

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-4-8-20>

Клеточное микроокружение как объект таргетной терапии злокачественных новообразований

Е.Ю. Зяблицкая, А.В. Кубышкин, Л.Е. Сорокина, А.В. Серебрякова, К.А. Алиев, П.Е. Максимова, А.Э. Лазарев, А.И. Балакчина, И.О. Головкин

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; Россия, 295051 Симферополь, бульвар Ленина, 5, стр. 7

Контакты: Евгения Юрьевна Зяблицкая evgu79@mail.ru

Динамические взаимоотношения между опухолевыми клетками и их микроокружением имеют решающее значение в развитии и прогрессировании злокачественного процесса. С учетом мультифункционального потенциала гетерогенных популяций, окружающих опухоль, нацеливание на компоненты микроокружения уже давно рассматривается как перспективная стратегия в современной терапии новообразований. В настоящем обзоре проанализированы роль компонентов клеточного микроокружения в канцерогенезе, а также пути и механизмы воздействия на основные популяции клеток, представляющие наибольший интерес в контексте разработки новых подходов к лечению злокачественных опухолей.

Ключевые слова: микроокружение опухоли, злокачественные новообразования, противоопухолевая терапия

Для цитирования: Зяблицкая Е.Ю., Кубышкин А.В., Сорокина Л.Е. и др. Клеточное микроокружение как объект таргетной терапии злокачественных новообразований. Успехи молекулярной онкологии 2023;10(4):8–20. DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-4-8-20>

Cellular microenvironment as an object of targeted therapy for malignant neoplasms

E. Yu. Zyablitskaya, A. V. Kubyshkin, L. E. Sorokina, A. V. Serebryakova, K. A. Aliev, P. E. Maksimova, A. E. Lazarev, A. I. Balakchina, I. O. Golovkin

S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; Bld. 7, 5 Lenin Boulevard, Simferopol 295051, Russia

Contacts: Evgenia Yurievna Zyablitskaya evgu79@mail.ru

The dynamic relationships between tumor cells and their microenvironment are of crucial importance in the development and progression of the malignant process. Given the multifunctional potential of heterogeneous populations surrounding a tumor, targeting components of the microenvironment has long been regarded as a promising strategy in modern anticancer therapy. This review discusses the role of the components of the cellular microenvironment in carcinogenesis, analyzes in detail the main ways and mechanisms of action on the main cell populations, which are of the greatest interest in the context of the development of innovative anticancer therapy.

Keywords: tumor microenvironment, malignant neoplasms, anticancer therapy

For citation: Zyablitskaya E. Yu., Kubyshkin A. V., Sorokina L. E. et al. Cellular microenvironment as an object of targeted therapy for malignant neoplasms. *Uspeshi Molekularnoj Onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2023;10(4):8–20. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2023-10-4-8-20>

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы внимание ученых-фундаменталистов все больше приковано к клеточному составу микроокружения опухоли (tumor microenvironment, TME), которое обеспечивает регуляцию онкогенеза, оказывая непосредственное влияние на прогрессию, инвазию опухоли и активацию ангиогенеза [1]. Микроокружение опухоли представляет собой гетероген-

ную среду, содержащую клетки различного типа, в том числе стромальные фибробластического ряда, инфильтрирующие, эндотелиальные, ангиогенные, лимфоциты [2]. В формировании клеточного ландшафта, окружающего злокачественное новообразование (ЗНО), большая роль отводится внеклеточным сигнальным молекулам, ростовым факторам, хемокинам и цитокинам, выполняющим роль метаболических

регуляторов, обеспечивающих динамическое взаимодействие между клетками опухоли и ТМЕ. В процессе канцерогенеза опухолевые клетки приобретают агрессивный фенотип, дающий неограниченный пролиферативный и метастатический потенциалы, возможность ускользания от иммунного надзора и формирующий изменение сигнальной чувствительности [3] (рис. 1).

По мере своего роста опухоль оказывает дополнительное давление на структурные элементы стромы и приобретает возможность преодолевать жесткие компоненты внеклеточного матрикса (ECM), в то время как клетки ТМЕ, стремясь сохранить свою целостность, оказывают противодействующее влияние

на опухолевый массив [4]. Наряду с изменением физических свойств под влиянием опухолевых клеток ТМЕ постепенно перепрограммируется, обретая новые возможности: может проявлять как противоопухолевую, так и проопухолевую активность. Таким образом, взаимодействие опухолевых клеток и ТМЕ является сложным двунаправленным процессом.

Роль ТМЕ в динамическом регулировании прогрессирования рака и влиянии на его лекарственную устойчивость обуславливает активный интерес к клеточному составу среды для разработки новых таргетных противоопухолевых препаратов, нацеленных на стромальный и иммунный компоненты, а также

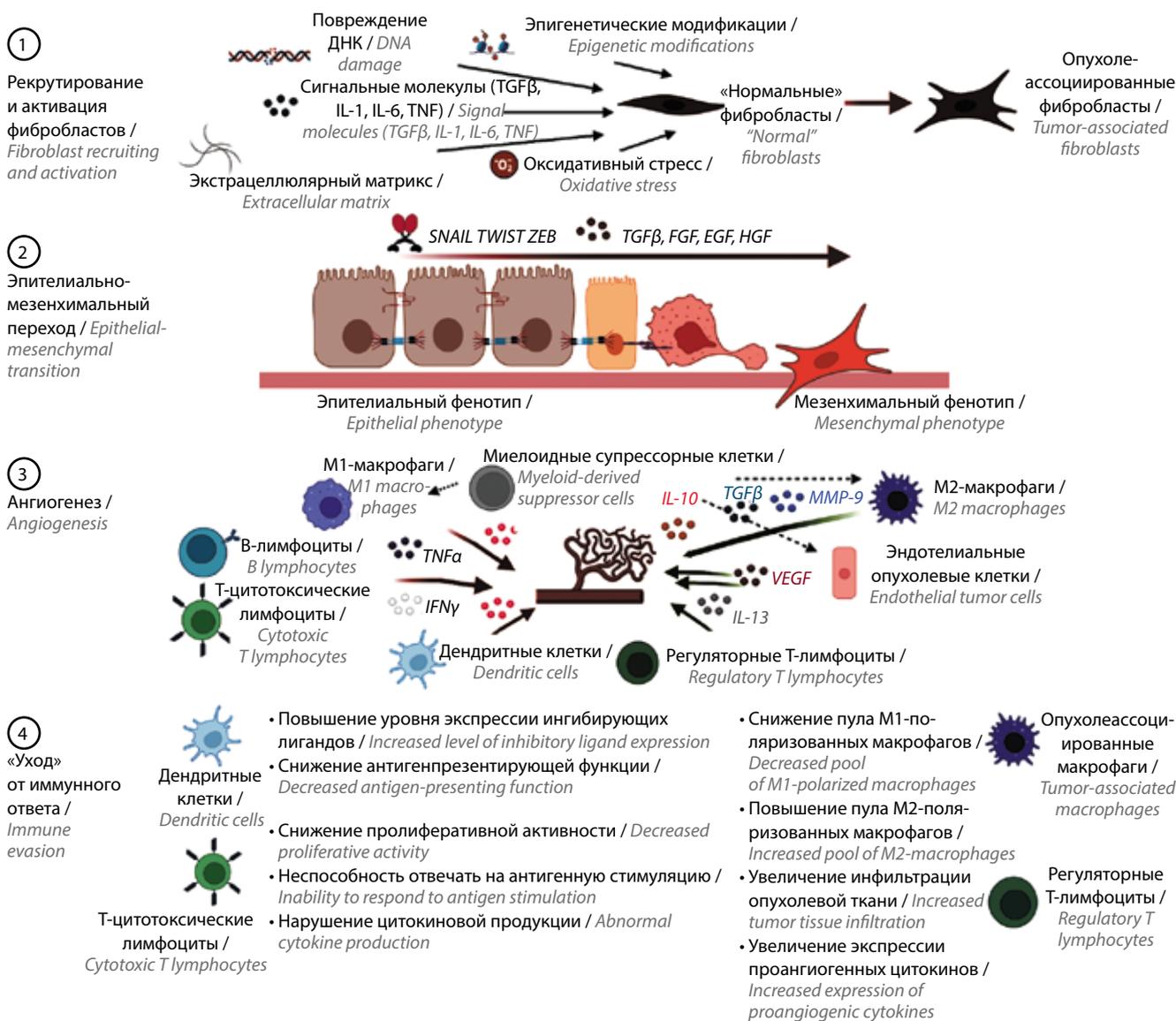


Рис. 1. Ключевые механизмы регуляции канцерогенеза. TGFB – трансформирующий фактор роста β; IL-1 – интерлейкин-1; IL-6 – интерлейкин-6; IL-10 – интерлейкин-10; IL-13 – интерлейкин-13; TNF – фактор некроза опухоли; FGF – фактор роста фибробластов; EGF – эпидермальный фактор роста; HGF – фактор роста гепатоцитов; MMP-9 – матриксная металлопротеиназа 9; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; IFNγ – интерферон γ

Fig. 1. Key mechanisms of carcinogenesis regulation. TGFB – transforming growth factor β; IL-1 – interleukin-1; IL-6 – interleukin-6; IL-10 – interleukin-10; IL-13 – interleukin-13; TNF – tumor necrosis factor; FGF – fibroblast growth factor; EGF – epidermal growth factor; HGF – hepatocyte growth factor; MMP-9 – matrix metalloproteinase 9; VEGF – vascular endothelial growth factor; IFNγ – interferon γ

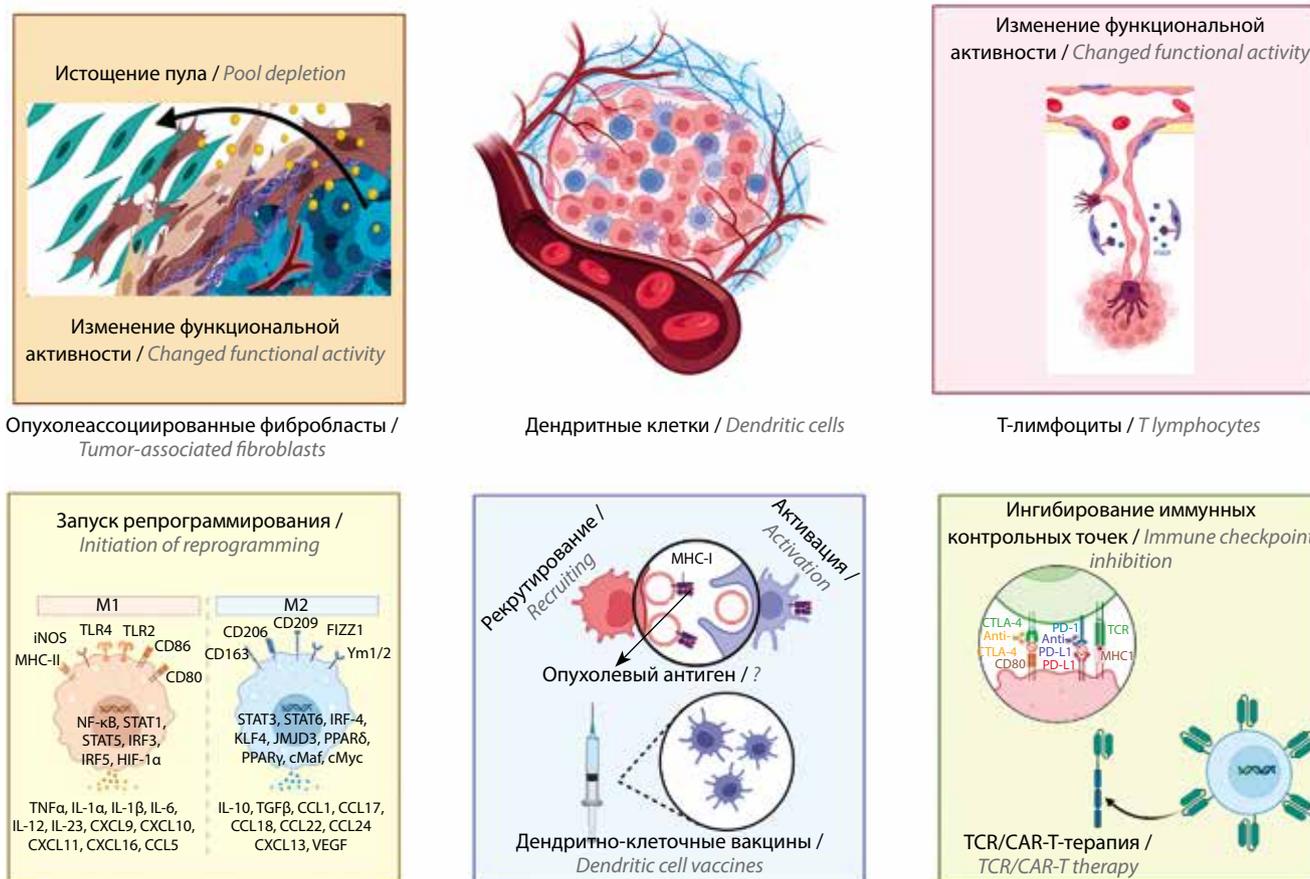


Рис. 2. Клеточный состав микроокружения опухоли и основные стратегии современной противоопухолевой терапии. M1 – макрофаги фенотипа M1; M2 – макрофаги фенотипа M2; iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота; TLR4 – толл-подобный рецептор 4; TLR2 – толл-подобный рецептор 2; NF-κB – транскрипционный ядерный фактор κB; HIF-1α – фактор, индуцируемый гипоксией 1-α; TNFα – фактор некроза опухоли α; IL-1α – интерлейкин-1α; IL-1β – интерлейкин-1β; IL-6 – интерлейкин-6; IL-12 – интерлейкин-12; IL-23 – интерлейкин-23; IL-10 – интерлейкин-10; TGFβ – трансформирующий фактор роста β; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; TCR – опухолеподобные рецепторы; CAR – химерные антигенные рецепторы

Fig. 2. Cellular composition of tumor microenvironment and main strategies of current antitumor therapy. M1 – M1 phenotype macrophages; M2 – M2 phenotype macrophages; iNOS – inducible nitric oxide synthase; TLR4 – toll-like receptor 4; TLR2 – toll-like receptor 2; NF-κB – nuclear factor κB; HIF-1α – hypoxia-inducible factor 1-α; TNFα – tumor necrosis factor α; IL-1α – interleukin-1α; IL-1β – interleukin-1β; IL-6 – interleukin-6; IL-12 – interleukin-12; IL-23 – interleukin-23; IL-10 – interleukin-10; TGFβ – transforming growth factor β; VEGF – vascular endothelial growth factor; TCR – T-cell receptors; CAR – chimeric antigen receptors

на ангиогенные факторы, их ионные каналы и транспортеры (рис. 2; табл. 1).

Цель обзора – показать роль компонентов ТМЕ в канцерогенезе, проанализировать пути и механизмы воздействия на основные популяции клеток, представляющие наибольший интерес в контексте разработки новых подходов к противоопухолевой терапии.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ

В большинстве солидных опухолей эндотелиальные клетки (tumor endothelial cells, TEC) образуют внутреннюю поверхность кровеносных сосудов [5]. Одним из механизмов образования данной популяции клеток выступает непосредственно дифференцировка опухолевых клеток, в результате которой формируется патологический фенотип эндотелиоцитов [6].

Ключевая роль ТЕС в процессах канцерогенеза сводится к формированию сосудистых сетей, ассоциированных с опухолью. К настоящему времени описаны несколько возможных путей запуска опухолевого ангиогенеза. Классический вариант формирования кровеносных сосудов опосредован участием эндотелиоцитов, которые активизируются под влиянием проангиогенных молекул, включая фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor, FGF), эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor, EGF) и фактор роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor, PDGF), синтезируемых клетками опухоли. Параллельно под действием металлопротеиназ и других протеолитических ферментов происходит деградация базальной мембраны и стромы. Указанные стимулы побуждают клетки эндотелия к активной пролиферации и формированию

каналоподобных структур, которые впоследствии модифицируются в зрелые кровеносные сосуды [7]. С учетом вклада ТЕС в канцерогенез в настоящее время данная популяция клеток рассматривается как незаменимая мишень терапии рака.

Существующие стратегии для разработки противоопухолевых таргетных препаратов ставят перед собой глобальную цель блокировки процессов ангиогенеза путем ингибирования синтеза факторов роста или других проангиогенных молекул, участвующих в миграции и пролиферации эндотелиальных клеток [8].

Недавно в научной литературе был представлен пример эффективного антиангиогенного терапевтического подхода, который заключается в нарушении передачи сигнала между популяциями ТЕС и опухолеассоциированными фибробластами (cancer-associated fibroblasts, CAF), или собственно опухолевыми клетками, под воздействием наночастиц золота. В исследовании *in vitro* Y. Zhang и соавт. на клеточной модели рака яичников продемонстрирована способность наночастиц золота дестабилизировать процесс активации рецептора 2 VEGF (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2). По результатам исследования, нарушение сигнальной кооперации опухолевых клеток с ТМЕ способствовало уменьшению интенсивности процессов миграции и снижению образования каналоподобных структур эндотелиоцитами [9].

Более того, ученые стали использовать функциональный потенциал ТЕС для создания противоопухолевой вакцины. Т. Nomiga и соавт. разработали иммунотерапию на основе дендритных клеток (DC), способную воздействовать на популяцию ТЕС. Так, на модели меланомы мышей B16/BL6 было показано, что профилактическая вакцинация DC, обработанными лизатами ТЕС, которые были выделены из вторично пораженных раком нижних дыхательных путей, значительно подавляет метастазирование в легкие экспериментальных животных. Авторы предполагают, что дендритно-клеточные вакцины, нацеленные на ТЕС, вероятно, будут демонстрировать положительные терапевтические результаты у пациентов с отдаленными метастазами при ЗНО различных локализаций [10].

ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫЕ ФИБРОБЛАСТЫ

Опухолеассоциированные фибробласты представляют собой разнородную группу клеток различного происхождения, объединенных общими мезенхимными свойствами и расположенными в непосредственной близости от опухоли [11]. Особый интерес вызывает вопрос происхождения CAF. Несмотря на весьма дискуссионные данные в современной литературе, большинство авторов указывают на то, что источниками этих клеток могут быть резидентные фибробласты органа, в котором развилась опухоль [12]. Согласно некоторым источникам, предшественниками CAF могут выступать мезенхимальные и гемопоэтические

стволовые клетки костного мозга [13]. Существует и альтернативное мнение о возможности трансформации эпителиальных клеток опухоли в CAF в процессе эпителиально-мезенхимального перехода [14].

Достоверно известно, что в отличие от нормальных фибробластов CAF имеют дефекты и нарушения в генетическом аппарате по типу хромосомных аберраций [15]. К ключевым характеристикам активированных фибробластов относят значительную пролиферативную способность, высокую миграционную и секреторную активность [15]. Несмотря на значительный пул знаний, накопленный в отношении морфологических особенностей CAF, их функциональная роль в прогрессировании рака и метастазировании носит противоречивый характер. В научной литературе накоплено достаточно данных, позволяющих рассматривать эту популяцию клеток в качестве факторов прогрессирования рака [16], в то время как некоторые источники, напротив, указывают на супрессивный потенциал CAF в отношении процессов канцерогенеза [17]. Известно, что CAF продуцируют белки ECM, которые в свою очередь модулируют транспорт иммунных клеток и регулируют их функциональный статус [18]. Показано, что матрицы с преобладающим количеством коллагена реализуют преимущественно проонкогенные эффекты, в то время как ECM, богатые фибронектином, вызывают иммуносупрессию опухолевых клеток [19].

В ряде источников показана уникальная способность CAF обеспечивать опухолевые клетки энергией, поддерживая феномен аэробного гликолиза (эффект Варбурга). Показано, что секретируемые активированными фибробластами лактат и пируват активно используются в митохондриальном цикле опухолевых клеток [20].

В настоящее время накоплено достаточно данных, указывающих на вовлеченность CAF в развитие резистентности к противоопухолевой терапии. В работе G.M. Jiang и соавт. показано, что ингибирование ферментной активности CAF, экспрессирующих специфичный маркер — белок активации фибробластов (FAP), приводило к снижению показателя общей выживаемости у пациентов с колоректальным раком [21]. В исследовании T. Yoshida и соавт. сообщается о влиянии подоплатин-положительных CAF на развитие первичной резистентности к ингибиторам рецепторов тирозинкиназы эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI), которые представляют собой инновационную стратегию в лечении немелкоклеточного рака легкого. Точные механизмы возникновения лекарственной устойчивости остаются до конца не ясными, однако существует мнение о возможной реализации CAF-зависимого пути увеличения давления внутриопухолевой интерстициальной жидкости, что приводит к снижению эффективности захвата противоопухолевых препаратов [22].

Иновационные таргетные противоопухолевые препараты, нацеленные на основные популяции микроокружения опухоли
 Innovative targeted antitumor drugs aimed at the main populations of tumor microenvironment

Мишень Target	Препарат Drug	Тип препарата Drug type	Механизм действия Mechanism of action
Эндотелиальные опухолевые клетки (ТЕС) Tumor endothelial cells (TEC)			
Рецептор колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R) Colony-stimulating factor 1 receptor (CSF1R)	BLZ945, эдикотиниб, эмактузумаб, PLX3397 BLZ945, edicotinib, emactuzumab, PLX3397	Нейтрализующие антитела и ингибиторы малых молекул Neutralizing antibodies and small molecule inhibitors	Снижение макрофагальной инфильтрации или запуск репрограммирования фенотипа макрофагов Decreased macrophage infiltration and initiation of macrophage phenotype reprogramming
С-С-мотив хемокин лиганд 2 (CCL2) C-C motif chemokine ligand 2 (CCL2)	Карлумаб Carlumab	Нейтрализующие антитела Neutralizing antibodies	Снижение рекрутирования моноцитов и макрофагов Decreased recruiting of monocytes and macrophages
С-С-мотив хемокин рецептор 2 (CCR2) C-C motif chemokine receptor 2 (CCR2)	MLN1202, PF-04136309 и TAK202 MLN1202, PF-04136309 and TAK202	Нейтрализующие антитела Neutralizing antibodies	Снижение рекрутирования моноцитов и макрофагов Decreased recruiting of monocytes and macrophages
CD40	Chi Lob 7/4, CP-870893 и дакетузумаб Chi Lob 7/4, CP-870893 and dacetuzumab	Агонистические антитела Agonistic antibodies	Активация антигенпрезентирующих клеток для реализации потенциала Т-клеточного противоопухолевого иммунитета Activation of antigen-presenting cells for realization of T-cell antitumor immunity
CD47	CC-90002, магролимаб и ZL-1201 CC-90002, magrolimab and ZL-1201	Нейтрализующие антитела Neutralizing antibodies	Ингибирование взаимодействия CD47 и SIRPα с последующим нарушением сигнала «это свой – не ешь его» Inhibition of CD47 and SIRPα interaction with subsequent disruption of «do not eat me» signal
Сигнальный регуляторный белок α (SIRPα) Signal-regulatory protein α (SIRPα)	ТТИ-621 и ТТИ-622 TTI-621 and TTI-622	Рекомбинантный слитый белок Recombinant fusion protein	Нарушение сигналинга в системе «это свой – не ешь его» Disruption of signaling in the «do not eat me» system
Фосфатидилинозитол-3-киназа γ (PI3Kγ) Phosphoinositide 3-kinase γ (PI3Kγ)	Эганелисиб Eganelisib	Ингибиторы малых молекул Small molecule inhibitors	Поляризация макрофагов в M2-фенотип Macrophage polarization into the M2 phenotype
Триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках 2 (TREM2) Triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2)	PY314	Нейтрализующие антитела Neutralizing antibodies	Поляризация макрофагов в M2-фенотип Macrophage polarization into the M2 phenotype
Опухлеассоциированные фибробласты (CAF) Cancer-associated fibroblasts (CAF)			
Гиалуроновая кислота Hyaluronic acid	PEGPH20	Пегилированный фермент Pegylated enzyme	Деградация гиалуроновой кислоты Hyaluronic acid degradation
Лизилоксидазоподобный белок 2 (LOXL2) Lysyl oxidase-like protein 2 (LOXL2)	Симтузумаб Simtuzumab	Блокирующие антитела Blocking antibodies	Дестабилизация коллагеновых сетей Collagen network destabilization
Киназа фокальных контактов (FAK) Focal adhesion kinase (FAK)	Дефактиниб (VS-6063, PF-04554878) и GSK-2256098 Defactinib (VS-6063, PF-04554878) and GSK-2256098	Ингибиторы малых молекул Small molecule inhibitors	Нарушение передачи сигнала через интегрины Disruption of signal transmission through integrins

Продолжение таблицы
Continuation of table

Мишень Target	Препарат Drug	Тип препарата Drug type	Механизм действия Mechanism of action
Опухолеассоциированные фибробласты (CAF) Cancer-associated fibroblasts (CAF)			
Фактор роста соединительной ткани (CTGF) Connective tissue growth factor (CTGF)	Памревлумаб (FG-3019) Pamrevlumab (FG-3019)	Блокирующие антитела Blocking antibodies	Нарушение передачи сигнала через интегрины Disruption of signal transmission through integrins
Клетки, экспрессирующие белок активации фибробластов (FAP) Cells expressing fibroblast activation protein (FAP)	PT630, RO6874281	Блокирующие антитела, ингибиторы малых молекул Blocking antibodies, small molecule inhibitors	Влияние на функциональную активность CAF, активация Т-клеточного звена Effect on CAF functional activity, activation of the T cell branch
Трансформирующий фактор роста β (TGFB) Transforming growth factor β (TGFB)	Галунисертиб Galunisertib	Ингибиторы малых молекул и блокирующие антитела Small molecule inhibitors and blocking antibodies	Предотвращение полноценной активации CAF и нарушение внутриклеточного сигналинга Prevention of full CAF activation and disruption of intracellular signaling
Рецептор фактора роста фибробластов (FGFR) Fibroblast growth factor receptor (FGFR)	Эрдафитиниб (JNJ-42756493) Erdafitinib (JNJ-42756493)	Ингибиторы малых молекул Small molecule inhibitors	Предотвращение полноценной активации CAF Prevention of full CAF activation
Сигнальный путь Hedgehog Hedgehog signaling pathway	Саридигиб, висмодегиб Saridigib, vismodegib	Ингибиторы малых молекул Small molecule inhibitors	Предотвращение полноценной активации CAF Prevention of full CAF activation
Rho-ассоциированная протеинкиназа (ROCK) Rho-associated protein kinase (ROCK)	AT13148	Ингибиторы малых молекул Small molecule inhibitors	Влияние на функциональную активность CAF Effect on CAF functional activity
C-X-C-мотив хемокин рецептор 4 (CXCR4) C-X-C motif chemokine receptor 4 (CXCR4)	AMD3100	Ингибиторы малых молекул Small molecule inhibitors	Нарушение межклеточного сигналинга CAF с опухолевыми клетками Disruption of intercellular signaling between CAF and tumor cells
Витамин D Vitamin D	Парикальцитол Paricalcitol	Агонист малых молекул Small-molecule agonist	Нормализация функциональной активности CAF Normalization of CAF functional activity
Метаболизм витамина А Vitamin A metabolism	АТРА	Метаболит витамина А Vitamin A metabolite	Нормализация функциональной активности CAF Normalization of CAF functional activity
Дендритные клетки Dendritic cells			
Лиганд fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3L) Fms-like tyrosine kinase 3 ligand (FLT3L)	CDX-301 (FLT3L)	Рекомбинантный цитокин Recombinant cytokine	Инфильтрация опухоли дендритными клетками Tumor infiltration by dendritic cells
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)	Вакцины GM-CSF, GM-CSF, лейцин и сарграмостин GM-CSF, GM-CSF vaccines, leucin and sargramostin	Цитокин Cytokine	Активизация и стимуляция дифференцировки дендритных клеток Activation and stimulation of dendritic cell differentiation

Продолжение таблицы

Continuation of table

Мишень Target	Препарат Drug	Тип препарата Drug type	Механизм действия Mechanism of action
Клетки иммунной системы Immune system cells			
Цитотоксический Т-лимфоцитарный белок 4 (CTLA4) Cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA4)	Ипилимумаб Ipilimumab	Нейтрализующие антитела Neutralizing antibodies	Блокировка тормозных сигналов каскада CTLA4, сопровождающаяся увеличением количества противоопухолевых Т-хелперов и прямых Т-киллеров Blocking of CTLA4 cascade signals accompanied by increased number of antitumor T helpers and direct T killers
Лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1 (PD-L1) Programmed death ligand-1 (PD-L1)	Атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб Atezolizumab, avelumab and durvalumab	Нейтрализующие антитела Neutralizing antibodies	Связывание с PD-L1, блокировка опосредованного PD-L1/PD-1 подавления иммунного ответа, реактивация Т-клеточного противоопухолевого иммунитета Binding to PD-L1, blocking of indirect immune response suppression through PD-L1/PD-1, reactivation of T cell antitumor immunity
Белок программированной клеточной гибели 1 (PD-1) Programmed death protein-1 (PD1)	Ниволюмаб, PDR001 и пембролизумаб Nivolumab, PDR001 and pembrolizumab	Нейтрализующие антитела Neutralizing antibodies	Связывание с рецептором PD-1, блокировка взаимодействия с его лигандами PD-L1 и PD-L2, ингибирование пролиферации Т-клеток и секреции цитокинов Binding to PD-1 receptor, blocking of its interaction with PD-L1 and PD-L2, inhibition of T cell activation and cytokine secretion
Ген активации лимфоцитов 3 (LAG3) Lymphocyte activation gene 3 (LAG3)	FS118, GSK2831781, IMP321, IMP761, LAG525 и релатлимаб FS118, GSK2831781, IMP321, IMP761, LAG525 and relatlimab	Блокирующие и антагонистические биспецифические антитела Blocking and antagonistic bispecific antibodies	Блокировка взаимодействия МНС-II-LAG3 Blocking of MHC-II-LAG3 interaction
Т-клеточный иммуноглобулин и муцин/домен муцина (TIM3) T cell immunoglobulin and mucin domain-3 (TIM3)	Коболимаб, INCAGN2390, MBG453 и Sym023 Cobolimab, INCAGN2390, MBG453 and Sym023	Антагонистические антитела Antagonistic antibodies	Связывание с TIM3, экспрессируемое на определенных Т-клетках, включая ТИЛ, что предотвращает ингибирование функциональной активности Т-клеток TIM3 binding expressed on specific T cells including TILs which prevents inhibition of T cell functional activity
Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM (TIGIT) T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains (TIGIT)	Тираголумаб, AB154 или BMS-986207 Tiragolumab, AB154 or BMS-986207	Блокирующие антитела Blocking antibodies	Связывание с белком TIGIT для предотвращения взаимодействия с его лигандами Binding to TIGIT protein to prevent its interaction with ligands
Сосудистая сеть опухоли Tumor vascular network			
Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) Vascular epithelial growth factor (VEGF)	Афлиберцепт, бевацизумаб, рамуцирумаб Aflibercept, bevacizumab, ramucirumab	Нейтрализующие антитела Neutralizing antibodies	Блокировка активации рецепторов VEGF и пролиферации эндотелиальных клеток, что подавляет образование новых сосудов Blocking of VEGF receptor activation and proliferation of endothelial cells leading to suppression of formation of new vessels
Рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR)/другие рецепторные тирозинкиназы (RTK) Vascular epithelial growth factor receptor (VEGFR)/other receptor tyrosine kinases (RTK)	Пазопаниб, сорафениб и сунитиниб Pazopanib, sorafenib and sunitinib	Ингибиторы малых молекул Small molecule inhibitors	Подавление поверхностных и внутриклеточных киназ, задействованных в процессах ангиогенеза и апоптоза Suppression of surface and intracellular kinases involved in angiogenesis and apoptosis processes

Окончание таблицы
The end of table 1

Мишень Target	Препарат Drug	Тип препарата Drug type	Механизм действия Mechanism of action
Сосудистая сеть опухоли Tumor vascular network			
Ангиопоэтин 1 и рецептор тирозинкиназы эндотелиальных клеток (ANG2–TIE2) Angiopoietin 1 and endothelial cell tyrosine kinase receptor (ANG2–TIE2)	MEDI3617, ребастиниб и трепананиб MEDI3617, rebastinib and trebananib	Нейтрализующие антитела/пептитело, ингибиторы малых молекул Neutralizing antibodies/peptibodies, small molecule inhibitors	Ингибирование функциональной активности белка Bcr–Abl и киназ семейства Src LYN, HCK, FGR, а также рецепторных тирозинкиназ TIE-2 и VEGFR-2, регулирующих ангиогенез Inhibition of Bcr–Abl protein and Src family kinases LYN, HCK, FGR, as well as receptor tyrosine kinases TIE-2 and VEGFR-2 regulating angiogenesis

ОПУХОЛЕАССОЦИИРОВАННЫЕ МАКРОФАГИ

Подобно САФ, популяция опухолеассоциированных макрофагов (tumor-associated macrophages, TAM) – макрофагов, привлеченных в зону роста злокачественной опухоли, – отличается своей фенотипической и функциональной гетерогенностью [23]. По происхождению TAM представлены долгоживущими тканевыми резидентными макрофагами, происходящими из эритромиелоидных клеток желточного мешка, и короткоживущими макрофагальными клетками, образованными из циркулирующих моноцитов [24]. Рекрутирование последних в опухоль осуществляется за счет хемокинов CCL2 (MCP-1) и CCL5 (RANTES) и колониестимулирующего фактора (macrophage colony-stimulating factor, M-CSF) [25]. Интересно, что биологические эффекты указанных хемокинов имеют дозозависимый характер. Так, в случае низкой экспрессии CCL2 наблюдается активная пролиферация опухолевых клеток, в то время как высокий уровень экспрессии ассоциирован с регрессией ткани ЗНО, что, вероятно, связано с привлечением в зону роста злокачественного новообразования M1-поляризованных макрофагов, обладающих противоопухолевой активностью [26].

На сегодняшний день представления о функциональном потенциале популяции TAM расширились. Стало ясно, что в зависимости от фенотипических особенностей эти клетки либо отвечают за реализацию противоопухолевых механизмов иммунитета, либо поддерживают способность клеток ЗНО к миграции, инвазивному росту и метастазированию [27].

Экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали вовлеченность TAM в процессы ангиогенеза и лимфангиогенеза, включая деградацию компонентов базальной мембраны и продукцию проангиогенных медиаторов (VEGF, PRGF, FGF, EGF) [28]. В работе Y. Chen и соавт. показано, что активно продуцируемые TAM, цитокиновые и хемокиновые молекулы, в том числе интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-10 (IL-10) и трансформирующий фактор роста β (transforming growth factor β, TGFβ), повышают

стволовость опухолевых клеток, стимулируя эпителиально-мезенхимальный переход [29].

Факт вовлеченности TAM в различные этапы канцерогенеза, а также двунаправленная способность модулировать различные иммунные и неиммунные процессы в опухоли делают эту популяцию клеток весьма перспективной в качестве потенциальной мишени в лечении ЗНО.

Реализация направления по элиминации TAM достигается преимущественно применением антител, связывающих рецептор колониестимулирующего фактора 1 (colony stimulating factor 1 receptor, CSF1R) (препарат BLZ945), который представляет собой мощный гемопоэтический ростовой фактор, регулирующий дифференцировку макрофагов из моноцитов [30].

Уменьшение популяции TAM возможно также за счет использования токсических бифосфонатов, инкапсулированных в липосомы. Механизм действия данной биоинженерной конструкции основан на расщеплении компонентов плазматических мембран TAM фосфолипазами – ферментами, обладающими гидролитической активностью [31]. В исследовании M. Vancic и соавт. *in vivo* показано, что применение клодронатных липосом снижает приток новых моноцитов из кровотока и способствует ингибированию роста меланомы на 55 % по сравнению с контрольной группой [32]. В настоящий момент результаты клинических исследований остаются весьма противоречивыми, что требует проведения дополнительных уточняющих работ.

ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ

Еще одной популяцией клеток, составляющей иммунный ландшафт ТМЕ, являются дендритные клетки (DC). Они имеют костномозговое происхождение – происходят из плюрипотентной стволовой клетки, развитие которой осуществляется по одной из двух основных линий кроветворения: миелоидной или лимфоидной [33]. Последующая дифференцировка DC на различные субклассы происходит в зависимости от особенностей ТМЕ [33]. Согласно классическим представлениям DC рассматриваются как

профессиональные антигенпрезентирующие клетки, экспонирующие антигены в комплексе с человеческими лейкоцитарными антигенами (human leukocyte antigens, HLA) и опосредующие Т-клеточную активацию и созревание [34]. Между тем исследования последних лет позволили идентифицировать ряд характерных патологических морфофункциональных изменений популяции DC у пациентов онкологического профиля. Стало понятно, что клетки опухоли способны оказывать негативное влияние на процессы дифференцировки DC и реализацию ими противоопухолевого потенциала [35].

Известно, что популяция регуляторных иммуносупрессорных DC в составе ТМЕ экспрессирует высокие уровни ингибирующих лигандов – лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 1 (programmed death-ligand 1, PD-L1), лиганда рецептора программируемой клеточной гибели 2 (programmed death-ligand 2, PD-L2), B7-H3, B7-H4, CD103 и ILT3/4, – индуцируя истощение Т-цитотоксических лимфоцитов. В ряде работ показан рост секреторного потенциала регуляторных иммуносупрессорных DC в отношении продукции иммунорегуляторных факторов, в частности IL-10, интерлейкина-1 β (IL-1 β), TGF β [36]. Результаты других исследований демонстрируют, что на поверхности данной группы клеток отмечается снижение экспрессии молекул HLA II класса и костимулирующих молекул CD80 и CD86 [37].

По причине фенотипической гетерогенности уже в течение долгого времени ученые исследуют различные терапевтические стратегии нацеливания на DC, включая введение FMS-подобного лиганда тирозинкиназы 3 (FLT3L), для повышения жизнеспособности и пролиферативного потенциала пула нормальных функционально полноценных DC, модулирование активности DC с помощью гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) и создание DC-вакцин для повышения противоопухолевого иммунитета.

Ранее было показано, что передача сигналов посредством взаимодействия рецептора тирозинкиназы FLT3 и его лиганда – FLT3L – является критическим регуляторным механизмом для детерминации развития DC [38]. Введение FLT3L не только увеличивает количество полноценных DC в ТМЕ, но и обеспечивает стимулирование созревания DC, тем самым повышая эффективность праймирования Т-клеточного ответа [39]. Было показано, что рекомбинантный FLT3L (например, CDX-301) увеличивает количество DC и гемопоэтических предшественников у здоровых добровольцев [40]. В исследованиях *in vivo* на моделях немелкоклеточного рака легкого введение FLT3L повышало клиническую эффективность применения локальной лучевой терапии [41]. Пациентам с острым миелоидным лейкозом CDX-301 назначали в качестве монотерапии в ходе исследования фазы III (NCT00006223),

однако результаты испытания еще не опубликованы. CDX-301 также проходит клиническую оценку у пациентов с солидными опухолями, и хотя иммуногенность и безопасность препарата были продемонстрированы в исследованиях I и II фаз (NCT00003431), его влияние на стойкость ремиссии еще предстоит определить.

Бурно развивающимся направлением экспериментальной и клинической онкологии уже на протяжении более 20 лет остается создание вакцин на основе DC. Технология их разработки подразумевает получение DC *in vitro* из аутологичных гемопоэтических предшественников периферической крови пациента с последующей их сенсibilизацией соответствующими (опухолевыми) антигенами с целью индукции клинически значимого противоопухолевого иммунного ответа.

При этом, несмотря на достигнутые успехи, в отношении некоторых типов опухолей DC-вакцины демонстрируют неполный клинический эффект, что может объясняться разнонаправленным влиянием компонентов ТАМ в отношении супрессии иммунного ответа [42].

Т-ЛИМФОЦИТЫ

В контексте формирования иммунного ответа как ведущего фактора противоопухолевой защиты наиболее значимую роль играет Т-клеточное звено. Доказано, что увеличение содержания популяции Т-цитотоксических лимфоцитов в составе ТМЕ сопровождается более благоприятным прогнозом при ЗНО различных локализаций.

В отношении функционального потенциала лимфоцитов авторы ряда публикаций указывают на общность состояния анергии, которое характерно для Т-клеток в составе ТМЕ. Т-клеточная анергия рассматривается как длительное устойчивое состояние гипореактивности, сопровождающееся сниженной пролиферативной активностью, неспособностью отвечать на антигенную стимуляцию, а также нарушением цитокиновой продукции. Вопрос о механизмах данного явления все еще остается открытым [43].

Помимо этого, сложная регуляторная сеть ТМЕ может оказывать непосредственное влияние на метаболическое состояние и доступность питательных веществ для Т-лимфоцитов [34]. Известно, что увеличение числа адипоцитов и адипоцитоподобных фибробластов, а также продукция опухолевыми клетками значительного количества жирных кислот вызывает дисбаланс липидного обмена в ТМЕ. Однако чрезмерное потребление глюкозы опухолевыми клетками не только вызывает состояние гипогликемии в Т-лимфоцитах, но и сопровождается накоплением значительного количества лактата. Указанные изменения метаболизма способствуют подавлению эффекторных функций цитотоксических Т-клеток и увеличению пула Tregs [44].

Биология Т-лимфоцитарного звена иммунитета сложна, однако на сегодняшний день не вызывает

сомнений тот факт, что решение дискуссионных вопросов в этом направлении может привести к разработке новых высокоточных методов иммунотерапии.

Известно, что некоторые негативные регуляторы активации Т-клеток могут функционировать как контрольные точки, осуществляя регуляцию функции иммунной системы и предотвращая иммунную гиперактивацию. К ним относятся CTLA4 и PD-1, которые в настоящее время являются наиболее частыми мишенями для разработки препаратов группы ингибиторов иммунных контрольных точек [45]. Хотя несколько доклинических исследований показали, что блокада CTLA4 может индуцировать долговременную иммунологическую память при различных типах ЗНО [46, 47], в случае использования данной тактики в опухолевых очагах более крупного размера или при менее иммуногенных карциномах значимого клинического эффекта не наблюдается [48].

Блокада CTLA4 с помощью моноклонального антитела – ипилимумаба – впервые продемонстрировала положительные терапевтические результаты у пациентов с метастатической меланомой в исследовании 2011 г. [49]. Достигнутые успехи побудили к одобрению этого препарата для использования в США и еще 40 странах мира. В 2014 г. пембролизумаб и ниволумаб стали первыми иммунотерапевтическими лекарственными средствами, нацеленными на PD-1, утвержденными Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) для лечения больных меланомой [50]. По сравнению с ипилимумабом пембролизумаб продемонстрировал более существенное 6-месячное улучшение безрецидивной выживаемости и большее преимущество в отношении общей выживаемости наряду с более безопасным профилем токсичности [51]. Впоследствии пембролизумаб был одобрен для лечения немелкоклеточного рака легкого, уротелиальной карциномы и плоскоклеточного рака головы и шеи. Применение ниволумаба привело к аналогичным результатам: 1-летняя общая выживаемость пациентов, получавших данный препарат, составила 72,9 % по сравнению с 42,1 % у больных с меланомой, которым назначалась только химиотерапия дакарбазином [52].

Лиганд PD-1 также играет большую роль в регуляции иммунных реакций. Обычно он экспрессируется на антигенпрезентирующих клетках и осуществляет контроль дифференцировки Treg [53]. Первым моноклональным антителом, нацеленным на PD-L1 и показавшим свою эффективность в отношении рака мочевого пузыря, стал атезолизумаб [54]. В 2016 г. данный препарат был одобрен FDA в качестве средства иммунотерапии рецидивирующего или метастатического уротелиального рака. В последующем атезолизумаб нашел применение у пациентов с немелкоклеточным и мелкоклеточным раком легкого, а также

трижды негативным раком молочной железы. Несмотря на то что выход на рынок данной группы препаратов обусловил значительный прогресс в терапии широкого спектра онкологических заболеваний, на сегодняшний день все же остается значительный процент пациентов, у которых наблюдается резистентность к терапии ингибиторами CTLA4 и PD-1/PD-L1.

Еще одним многообещающим вариантом противоопухолевой терапии является адаптивная Т-клеточная терапия, основывающаяся на использовании лимфоцитов, изолированных из опухолевого материала или периферической крови пациентов. Ключевыми преимуществами данной технологии являются возможность экспансии Т-клеток и устранение иммуносупрессивного влияния ТМЕ [55].

Первые работы, основывающиеся на использовании опухолеинфильтрирующих лимфоцитов (tumor-filtering lymphocytes, TIL), предварительно выделенных из опухолевого очага и размноженных *ex vivo*, продемонстрировали клинические успехи в отношении лечения рака легких, печени и опухолей мягких тканей [56]. При этом одной из основных проблем TIL-терапии стала ее зависимость от наличия функционально полноценных эффекторных Т-клеток с противоопухолевой активностью [57]. Кроме того, технические трудности возникли при активации и размножении пула этих клеток.

В связи с этим в последующем были разработаны новые стратегии генетической модификации Т-клеток, экспрессирующих специфичные к опухолевым антигенам рецепторы – химерные антигенные рецепторы (CAR) или опухолеподобные рецепторы (TCR). Это направление получило название TCR/CAR-Т-терапия. Оба подхода подразумевают трансдукцию Т-лимфоцитов, выделенных из периферической крови генами опухолеспецифичных рецепторов. В отличие от стратегии применения TCR-Т-лимфоцитов подход, основанный на генетической модификации Т-клеток генами, кодирующими химерный антигенный рецептор, имеет преимущество, выражающееся в способности к распознаванию более широкого спектра антигенов [58]. В клинике CAR-Т-клеточная терапия оказалась чрезвычайно успешной при гематологических ЗНО. Положительный опыт анти-CD19 CAR-Т-терапии привел к одобрению FDA 3 препаратов данной терапевтической группы для лечения острого лимфобластного лейкоза, рецидивирующей или рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомы и лимфомы из клеток мантийной зоны [58].

Сегодня существует также иной подход, предполагающий создание CAR-Т-клеток для воздействия на иммуносупрессивные свойства ТМЕ и восстановления истощенных Т-клеток [59]. Это так называемые бронированные CAR-Т-клетки, или CAR-Т-клетки 4-го поколения, обладающие активностью CAR 2-го поколения и способностью к секреции цитокинов [60]. Несмотря на имеющийся положительный опыт

применения TCR/CAR-T в лечении некоторых ЗНО, все же значительным недостатком данных инновационных терапевтических концепций, ограничивающим их практическое применение, является высокая токсичность препаратов. Многочисленные побочные эффекты объясняются возникающей кросс-реактивностью к схожим мишеням, расположенным вне опухолевых тканей [58]. Таким образом, представляется перспективным поиск новых стратегий для устранения этих проблем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнения большая роль ТМЕ в канцерогенезе. Динамические взаимоотношения между опухолевыми клетками и ТМЕ имеют решающее значение в развитии и прогрессировании злокачественного процесса. С учетом мультифункционального потенциала гетерогенных популяций, окружающих опухоль, стратегия нацеливания на ТМЕ уже давно рассматривается как перспективный подход в современной противоопухолевой терапии. На сегодняшний день уже существует ряд одобренных лекарственных средств, направленных на стромальный и иммунный компоненты, ангиогенные факторы, ионные каналы и транспортеры.

Анализ научной базы по данному вопросу позволил заключить, что даже самые мощные инновационные таргетные противоопухолевые препараты, нацеленные на ТМЕ, демонстрируют ограниченную эффективность. Это связано с дисфункцией эффекторных клеток и им-

муносупрессивным потенциалом ТМЕ. Исходя из этого, можно предположить, что в ближайшее время развитие биотехнологического кластера в сфере создания противоопухолевых препаратов будет сопряжено с дальнейшей разработкой лекарств, преодолевающих данные механизмы. На сегодняшний день уже наметились несколько перспективных стратегий воздействия на сосудистую сеть опухоли в сочетании с иммунотерапией.

При этом стоит отметить, что, несмотря на значительные успехи в молекулярной онкологии, сохраняет актуальность проблема противоречивости некоторых теоретических данных, что диктует потребность в дополнительном изучении особенностей взаимодействия клеток опухоли и ТМЕ. На наш взгляд, крайне важен комплексный подход, при котором мы интегрируем знания об основных сигнальных путях и механизмах взаимодействия в системе «опухоль – ТМЕ». Популяционный состав ТМЕ может существенно варьировать в зависимости от вида ЗНО, в связи с чем нельзя экстраполировать результаты конкретного исследования на различные типы опухолей. Внимание также стоит направить на вопросы, связанные с воздействием на ТМЕ эндогенных и экзогенных факторов. Так, микробиом желудочно-кишечного тракта, особенности питания или физические нагрузки могут изменять ТМЕ и влиять на эффективность таргетных препаратов. Лучшее понимание данных механизмов откроет перспективы для появления новых стратегий противоопухолевой терапии с целью повышения результативности лечения пациентов онкологического профиля.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Koontongkaew S. The tumor microenvironment contribution to development, growth, invasion and metastasis of head and neck squamous cell carcinomas. *J Cancer* 2013;4(1):66–83. DOI: 10.7150/jca.5112
2. Зибиров Р.Ф., Мозеров С.А. Характеристика клеточного микроокружения опухоли. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена* 2018;7(2):67–72. Zibirov R.F., Mozerov S.A. Characterization of the tumor cell microenvironment. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena = P.A. Herzen Journal of Oncology* 2018;7(2):67–72. (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20187267-72
3. Атаи А., Соловьева В.В., Ризванов А.А., Араб С.Ш. Микроокружение опухоли: ключевой фактор развития рака, инвазии и лекарственной устойчивости. *Ученые записки Казанского университета. Серия «Естественные науки»* 2020;162:507–28. DOI: 10.26907/2542-064X.2020.4.507-528 Ataei A., Solovyeva V.V., Rizvanov A.A., Arab S.Sh. Tumor microenvironment: a key contributor to cancer progression, invasion, and drug resistance. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki = Scientific notes of Kazan University. Series "Natural Sciences"* 2020;162:507–28. (In Russ.). DOI: 10.26907/2542-064X.2020.4.507-528
4. Крахмаль Н.В., Завьялова М.В., Денисов Е.В. и др. Инвазия опухолевых эпителиальных клеток: механизмы и проявления. *Acta Naturae* 2015;7(2):18–31. Krahmal' N.V., Zav'jalova M.V., Denisov E.V. et al. Invasion of tumor epithelial cells: mechanisms and manifestations. *Acta Naturae* 2015;7(2):18–31. (In Russ.).
5. Dudley A.C. Tumor endothelial cells. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(3):a006536. DOI: 10.1101/cshperspect.a006536
6. Baghban R., Roshangar L., Jahanban-Esfahlan R. et al. Tumor microenvironment complexity and therapeutic implications at a glance. *Cell Commun Signal* 2020;18(1):59. DOI: 10.1186/s12964-020-0530-4
7. Gille H., Kowalski J., Li B. et al. Analysis of biological effects and signaling properties of Flt-1 (VEGFR-1) and KDR (VEGFR-2): a reassessment using novel receptor-specific vascular endothelial growth factor mutants. *J Biol Chem* 2001;276:3222–30. DOI: 10.1074/jbc.M002016200
8. Daei Farshchi Adli A., Jahanban-Esfahlan R., Seidi K. et al. An overview on Vadimezan (DMXAA): The vascular disrupting agent. *Chem Biol Drug Des* 2018;91(5):996–1006. DOI: 10.1111/cbdd.13166
9. Zhang Y., Xiong X., Huai Y. et al. Gold nanoparticles disrupt tumor microenvironment – endothelial cell cross talk to inhibit angiogenic

- phenotypes *in vitro*. *Bioconjug Chem* 2019;30(6):1724–33. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.9b00262
10. Nomura T., Yamakawa M., Shimaoka T. et al. Development of dendritic cell-based immunotherapy targeting tumor blood vessels in a mouse model of lung metastasis. *Biol Pharm Bull* 2019;42(4):645–8. DOI: 10.1248/bpb.b18-00737
 11. Liu T., Zhou L., Li D. et al. Cancer-associated fibroblasts build and secure the tumor microenvironment. *Front Cell Dev Biol* 2019;7:60. DOI: 10.3389/fcell.2019.00060
 12. Puré E., Hingorani S.R. Mesenchymal cell plasticity and perfidy in epithelial malignancy. *Trends Cancer* 2018;4(4):273–7. DOI: 10.1016/j.trecan.2018.02.007
 13. Shiga K., Hara M., Nagasaki T. et al. Cancer-associated fibroblasts: their characteristics and their roles in tumor growth. *Cancers* 2015;7(4):2443–58. DOI: 10.3390/cancers7040902
 14. Ермаков М.С., Нуштаева А.А., Рихтер В.А., Коваль О.А. Опухоль-ассоциированные фибробласты и их роль в опухолевой прогрессии. *Вавиловский журнал генетики и селекции* 2022;26(1):14–21. DOI: 10.18699/VJGB-22-03
 15. Ermakov M.S., Nushtaeva A.A., Richter V.A., Koval O.A. Cancer-associated fibroblasts and their role in tumor progression. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding* 2022;26(1):14–21. (In Russ.). DOI: 10.18699/VJGB-22-03
 15. Hosein A.N., Wu M., Arcand S.L. et al. Breast carcinoma-associated fibroblasts rarely contain p53 mutations or chromosomal aberrations. *Cancer Res* 2010;70(14):5770–7. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0673
 16. Олейникова Н.А., Данилова Н.В., Михайлов И.А. и др. Опухоль-ассоциированные фибробласты и их значение в прогрессии злокачественных новообразований. *Архив патологии* 2020;82(1):68–77. DOI: 10.17116/patol20208201168
 17. Oleynikova N.A., Danilova N.V., Mikhailov I.A. et al. Cancer-associated fibroblasts and their significance in tumor progression. *Arkhiv Patologii = Pathology Archive* 2020;82(1):68–77. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol20208201168
 17. Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat Rev Cancer* 2016;16(9):582–98. DOI: 10.1038/nrc.2016.73
 18. Monteran L., Erez N. The dark side of fibroblasts: cancer-associated fibroblasts as mediators of immunosuppression in the tumor microenvironment. *Front Immunol* 2019;10:1835. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01835
 19. Jones J.O., Moody W.M., Shields J.D. Microenvironmental modulation of the developing tumor: an immune-stromal dialogue. *Mol Oncol* 2021;15(10):2600–33. DOI: 10.1002/1878-0261.12773
 20. Pavlides S., Whitaker-Menezes D., Castello-Cros R. et al. The reverse Warburg effect: aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma. *Cell Cycle* 2009;8(23):3984–4001. DOI: 10.4161/cc.8.23.10238
 21. Jiang G.M., Xu W., Du J. et al. The application of the fibroblast activation protein alpha-targeted immunotherapy strategy. *Oncotarget* 2016;7(22):33472–82. DOI: 10.18632/oncotarget.8098
 22. Yoshida T., Ishii G., Goto K. et al. Podoplanin-positive cancer-associated fibroblasts in the tumor microenvironment induce primary resistance to EGFR-TKIs in lung adenocarcinoma with EGFR mutation. *Clin Cancer Res* 2015;21(3):642–51. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0846
 23. Noy R., Pollard J.W. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity* 2014;41(1):49–61. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.06.010
 24. Laviron M., Boissonnas A. Ontogeny of tumor-associated macrophages. *Front Immunol* 2019;10:1799. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01799
 25. Mantovani A., Sica A., Sozzani S. et al. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol* 2004;25(12):677–86. DOI: 10.1016/j.it.2004.09.015
 26. Nesbit M., Schaidler H., Miller T.H., Herlyn M. Low-level monocyte chemoattractant protein-1 stimulation of monocytes leads to tumor formation in nontumorigenic melanoma cells. *J Immunol* 2001;166(11):6483–90. DOI: 10.4049/jimmunol.166.11.6483
 27. Porta C., Subhra Kumar B., Larghi P. et al. Tumor promotion by tumor-associated macrophages. *Adv Exp Med Biol* 2007;604:47–86. DOI: 10.1007/978-0-387-69116-9_5
 28. Valkovic T., Dobrila F., Melato M. et al. Correlation between vascular endothelial growth factor, angiogenesis and tumor-associated macrophages in invasive ductal breast carcinoma. *Virchows Arch* 2002;440(6):583–8. DOI: 10.1007/s004280100458
 29. Chen Y., Tan W., Wang C. Tumor-associated macrophage-derived cytokines enhance cancer stem-like characteristics through epithelial-mesenchymal transition. *Oncotargets Ther* 2018;11:3817–26. DOI: 10.2147/OTT.S168317
 30. Mantovani A., Marchesi F., Malesci A. et al. Tumor-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(7):399–416. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.217
 31. Van Rooijen N., Sanders A. Liposome mediated depletion of macrophages: mechanism of action, preparation of liposomes and applications. *J Immunol Methods* 1994;174(1–2):83–93. DOI: 10.1016/0022-1759(94)90012-4
 32. Banciu M., Metselaar J.M., Schifflers R.M., Storm G. Antitumor activity of liposomal prednisolone phosphate depends on the presence of functional tumor-associated macrophages in tumor tissue. *Neoplasia* 2008;10(2):108–17. DOI: 10.1593/neo.07913
 33. Sato K., Fujita S. Dendritic cells: nature and classification. *Allergol Int* 2007;56(3):183–91. DOI: 10.2332/allergolint.R-06-139
 34. Олейник Е.К., Шибаев М.И., Игнатъев К.С. и др. Микроокружение опухоли: формирование иммунного профиля. *Медицинская иммунология* 2020;22(2):207–20. DOI: 10.15789/1563-0625-TMT-1909
 35. Oleinik E.K., Shibaev M.I., Ignatiev K.S. et al. Tumor microenvironment: the formation of the immune profile. *Medicinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2020;22(2):207–20. (In Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-TMT-1909
 35. Shurin M.R., Yurkovetsky Z.R., Tourkova I.L. 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
 36. Manavalan J.S., Rossi P.C., Vlad G. et al. High expression of ILT3 and ILT4 is a general feature of tolerogenic dendritic cells. *Transpl Immunol* 2003;11(3–4):245–58. DOI: 10.1016/s0966-3274(03)00058-3
 37. Liu Q., Zhang C., Sun A. et al. Tumor-educated CD11b^{high}IL10 regulatory dendritic cells suppress T cell response through arginase I. *J Immunol* 2009;182(10):6207–16. DOI: 10.4049/jimmunol.0803926
 38. Anandasabapathy N., Victoria G.D., Meredith M. et al. Flt3L controls the development of radiosensitive dendritic cells in the meninges and choroid plexus of the steady-state mouse brain. *J Exp Med* 2011;208(8):1695–705. DOI: 10.1084/jem.20102657
 39. Salmon H., Idoyaga J., Rahman A. et al. Expansion and activation of CD103(+) dendritic cell progenitors at the tumor site enhances tumor responses to therapeutic PD-L1 and BRAF inhibition. *Immunity* 2016;44(4):924–38. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.03.012
 40. Anandasabapathy N., Breton G., Hurley A. et al. Efficacy and safety of CDX-301, recombinant human Flt3L, at expanding dendritic cells and hematopoietic stem cells in healthy human volunteers. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(7):924–30. DOI: 10.1038/bmt.2015.74
 41. Agrawal V., Benjamin K.T., Ko E.C. Radiotherapy and immunotherapy combinations for lung cancer. *Curr Oncol Rep* 2020;23(1):4. DOI: 10.1007/s11912-020-00993-w
 42. Anguille S., Smits E.L., Lion E. et al. Clinical use of dendritic cells for cancer therapy. *Lancet Oncol* 2014;15(7):e257–67. DOI: 10.1016/s1470-2045(13)70585-0

43. Jiang Y., Li Y., Zhu B. T-cell exhaustion in the tumor microenvironment. *Cell Death Dis* 2015;6(6):e1792. DOI: 10.1038/cddis.2015.162
44. Chang C.H., Curtis J.D., Maggi L.B. et al. Posttranscriptional control of T cell effector function by aerobic glycolysis. *Cell* 2013;153(6):1239–51. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.016
45. Fife B.T., Bluestone J.A. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev* 2008;224:166–82. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00662.x
46. Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996;271(5256):1734–6. DOI: 10.1126/science.271.5256.1734
47. Kwon E.D., Hurwitz A.A., Foster B.A. et al. Manipulation of T cell costimulatory and inhibitory signals for immunotherapy of prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(15):8099–103. DOI: 10.1073/pnas.94.15.8099
48. Hurwitz A.A., Yu T.F., Leach D.R., Allison J.P. CTLA-4 blockade synergizes with tumor-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for treatment of an experimental mammary carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95(17):10067–71. DOI: 10.1073/pnas.95.17.10067
49. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466
50. Weber J.S., D'Angelo S.P., Minor D. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(4):375–84. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8
51. Robert C., Schachter J., Long G.V. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1503093
52. Robert C., Long G.V., Brady B. et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1412082
53. Gong J., Chehrizi-Raffle A., Reddi S., Salgia R. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *J Immunother Cancer* 2018;6(1):8. DOI: 10.1186/s40425-018-0316-z
54. Mann J.E. Atezolizumab (tecentriq®). *Oncology Times* 2017;39(4):31. DOI: 10.1097/01.cot.0000513325.52233.fl
55. Златник Е.Ю., Ситковская А.О., Непомнящая Е.М. и др. Достижения и перспективы клеточных технологий на основе активированных лимфоцитов в лечении злокачественных опухолей. *Казанский медицинский журнал* 2018;99(5):792–801. DOI: 10.17816/KMJ2018–792
Zlatnik E.Yu., Sitkovskaja A.O., Nepomnjashhaja E.M. et al. Achievements and prospects of cellular technologies based on activated lymphocytes in the treatment of malignant tumors. *Kazanskij medicinskij zhurnal = Kazan Medical Journal* 2018;99(5):792–801. (In Russ.). DOI: 10.17816/KMJ2018–792
56. Rosenberg S.A., Mulé J.J., Spiess P.J. et al. Regression of established pulmonary metastases and subcutaneous tumor mediated by the systemic administration of high-dose recombinant interleukin 2. *J Exp Med* 1985;161(5):1169–88. DOI: 10.1084/jem.161.5.1169
57. Jackson H.J., Rafiq S., Brentjens R.J. Driving CAR T-cells forward. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(6):370–83. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.36
58. Устюгова Е.А., Савкина М.В., Горяев А.А. и др. Применение биомедицинских клеточных продуктов для лечения онкологических заболеваний. БИО препараты. Профилактика, диагностика, лечение 2019;19(4):206–14. DOI: 10.30895/2221-996X-2019-19-4-206-214
Ustjugova E.A., Savkina M.V., Gorjaev A.A. et al. The use of biomedical cell products for the treatment of oncological diseases. BIO-preparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIO medication. Prevention, diagnosis, treatment 2019;19(4):206–14. (In Russ.). DOI: 10.30895/2221-996X-2019-19-4-206-214
59. Chang Z.L., Lorenzini M.H., Chen X. et al. Rewiring T-cell responses to soluble factors with chimeric antigen receptors. *Nat Chem Biol* 2018;14(3):317–24. DOI: 10.1038/nchembio.2565
60. Hartmann J., Schüßler-Lenz M., Bondanza A., Buchholz C.J. Clinical development of CAR T cells-challenges and opportunities in translating innovative treatment concepts. *EMBO Mol Med* 2017;9(9):1183–97. DOI: 10.15252/emmm.201607485

Благодарность. Рисунок был подготовлен с использованием адаптированных материалов BioRender.com (<https://www.biorender.com/>).
Acknowledgment. The figures were prepared using adapted materials (BioRender.com license at <https://www.biorender.com/>).

Вклад авторов

А.В. Кубышкин, Е.Ю. Зяблицкая: научное редактирование;
Л.Е. Сорокина, А.В. Серебрякова, П.Е. Максимова, А.Э. Лазарев: сбор, анализ и интерпретация данных литературы;
К.А. Алиев, А.И. Балакчина, И.О. Головкин: написание текста статьи.

Authors' contribution

A.V. Kubyshkin, E.Yu. Zyablitskaya: scientific editing;
L.E. Sorokina, A.V. Serebryakova, P.E. Maksimova, A.E. Lazarev: collection, analysis and interpretation of literature data;
K.A. Aliyev, A.I. Balakchina, I.O. Golovkin: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Ю. Зяблицкая / E.Yu. Zyablitskaya: <https://orcid.org/0000-0001-8216-4196>
А.В. Кубышкин / A.V. Kubyshkin: <https://orcid.org/0000-0002-9400-1826>
Л.Е. Сорокина / L.E. Sorokina: <https://orcid.org/0000-0002-1862-6816>
А.В. Серебрякова / A.V. Serebryakova: <https://orcid.org/0000-0002-1048-5158>
К.А. Алиев / K.A. Aliyev: <https://orcid.org/0000-0003-3911-1245>
П.Е. Максимова / P.E. Maksimova: <https://orcid.org/0000-0001-5920-8664>
А.Э. Лазарев / A.E. Lazarev: <https://orcid.org/0000-0003-2684-3834>
А.И. Балакчина / A.I. Balakchina: <https://orcid.org/0000-0001-6239-885X>
И.О. Головкин / I.O. Golovkin: <https://orcid.org/0000-0002-3578-5130>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (государственное задание № FZEG-2023-0009 «Изучение гетерогенности микроокружения опухоли как фактора ее агрессивности и резистентности к терапии»).

Funding. The study was financially supported by the Ministry of Education and Science of the Russia (State Assignment No. FZEG-2023-0009 “Study of the heterogeneity of the tumor microenvironment as a factor in its aggressiveness and resistance to therapy”).

Статья поступила: 23.05.2023. **Принята к публикации:** 22.09.2023.

Article submitted: 23.05.2023. **Accepted for publication:** 22.09.2023.