

ОПУХОЛЕВОЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ: МЕТА-АНАЛИЗ TUMOR MICROENVIRONMENT: META-ANALYSIS

**А. В. Величко^{1,2}, Б. А. Музыченко¹, Н. А. Манеева²,
А. В. Филиппик³, Д. Б. Нижегородова^{1,2}**

A. Vialichka^{1,2}, B. Muzychenka¹, N. Manaeva², H. V. Filipchik³, D. Nizheharodava^{1,2}

¹Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ г. Минск, Республика Беларусь, г. Минск, Республика Беларусь;

²НИИ экспериментальной и клинической медицины Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Республика Беларусь;

³Республиканская клиническая больница медицинской реабилитации, Минская область, Республика Беларусь

kaf_immunal@iseu.by

¹International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus;

²Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, BSMU, Minsk, Republic of Belarus;

³Republican clinical hospital of medical rehabilitation, Minsk region, Belarus

В данной работе проведен мета-анализ научных публикаций базы данных PubMed, посвященных изучению опухолевого микроокружения. В ходе мета-анализа изучено 2547 источников, из которых в процессе скрининга отобрано 68 статей, включенных в исследование. Сформированная группа научных статей позволит более детально изучить клеточный и молекулярный состав опухолевого микроокружения, а также основные мишени для разработки новых методов терапии и диагностики новообразований с вовлечением опухолевого микроокружения.

In this paper, a meta-analysis of scientific articles included in the PubMed database devoted to the study of the tumor microenvironment has been carried out. 2,547 publications were analyzed, of which 68 articles were selected and included in the study during the screening process. The formed group of scientific articles will allow to study in more detail the cellular and molecular composition of the tumor microenvironment, as well as the main targets for the development of new therapy and diagnosis of neoplasms involving the tumor microenvironment.

Ключевые слова: мета-анализ, микроокружение, опухоль, иммунные клетки, иммунологические контрольные точки, микробиота, терапия.

Keywords: meta-analysis, microenvironment, tumors, immune cells, immunological checkpoints, microbiota, therapy.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-234-237>

Введение. Опухолевое микроокружение (ТМЕ) представляет собой сложную структуру, состоящую из стромы, иммунных клеток, раковых стволовых клеток, внеклеточного матрикса, а также миофибробластов, таких как фибробласты, нейроэндокринные клетки, жировые клетки, и сети кровеносных и лимфатических сосудов [1]. ТМЕ определяет малигнизацию опухоли наряду с генетическими мутациями, а также факторами окружающей среды, включая курение табака, употребление алкоголя, действие химических канцерогенов, нарушение микробиоты и онкогенные вирусы, которые могут создавать среду, благоприятную для злокачественных новообразований. Все чаще доказывается, что ТМЕ играет критическую роль в последующем развитии более стойких и запущенных злокачественных новообразований [2], так как не только позволяет опухолевым клеткам ускользать от иммунологического надзора, но и поддерживает рост, прогрессирование и распространение опухоли, индуцируя ангиогенез и образование раковых стволовых клеток [3].

Подобно хроническому воспалению, злокачественные клетки выделяют провоспалительные медиаторы, такие как цитокины, хемокины и эйкозаноиды, которые рекрутируют и перепрограммируют различные типы провоспалительных лейкоцитов и других клеток для создания более благоприятного протуморогенного микроокружения. Под влиянием опухоли значительным изменениям, подвергается иммунный профиль в ТМЕ. Основные эффекторы иммунитета – Т-клетки – находятся в состоянии толерантности, активируются супрессивные клетки. Если опухоль ассоциирована с воспалением, то воспалительные факторы могут влиять на иммунный фенотип опухолевых инфильтратов, изменять функции Т-лимфоцитов, воспалительные медиаторы оказывают влияние на рекрутирование иммунных клеток в область ТМЕ. Иммунное уклонение от рака включает в себя переключение иммунных реакций с хелперных Т-лимфоцитов 1 типа на хелперные Т-лимфоциты 2 типа, толерогенную

функцию антиген-презентирующих клеток, нарушение цитотоксической активности Т-клеток и естественных киллеров и активацию иммуносупрессивных клеток, таких как миелоидные супрессорные клетки и регуляторные Т-лимфоциты [4].

Таким образом, изучение механизмов функционирования клеток и факторов в микроокружении опухоли может способствовать контролю прогрессирования злокачественных новообразований и достижению положительных результатов в диагностике и терапии [1, 3].

Цель исследования – провести мета-анализ литературных данных базы PubMed о современных представлениях ТМЕ, опубликованных за период с 2019 по 2024 г.г.

Материалы и методы. В текущем исследовании рассматривались различные аспекты ТМЕ путем анализа существующей совокупности научных данных в базе PubMed. Поиск был ограничен статьями, которые опубликованы на английском языке за последние 5 лет. Для выявления статей использованы следующие поисковые запросы и фразы: «микроокружение опухоли», «иммунные клетки», «опухоль», «ТМЕ», «онкогенез», «метастазирование».

Аннотации доступных статей детально проанализированы, чтобы определить их качество и уместность, а также изучены цель, дизайн исследования, результаты и выводы в каждом из отобранных материалов. На рисунке 1 показана блок-схема Prisma для данного исследования.

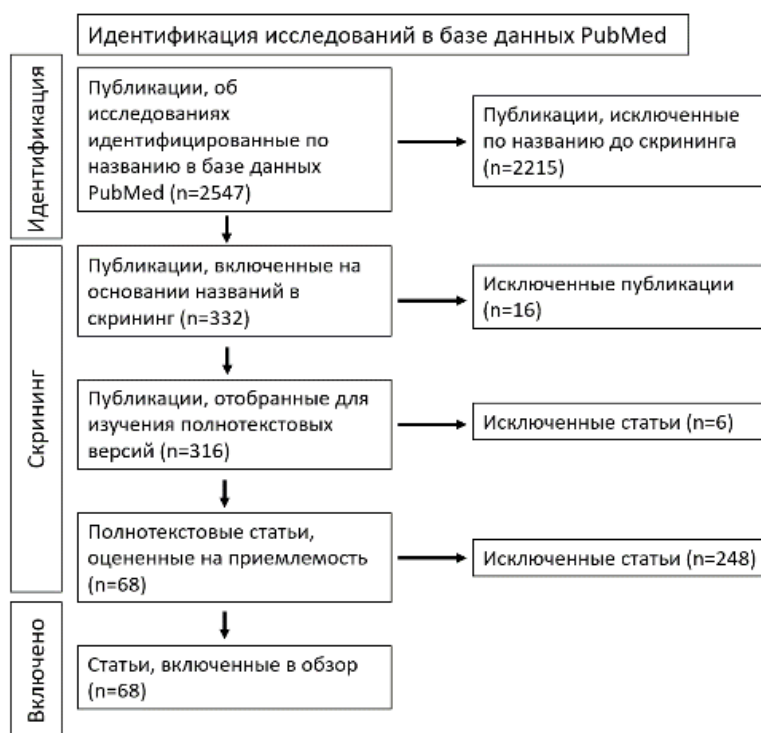


Рисунок 1 – Блок-схема отбора для мета-анализа (диаграмма Prisma)

На данной блок-схеме отражена динамика анализа информации на различных этапах мета-анализа: количество идентифицированных публикаций по названию; количество публикаций, включенных на основании названий в скрининг; количество отобранных полнотекстовых статей, оцененных на приемлемость, количество статей, включенных в обзор и исключенных публикаций по названию.

Результаты. В результате применения методологии проведения мета-анализа по изучению ТМЕ отобрано 68 полнотекстовых статей, приемлемых для обзора согласно критериям Prisma 2020. Осуществлен мета-анализ литературных данных электронной базы PubMed о современных представлениях ТМЕ, опубликованных за период с 2019 по 2024 г.г. На рисунке 2А представлена динамика изменения количества научных работ, посвященных изучению ТМЕ, в течение последних 5 лет наблюдается активный рост публикаций по данной теме. Статьи, включенные в обзор ТМЕ, классифицировали на 6 групп, в зависимости от направления изучения (рис.2Б): 1) клеточный состав ТМЕ (опухолевые, иммунные, эндотелиальные и стромальные клетки); 2) молекулярный состав (внеклеточные сигнальные молекулы, хемокины, цитокины, факторы роста); 3) межклеточные взаимодействия; 4) иммунные контрольные точки; 5) опухолевая микробиота; 6) терапия опухолевых заболеваний.

Клеточный компартмент ТМЕ представлен опухолевыми клетками, иммунные клетки, клетками стромы и эндотелиальными клетками сосудистого русла [3], взаимодействие между которыми определяет развитие и прогрессирование злокачественных новообразований. Доброкачественные клетки в ТМЕ часто выполняют противоопухолевую функцию на всех этапах канцерогенеза, стимулируя неконтролируемую клеточную пролиферацию. Напротив, злокачественные клетки проникают в здоровые ткани и распространяются в другие части тела через лимфатическую или кровеносную систему. Считается, что это воспалительное микроокружение инициирует

трансформацию эпителиальных клеток и способствует росту и прогрессированию опухоли. Хотя молекулярные механизмы, лежащие в основе хронического воспаления при канцерогенезе, до конца не изучены, передача сигналов ядерного фактора-карра В и некоторых цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-6, 17, 22 и 23 важны для связи воспаления с онкогенезом.

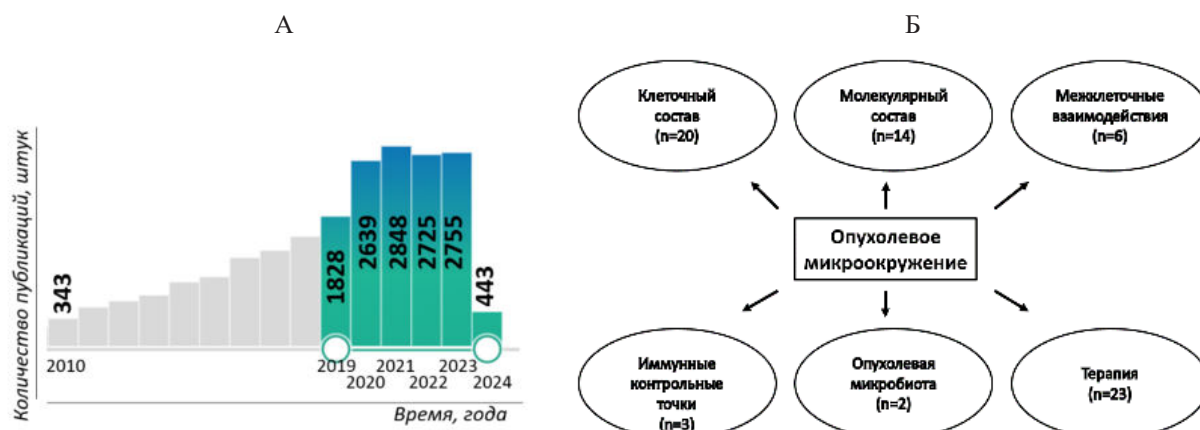


Рисунок 2А – Динамика изменения количества научных работ, посвященных изучению ТМЕ;
2Б – Направления изучения ТМЕ при проведении мета-анализа

Недавние исследования показали, что рекрутинг, успешная активация и перепрограммирование иммунных и стромальных клеток во внеклеточном пространстве являются результатом взаимных взаимодействий между раковыми клетками и ТМЕ. Кроме того, на развитие и прогрессирование рака влияют компоненты ТМЕ и контролируются иммунной системой хозяина [1].

На начальных стадиях развития опухоли злокачественные клетки в ТМЕ являются слабыми стимуляторами и мишенями иммунного ответа. Со временем эти клетки становятся устойчивыми ко врожденному иммунному ответу, а затем начинают нарушать адаптивный иммунный ответ. Процесс истощения иммунных реакций влечет за собой блокирование функции и созревания Т-лимфоцитов, которые в конечном итоге формируют значительную часть ТМЕ [4].

Иммунные клетки, инфильтрирующие ТМЕ, включают клетки врожденного иммунитета (гранулоциты, фагоциты, дендритные клетки, НК-клетки, минорные субпопуляции Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов) и клетки приобретенного иммунитета (Т-лимфоциты, В-лимфоциты). НК- и NKT-клетки экспрессируют и используют ингибирующие, адгезивные, активирующие и цитокиновые рецепторы для идентификации клеточных мишеней и сохранения здоровых клеток [2]. Некоторые популяции Т-клеток способствуют онкогенезу, в то время как другие ограничивают рост опухоли. Одним из распространенных субпопуляций Т-лимфоцитов в ТМЕ являются цитотоксические CD8⁺ Т-клетки памяти, которые способствуют положительному исходу, эффективно уничтожая опухолевые клетки. Цитотоксические CD8⁺ Т-клетки памяти инициируют апоптоз опухолевых клеток, распознавая опухолевые антигены и стимулируя иммунный ответ. CD8⁺ Т-клетки в ТМЕ обычно поддерживаются CD4⁺ Т-хелперными клетками 1 типа, которые высвобождают интерферон-гамма и IL-2. Другие популяции CD4⁺ Т-клеток, такие как Т-хелперные клетки 2 типа, поддерживают В-клеточный ответ посредством выработки IL-4, IL-5 и IL-13, которые играют критическую роль как в регуляции выживания и пролиферации опухолевых клеток, так и в развитии резистентности к лечению. В частности, синтезируемые В-лимфоцитами антитела могут экранировать опухолевые антигены и, тем самым, поддерживать рост новообразования. Наряду с этим, Т-хелперы 17 продуцируют IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22, которые способствуют хроническому воспалению, формирующему патологическое протумогенное окружение [1]. Также регуляторные Т-клетки в ТМЕ подавляют противоопухолевые иммунные реакции, тем самым способствуя развитию иммуносупрессивного ТМЕ и прогрессированию рака [2].

Опухоль-ассоциированные макрофаги (TAMs), дендритные клетки и ассоциированные с раком фибробласты (CAFs) определяют профиль ТМЕ в развитии и прогрессировании опухоли. В некоторых исследованиях сообщалось, что TAM поддерживают инвазию и экспансию клеток посредством выработки различных молекул, способствующих ремоделированию тканей. Кроме того, эти клетки обладают иммунными функциями и могут высвобождать факторы роста и цитокины в ответ на раковые клетки, тем самым способствуя пролиферации, миграции и выживанию опухолевых клеток [4]. Известно, что CAFs способствуют пролиферации опухолевых клеток, поддерживая непрерывное деление и рост в местах метастазирования. Кроме того, CAFs секретируют цитокины и факторы роста, такие как секретируемый фибробластами белок-1, которые инициируют метастатический рак толстой кишки и молочной железы [3].

Для прогрессирования новообразования раковые клетки должны разрушить базальную мембрану и отделить тканевую паренхиму от эпителиального слоя, в связи с чем компоненты внеклеточного матрикса играют важную роль в формировании ТМЕ. Кроме того, в процессе инвазии рост опухоли частично контролируется ТМЕ посредством паракринных взаимодействий. В таких случаях ассоциированная с опухолью строма обеспечивает

питательные вещества, кислород, ферменты и связанные с матриксом факторы роста, которые способствуют прогрессированию и пролиферации опухоли.

Помимо субпопуляционного состава важное значение имеет функциональная регуляция противоопухолевого сигнала и экспрессия ингибиторных контрольных точек. Молекулы иммунных контрольных точек, включая ингибирующие и стимулирующие молекулы иммунных контрольных точек, определяются как пары лиганд-рецептор, которые оказывают ингибирующее или стимулирующее воздействие на иммунные реакции. Большинство молекул иммунных контрольных точек, которые описаны до сих пор, экспрессируются на клетках адаптивной иммунной системы, особенно на Т-клетках, и врожденной иммунной системы. Например, PD-1 широко экспрессируется в В-клетках, Т-клетках, естественных клетках-киллерах и миелоидных клетках. В качестве лиганда PD-1 лиганд 1 запрограммированной гибели клеток (PD-L1) может экспрессироваться в дендритных клетках, макрофагах, Т-клетках, НК-клетках и опухолевых клетках. Связываясь с PD-L1, в присутствии сигнального комплекса рецептора Т-клеток PD-1 инициирует коингибирующий сигнал, что приводит к прекращению передачи информации и ингибированию пролиферации Т-клеток, анергии и истощению Т-клеток [3].

В последнее время большое внимание уделяется роли микробиоты в поддержании ТМЕ, которые колонизируют слизистые оболочки и кожу, продуцируют метаболиты и молекулы и оказывают прямое систематическое и локальное воздействие на развитие опухолевого процесса. Внутриопухолевые микробные компоненты обнаруживаются во многих опухолевых тканях и тесно коррелируют с возникновением и развитием рака, а также с эффективностью терапии. Некоторая внутриопухолевая микробиота может быть тесно связана с плохим прогнозом у пациентов с опухолями. *H. Pylori* при раке желудка и колоректальной аденоме способствовал более высокому риску заболевания и ухудшению болезненных состояний. Другое исследование показало, что *F. Nucleatum* и *P. Gingivalis* коррелируют с более высоким риском рака поджелудочной железы. Кроме того, повышенные уровни *F. Nucleatum* тесно коррелировали с поздней стадией и рецидивом плоскоклеточного рака пищевода [1,4]. Раковая микробиота и другие микроорганизмы в ТМЕ влияют на такие процессы, как биотрансформация и метаболизм ксенобиотиков, которые определяют онкогенез, в частности, скорость роста и распространения опухолевых клеток в организме. Недавние исследования показали, что микробиота оказывает выраженное влияние на эффективность методов лечения рака, таких как иммунотерапия. Таким образом, опухолевая микробиота считается важным фактором, который может влиять на здоровье онкологических пациентов и определять их ответ на терапию [3].

Терапия новообразований остается сложным процессом, в котором используются как традиционные подходы к лечению, такие как хирургия, химиотерапия и лучевая терапия, так и новые направления с использованием таргетной терапии, нанопрепаратов, природных антиоксидантов, хемодинамической терапии, терапия на основе ферроптоза. Современным иммунотерапевтическим подходом, является использование противоопухолевых вакцин. Механизм действия этих препаратов состоит в иммунизации пациента опухоль-ассоциированными антигенами, что приводит к активации адаптивного звена иммунной системы, направленного на опухолевые клетки. Наиболее перспективной представляется разработка дендритно-клеточных вакцин, в основе которых лежит способность дендритных клеток презентировать антиген Т-лимфоцитам, вызывать их активацию и инициировать противоопухолевый иммунный ответ [2].

Терапия химерными антигенными рецепторами (CAR)-Т-клетками стала многообещающим иммунотерапевтическим подходом к борьбе с раком. Подход заключается в использовании генетически модифицированных иммунных клеток, экспрессирующих поверхностный рецептор, называемый CAR, который специфически нацелен на антигены, экспрессируемые на поверхности опухолевых клеток. Однако ценность этой терапии остается неубедительной в контексте солидных опухолей и сдерживается рядом препятствий, включая ограниченный транспорт опухоли и ее инфильтрацию, наличие иммуносупрессивного опухолевого микроокружения, а также нежелательные явления, связанные с такой терапией [1, 4].

Заключение. Таким образом, мета-анализ показал, что, ТМЕ широко вовлечено в онкогенез, поскольку в нем содержатся опухолевые клетки, которые взаимодействуют с окружающими клетками через кровеносную и лимфатическую системы, влияя на развитие и прогрессирование рака. Глубокое понимание ТМЕ, его роли и связанные с ним молекулы позволят получить решающее представление о биологическом поведении различных типов опухолей. Кроме того, такие данные станут важной основой для разработки терапевтических средств на основе ТМЕ и могут иметь решающее прогностическое значение, дополняя гистопатологические и молекулярные биомаркеры в отношении оценки реакции пациента на лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rad, H.S. Understanding the tumor microenvironment for effective immunotherapy / H.S. Rad [et al.] // Med Res Rev. 2021. № 41. P. 174–1498.
2. Arneth, B. Tumor Microenvironment / B. Arneth // Medicina. 2020. № 15. P. 1–21.
3. Khalaf, K. A Comparison of Phenotypic and Functional Properties of Mesenchymal Stromal Cells and Multipotent Adult Progenitor Cells / K. Khalaf [et al.] // Frontiers in Immunology. 2021. № 12. P. 1–30.
4. Neophytou, C.M. The Role of Tumor Microenvironment in Cancer Metastasis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities / C.M. Neophytou [et al.] // Cancers. 2021. № 13. P. 1–22.