14.03.2019

The phenotypic and expression characteristics of peripheral blood monocytes were evaluated in relationship to the antitumor and tumor-stimulating state of the immune system. It has been shown that the favorable state of the immune system associated with prolonged clinical remission is characterized by a higher level of functional activation of peripheral blood monocytes, which is manifested in a more pronounced expression of the TNF α and YLK-39 genes and a higher proportion of TLR2⁺ monocytes compared with the corresponding indicators in patients with unfavorable status.

Key words: The immune system, breast cancer, monocytes

Authors:

Stakheyeva M. N., ✉ MD, PhD, the leading of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the RAS, Tomsk, Russia; the senior researcher of the laboratory of translational cellular and molecular biomedicine, Tomsk State University, Tomsk, Russia. **E-mail:** stakheyevam@oncology.tomsk.ru;

Patysheva M. R., junior researcher of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia;

Tarabanovskaya N. A., PhD, researcher of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia;

Kzhyshkowska J. G., PhD, Professor, the Head of the Laboratory of translational cellular and molecular biomedicine, Tomsk State University, Tomsk, Russia;

Cherdyntseva N. V., PhD, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Sciences, the Head of the Laboratory of Molecular oncology and immunology of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; The leading researcher of Laboratory of translational cellular and molecular biomedicine, Tomsk State University, Tomsk, Russia.