

Иммунорегуляторные клетки врожденного и адаптивного звена иммунитета при формировании инвазивного рака (на модели карциномы *in situ* и микрокарциномы шейки матки)

Научный руководитель – Волкова Татьяна Олеговна

Курмышкина Ольга Вадимовна

Кандидат наук

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биоорганической химии, Москва, Россия

E-mail: studioza@mail.ru

Образование и прогрессия злокачественной опухоли сопряжены с наличием разнообразных нарушений механизмов иммунного ответа, изучение которых приобретает возрастающую актуальность в связи с развитием методов иммунотерапии и иммунопрофилактики рака. Большое внимание уделяется иммунорегуляторным клеткам адаптивного и врожденного звена (а также популяциям, занимающим промежуточное положение), поскольку их активность приводит к формированию иммуносупрессорного фона и может являться одной из движущих сил канцерогенеза. Исследование роли процессов иммунорегуляции в развитии эпителиальных опухолей, в особенности на самых ранних этапах, предшествующих инвазии и метастазированию, часто осложнено проблемой ранней диагностики. С этой точки зрения, плоскоклеточный рак шейки матки, который развивается у незначительной доли носителей папилломавирусной инфекции (ВПЧ) как результат неэффективного иммунного ответа, представляет уникальную естественную модель для изучения как локальных, так и системных нарушений. В данной работе методом проточной цитофлуориметрии было проведено иммунофенотипирование образцов периферической крови 57 пациенток Республиканского онкологического диспансера с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями 3 степени (включая плоскоклеточный рак *in situ*) и микроинвазивным раком шейки матки (стадия IA, глубина инвазии не более 3 мм), инфицированных ВПЧ «высокого риска», а также 30 здоровых женщин сопоставимого возраста, не имеющих ВПЧ-инфекции и составивших группу контроля. Проведен сравнительный анализ изменений численности: а) популяций регуляторных CD4 и CD8 клеток (CD4-Treg и CD8-Treg с фенотипом CD25⁺/highCD127^{dim}/negFoxP3⁺); б) субпопуляций натуральных киллеров (NK клеток, в том числе регуляторных NKreg с фенотипом CD16^{dim}/negCD56^{bright}), и в) CD3^{bright} популяций (в том числе, CD3^{bri}CD56⁺ и CD3^{bri}CD8^{dim}, которые могут составлять популяции NK-подобных (NKT) и $\gamma\delta$ (Tgd) Т-лимфоцитов). Согласно полученным результатам, начальные этапы формирования инвазивного рака шейки матки могут сопровождаться повышением численности не только CD4-Treg, но также доли CD8⁺ клеток с Treg-фенотипом (CD8⁺CD25⁺FoxP3⁺), для которых описана высокая иммуносупрессорная активность. Одновременно наблюдалось снижение соотношения CD3^{CD8}/Treg в образцах крови больных пре- и микроинвазивным раком относительно группы контроля; также можно отметить, что в группе больных обнаруживается корреляция между числом циркулирующих Treg и экспрессией маркеров апоптоза на эффекторных Т-клетках. Для субпопуляций регуляторных NK клеток и NKT-лимфоцитов, известных как мощные продуценты ИФNg, выявлена тенденция к снижению относительной численности в крови больных; кроме того, наблюдалось изменение соотношения числа CD56^{dim}/CD56^{bright} NK, которое может отражать изменение баланса между эффекторными и регуляторными популяциями. Сравнение полученных данных для пациенток с пре-инвазивным раком (*in situ*) и микроинвазивным позволяет говорить об усилении наблюдаемых тенденций при

прогрессии неоплазии. Таким образом, развитие рака шейки матки, и особенно индукция инвазивного роста, ассоциированы с ранней активацией специфических механизмов подавления иммунной функции, знание которых может послужить совершенствованию методов иммунокорректирующей терапии. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (проект №16-34-60019).