

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-3-24-31>

Иммунологическая толерантность при раке молочной железы: некоторые причины развития

Е.В. Каюкова, Э.С. Болотов*ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России; Россия, 672000 Чита, ул. Горького, 39А***Контакты:** Элбек Саянович Болотов elbek1994@gmail.com

Иммунологическая толерантность является одной из причин возникновения и прогрессирования злокачественных опухолей. Противоопухолевый иммунный цикл регулирует нормальный противоопухолевый иммунный ответ, а его нарушение вызывает развитие иммунологической толерантности. В статье представлен обзор отечественной и зарубежной литературы, опубликованной за последние 5 лет в базах PubMed, Medline, Cochrane, eLibrary и посвященной вопросам возникновения иммунологической толерантности при раке молочной железы с позиции нарушения регуляции фаз противоопухолевого иммунного цикла. В настоящее время выделяют следующие этапы противоопухолевого иммунного цикла: экспрессия антигенов на поверхности опухолевых клеток, созревание антигенпрезентирующих клеток и распознавание опухолевых антигенов, праймирование и активация Т-клеток, иммунная инфильтрация опухолевого очага, распознавание и уничтожение опухолевых клеток. Понимание механизмов, лежащих в основе противоопухолевого иммунного цикла, важно для выявления новых иммунопатогенетических звеньев развития рака молочной железы и таргетируемых мишеней с целью улучшения эффективности терапии распространенного рака молочной железы.

Ключевые слова: иммунологическая толерантность, рак молочной железы, противоопухолевый иммунный цикл, метаболом

Для цитирования: Каюкова Е.В., Болотов Э.С. Иммунологическая толерантность при раке молочной железы: некоторые причины развития. Успехи молекулярной онкологии 2024;11(3):24–31.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-3-24-31>

Immunological tolerance in breast cancer: some reasons for development

E.V. Kayukova, E.S. Bolotov*Chita State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 39A Gor'kogo St., Chita 672000, Russia***Contacts:** Elbek Sayanovich Bolotov elbek1994@gmail.com

Immunological tolerance is one of the reasons for the development and progression of malignant tumors. The tumor immune cycle regulates the normal antitumor immune response, and its disruption is responsible for the development of immunological tolerance. This article provides a review of russian and foreign literature published in databases such as PubMed, Medline, and Cochrane, eLibrary in the last 5 years, focusing on the emergence of immunological tolerance in breast cancer from the perspective of disrupted regulation of tumor immune cycle phases: expression of antigens on the surface of tumor cells, cancer antigen presentation, priming and activation T cells, immune infiltration of the tumor site, recognition, and elimination of tumor cells. Understanding the mechanisms underlying tumor immune cycle disruption is important for identifying new immunopathogenetic links in the development of breast cancer, as well as identifying targets to improve the effectiveness of therapy for advanced breast cancer.

Keywords: immune tolerance, breast cancer, tumor immune cycle, metabolome

For citation: Kayukova E.V., Bolotov E.S. Immunological tolerance in breast cancer: some reasons for development. Uspexhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology 2024;11(3):24–31. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-3-24-31>

ВВЕДЕНИЕ

Иммунопатогенез лежит в основе возникновения многих заболеваний (атеросклероза, аутоиммунных, аллергических заболеваний и др.), в том числе развития и прогрессирования злокачественных опухолей. Иммуноредактирование статуса опухолевых клеток и клеток иммунной системы рассматривается как главная причина развития иммунологической толерантности (ИТ) [1].

На иммуноредактирование опухолевого процесса влияют различные факторы: индивидуальные особенности пациента (возраст, пол, сопутствующая патология, предшествующее лечение, состояние местного микробиоценоза и др.), а также особенности опухоли и ее микроокружения [1, 2]. Противоопухолевый иммунный цикл (ПИЦ) лежит в основе противоопухолевого иммунного ответа, а нарушение любого его этапа — в основе формирования ИТ к этому ответу, что способствует прогрессированию опухолевого процесса.

В 2013 г. D. Chen и I. Mellman впервые описали механизмы ПИЦ как серию поэтапных событий, в результате которых происходит уничтожение опухолевых клеток: экспрессия антигенов на поверхности опухолевых клеток, созревание антигенпрезентирующих клеток (АПК) и распознавание опухолевых антигенов, праймирование и активация Т-клеток, иммунная инфильтрация опухолевого очага, распознавание и уничтожение опухолевых клеток [3]. Однако созданные самой опухолью механизмы ИТ препятствуют реализации ПИЦ на разных этапах, что формирует резистентность опухолевых клеток и способствует прогрессированию рака.

СЛАБАЯ ОПУХОЛЕВАЯ АНТИГЕННОСТЬ

Опухолевые неоантигены являются мишенями для клеток иммунной системы. Они представляют собой антигены, экспрессирующиеся на поверхности опухолевых клеток вследствие многочисленных соматических мутаций (опухолевая мутационная нагрузка — tumor mutational burden, TMB), а также при наличии микросателлитной нестабильности (MSI) из-за дефектов репарации ошибочно спаренных нуклеотидов [4].

Опухолевая мутационная нагрузка представляет собой числовой индекс, который выражает количество мутаций на мегабазу (мут/Мб), содержащихся в опухолевых клетках новообразования. В настоящее время TMB определяют с использованием полногеномного или таргетного секвенирования (next generation sequencing, NGS). Известно, что значение TMB варьирует в зависимости от наличия мутации в гене *POLE* (который кодирует каталитическую субъединицу ДНК-полимеразы эпислон), уровня MSI, гистологического варианта опухоли, некоторых этиологических факторов канцерогенеза (курение, воздействие ультрафиолетового излучения). Среднее значение высокого показателя TMB составляет 17–20 мут/Мб [4].

Статус MSI (высокий или низкий) можно определить с помощью молекулярного анализа с использованием панели стандартных микросателлитных маркеров или иммуногистохимического исследования. Известно, что новообразования с высокими TMB и MSI-статусом лучше отвечают на иммунотерапию [5]. Исторически рак молочной железы (РМЖ) не считается высокоиммуногенной опухолью из-за низкой частоты мутаций в генах клеток РМЖ и ограниченной способности образовывать опухолевые неоантигены, в отличие от меланомы и немелкоклеточного рака легкого [6].

По уровню иммуногенности РМЖ занимает промежуточное положение среди всех солидных опухолей, медиана TMB составляет 2,63 мут/Мб. Только в 5 % всех случаев РМЖ TMB ≥ 10 мут/Мб, в метастатических опухолях высокое значение этого показателя встречается чаще (8,4 % против 2,9 %) [7]. По данным литературы, самый высокий показатель TMB зафиксирован при трижды негативном (ТНРМЖ) и HER2-положительном (HER2 — рецептор эпидермального фактора роста 2-го типа) РМЖ [7].

По данным исследования IMpassion 130, высокий показатель TMB наряду с положительным PD-L1-статусом (PD-L1 — лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1) опухолевых клеток позволяет улучшить результаты лечения метастатического ТНРМЖ и снизить риск прогрессирования или смерти на 20 % [8].

Опубликованы данные о возможности использования уровня TMB в качестве предиктора полного патоморфологического ответа (pCR) опухоли на неоадъювантную иммунотерапию у больных с ранним ТНРМЖ. У пациенток с данной патологией и высоким значением TMB pCR составляет 82 %, тогда как у пациенток с низким значением TMB — 28 % [9]. У больных с метастатическим HER2+-РМЖ высокое значение TMB рассматривается как маркер более длительной общей выживаемости на фоне химиотаргетной терапии (44,9 мес против 85,8 мес; $p = 0,016$) [10, 11].

Также большое значение для запуска следующего этапа противоопухолевого иммунного цикла имеют свойства неоантигена: аффинность, авидность с человеческими лейкоцитарными антигенами (HLA), сходство последовательности с известными высокоиммуногенными эпитопами [12].

Важным компонентом изучения иммуногенности опухоли с целью последующего повышения иммуногенности и эффективности противоопухолевого иммунного ответа является таргетное или экзомное секвенирование генома опухолевых клеток.

НАРУШЕНИЕ ПРЕЗЕНТАЦИИ ОПУХОЛЕВЫХ АНТИГЕНОВ Т-ЛИМФОЦИТАМ

Антигенпрезентирующие клетки представлены макрофагами, дендритными клетками (ДК) и В-лимфоцитами. Роль ДК заключается в захвате опухолевых антигенов, его процессинге и представлении Т-лимфоцитам.

Антигенпрезентирующие клетки могут быть классифицированы на миелоидные и плазматоидные, зрелые и незрелые. Последние имеют более низкую экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости HLA класса I (HLA-I), HLA класса II (HLA-II), молекул адгезии, не секретируют провоспалительные цитокины, но способны к миграции. Человеческие лейкоцитарные антигены классов I и II экспрессируются на поверхности любой клетки и важны для презентации неоантигена АПК и запуска Т-клеточного иммунного ответа. Человеческие лейкоцитарные антигены являются самым сложноустроенным участком генома человека, который насчитывает более 37 000 аллелей [13].

Имеются сведения, что экспрессия HLA определяется этнической принадлежностью [14]. Известно, что канцерогенез ассоциирован с утратой или нарушением экспрессии HLA, что является одним из механизмов развития ИТ. Установлено, что для клеток РМЖ характерна потеря экспрессии HLA-I на поверхности опухолевых клеток [15].

Преобладающим HLA-иммунофенотипом РМЖ является бинегативный фенотип (HLA-I–, HLA-DR), который чаще ассоциирован с T4, рецепторнегативным статусом опухоли и N+ [16]. Субъединицей легкой цепи HLA I является β 2-микроглобулин (β 2-m). Нарушение его экспрессии – один из важных этапов нарушения презентации опухолевых антигенов, что лежит в основе опухолевой прогрессии при многих злокачественных опухолях, в том числе при РМЖ. В настоящее время β 2-m рассматривается как таргетируемая мишень в лечении опухолей с учетом многообразия задействованных патофизиологических механизмов, в которых он участвует (эпителиально-мезенхимальный переход, ангиогенез, апоптоз, дифференцировка, рост клеток и др.) [17].

Человеческий лейкоцитарный антиген класса II регулирует антигенсвязывающую способность АПК, действует как рецептор для фактора ингибирования миграции цитокинов макрофагов (MIF). При солидных опухолях, в том числе при РМЖ, HLA-II может экспрессироваться и опухолевыми, и стромальными клетками, что способно опосредовать как стимулирующее, так и противоопухолевое действие. Нарушение экспрессии HLA клетками РМЖ ассоциировано со снижением инфильтрации опухолевоассоциированными лимфоцитами (TILs), частоты объективных ответов на противоопухолевую иммунную терапию и неблагоприятным прогнозом [18].

С целью улучшения презентирования опухолевых антигенов разрабатываются искусственные технологии: для активации ДК используют специфические пептиды, лизированные опухолевые клетки, пептиды, элюированные с поверхности опухолевых клеток, и др. [19]. Генетические манипуляции с ДК *in vivo* позволяют изменить экспрессию на их поверхности иммуностимуляторных (CD40, CD80, CD86), про- и противовоспалительных молекул.

НАРУШЕНИЕ ПРАЙМИРОВАНИЯ И АКТИВАЦИИ Т-ЛИМФОЦИТОВ

Презентация опухолеспецифических антигенов Т-клеткам запускает праймирование и активацию эффекторных Т-клеток путем взаимодействия опухолевого HLA-антигена с Т-клеточным рецептором (TCR). Антигены, связанные с HLA-II, активируют CD4+-Т-клетки, которые дифференцируются в подмножества Т-хелперных клеток, тогда как антигены, связанные с HLA-I, стимулируют дифференцировку CD8+-Т-клеток в цитотоксические Т-клетки. Распознавание большого количества антигенов TCR определяется многообразными последовательностями белковых цепей в его составе и называется репертуаром, что определяет противоопухолевый и противовирусный иммунные ответы. На репертуар TCR могут влиять возраст пациента, сопутствующие заболевания, иммуносупрессия и другие факторы [20]. Известно, что для метастатического РМЖ характерна дивпения (низкое разнообразие TCR – менее 33 %), что ассоциировано со снижением общей выживаемости (9,7 мес в группе пациентов с дивпенией против 21,7 мес в группе больных без нее) [21].

Химиорезистентность опухолевых клеток ассоциирована с изменением активности Т-клеточного ответа, а следовательно, с модификацией репертуара TCR. Опубликованы данные о том, что высокий репертуар TCR связан с чувствительностью опухоли к противоопухолевой иммунотерапии при меланоме, раке легкого, а также может быть фактором риска развития иммуноопосредованных нежелательных явлений [22]. Адоптивная Т-клеточная терапия является потенциальным терапевтическим подходом для преодоления недостаточной активации эффекторных Т-клеток путем реинфузии пациенту активированных Т-клеток: с использованием Т-лимфоцитов, модифицированных геном TCR, или Т-лимфоцитов, модифицированных геном химерного антигенного рецептора [23].

ИНГИБИРОВАНИЕ ЭФФЕКТОРНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ В КРОВОТОКЕ

Активированные эффекторные Т-клетки должны попасть через кровоток в локальный участок ткани, содержащий опухолевые клетки. Однако уровень системных факторов, таких как провоспалительные цитокины – интерлейкины (IL) 6, 1, фактор некроза опухоли α (TNF- α), трансформирующий фактор роста β (TGF- β), С-реактивный белок – ассоциированы со снижением активности эффекторных Т-лимфоцитов, а также гиперэкспрессией PD-L1 на локальном уровне [3, 24].

Имеются данные о наличии прямых корреляционных связей между локальным содержанием ингибитора ПИЦ CTLA4 в эпителиальных клетках рака шейки матки и содержанием в сыворотке крови IL-6, TNF- α и воспалительным белком макрофагов 1 β (MIP-1 β), а также между локальным уровнем LAG3 и системным содержанием TNF- α [25].

Таким образом, ингибирование провоспалительных цитокинов может быть использовано для улучшения эффективности противоопухолевой иммунотерапии. Известно, что подавление IL-6 увеличивает эффективность терапии анти-PD-L1 в доклинических исследованиях.

ИММУННАЯ ИНФИЛЬТРАЦИЯ ОПУХОЛЕВОГО ОЧАГА

Опухолевое микроокружение (ОМ) имеет большое значение как для реализации противоопухолевого иммунного ответа, так и для прогрессии опухоли. Опухолевое микроокружение характеризуется гетерогенностью: TILs, сложные миелоидные клетки, липидассоциированные макрофаги, фибробласты и другие клетки способствуют росту и миграции клеток РМЖ [26].

Известно, что состав ОМ в нормальной ткани молочной железы при протоковом раке *in situ* и инвазивном РМЖ различен [27]. Так, в биоптате инвазивного РМЖ преобладают CD8⁺- и CD4⁺-лимфоциты с незначительными популяциями NK-клеток (NK — естественные киллеры) и В-лимфоцитов, тогда как в нормальной ткани молочной железы клетки миелоидного происхождения включают макрофаги, тучные клетки и нейтрофилы [28, 29]. Отличительными особенностями ОМ РМЖ по сравнению со здоровой тканью молочных желез являются гетерогенность клеток и фенотипическое разнообразие Т-клеток. Сложность состава иммунных клеток при РМЖ отражает связь компонентов врожденного иммунного ответа, поскольку он регулирует ОМ и полярность адаптивного иммунного ответа внутри этой опухоли. Опухолевое микроокружение создает условия для возможности инфильтрации Т-лимфоцитами клеток опухоли и гибели последних [29].

На клеточном уровне ТНРМЖ имеет значительно более высокую стромальную и внутриопухолевую инфильтрацию CD8⁺- и CD4⁺-Т-клетками по сравнению с люминальным РМЖ. Для инвазивного протокового РМЖ характерна большая инфильтрация CD3⁺-Т-, CD8⁺-Т-лимфоцитами, CD68⁺- макрофагами, CD20⁺-В-лимфоцитами и FOXP3⁺-Т-регуляторными клетками [29].

Локальный уровень TILs у больных РМЖ рассматривается как прогностический маркер, показатель активности противоопухолевого Т-клеточного иммунитета, предиктор эффективности химиоиммунной и химиотаргетной терапии у пациенток с ранним ТНРМЖ и HER-положительным РМЖ и иммунотерапии — у больных метастатическим ТНРМЖ [30].

Поиск таргетных мишеней среди ОМ является перспективной стратегией улучшения эффективности лечения ТНРМЖ.

РАСПОЗНАВАНИЕ И УНИЧТОЖЕНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Регуляция активности Т-лимфоцитов по отношению к опухолевой клетке осуществляется белками ПИЦ (чекпойнтами), которые могут выполнять роль как стимуляторов (4-1BB, CD40, CD70), так и ингибиторов (рецептор программируемой клеточной гибели (PD-1), PD-L1, CTLA4, LAG3, Tim3) [25, 31].

Белок 4-1BB играет ключевую роль в контроле работы иммунной системы и обладает костимулирующим действием на активированные Т-клетки. Он усиливает функциональные возможности Т-клеток и способствует сохранению клеточной памяти. Экспрессия 4-1BB усиливается при активации Т-клеток, регулируя их состояние. Этот белок обнаружен на поверхности различных клеток, таких как NK-клетки, моноциты, макрофаги, ДК и регуляторные Т-клетки. Для осуществления своих функций 4-1BB взаимодействует с лигандом (4-1BBL), который экспрессируется на АПК. Экспрессия 4-1BB приводит к активации пути c-Jun, что регулирует активность Т-клеток [32]. Стимуляция 4-1BB может усиливать пролиферацию и выживание активированных Т-клеток, а также повышать их эффекторную функцию. Это приводит к усилению противоопухолевого иммунного ответа. Результаты многочисленных экспериментов на животных и клинических исследований показали, что агонисты 4-1BB могут иметь противоопухолевую активность и способствовать контролю роста опухоли. На основе этих результатов проводятся исследования для разработки новых терапевтических средств, нацеленных на рецептор 4-1BB [33]. Например, агонисты 4-1BB используются в комбинации с другими иммунотерапевтическими препаратами, такими как ингибиторы PD-1/PD-L1, для усиления иммунного ответа и повышения эффективности лечения РМЖ. При РМЖ костимулирующий фактор 4-1BB способствует миграции моноцитов/макрофагов в ОМ путем усиления экспрессии гена *Fra-1* [32]. В то же время он способствует и дифференцировке моноцитов/макрофагов в остеокласты, обеспечивая таким образом благоприятное микроокружение для колонизации и роста метастатических клеток РМЖ в костях [32]. Антитела к 4-1BB усиливают терапевтическую активность трастузумаба против HER2-положительного РМЖ [34].

CD40 — рецептор, принадлежащий к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR), экспрессируется на различных АПК, включая ДК, В-клетки, макрофаги и моноциты. Он также присутствует на некоторых неиммунных клетках, таких как тромбоциты и эндотелиальные клетки, а также на различных типах опухолевых клеток. CD40 играет большую роль в стимуляции иммунных реакций. Эффект достигается через экспрессию молекул MCH, повы-

шенную экспрессию костимулирующих молекул CD86 и CD80, а также усиление экспрессии лигандов суперсемейства TNF на поверхности ДК. Кроме того, в результате этого взаимодействия ДК могут выделять IL-12, что способствует активации CD8⁺-Т-клеток. Взаимодействие CD40/CD40L также играет большую роль в контакте В- и Т-клеток. Это способствует активации и пролиферации В-клеток, а также презентации антигена, что является ключевым этапом иммунного ответа. Таким образом, CD40 и его взаимодействие с CD40L играют главную роль в активации иммунной системы и регуляции активности иммунных синапсов, что способствует эффективному иммунному ответу и борьбе с инфекциями и опухолями [35, 36]. Влияние CD40 на механизмы развития РМЖ изучено плохо.

CD70 — костимулирующая молекула, участвующая в иммунном ответе, а также в развитии и прогрессировании рака. Результаты недавних исследований показали, что высокая экспрессия CD70 в раковых клетках может подавлять противоопухолевый иммунный ответ. Экспрессия CD70 была обнаружена в метастатических образцах рака легкого, поджелудочной железы и остеосаркомы, что свидетельствует о важности CD70 в прогрессировании заболевания [35, 37]. Роль CD70 при РМЖ также остается неясной. D.K. Rhee и соавт. выявили, что экспрессия CD70 в клеточных линиях РМЖ ингибируется во время прогрессирования заболевания. Одна из гипотез заключается в том, что ингибирование экспрессии CD70 в опухолевых клетках позволило бы им избежать иммунного ответа [38].

J.P. Allison и соавт. в конце 1994 г. провели эксперимент, результаты которого показали, что блокирование рецептора CTLA-4 активизирует иммунную систему для борьбы с опухолевыми клетками. В 1992 г. Т. Ноньо обнаружил белок PD-1 на Т-лимфоцитах и показал, что его блокирование может активизировать противоопухолевый иммунный ответ. J.P. Allison и Т. Ноньо в 2018 г. были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине за открытия в области иммунотерапии рака. Результаты их исследований продемонстрировали, что рецепторы CTLA-4 и PD-1 играют ключевую роль в негативной регуляции иммунного ответа, подавляя активность Т-клеток. Ингибирование этих рецепторов с помощью иммунотерапии может усилить иммунный ответ и облегчить борьбу организма с раковыми клетками. Эти открытия способствовали разработке новых лекарственных препаратов — ингибиторов CTLA-4 и PD-1/PD-L1, которые активно применяются в лечении онкологических заболеваний [39].

Белок PD-1 является рецептором иммунной контрольной точки, экспрессируется на поверхности иммунных эффекторных клеток, таких как Т-, В-, NK-клетки, моноциты и ДК. Он играет большую роль в регуляции иммунного ответа. Путь PD-1/PD-L1 является механизмом ИТ и контроля за воспалением [40]. Рецептор программируемой клеточной гибели 1 активируется

главным образом через взаимодействие с PD-L1, который может быть экспрессирован на различных клетках организма, в том числе опухолевых. Это взаимодействие ослабляет активацию Т-клеток и подавляет их иммунный ответ. Высокая экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках является одним из механизмов ИТ. Блокирование PD-1 или PD-L1 с использованием специфических антител, таких как пембролизумаб или атезолизумаб, стало одной из основных стратегий иммунотерапии онкологических заболеваний. В случае РМЖ также продемонстрирован положительный эффект ингибирования PD-1 или PD-L1 [41]. Уровень экспрессии PD-1 был связан с показателями общей выживаемости у пациенток с РМЖ (отношение рисков 0,67; 95 % доверительный интервал 0,49–0,91; $p = 0,012$), в отличие от PD-L1 (не продемонстрировал прогностической значимости: отношение рисков 0,85; 95 % доверительный интервал 0,62–1,17; $p = 0,313$) [43]. Экспрессия PD-1 в лимфоцитах была благоприятным прогностическим фактором при ТНРМЖ. При этом высокая экспрессия PD-L1 ассоциирована с неблагоприятным прогнозом. Наилучшие результаты терапии ингибиторами PD-L1 выявлены у больных с метастатическим ТНРМЖ [42].

Известно, что около 70 % случаев ТНРМЖ ассоциированы с экспрессией CTLA-4, из них более чем в 50 % случаев отмечена высокая экспрессия этого маркера, при этом не установлено явной корреляции с распространенностью онкологического процесса. Использование ингибиторов CTLA-4 является перспективным направлением в терапии метастатического ТНРМЖ [44].

Белок LAG-3 идентифицирован в 1990 г. F. Triebel и соавт. при исследовании биомолекул, которые избирательно экспрессировались в клетках лимфоцитов, ДК и NK-клетках [45]. Взаимодействие молекул LAG-3 и главного комплекса гистосовместимости класса II приводит к подавлению пролиферации CD4⁺-Т-клеток и секреции цитокинов. LAG-3 обладает синергетическим действием с PD-1 [46]. Сведения об уровне экспрессии LAG-3 у больных РМЖ противоречивы. Экспрессия LAG-3 повышена в ткани РМЖ, особенно при трижды негативном его фенотипе, HER2-положительном и люминальном А подтипах, а также у пациентов РМЖ с опухолями высокой степени злокачественности [47]. При этом еще в одном исследовании получены противоположные данные: у больных РМЖ высокая экспрессия LAG-3 ассоциирована с более длительной безрецидивной и общей выживаемостью [48].

Белок TIM-3 идентифицирован в 2001 г. в ходе исследования генов предрасположенности к астме у конгенных инбредных мышей. Его активация усиливает активность транскрипционного ядерного фактора κB (NF- κB) посредством взаимодействия NF- κB с протеинкиназой 70, ассоциированной с ζ -цепью, и SLP-76 [49]. Исследования показывают, что молекула TIM-3 активируется сильнее в тканях РМЖ по сравнению

с нормальными тканями [50]. Результаты исследований, посвященных изучению уровня экспрессии TIM-3 у больных РМЖ, противоречивы. С. Solinas и соавт. установили, что уровень экспрессии TIM-3 при ТНРМЖ и HER2-положительном РМЖ повышен [51]. Высокий уровень экспрессии TIM-3 коррелировал с молодым возрастом, большей долей TILs, распространенной стадией опухоли, а также повышенным уровнем экспрессии молекул PD-1 и PD-L1 [52]. L. Tu и соавт. сделали вывод об ассоциации высокого уровня TIM-3 с благоприятным прогнозом у больных РМЖ [53]. Результаты одного из исследований показали, что люминальный А и люминальный В РМЖ имели более сильную экспрессию TIM-3 по сравнению с HER2-позитивным РМЖ и ТНРМЖ. Однако это не оказывало влияния на безрецидивную выживаемость [54]. Эти данные указывают на важность рассмотрения экспрессии TIM-3 в разных подтипах РМЖ и ее связи с иммунным статусом и прогнозом пациентов. Дополнительные исследования могут быть необходимы для более глубокого понимания механизмов, связанных с активацией TIM-3, и его роли в канцерогенезе РМЖ.

Известно, что уровень экспрессии чекпойнтов ассоциирован с атипичным метаболизмом липидов, глюкозы, аминокислот как в опухолевых клетках, так и в клетках ОМ. В частности, известны корреляционные связи между лигандом рецептора программируемой клеточной гибели 2 (PD-L2) в суспензии клеток рака шейки матки, с одной стороны, и локальными величинами миристиновой, маргариновой и α -линолевой кислот, с другой, что указывает на метаболическую и иммунологическую обусловленность развития рака шейки матки [25, 31, 55].

Еще одним механизмом развития ИТ является нарушение метаболизма незаменимой аминокислоты триптофана. Индоламин 2,3-диоксигеназа (ИДО)

катализирует превращение триптофана в кинуренин, иммуносупрессивный метаболит, участвующий в дифференцировке Т-регуляторных клеток. Индоламин 2,3-диоксигеназа экспрессируется при многих типах рака, включая РМЖ [56]. Истощение триптофана вызывает остановку в фазе G1 клеточного цикла, блокируя пролиферацию Т-лимфоцитов, и запускает реакцию, опосредованную активацией пути киназы GCN2, которая отвечает за анеггию Т-клеток и их апоптоз [57]. Данные об активности ИДО у больных РМЖ противоречивы. Известно, что при люминальном РМЖ наблюдается более высокая экспрессия ИДО [58]. Но М.Т. Isla Larrain и соавт. сообщили о максимальной активности этого фермента у больных ТНРМЖ [59]. Опубликованы данные о корреляции между экспрессией ИДО и PD-L1 у пациентов с РМЖ [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ИТ представляет собой не до конца изученный динамический феномен взаимодействия опухолевых клеток и клеток иммунной системы. Несмотря на то что РМЖ относится к опухолям со слабой иммуногенностью, устранение ИТ является перспективной стратегией лечения диссеминированного РМЖ.

Молекулярные механизмы, участвующие в формировании ИТ клеток РМЖ, многообразны, персонализированы и полностью не изучены. Развитие ИТ ассоциировано с молекулярными нарушениями, которые могут возникнуть на любой фазе ПИЦ, что ассоциировано с первичной или приобретенной химио- и иммунорезистентностью опухоли. Кроме того, известно, что изменение метаболизма опухолевой клетки также может быть связано с развитием ИТ с формированием иммунного фенотипа опухоли. Понимание механизмов, лежащих в основе ИТ, открывает новые перспективы для профилактики РМЖ и разработки эффективных методов терапии этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ghorani E., Swanton C., Quezada S.A. Cancer cell-intrinsic mechanisms driving acquired immune tolerance. *Immunity* 2023;56(10):2270–95. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.09.004
- Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331(6024):1565–70. DOI: 10.1126/science.1203486
- Chen D.S., Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013;39(1):1–10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012
- Li M., Gao X., Wang X. Identification of tumor mutation burden-associated molecular and clinical features in cancer by analyzing multi-omics data. *Front Immunol* 2023;14:1090838. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1090838
- Kikuchi T., Mimura K., Okayama H. et al. A subset of patients with MSS/MSI-low-colorectal cancer showed increased CD8(+) TILs together with up-regulated IFN- γ . *Oncol Lett* 2019;18(6):5977–85. DOI: 10.3892/ol.2019.10953
- Liu K., Mao X., Li T. et al. Immunotherapy and immunobiomarker in breast cancer: current practice and future perspectives. *Am J Cancer Res* 2022;12(8):3532–47.
- Barroso-Sousa R., Pacifico J.P., Sammons S., Tolaney S.M. Tumor mutational burden in breast cancer: current evidence, challenges, and opportunities. *Cancers (Basel)* 2023;15(15):3997. DOI: 10.3390/cancers15153997
- Schmid P., Rugo H.S., Adams S. et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(1):44–59. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30689-8

9. Emens L.A., Molinero L., Adams S. et al. Tumour mutational burden and clinical outcomes with first-line atezolizumab and nab-paclitaxel in triple negative breast cancer: exploratory analysis of the phase III Impassion130 trial. *Ann Oncol* 2020;31:360–1. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.398
10. Karn T., Denkert C., Weber K.E. et al. Tumor mutational burden and immune infiltration as independent predictors of response to neoadjuvant immune checkpoint inhibition in early TNBC in GeparNuevo. *Ann Oncol* 2020;31(9):1216–22. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.05.015
11. Park S.E., Park K., Lee E. et al. Clinical implication of tumor mutational burden in patients with HER2-positive refractory metastatic breast cancer. *Oncoimmunology* 2018;7(8):e1466768. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1466768
12. Narang P., Chen M., Sharma A.A. et al. The neoepitope landscape of breast cancer: implications for immunotherapy. *BMC Cancer* 2019;19(1):200. DOI: 10.1186/s12885-019-5402-1
13. Schaafsma E., Fugle C.M., Wang X., Cheng C. Pan-cancer association of HLA gene expression with cancer prognosis and immunotherapy efficacy. *Br J Cancer* 2021;125(3):422–32. DOI: 10.1038/s41416-021-01400-2
14. Degenhardt F., Wendorff M., Wittig M. et al. Construction and benchmarking of a multi-ethnic reference panel for the imputation of HLA class I and II alleles. *Hum Mol Genet* 2019;28(12):2078–92. DOI: 10.1093/hmg/ddy443
15. da Silva G.B., Silva T.G., Duarte R.A. et al. Expression of the classical and nonclassical HLA molecules in breast cancer. *Int J Breast Cancer* 2013;2013:250435. DOI: 10.1155/2013/250435
16. Чулкова С.В., Шолохова Е.Н., Поддубная И.В. и др. HLA-мономорфные детерминанты первичной опухоли у больных раком молочной железы. *Российский биотерапевтический журнал* 2022;21(2):56–66. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-2-56-66
- Chulkova S.V., Sholokhova E.N., Poddubnaya I.V. et al. HLA-monomorphic determinants of the primary tumor in breast cancer patients. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2022;21(2):56–66. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-2-56-66.
17. Li K., Du H., Lian X. et al. Characterization of β 2-microglobulin expression in different types of breast cancer. *BMC Cancer* 2014;14:750. DOI: 10.1186/1471-2407-14-750
18. Zheng G., Jia L., Yang A.G. Roles of HLA-G/KIR2DL4 in breast cancer immune microenvironment. *Front Immunol* 2022;13:791975. DOI: 10.3389/fimmu.2022.791975
19. Mohanty R., Chowdhury C.R., Arega S. et al. CAR T cell therapy: a new era for cancer treatment (Review). *Oncol Rep* 2019;42(6):2183–95. DOI: 10.3892/or.2019.7335
20. Zagorulya M., Yim L., Morgan D.M. et al. Tissue-specific abundance of interferon-gamma drives regulatory T cells to restrain DC1-mediated priming of cytotoxic T cells against lung cancer. *Immunity* 2023;56(2):386–405.e10. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.01.010
21. Manuel M., Tredan O., Bachelot T. et al. Lymphopenia combined with low TCR diversity (divpenia) predicts poor overall survival in metastatic breast cancer patients. *Oncoimmunology* 2012;1(4):432–40. DOI: 10.4161/onci.19545
22. Chandran S.S., Klebanoff C.A. T cell receptor-based cancer immunotherapy: Emerging efficacy and pathways of resistance. *Immunol Rev* 2019;290(1):127–47. DOI: 10.1111/immr.12772
23. Azizi D., Carr A.J., Plitas G. et al. Single-cell map of diverse immune phenotypes in the breast tumor microenvironment. *Cell* 2018;174(5):1293–1308.e36. DOI: 10.1016/j.cell.2018.05.060.
24. Liu X., Si F., Bagley D. et al. Blockades of effector T cell senescence and exhaustion synergistically enhance antitumor immunity and immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2022;10(10):e005020. DOI: 10.1136/jitc-2022-005020
25. Каюкова Е.В., Белокриницкая Т.Е., Мудров В.А. Молекулярные показатели клеток шейки матки в качестве диагностических маркеров цервикальной интраэпителиальной неоплазии третьей степени. *Эффективная фармакотерапия* 2022;18(21):14–9.
- Kayukova E.V., Belokrinickaya T.E., Mudrov V.A. The Molecular indicators of cervical cells as diagnostic markers of cervical intraepithelial neoplasia III. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy* 2022;18(21):14–9. (In Russ.).
26. Li J., Wu J., Han J. et al. Analysis of tumor microenvironment heterogeneity among breast cancer subtypes to identify subtype-specific signatures. *Genes (Basel)* 2022;14(1):44. DOI: 10.3390/genes14010044
27. Onkar S., Cui J., Zou J. et al. Immune landscape in invasive ductal and lobular breast cancer reveals a divergent macrophage-driven microenvironment. *Nat Cancer* 2023;4(4):516–34. DOI: 10.1038/s43018-023-00527-w
28. Mittal S., Brown N.J., Holen I. et al. The breast tumor microenvironment: role in cancer development, progression and response to therapy. *Expert Rev Mol Diagn* 2018;18(3):227–43. DOI: 10.1080/14737159.2018.1439382
29. Yuan X., Wang J., Huang Y. et al. Single-cell profiling to explore immunological heterogeneity of tumor microenvironment in breast cancer. *Front Immunol* 2021;12:643692. DOI: 10.3389/fimmu.2021.643692
30. So J.Y., Ohm J., Lipkowitz S., Yang L. Triple negative breast cancer (TNBC): non-genetic tumor heterogeneity and immune microenvironment: emerging treatment options. *Pharmacol Ther* 2022;237:108253. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2022.108253
31. Loi S., Michiels S., Adams S. et al. The journey of tumor-infiltrating lymphocytes as a biomarker in breast cancer: clinical utility in an era of checkpoint inhibition. *Ann Oncol* 2021;32(10):1236–44. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.07.007
32. Jiang P., Gao W., Ma T. et al. CD137 promotes bone metastasis of breast cancer by enhancing the migration and osteoclast differentiation of monocytes/macrophages. *Theranostics* 2019;9(10):2950–66. DOI: 10.7150/thno.29617
33. Chester C., Sanmamed M.F., Wang J., Melero I. Immunotherapy targeting 4-1BB: mechanistic rationale, clinical results, and future strategies. *Blood* 2018;131(1):49–57. DOI: 10.1182/blood-2017-06-741041
34. Kohrt H.E., Houot R., Weiskopf K. et al. Stimulation of natural killer cells with a CD137-specific antibody enhances trastuzumab efficacy in xenotransplant models of breast cancer. *J Clin Invest* 2019;129(6):2595. DOI: 10.1172/JCI129688
35. Fang J., Chen F., Liu D. et al. Prognostic value of immune checkpoint molecules in breast cancer. *Biosci Rep* 2020;40(7):BSR20201054. DOI: 10.1042/BSR20201054
36. Yan C., Richmond A. Hiding in the dark: pan-cancer characterization of expression and clinical relevance of CD40 to immune checkpoint blockade therapy. *Mol Cancer* 2021;20(1):146. DOI: 10.1186/s12943-021-01442-3
37. Petrau C., Cornic M., Bertrand P. et al. CD70: a potential target in breast cancer? *J Cancer* 2014;5(9):761–4. DOI: 10.7150/jca.10360
38. Rhee D.K., Park S.H., Jang Y.K. Molecular signatures associated with transformation and progression to breast cancer in the isogenic MCF10 model. *Genomics* 2008;92(6):419–28. DOI: 10.1016/j.ygeno.2008.08.005
39. Teillaud J.L. L'immunothérapie des cancers couronnée avec l'attribution du prix Nobel de Physiologie ou Médecine à James Allison et Tasuku Honjo [Cancer immunotherapy crowned with Nobel Prize in Physiology or Medicine awarded to James Allison and Tasuku Honjo]. *Med Sci (Paris)* 2019;35(4):365–6. DOI: 10.1051/medsci/2019073
40. Ai L., Xu A., Xu J. Roles of PD-1/PD-L1 Pathway: Signaling, Cancer, and Beyond. *Adv Exp Med Biol* 2020;1248:33–59. PMID: 32185706. DOI: 10.1007/978-981-15-3266-5_3
41. Schütz F., Stefanovic S., Mayer L. et al. PD-1/PD-L1 pathway in breast cancer. *Oncol Res Treat* 2017;40(5):294–7. DOI: 10.1159/000464353

42. Sun W.Y., Lee Y.K., Koo J.S. Expression of PD-L1 in triple-negative breast cancer based on different immunohistochemical antibodies. *J Transl Med* 2016;14(1):173. DOI: 10.1186/s12967-016-0925-6
43. Vranic S., Cyprian F.S., Gatalica Z., Palazzo J. PD-L1 status in breast cancer: Current view and perspectives. *Semin Cancer Biol* 2021;72:146–54. PMID: 31883913. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.12.003
44. Zhang H., Mi J., Xin Q. et al. Recent research and clinical progress of CTLA-4-based immunotherapy for breast cancer. *Front Oncol* 2023;4;13:1256360. PMID: 37860188. DOI: 10.3389/fonc.2023.1256360.
45. Triebel F., Jitsukawa S., Baixeras E. et al. LAG-3, a novel lymphocyte activation gene closely related to CD4. *J Exp Med* 1990;171(5):1393–405. DOI: 10.1084/jem.171.5.1393
46. Chocarro L., Blanco E., Zuazo M. et al. Understanding LAG-3 signaling. *Int J Mol Sci* 2021;22(10):5282. DOI: 10.3390/ijms22105282
47. Liu Q., Qi Y., Zhai J. et al. Molecular and clinical characterization of LAG3 in breast cancer through 2994 samples. *Front Immunol* 2021;12:599207. DOI: 10.3389/fimmu.2021.599207
48. Burugu S., Gao D., Leung S. et al. LAG-3+ tumor infiltrating lymphocytes in breast cancer: clinical correlates and association with PD-1/PD-L1+ tumors. *Ann Oncol* 2017;28(12):2977–84. DOI: 10.1093/annonc/mdx557
49. Zeidan A.M., Komrokji R.S., Brunner A.M. TIM-3 pathway dysregulation and targeting in cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2021;21(5):523–34. DOI: 10.1080/14737140.2021.1865814
50. Yasinska I.M., Sakhnevych S.S., Pavlova L. et al. The Tim-3-Galectin-9 pathway and its regulatory mechanisms in human breast cancer. *Front Immunol* 2019;10:1594. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01594
51. Solinas C., Garraud S., De Silva P. et al. Immune checkpoint molecules on tumor-infiltrating lymphocytes and their association with tertiary lymphoid structures in human breast cancer. *Front Immunol* 2017;8:1412. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01412
52. Cong Y., Liu J., Chen G., Qiao G. The emerging role of T-CELL immunoglobulin mucin-3 in breast cancer: a promising target for immunotherapy. *Front Oncol* 2021;11:723238. DOI: 10.3389/fonc.2021.723238
53. Tu L., Guan R., Yang H. et al. Assessment of the expression of the immune checkpoint molecules PD-1, CTLA4, TIM-3 and LAG-3 across different cancers in relation to treatment response, tumor-infiltrating immune cells and survival. *Int J Cancer* 2020;147(2):423–39. DOI: 10.1002/ijc.32785
54. Burugu S., Gao D., Leung S. et al. TIM-3 expression in breast cancer. *Oncoimmunology* 2018;7(11):e1502128. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1502128
55. Ашрафян Л.А., Белокриницкая Т.Е., Каюкова Е.В. и др. Локальный уровень белков контрольных точек иммунного цикла у больных раком шейки матки. *Забайкальский медицинский вестник* 2021;4:11–20.
- Ashrafyan L.A., Belokrinitskaya T.E., Kayukova E.V. et al. The local level of checkpoint proteins of the immune cycle in patients with cervical cancer. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = Transbaikalian Medical Bulletin* 2021;4:11–20. (In Russ.).
56. Peyraud F., Guegan J.P., Bodet D. et al. Targeting tryptophan catabolism in the era of cancer immunotherapy: challenges and perspectives. *Front Immunol* 2022;13:807271. DOI: 10.3389/fimmu.2022.807271
57. León-Letelier R.A., Dou R., Vykoukal J. et al. The kynurenine pathway presents multi-faceted metabolic vulnerabilities in cancer. *Front Oncol* 2023;13:1256769. DOI: 10.3389/fonc.2023.1256769
58. Soliman H., Rawal B., Fulp J. et al. Analysis of indoleamine 2-3 dioxygenase (IDO1) expression in breast cancer tissue by immunohistochemistry. *Cancer Immunol Immunother* 2013;62(5):829–37. DOI: 10.1007/s00262-013-1393-y
59. Isla Larrain M.T., Rabassa M.E., Lacunza E. et al. IDO is highly expressed in breast cancer and breast cancer-derived circulating microvesicles and associated to aggressive types of tumors by in silico analysis. *Tumour Biol* 2014;35(7):6511–9. DOI: 10.1007/s13277-014-1859-3
60. Alkhayyal N., Elemam N.M., Hussein A. et al. Expression of immune checkpoints (PD-L1 and IDO) and tumour-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *Heliyon* 2022;8(9):e10482. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e10482

Вклад авторов

Е.В. Каюкова: научное редактирование, написание текста статьи;
 Э.С. Болотов: написание текста статьи, обзор литературы по теме статьи.

Authors' contributions

E.V. Kayukova: scientific editing, article writing;
 E.S. Bolotov: article writing, review of the literature on the topic of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.В. Каюкова / E.V. Kayukova: <https://orcid.org/0000-0002-4682-1811>
 Э.С. Болотов / E.S. Bolotov: <https://orcid.org/0009-0003-0622-5323>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 29.11.2023. **Принята к публикации:** 26.07.2024. **Опубликована онлайн:** 09.10.2024.

Article submitted: 29.11.2023. **Accepted for publication:** 26.07.2024. **Published online:** 09.10.2024.