DOI: 10.56871/UTJ.2023.70.70.002
УДК 616-022.8+577.1+616-056.3+612.085.2+612.11+616.155.35+616-006

АЛЛЕРГИЯ ИЛИ ОНКОЛОГИЯ?

© Екатерина Геннадьевна Слесарева[2], Дмитрий Александрович Вологжанин[1, 2], Татьяна Аскаровна Камилова[1], Александр Сергеевич Голота[1], Наталия Михайловна Калинина[3], Дмитрий Викторович Лантухов[1], Сергей Григорьевич Щербак[1, 2]

[1] Городская больница № 40. 197706, г. Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, 9, лит. Б
[2] Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9
[3] Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 4/2

Контактная информация: Екатерина Геннадьевна Слесарева — ассистент кафедры последипломного медицинского образования. E-mail: caterinasles25@gmail.com

Для цитирования: Слесарева Е.Г., Вологжанин Д.А., Камилова Т.А., Голота А.С., Калинина Н.М., Лантухов Д.В., Щербак С.Г. Аллергия или онкология? // Университетский терапевтический вестник. 2023. Т. 5. № 3. С. 16–30. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.70.70.002

Поступила: 01.02.2023 ***Одобрена: 03.05.2023*** ***Принята к печати: 01.06.2023***

РЕЗЮМЕ. И аллергические, и онкологические заболевания представляют собой две глобальные проблемы современной медицины, далекие от своего решения. Обе патологии являются иммуноопосредованными, но в случае аллергии имеет место гиперчувствительность вследствие срыва иммунной толерантности, а в случае онкологии заболевание развивается именно из-за иммунной недостаточности, связанной с избыточной толерантностью. Ключевым фактором роста злокачественной опухоли является формирование максимально «дружественной» среды со стороны ее микроокружения. Различные компоненты иммунитета, теоретически, должны эффективно распознавать и уничтожать клетки опухоли еще на начальных этапах ее развития, до образования клинически значимого опухолевого роста. Однако клинические исследования говорят об обратном. Различные компоненты иммунной системы (опухоль-ассоциированные макрофаги, цитокины — факторы роста, супрессорные клетки миелоидного происхождения) участвуют в патогенезе опухолевого роста, не противодействуя, а способствуя развитию новообразования, его инвазии и метастазированию. И поэтому одной из основных целей в области лечения онкологических заболеваний является разработка вмешательств, которые могут нарушить иммунологическую толерантность и остановить прогрессирование рака. Многочисленные эпидемиологические исследования предполагают обратную ассоциацию между аллергическими заболеваниями и развитием злокачественных новообразований. Немало также доказательств концепции способности клеток иммунной системы и IgE разрушать опухолевые клетки. Проводятся многочисленные исследования *in vitro*, которые «нацеливают» данный класс антител на соответствующие опухолевые антигены. Было продемонстрировано, что антитела класса IgE специфичны для сверхэкспрессированной опухоли, они превосходили любой другой класс иммуноглобулинов в отношении антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC — antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) и фагоцитоза (ADCP — antibody-dependent cell-mediated phagocytosis). И поэтому эозинофилы, тучные клетки и макрофаги в совокупности с IgE могут стать мощными противоопухолевыми эффекторами. Специфичный к опухолевым антигенам IgE вызывает эозинофил-опосре-

дованную гибель опухолевых клеток цитотоксическими механизмами. Характер влияния тучных клеток на опухоль определяется комплексом факторов. Установлено, что в зависимости от своей локализации по отношению к опухоли тучные клетки могут демонстрировать разнонаправленные эффекты. Неоднозначные свойства клеток иммунной системы, синтезируемых ими медиаторов и различных классов иммуноглобулинов привлекают внимание исследователей всего мира. Было установлено, что между наличием у пациента аллергии и риском развития некоторых видов рака (глиома, рак поджелудочной железы и детский лейкоз) прослеживается обратная зависимость. Данные проспективных исследований подтвердили также негативную ассоциацию аллергии с колоректальным раком.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аллергия; эозинофилы; тучные клетки; макрофаги; IgE; IgG; Т-лимфоциты, В-лимфоциты; Treg; Breg; FCL.

ALLERGY OR ONCOLOGY?

© Ekaterina G. Slesareva[2], Dmitry A. Vologzhanin[1, 2], Tatyana A. Kamilova[1], Aleksandr S. Golota[1], Natalia M. Kalinina[3], Dmitry V. Lantukhov[1], Sergey G. Shcherbak[1, 2]

[1] Saint Petersburg City Hospital No 40. Borisova st., 9B, Saint Petersburg, Sestroretsk, Russian Federation, 197706
[2] Saint Petersburg State University. University embankment, 7–9, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034
[3] All-Russian center for emergency and radiation medicine named after A.M. Nikiforov EMERCOM of Russia. Akademician Lebedeva st., 4/2, Saint-Petersburg, Russian Federation, 194044

Contact information: Ekaterina G. Slesareva — assistant of postgraduate medical education departme.
E-mail: caterinasles25@gmail.com

For citation: Slesareva EG, Vologzhanin DA, Kamilova TA, Golota AS, Kalinina NM, Lantukhov DV, Shcherbak SG. Allergy or oncology? University therapeutic journal (St. Petersburg). 2023;5(3):16-30. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2023.70.70.002

Received: 01.02.2023 ***Revised: 03.05.2023*** ***Accepted: 01.06.2023***

SUMMARY. Both allergic and oncological diseases are two global problems of modern medicine, far from being resolved. Both pathologies are immune-mediated, but in case of allergy there is hypersensitivity due to a breakdown of immune tolerance, and in the case of oncology, the disease develops precisely due to immune deficiency associated with excessive tolerance. A key factor in the growth of a malignant tumor is the formation of the most "friendly" environment from its microenvironment. The various components of immunity, theoretically, should effectively recognize and destroy tumor cells even at the initial stages of its development, before the formation of clinically significant tumor growth. However, clinical studies suggest otherwise. Various components of the immune system (tumor-associated macrophages, cytokines — growth factors, suppressor cells of myeloid origin) participate in the pathogenesis of tumor growth, not counteracting, but contributing to the development of neoplasm, its invasion and metastasis. Therefore, one of the main goals in the field of cancer treatment is the development of interventions that may impair immunological tolerance and stop the progression of cancer. Numerous epidemiological studies suggest an inverse association between allergic diseases and the development of malignant neoplasms. There is also considerable evidence of the concept of the ability of cells of the immune system and IgE to destroy tumor cells. Numerous in vitro studies are being conducted that "target" this class of antibodies to the corresponding tumor antigens. It has been demonstrated that antibodies of the IgE class are specific for an overexpressed tumor, they were superior to any other class of immunoglobulins in terms of antibody-dependent cell cytotoxicity (ADCC — antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) and phagocytosis (ADCP — antibody-dependent cell-mediated phagocytosis). Therefore, eosinophils, mast cells and macrophages in combination with IgE can become powerful antitumor effectors. IgE specific for tumor antigens causes eosinophil-mediated death of tumor cells by cytotoxic mechanisms. The nature of the influence of mast cells on the tumor is determined by a complex of factors. It has been established that, depending on their location with respect to the tumor, mast cells may exhibit multidirectional

effects. The ambiguous properties of the cells of the immune system synthesized by mediators and various classes of immunoglobulin attract the attention of researchers around the world. It was found that between the patient's allergies and the risk of developing certain types of cancer (glioma, pancreatic cancer and childhood leukemia), an inverse relationship is observed. Also, prospective studies have confirmed a negative association of allergies with colorectal cancer.

KEY WORDS: allergy; eosinophils; mast cells; macrophages; IgE; IgG; T-lymphocytes; B-lymphocytes; Treg; Breg; FCL.

ВВЕДЕНИЕ

При аллергии иммунная система чрезмерно реагирует на безвредные для организма человека аллергены Th2-иммунным ответом и переключением В-клеток под действием цитокинов IL-4 и IL-13 на синтез IgE. В частности, ключевой метод лечения аллергии — аллергенспецифическая иммунотерапия (АСИТ) — основан на восстановлении толерантности с участием регуляторных Т-клеток (Treg), IL-10 и TGF и переключением продукции антител с IgE на противовоспалительные IgG4. На ранней стадии рака иммунная система с помощью различных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета может элиминировать опухолевые клетки [6], но вскоре инициирующие опухоль клетки (cancer-initiating cells, CiC) дают команду инфильтрирующим иммунным эффекторным клеткам поменять регуляторные фенотипы [42]. В результате в микросреде опухоли накапливаются поддерживающие ее рост Treg, В-клетки, DC и М2-макрофаги [41], которые способствуют продукции иммунорегуляторных медиаторов, таких как IL-10 и VEGF, а В-клетки могут экспрессировать альтернативные IgG4 и IgA. Именно поэтому, несмотря на присутствие во многих солидных опухолях иммунных инфильтратов, микросреда опухоли супрессирует их и предотвращает иммунный ответ, то есть формируется своеобразная толерантность.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Поскольку в основе патогенеза аллергии и рака лежат иммунные процессы разной направленности, взаимоотношение этих двух состояний не могло не привлечь внимание исследователей. Оказалось, что между аллергией и риском развития некоторых видов рака (глиома, рак поджелудочной железы и лейкоз у детей) прослеживается обратная зависимость [19, 44]. Данные проспективных исследований подтверждают негативную ассоциацию аллергии с колоректальным раком [8, 22]. Сообщается об обратной зависимости между аллергией/атопией продолжительностью не менее 10 лет и частотой развития рака мозга в когорте численностью 4,5 миллиона человек [6, 9]. Обнаружены обратные ассоциации между повышенным общим IgE или специфическими IgE и риском развития меланомы, рака молочной железы и гинекологическим раком у женщин [48].

ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ

Состояние эпителиального барьера имеет принципиальное значение для сбалансированного иммунного ответа. Как при аллергии, так и при раке важен репертуар рецепторов клеточной поверхности эпителиальных клеток, представленных высоко- и низкоаффинными IgE Fc-рецепторами, облегчающими прохождение антигена и определяющими его представление. Эпителий также является важным источником цитокинов, модулирующих иммунный ответ. Например, внеклеточные везикулы с TGF-β1-опосредованной иммуносупрессивной активностью, синтезируемые кишечными эпителиальными клетками, ассоциированными с молекулами адгезии, в физиологических условиях способствуют формированию оральной толерантности [24], но повышение их продукции способствует развитию воспалительных заболеваний кишечника и, возможно, прогрессированию рака.

ЭОЗИНОФИЛЫ

Эозинофилия крови и тканей является характерным признаком аллергии, но также может быть связана с различными видами рака. Прогностическое значение эозинофилии, ассоциированной с опухолью, неоднозначно. Эпидемиологические и клинические исследования свидетельствуют о противоопухолевом эффекте эозинофилов в отношении ряда солидных опухолей, таких как рак мочевого пузыря, рак желудка [30] и толстой кишки,

меланома, рак предстательной железы [17]. В одном исследовании сообщалось об отрицательной связи между увеличением числа эозинофилов в крови и риском развития колоректального рака [37].

Установлено, что эозинофилы являются «сенсорами» первой линии для генерализованного противоопухолевого иммунного ответа. Продуцируемый опухолевыми клетками хемокин CCL1 через рецептор CCR3 привлекает эозинофилы в очаг неоплазии. Во многих исследованиях обнаружены противоопухолевые эффекты типичных эозинофильных медиаторов [31]. Человеческие эозинофилы индуцируют гибель клеток рака толстой кишки *in vitro*, предположительно, с помощью рецепторов врожденного иммунитета (комплекс TCR/CD3, TLR2) и медиаторов, таких как альфа-дефенсины, TNFα, гранзим A и IL-18 [18].

Контакт с опухолевыми клетками стимулирует продукцию эозинофилами IL-18, что, в свою очередь, способствует взаимодействию эозинофилов и раковых клеток, приводящему к гибели последних. Установлено, что внутриопухолевые эозинофилы имеют решающее значение для привлечения противоопухолевых цитотоксических Т-лимфоцитов при меланоме. Кроме того, показано, что эозинофилы также могут индуцировать привлечение в инфильтрат опухоли и Treg [26].

Оказалось, что специфичный к опухолевым антигенам IgE с вовлечением цитотоксических механизмов вызывает эозинофил-опосредованную гибель опухолевых клеток [26]. При этом эозинофилы доноров, имеющих атопию, оказались более цитотоксичными. Это косвенно свидетельствует о том, что аллергические механизмы способствуют противоопухолевым процессам.

ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ

Дендритные клетки (DC) являются профессиональными антигенпрезентирующими клетками с уникальной способностью индуцировать дифференцировку наивных Т-клеток в опухолевые антигенспецифичные или аллергенспецифичные Т-хелперные или цитотоксические Т-лимфоциты. Представление DC антигенов является ключевой особенностью противоопухолевого иммунитета, так как приводит к образованию цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов (ЦТЛ), направленных против опухолевых антигенов.

В микросреде опухоли миелоидные DC приобретают толерогенные фенотипы, стимулирующие преимущественно Treg, а не Т-эффекторные клетки. В результате формируется механизм избегания иммунного надзора [38], поддерживаемый TGF и IL-10. Толерогенные DC из микроокружения опухоли демонстрируют низкую экспрессию ко-стимулирующих молекул, но секретируют IL-10 и низкие уровни IL-12.

Иммуносупрессивные свойства DC могут быть преобразованы воспалительными сигналами. IgE-опосредованная антигенная активация DC является особенно мощным механизмом инициации первичных ответов Т-клеток, не индуцирующим IL-10 и гасящим индуцированную LPS продукцию IL-12 [36]. Если DC доноров с атопией обработать IL-10, происходит либо подавление индуцированного аллергеном Th2-специфического ответа, либо конверсия Т-клеток в Treg [20].

Обнаружен IgE-опосредованный путь перекрестной презентации, который приводит к праймированию цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ) с растворимым антигеном в необычно низкой дозе и сопровождается продукцией дендритными клетками IL-12. Эксперименты по пассивной иммунизации и вакцинации на основе DC подтвердили, что перекрестная презентация, опосредованная IgE, значительно повышает противоопухолевый иммунитет и даже индуцирует иммунологическую память *in vivo*. Было отмечено, что DC, активированные комплексом антигена с IgE, специфичными к PSA (prostate-specific antigen) или онкопротеину HER2/neu, индуцировали усиленную активацию CD4 и CD8 Т-клеток *in vitro* по сравнению с антигенсвязанным IgG1 [12].

Интересно, что IL-4 эффективно ослабляет IgE-опосредованную перекрестную презентацию, предотвращая чрезмерный ответ ЦТЛ во время аллергии по механизму обратной связи.

Таким образом, презентация антигена толерогенными DC полезна при лечении аллергии, но может быть нежелательна при раке, так как потенциально способна привести к ослаблению противоопухолевых реакций Т-клеток.

МАКРОФАГИ

В зависимости от тканевого окружения и воздействия внешних факторов макрофаги могут приобретать либо «провоспалительный» M1, либо «противовоспалительный» M2 фенотип.

Провоспалительный фенотип М1 макрофагов активируется IFNγ, LPS и другими лигандами TLR. Они продуцируют ряд провоспалительных цитокинов (IL-12, IL-18, TNF-α) и большее количество воспалительного белка макрофагов 1α (MIP-1α) по сравнению с фенотипом М2, а также вырабатывают значительное количество NO за счет активации индуцибельной NO-синтазы (iNOS). Появление М1-макрофагов наблюдается при обострении болезней легких и ремоделировании дыхательных путей при аллергической астме. Наличие М1-макрофагов в микросреде опухоли связано с повышением выживаемости больных раком.

М2-макрофаги включают в себя различные фенотипы активации: M2a, M2b и M2c.

M2a активируются IL-4 и IL-13, и степень их активации положительно коррелирует с тяжестью воспаления дыхательных путей при аллергической астме. Основные функции М2а-макрофагов состоят в активации Th2-реакций, привлечении эозинофилов, стимуляции роста соединительной ткани. При раке низкий коэффициент M1/M2a ассоциирован с плохим прогнозом при различных злокачественных новообразованиях.

M2b и M2c участвуют в иммунной регуляции, ремоделировании тканей, ангиогенезе и прогрессировании опухоли.

M2b индуцируются IgG-иммунными комплексами и LPS. Их функции заключаются в подавлении и регуляции воспалительных и иммунных реакций, и также активации Th2-ответа. Ингибирующий IgG-рецептор FccRIIb (CD32) является критически важным компонентом сигнальной трансдукции и активации экспрессии IL-10 и CCL1, а также подавления экспрессии IL-12. Для поддержания фенотипа M2b решающее значение имеет секреция CCL1 [2].

M2c индуцируются глюкокортикоидами, TGF и IL-10 и поддерживают индукцию Treg, присутствие которых в опухолях коррелирует с прогрессированием заболевания и плохим прогнозом.

Вместе с тем было установлено, что опухолеассоциированные макрофаги (tumour-associated macrophages, TAM) отличаются от обычных моноцитов, циркулирующих в крови. Под влиянием хемокинов и цитокинов, секретируемых опухолью, их транскрипционные профили отличаются от обычных макрофагов М1 или М2 [4].

TAM привлекаются в опухоль несколькими провоспалительными молекулами, такими как хемокины (CC motif chemokine ligand) CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, а также VEGF, трансформирующий фактор роста β (TGF-β) и колониестимулирующие факторы (GM-CSF и M-CSF), и характеризуются высокой экспрессией CCL2, CCL5, IL-10, MGL1, dectin-1, CD81, VEGF-A, CD163, CD68, CD206, аргиназы-1 (Arg-1), нитрооксидсинтетазы-2 (NOS2), MHC-II и фагоцитарного рецептора A [4].

TAM отличаются большой гетерогенностью, зависящей от фенотипа M1/M2, типа опухоли, стадии прогрессирования и локализации в опухолевой ткани [15]. В нормоксических областях TAM демонстрируют M1-подобный фенотип CD206lowMHCIIhi; в гипоксических — M2-подобный фенотип CD206hiMHCIIlow [4].

Установлено, что иммунные комплексы или перекрестное связывание с противоопухолевыми IgE-антителами могут поляризовать моноциты и макрофаги с презентацией CD80 и усилением продукции ими провоспалительного медиатора TNFα. В дальнейшем TNFα может стимулировать продукцию как моноцитами, так и опухолевыми клетками макрофагального хемоаттрактантного белка MCP-1 (macrophage chemoattractant protein 1) и инициировать рекрутирование макрофагов в опухолевую ткань. Такой макрофагальный TNFα/MCP-1 сигналинг описан при IgE-опосредованной реакции макрофагов на паразиты и определяет уровень IgE-антител. Более того, TAM могут экспрессировать рецепторы для IgE и IgG, позволяя антителам участвовать в антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности/фагоцитозе (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity / phagocytosis, ADCC/ADCP). Показано присутствие IgG4-позитивных клеток в нескольких опухолевых средах, возможно, привлеченных взаимодействием CCL1–CCR8. CCL1 продуцируют только макрофаги M2b, которые поддерживают васкуляризацию и способствуют образованию опухолевой Th2-микросреды [34].

Таким образом, блокирование провоспалительных М1 или противовоспалительных М2-макрофагов может приводить к противоположным эффектам при раке и аллергии.

ЛИМФОИДНЫЕ КЛЕТКИ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

Лимфоидные клетки врожденного иммунитета (innate lymphoid cells, ILC) характеризуются тем, что выполняя вспомогательные функции, свойственные Т-клеточным популя-

циям, не экспрессируют специфические антигенные рецепторы. ILC классифицируются на 3 группы.

Группа ILC1 фенотипически подобна Th1. Клетки, входящие в нее, отличаются экспрессией транскрипционного фактора T-bet и в ответ на стимуляцию IL-12, IL-15 и IL-18 синтезируют IFNγ и TNFα, которые, в свою очередь, поляризуют другие иммунные клетки (например, M1-макрофаги) в воспалительный фенотип. Кроме того, IFNγ и TNFα играют важную роль в индукции иммуносупрессивного фенотипа иммунных клеток, в продукции противовоспалительных цитокинов и образовании метастазов [28].

К этой группе относятся также NK-клетки, являющиеся основной популяцией ILC с противоопухолевым потенциалом.

ILC2 стимулируются эпителиальными клетками (через IL-33, IL-25, TSLP) или тучными клетками (через IgE-опосредованное высвобождение эйкозаноидов) с последующей продукцией цитокинов Th2 [29]. ILC2 определяются по продукции Th2 цитокинов IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13 и экспрессии транскрипционного фактора GATA-3.

С одной стороны, ILC2 участвуют в инициации аллергического воспаления и в его усилении путем взаимодействия с другими иммунными клетками. Кроме того, IL-5 стимулирует цитотоксический ответ эозинофилов, противоопухолевую реакцию и подавление метастазов.

С другой стороны, ILC2 подавляются IL-33, продуцируемый тучными клетками, которые подавляют ILC2 через экспансию Treg. При раке секретируемый макрофагами IL-33 стимулирует ILC2 и секрецию ими цитокинов IL-13 и IL-5. Также ILC2 способны формировать иммуносупрессивную опухолевую микросреду путем секреции амфирегулина (одного из лигандов рецептора эпидермального фактора роста EGFR).

ILC3 отвечают на IL-1β и IL-23 продукцией IL-17A и IL-22 и экспрессируют транскрипционный фактор RORγt (контролирующий дифференцировку IL-17-продуцирующих Т-хелперов Th17). Установлено, что у пациентов с колоректальной карциномой лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, более активно продуцируют IL-22, а концентрация данного цитокина в раковой ткани была значительно выше, чем в непораженных тканевых срезах тех же пациентов [8, 27].

Кроме этого, ILC3 могут индуцировать толерантность путем усиления секреции IL-10 и ретиноевой кислоты дендритными клетками при стимуляции микробиотой и макрофагами или путем обеспечения Т-клеточной толерантности через экспрессию антигенов MHC класса II в отсутствие ко-стимулирующих молекул [10].

Таким образом, среди типов ILC именно ILC3 могут способствовать росту опухоли и толерантности к ней.

Т-ЛИМФОЦИТЫ

CD8+ Т-лимфоциты и клетки Th1 играют центральную роль в элиминации опухолевых клеток иммунной системой. Th1-клетки продуцируют интерферон-гамма (IFN-γ), который опосредует противоопухолевую активность несколькими механизмами, включая активацию макрофагов, усиление процессинга и презентации антигенов и ингибирование ангиогенеза.

Две молекулы контрольных точек: CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) и PD-1 (programmed cell death protein 1) играют ключевую роль в ограничении активации Т-клеток и индукции иммунологической толерантности, внося свой вклад в иммуносупрессивность среды при раке несколькими механизмами:

1) они ограничивают рекрутирование, активацию и пролиферацию цитотоксических CD8+ Т-клеток;
2) их эффекты усиливаются опухолевыми клетками, экспрессирующими CTLA-4 или PD-1-лиганд (PD-1L) [39].

Роль Th2-клеток в раке противоречива. При некоторых опухолях, включая рак молочной железы, желудка и поджелудочной железы, Th2-клетки и их цитокины (IL-4, IL-13) способствуют прогрессированию опухоли.

Кроме того, Th2-клетки и их цитокины могут играть в противоопухолевом иммунитете и защитную роль. Показано, что тимусный стромальный лимфопоэтин (thymic stromal lymphopoietin, TSLP) блокирует ранний канцерогенез молочной железы путем индукции Th2-клеток [13], а также может ингибировать рак толстой кишки, индуцируя апоптоз раковых клеток. TSLP и клетки Th2 опосредуют резистентность к канцерогенезу у мышей с дефектом эпидермального барьера [9].

В совокупности эти данные подтверждают потенциальную роль Th2-ответа в противоопухолевом IgE-иммунном надзоре, а изучение иммунных ответов Th2-типа при раке может предложить новые подходы для будущего терапевтического вмешательства.

Т-РЕГУЛЯТОРНЫЕ КЛЕТКИ

У больных раком Т-регуляторные клетки (Treg) вносят существенный вклад в формирование иммуносупрессивной опухолевой микросреды. Большое число инфильтрирующих опухоль Treg ассоциировано с плохим прогнозом при многих раковых заболеваниях, включая рак яичников, поджелудочной железы, легких, глиобластому и меланому [49].

Treg-лимфоциты синтезируют цитокины IL-10, TGF и IL-35, ингибирующие Th1-ответ и снижающие активность макрофагов. Они вызывают цитолиз эффекторных клеток посредством секреции гранзимов A и B, прямое таргетирование DC посредством ингибирования молекул PD-1 и CTLA-4 и метаболическое разрушение эффекторных клеток (CD25, цАМФ, CD39 и CD73) [46].

Установлено, что для формирования пероральной толерантности FoxP3+-индуцированные Treg (iTreg) являются обязательными, тогда как естественные (FoxP3+) nTreg из тимуса не играют существенной роли. Предполагается, что именно iTreg участвуют в контроле Th2-ответа слизистой оболочки в микроокружении опухоли, поскольку благодаря экспрессии FoxP3 в низкоглюкозной, богатой лактатом опухолевой среде iTreg обладают метаболическим преимуществом [1].

Накопление Treg в опухолях может происходить либо путем их рекрутирования рядом хемокинов (CCL-17, CCL-22, CCL-5, CCL-28), либо в результате превращения из обычных Т-клеток при стимуляции высокими локальными уровнями цитокино, таких как TGFβ [7].

TH2-АССОЦИИРОВАННЫЕ АНТИТЕЛА ПРИ РАКЕ

Понимание роли различных классов иммуноглобулинов в биологии рака все еще ограничено. IgG-антитела являются преобладающим классом антител в пассивной иммунотерапии. Микроокружение опухоли может специфически способствовать выработке изотипов иммуноглобулинов, таких как IgG4. Кроме того, свободные легкие цепи IgG и IgE тучных клеток могут подавить развитие опухоли *in vivo*. Злокачественные клетки могут уклоняться от гуморальных иммунных реакций и противодействовать противоопухолевым эффекторным функциям терапевтических IgG-антител путем стимуляции специфических фенотипов лейкоцитов, инфильтрирующих опухоль, и индукции повышенной экспрессии ингибирующих Fc-рецепторов.

Предварительное исследование показало, что как IgE, так и IgG4, специфичные к двум из трех антигенов опухоли, повышены у пациентов с онкологическими заболеваниями по сравнению со здоровыми добровольцами. Противораковые средства, такие как алкилирующие агенты и химиотерапия на основе гормонов, влияют на уровни циркулирующего общего и специфического IgE, однако характер влияния на клиническое течение заболевания требует дальнейших исследований [5].

Интересно, что IgE-антитела, выделенные из периферической крови у пациентов с раком поджелудочной железы, опосредуют антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) против раковых клеток [16]. Более того, повышенные уровни поликлонального IgE у индивидов-неаллергиков напрямую коррелируют с более низкой заболеваемостью и более высокой выживаемостью при множественной миеломе [33, 35]. В совокупности эти исследования указывают на важную роль Th2-ассоциированных антител в иммунном надзоре за опухолью.

Как часть индукции толерантности, АСИТ коррелирует с усиленными ответами регуляторных Т-, В-клеток [42] и DC — всех потенциальных источников иммуномодулирующего цитокина IL-1. Классическим признаком АСИТ является индукция аллерген-специфичного IgG1 и противовоспалительного IgG4.

Аллерген-специфичные IgG могут:

1) действовать как блокирующие антитела, улавливающие аллергены до перекрестной сшивки аллерген-специфичного IgE;
2) взаимодействовать с ингибирующим рецептором IgG FccRIIb и подавлять IgE-опосредованный сигналинг;
3) способствовать дифференцировке толерогенных макрофагов M2b.

Хотя исследование иммунной толерантности при аллергии обеспечило некоторый прогресс, неясно, какой из этих механизмов может приводить к толерантности и какие специфические биомаркеры можно использовать для прогнозирования клинического ответа на АСИТ.

В-КЛЕТКИ И В-РЕГУЛЯТОРНЫЕ КЛЕТКИ

Роль В-клеток при раке изучена недостаточно.

Инфильтрирующие опухоль В-клетки (tumour-infiltrating B cells, TiBC) обнаружены в солидных злокачественных новообразовани-

ях человека, включая меланому, рак молочной железы, яичника, шейки матки, колоректальный и немелкоклеточный рак легких [21]. Как и при аллергии, TiBC демонстрируют антиген-индуцированную экспансию и соматическую гипермутацию, что подразумевает активное аффинное созревание *in situ* в опухолевой ткани [45].

TiBC были обнаружены в непосредственной близости к Т-клеткам FoxP3+ при меланоме и некоторых других типах опухолей [44]. Установлено, что их присутствие в третичных лимфоидных структурах связано с лучшим прогнозом при разных типах рака. Повышенная выживаемость наблюдалась, когда в тех же опухолях были обнаружены клетки CD8+, что указывает на синергизм между Т- и В-клетками и индукцию адаптивного иммунного ответа.

Противоопухолевый эффект TiBC может быть опосредован несколькими механизмами:

1) активностью антител, продуцированных TiBC;
2) цитотоксичностью секретируемых В-клетками медиаторов;
3) иммуномодуляцией других TIL и стимуляцией антигенной презентации.

В-регуляторные клетки (Breg) участвуют в формировании аллергенной толерантности с помощью IL-10-зависимых и IL-10-независимых механизмов. При раке Breg могут функционировать аналогичным образом, чем способствуют иммунной толерантности или потенцированию реакции Treg, приводящих к прогрессированию опухоли [47].

ТУЧНЫЕ КЛЕТКИ

Тучные клетки являются не только ключевыми эффекторными клетками в развитии аллергического воспаления, но и принимают участие в формировании и прогрессировании опухолей [11]. В последнем случае роль их противоречива и зависит во многом от типа опухоли, стадии ее развития, фенотипической пластичности тучных клеток и их расположения по отношению к опухолевым клеткам.

Как правило, наличие тучных клеток в опухоли ассоциировано с плохим прогнозом. Предполагается, что они могут способствовать формированию иммуносупрессивной микросреды опухоли и тем самым препятствовать защитному противоопухолевому иммунитету. Кроме того, отмечена способность тучных клеток стимулировать рост опухоли, индуцируя ангиогенез и ремоделирование тканей в ее микроокружении.

Микросреда опухоли содержит целый ряд хемоаттрактантов, привлекающих к ней тучные клетки: фактор стволовых клеток (stem cell factor, SCF), фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), хемокины, простагландины, лейкотриены, гистамин и остеопонтин. Стимулированные SCF тучные клетки продуцируют матриксную металлопротеиназу 9 (MMP-9), действие которой дополнительно облегчает привлечение тучных и других клеток в опухоль, а также еще более увеличивает продукцию SCF опухолью по принципу обратной связи. Экспериментально установлено, что влияние MMP-9 тучных клеток необходимо и достаточно для стимулирования роста подкожно имплантированных клеток аденокарциномы предстательной железы [35].

Туморогенный потенциал тучных клеток увеличивается при ко-стимулировании их опухолевым SCF и лигандом Toll-подобного рецептора 4 (TLR4), ингибирующими дегрануляцию тучных клеток, но стимулирующими продукцию и секрецию фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и интерлейкина-10 (IL-10). Наряду с VEGF широкой ангиогенной и митогенной активностью обладает фактор роста фибробластов-2 (fibroblast growth factor-2, FGF-2).

Инфильтрация тучными клетками, сопровождающаяся активацией MMP-9 и ангиогенным переключением в предраковых поражениях, обычно локализуется вблизи клеток, располагающихся у микрососудов и экспрессирующих CD31+ (молекула адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов (PECAM-1)).

Тучные клетки способны индуцировать инфильтрацию опухоли супрессорными миелоидными клетками (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) и продукцию ими IL-17, который, в свою очередь, привлекает Treg, усиливает их супрессорную функцию и продукцию IL-9, что в конечном итоге повышает выживаемость внутриопухолевых тучных клеток. Следует отметить также способность IL-17 усиливать ангиогенез, что прогностически неблагоприятно при раке желудка [44].

Доказано, что тучные клетки также способствуют опухолевой инвазии и ангиогенезу посредством действия гистамина на рецепторы H1, H2 и H4 [43].

Характер влияния тучных клеток на опухоль определяется комплексом факторов [25]. Установлено, что в зависимости от своей локализации по отношению к опухоли тучные клетки могут демонстрировать разнонаправ-

ленные эффекты. Например, тучные клетки, расположенные рядом с раковой опухолью предстательной железы, стимулируют, в то время как внутриопухолевые тучные клетки, напротив, ограничивают ангиогенез и рост неоплазии [48]. Влияние тучных клеток на опухоль зависит также от состояния опухолевой микросреды, включая локальный pH и кислородное напряжение, а также от степени их активации.

Известно, что активированные тучные клетки секретируют большое количество предварительно накопленных и вновь синтезированных медиаторов, которые могут стимулировать рост опухоли. Кроме того, они экспрессируют на своей поверхности ряд молекул, контакт которых с клетками-мишенями ингибирует дальнейшую активацию эффекторных клеток и поляризует их к индукции толерантности. Например, экспрессия на тучных клетках мембранных белков PD-L1 или PD-L2 может ингибировать активацию Т-клеток в опухолевой микросреде. Культивирование тучных клеток вместе с незрелыми дендритными клетками стимулирует экспрессию ими PD1 и программирует дендритные клетки к индукции регуляторных Т-клеток, поддерживающих толерогенность [40].

Тучные клетки могут также подавлять развитие противоопухолевых иммунных реакций, стимулируя Treg-опосредованную супрессию опухолевой микросреды [49].

Вместе с тем показано, что проопухолевые эффекты тучных клеток можно отменить путем их таргетирования с целью разрушения опухоли. В мышиной модели аллотрансплантации дегрануляция тучных клеток с помощью перекрестного связывания IgE с FceRI клеточной поверхности приводила к нарушению функций клеток Treg и острой деструкции тканей, опосредованной CD4+ и CD8+ клетками [14]. Кроме того, было продемонстрировано, что тучные клетки человека способны непосредственно индуцировать гибель клеток лимфомы *in vitro* при инкубации с анти-CD20 IgE-антителами. Полученные данные указывают на потенциальную возможность использования их в иммунотерапии.

Обнаружение дегранулированных тучных клеток вблизи погибающих опухолевых клеток подтверждает их цитотоксическую активность, а присутствие таких клеток в инвазивных карциномах молочной железы коррелирует с лучшим прогнозом.

Установлено, что при колоректальном раке, мезотелиоме, раке молочной железы, крупноклеточной В-лимфоме и немелкоклеточном раке легкого высокая плотность тучных клеток связана с благоприятными прогнозами.

Несмотря на свои провоспалительные функции, тучные клетки могут играть важную роль в индукции иммунной толерантности. Некоторые их медиаторы могут стимулировать рост опухоли (например, гистамин, фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF), IL-8) и неоваскуляризацию (например, VEGF, гепарин, TGFβ), а также могут ограничивать ответы Т-клеток.

Кроме того, тучные клетки могут секретировать медиаторы, губительные для опухоли, индуцирующие остановку роста и апоптоз клеток (TNFα, IFNγ), привлекать в очаг воспаления лейкоциты (IL-8, TNFα) и ингибировать метастазы (хондроитинсульфат). Ферменты химаза и триптаза, содержащиеся в гранулах тучных клеток, тоже могут оказывать разнонаправленное действие.

Гистамин способен оказывать влияние на различные иммунные клетки через рецептор гистамина второго типа (H2), вызывая усиленную мобилизацию DC, снижение цитолитической активности NK-клеток и модификацию MDSC. В эксперименте показано, что ранитидин, антагонист H2-рецептора, может ингибировать развитие рака молочной железы и его метастазирование в легкие.

Тучные клетки могут секретировать ряд цитокинов и медиаторов, обладающих иммуносупрессорной активностью: IL-10 и TGFα, триптофангидроксилазу-1 (thp-1) и амфирегулин [50]. Дефицит thp-1 в тучных клетках приводит к замедленной кинетике роста опухоли. Точный механизм, с помощью которого thp-1 регулирует иммунные ответы, остается неясным. В отношении амфирегулина известно, что он активирует экспрессию рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), функцию Treg и местную иммуносупрессию в опухолевой микросреде.

РЕГУЛЯТОРНЫЕ ЦИТОКИНЫ И ХЕМОКИНЫ

Ключевую роль в установлении иммунной толерантности играют цитокины IL-10 и TGF. Их продукция различными типами клеток желательна при аллергии, но нежелательна при раке.

Например, CCL1 представляет собой хемокин, экспрессируемый после взаимодействия FcγRIIb и LPS или стимуляции IL-1 моноцитами, и особенно субпопуляцией туморогенных M2b-макрофагов. CCL1 может

потенцироваться экспрессией его рецептора CCR8 на клетках Treg CCR8+ FoxP3+ и осью CCL1:CCR8 в иммунной регуляции.

Роль оси CCL5:CCR5, а также других рецепторов CCL5, CCR1 и CCR3 и лигандов CCR5, CCL3 и CCL4 в прогрессировании рака вызывает в последнее время большой интерес. В зависимости от опухолевой среды CCL5 может принимать участие как в противоопухолевой адъювантности, так и в канцерогенезе. Внутриопухолевые супрессорные клетки миелоидного происхождения (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) могут опосредовать привлечение Treg посредством секреции CCL3, CCL4 и CCL5, действующих на CCR5 [43]. Специфические индивидуализированные вмешательства на CCR5, экспрессируемые опухолевыми клетками или стромальными клетками опухолей, приводили к противоопухолевым эффектам. Интересно, что CCL5 и CCR5 участвуют в иммунной толерантности и при привлечении и активации MDSC [45]. Эта ось CCL5:CCR5/MDSC может служить важной связью между аллергией и раком.

Примером является ассоциация между пищевой аллергией и развитием колоректального рака через опосредованное тучными клетками рекрутирование MDSC [46]. Таким образом, в то время как острые аллергические реакции через системы цитокинов и хемокинов должны стимулировать иммунную систему и повышать противоопухолевый надзор, любое длительное хроническое воспаление поддерживает развитие опухоли.

Белок врожденного иммунитета липокалин-2 (LCN2, NGAL) активируется при различных типах рака и предложен в качестве биомаркера неоплазии [23, 32]. LCN2 связывает железо с образованием хелатирующих соединений и в этом качестве участвует в многочисленных процессах, включая врожденный иммунитет и апоптоз. Он также может образовывать комплексы с матриксной металлопептидазой-9 (MMP9), которая сама по себе является прогностическим фактором при нескольких типах рака. Повышенный уровень железа повышает риск развития рака, и LCN2 как участник гомеостаза железа тоже активирован в различных раковых опухолях [47].

При аллергии, наоборот, наблюдается снижение содержания LCN2 и сывороточного железа. Некоторые экзогенные антигены имеют поразительное структурное сходство с человеческим LCN2 [49], что указывает на потенциальную возможность связывания железа эндогенным LCN2 и его иммуномодулирующие способности.

РЕПЕРТУАР IGE И IGG ПРИ АЛЛЕРГИИ И РАКЕ

Репертуар иммуноглобулинов при раке изучен недостаточно. Обследование пациентов с множественной миеломой не только подтвердило моноклональность клеток опухоли, ранее наблюдавшаяся при обычном секвенировании, но и продемонстрировало некоторые подводные камни в технологии массового параллельного секвенирования. В исследовании В-клеточного острого лимфобластного лейкоза (B-ALL) отслеживали клональную диверсификацию злокачественных клеток и обнаружили, что значительное количество небольших субклонов, присутствовавших при постановке диагноза, вновь появилось при рецидиве наряду с доминирующим клоном [3].

Анализ репертуара иммуноглобулинов с помощью секвенаторов нового поколения может в будущем обеспечить богатый источник информации, касающейся иммунобиологии и иммунотерапии как при аллергии, так и при раке.

Свободные легкие цепи (free light chains, FLC). Свободные легкие цепи (FLC) продуцируются и секретируются избыточно по отношению к тяжелым цепям иммуноглобулина при синтезе тетрамерных иммуноглобулинов плазматическими клетками и могут быть обнаружены во всех биологических жидкостях. Значительное повышение FLC наблюдается при многих хронических воспалительных заболеваниях, включая аллергические заболевания, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), рассеянный склероз, ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, диабет и рак [29]. FLC может индуцировать воспалительные реакции посредством антигенспецифичной активации тучных клеток, а также уменьшать апоптоз нейтрофилов и стимулировать высвобождение ими IL-8. Экспрессия FLC является биомаркером неблагоприятного прогноза рака молочной железы. В модели доклинической меланомы дополнительно продемонстрировано, что FLC-индуцированная активация тучных клеток стимулирует онкогенез. Поскольку FLC обнаружены в стромальных тканях большого числа опухолей человека, можно предположить, что они способствуют росту и прогрессированию рака.

Экспрессия рецептора IgE на иммунных и эпителиальных клетках. В зависимости от природы и распределения рецепторов IgE

могут выполнять различные функции. Известен вклад галектина-3 в прогрессирование опухоли и развитие метастазов, тогда как галектин-9, по-видимому, оказывает антипролиферативные эффекты. FcεRI (ac2) показал мембранную и цитоплазматическую экспрессию в эпителиальных клетках кишечника, экспрессию a-цепи FcεRI обнаружили также в клетках Панета у пациентов с раком проксимальной толстой кишки. Аналогичное распределение можно было наблюдать в тканях у пациентов с воспалением желудочно-кишечного тракта, тогда как у здоровых экспрессии не наблюдалось.

Важно отметить, что экспрессирующиеся на клеточной поверхности IgE-связывающие структуры могут иметь различные эффекторные функции по сравнению с их секретируемыми при раке формами, такими как растворимая цепь FcεRIa и галектин-3, что может иметь ключевое значение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные, полученные в исследованиях иммунотерапии вакцинами аллергенов и иммунологии рака, свидетельствуют о том, что одни и те же ключевые иммунные клетки участвуют в индукции иммунной толерантности при аллергии и при раке.

DC, а также другие клетки, включая тучные, могут не только играть ключевую роль в CTLA-4 и PD-1 опосредованной активации Treg при аллергии, но и участвовать в формировании мощной иммунной супрессии, подавляющей рост клеток раковой опухоли.

Противоопухолевые антиген-специфичные IgE могут нарушать DC-опосредованную толерантность, а также способствуют реполяризации макрофагов в фенотип, стимулирующий противоопухолевый ответ.

Treg и Breg через IL-10 и другие молекулы, возможно, способны влиять на иммуносупрессивную микросреду опухоли, при этом они могут быть стимулированы триггерами окружающей среды. Тучные клетки и эозинофилы экспрессируют молекулы клеточной поверхности, которые при контакте с клетками-мишенями могут поляризовать эти клетки в толерантные фенотипы. Тучные клетки одновременно стимулируют опухолевый рост с помощью таких факторов, как гистамин или NGF, и супрессируют Т-клеточный ответ. IL-10 и TGFα, CCL1 и CCL5 и их рецепторы CCR8 и CCR5 могут поддерживать индукцию толерантности. Контрастные иммунные эффекты отдельных молекул иллюстрируются повышением уровня LCN2 при раке и снижением при аллергии.

В отличие от аллергии, мало известно о специфичности иммуноглобулинов при раке, но анализ репертуара с помощью секвенаторов нового поколения обеспечит в будущем источник информации об их свойствах.

Необходимо объединить знания в области аллергологии и онкологии для разработки оптимальных моделей *in vivo*. Возможно, изучение параллелей между механизмами толерантности при аллергии и раке может привести к лучшему пониманию обеих патологий и появлению новых возможностей в терапии данных заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Angelin A., Gil-de-Gomez L., Dahiya S. et al. Foxp3 reprograms T Cell metabolism to function in low-glucose, high-lactate environments. Cell Metab. 2017; 25: 1282–93.
2. Asai A., Nakamura K., Kobayashi M. et al. CCL1 released from M2b macrophages is essentially required for the maintenance of their properties. J. Leukoc. Biol. 2012; 92: 859–67.

3. Bashford-Rogers R.J., Nicolaou K.A., Bartram J. et al. Eye on the B-ALL: B-cell receptor repertoires reveal persistence of numerous B-lymphoblastic leukemia subclones from diagnosis to relapse. Leukemia. 2016; 30: 2312–21.
4. Beyer M., Mallmann M.R., Xue J. et al. High-resolution transcriptome of human macrophages. PLoS One. 2012; 7: e45466.
5. Bluth M.H. IgE and chemotherapy. Cancer Immunol Immunother. 2012; 61: 1585–90.
6. Cahoon E.K., Inskip P.D., Gridley G., Brenner A.V. Immunerelated conditions and subsequent risk of brain cancer in a cohort of 4.5 million male US veterans. Br. J. Cancer. 2014; 110: 1825–33.
7. Chaudhary B., Elkord E. Regulatory T-cells in the tumor microenvironment and cancer progression: role and therapeutic targeting. Vaccines. 2016: 4: e28.
8. Chen X., Churchill M.J., Nagar K.K. et al. IL-17 producing mast cells promote the expansion of myeloid-derived suppressor cells in a mouse allergy model of colorectal cancer. Oncotarget. 2015; 6: 32966–79.
9. Cipolat S., Hoste E., Natsuga K. et al. Epidermal barrier defects link atopic dermatitis with altered skin cancer susceptibility. eLife. 2014; 3: e01888.
10. Cortez V.S., Robinette M.L., Colonna M. Innate lymphoid cells: new insights into function and development. Curr. Opin. Immunol. 2015; 32: 71–7.
11. Dalton D.K., Noelle R.J. The roles of mast cells in anticancer immunity. Cancer Immunol. Immunother. 2012; 61: 1511–20.
12. Daniels T.R., Leuchter R.K., Quintero R. et al. Targeting HER2/neu with a fully human IgE to harness the allergic reaction against cancer cells. Cancer Immunol Immunother. 2012; 61: 991–1003.
13. Demehri S., Cunningham T.J., Manivasagam S. et al. Thymic stromal lymphopoietin blocks early stages of breast carcinogenesis. J. Clin. Invest. 2016; 126: 1458–70.
14. De Vries V.C., Wasiuk A., Bennett K.A. et al. Mast cell degranulation breaks peripheral tolerance. Am. J. Transplant. 2009; 9: 2270–80.
15. Erreni M., Mantovani A., Allavena P. Tumor-associated macrophages (TAM) and inflammation in colorectal cancer. Cancer Microenviron. 2011; 4: 141–54.
16. Fu S.L., Pierre J., Smith-Norowitz T.A. et al. Immunoglobulin E antibodies from pancreatic cancer patients mediate antibodydependent cell-mediated cytotoxicity against pancreatic cancer cells. Clin. Exp. Immunol. 2008; 153: 401–9.
17. Gatault S., Legrand F., Delbeke M. et al. Involvement of eosinophils in the antitumor response. Cancer Immunol. Immunother. 2012; 61: 1527–34.
18. Gatault S., Delbeke M., Driss V. et al. IL-18 is involved in eosinophil-mediated tumoricidal activity against a colon carcinoma cell line by upregulating LFA-1 and ICAM-1. J. Immunol. 2015; 195: 2483–92.
19. Gould H.J., Takhar P., Harries H.E. et al. Germinal-centre reactions in allergic inflammation. Trends in Immunology. 2006; 27: 446–52.
20. Gordon J.R., Ma Y., Churchman L. et al. Regulatory dendritic cells for immunotherapy in immunologic diseases. Front Immunol. 2014; 5(7): 1–19.
21. Groot Kormelink T., Powe D.G., Kuijpers S.A. et al. Immunoglobulin free light chains are biomarkers of poor prognosis in basal-like breast cancer and are potential targets in tumor-associated inflammation. Oncotarget. 2014; 5: 3159–67.
22. Jacobs E.J., Gapstur S.M., Newton C.C. et al. Hay Fever and asthma as markers of atopic immune response and risk of colorectal cancer in three large cohort studies. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2013; 22: 661–9.
23. Jensen-Jarolim E., Pacios L.F., Bianchini R. et al. Structural similarities of human and mammalian lipocalins, and their function in innate immunity and allergy. Allergy. 2016; 71: 286–94.
24. Jiang L., Shen Y., Guo D. et al. EpCAM-dependent extracellular vesicles from intestinal epithelial cells maintain intestinal tract immune balance. Nat. Commun. 2016; 7: e13045.
25. Johansson A., Rudolfsson S., Hammarsten P. et al. Mast cells are novel independent prognostic markers in prostate cancer and represent a target for therapy. Am. J. Pathol. 2010; 177: 1031–41.
26. Karagiannis S.N., Bracher M.G., Hunt J. et al. IgE-antibody-dependent immunotherapy of solid tumors: cytotoxic and phagocytic mechanisms of eradication of ovarian cancer cells. J. Immunol. 2007; 179: 2832–43.
27. Kirchberger S., Royston D.J., Boulard O. et al. Innate lymphoid cells sustain colon cancer through production of interleukin-22 in a mouse model. J. Exp. Med. 2013; 210(5): 917–31.
28. Lechner M.G., Liebertz D.J., Epstein A.L. Characterization of cytokine-induced myeloid-derived suppressor cells from normal human peripheral blood mononuclear cells. The Journal of Immunology. 2010; 185(4): 2273–84.
29. Legrand F., Driss V., Delbeke M. et al. Human eosinophils exert TNF-alpha and granzyme A-mediated tumoricidal activity toward colon carcinoma cells. J. Immunol. 2010; 185(12): 7443–51.
30. Liu X., Jin H., Zhang G. et al. Intratumor IL-17-positive mast cells are the major source of the IL-17 that is predictive of survival in gastric cancer patients. PLoS One. 2014; 9: e106834.
31. Lotfi R., Kaltenmeier C., Lotze M.T., Bergmann C. Until death do us part: necrosis and oxidation promote the tumor microenvironment. Transfus. Med. Hemother. 2016; 43: 120–32.
32. Makris K., Rizos D., Kafkas N., Haliassos A. Neurophil gelatinase-associated lipocalin as a new bio-

marker in laboratory medicine. Clin. Chem. Lab. Med. 2012; 50: 1519–32.
33. Matta G.M., Battaglio S., Dibello C. et al. Polyclonal immunoglobulin E levels are correlated with hemoglobin values and overall survival in patients with multiple myeloma. Clin. Cancer Res. 2007; 13: 5348–54.
34. Miyatani K., Saito H., Murakami Y. et al. A high number of IgG4-positive cells in gastric cancer tissue is associated with tumor progression and poor prognosis. Virchows Arch. 2016; 468: 549–57.
35. Pittoni P., Tripodo C., Piconese S. et al. Mast cell targeting hampers prostate adenocarcinoma development but promotes the occurrence of highly malignant neuroendocrine cancers. Cancer Res. 2011; 71: 5987–97.
36. Platzer B., Elpek K.G., Cremasco V. et al. IgE/FcεRI-mediated antigen cross-presentation by dendritic cells enhances anti-tumor immune responses. Cell Rep. 2015: e02.015.
37. Prizment A.E., Anderson K.E., Visvanathan K., Folsom A.R. Inverse association of eosinophil count with colorectal cancer incidence: atherosclerosis risk in communities study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011; 20: 1861–4.
38. Raker V.K., Domogalla M.P., Steinbrink K. Tolerogenic dendritic cells for regulatory T cell induction in man. Front Immunol. 2015; 6: 569.
39. Robainas M., Otano R., Bueno S., Ait-Oudhia S. Understanding the role of PD-L1/PD1 pathway blockade and autophagy in cancer therapy. Onco. Targets Ther. 2017; 10: 1803–7.
40. Rodrigues C.P., Ferreira A.C., Pinho M.P. et al. Tolerogenic IDO (+) dendritic cells are induced by PD-1-expressing mast cells. Front Immunol. 2016; 7: 9.
41. Roszer T. Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms. Mediators Inflamm. 2015; 2015: e816460.
42. Schatton T., Schutte U., Frank M.H. Effects of malignant melanoma initiating cells on T-cell activation. Methods Mol. Biol. 2016: 1–12.
43. Schlecker E., Stojanovic A., Eisen C. et al. Tumor-infiltrating monocytic myeloid-derived suppressor cells mediate CCR5-dependent recruitment of regulatory T-cells favoring tumor growth. J. Immunol. 2012; 189: 5602–11.
44. Turner M.C. Epidemiology: allergy history, IgE, and cancer. Cancer Immunol. Immunother. 2012; 61: 1493–1510.
45. Umansky V., Blattner C., Gebhardt C., Utikal J. CCR5 in recruitment and activation of myeloid-derived suppressor cells in melanoma. Cancer Immunol Immunother. 2017; 66: 1015–23.
46. Wawrzyniak M., O'Mahony L., Akdis M. Role of regulatory cells in oral tolerance. Allergy Asthma Immunol. Res. 2017; 9: 107–15.
47. Wen C.P., Lee J.H., Tai Y.P. et al. High serum iron is associated with increased cancer risk. Cancer Res. 2014; 74: 6589–97.
48. Wulaningsih W., Holmberg L., Garmo H. et al. Investigating the association between allergen-specific immunoglobulin E, cancer risk and survival. OncoImmunology. 2016; 5: e1154250.
49. Yang Z., Zhang B., Li D. et al. Mast cells mobilize myeloid-derived suppressor cells and Treg cells in tumor microenvironment via IL-17 pathway in murine hepatocarcinoma model. PLoS One. 2010; 5: e8922.
50. Zaiss D.M., van Loosdregt J., Gorlani A. et al. Amphiregulin enhances regulatory T cell-suppressive function via the epidermal growth factor receptor. Immunity. 2013; 38: 275–84.

REFERENCES

1. Angelin A., Gil-de-Gomez L., Dahiya S. et al. Foxp3 reprograms T Cell metabolism to function in low-glucose, high-lactate environments. Cell Metab. 2017; 25: 1282–93.
2. Asai A., Nakamura K., Kobayashi M. et al. CCL1 released from M2b macrophages is essentially required for the maintenance of their properties. J. Leukoc. Biol. 2012; 92: 859–67.
3. Bashford-Rogers R.J., Nicolaou K.A., Bartram J. et al. Eye on the B-ALL: B-cell receptor repertoires reveal persistence of numerous B-lymphoblastic leukemia subclones from diagnosis to relapse. Leukemia. 2016; 30: 2312–21.
4. Beyer M., Mallmann M.R., Xue J. et al. High-resolution transcriptome of human macrophages. PLoS One. 2012; 7: e45466.
5. Bluth M.H. IgE and chemotherapy. Cancer Immunol Immunother. 2012; 61: 1585–90.
6. Cahoon E.K., Inskip P.D., Gridley G., Brenner A.V. Immunerelated conditions and subsequent risk of brain cancer in a cohort of 4.5 million male US veterans. Br. J. Cancer. 2014; 110: 1825–33.
7. Chaudhary B., Elkord E. Regulatory T-cells in the tumor microenvironment and cancer progression: role and therapeutic targeting. Vaccines. 2016: 4: e28.
8. Chen X., Churchill M.J., Nagar K.K. et al. IL-17 producing mast cells promote the expansion of myeloid-derived suppressor cells in a mouse allergy model of colorectal cancer. Oncotarget. 2015; 6: 32966–79.
9. Cipolat S., Hoste E., Natsuga K. et al. Epidermal barrier defects link atopic dermatitis with altered skin cancer susceptibility. eLife. 2014; 3: e01888.
10. Cortez V.S., Robinette M.L., Colonna M. Innate lymphoid cells: new insights into function and development. Curr. Opin. Immunol. 2015; 32: 71–7.
11. Dalton D.K., Noelle R.J. The roles of mast cells in anticancer immunity. Cancer Immunol. Immunother. 2012; 61: 1511–20.
12. Daniels T.R., Leuchter R.K., Quintero R. et al. Targeting HER2/neu with a fully human IgE to harness the

allergic reaction against cancer cells. Cancer Immunol Immunother. 2012; 61: 991–1003.
13. Demehri S., Cunningham T.J., Manivasagam S. et al. Thymic stromal lymphopoietin blocks early stages of breast carcinogenesis. J. Clin. Invest. 2016; 126: 1458–70.
14. De Vries V.C., Wasiuk A., Bennett K.A. et al. Mast cell degranulation breaks peripheral tolerance. Am. J. Transplant. 2009; 9: 2270–80.
15. Erreni M., Mantovani A., Allavena P. Tumor-associated macrophages (TAM) and inflammation in colorectal cancer. Cancer Microenviron. 2011; 4: 141–54.
16. Fu S.L., Pierre J., Smith-Norowitz T.A. et al. Immunoglobulin E antibodies from pancreatic cancer patients mediate antibodydependent cell-mediated cytotoxicity against pancreatic cancer cells. Clin. Exp. Immunol. 2008; 153: 401–9.
17. Gatault S., Legrand F., Delbeke M. et al. Involvement of eosinophils in the antitumor response. Cancer Immunol. Immunother. 2012; 61: 1527–34.
18. Gatault S., Delbeke M., Driss V. et al. IL-18 is involved in eosinophil-mediated tumoricidal activity against a colon carcinoma cell line by upregulating LFA-1 and ICAM-1. J. Immunol. 2015; 195: 2483–92.
19. Gould H.J., Takhar P., Harries H.E. et al. Germinal-centre reactions in allergic inflammation. Trends in Immunology. 2006; 27: 446–52.
20. Gordon J.R., Ma Y., Churchman L. et al. Regulatory dendritic cells for immunotherapy in immunologic diseases. Front Immunol. 2014; 5(7): 1–19.
21. Groot Kormelink T., Powe D.G., Kuijpers S.A. et al. Immunoglobulin free light chains are biomarkers of poor prognosis in basal-like breast cancer and are potential targets in tumor-associated inflammation. Oncotarget. 2014; 5: 3159–67.
22. Jacobs E.J., Gapstur S.M., Newton C.C. et al. Hay Fever and asthma as markers of atopic immune response and risk of colorectal cancer in three large cohort studies. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2013; 22: 661–9.
23. Jensen-Jarolim E., Pacios L.F., Bianchini R. et al. Structural similarities of human and mammalian lipocalins, and their function in innate immunity and allergy. Allergy. 2016; 71: 286–94.
24. Jiang L., Shen Y., Guo D. et al. EpCAM-dependent extracellular vesicles from intestinal epithelial cells maintain intestinal tract immune balance. Nat. Commun. 2016; 7: e13045.
25. Johansson A., Rudolfsson S., Hammarsten P. et al. Mast cells are novel independent prognostic markers in prostate cancer and represent a target for therapy. Am. J. Pathol. 2010; 177: 1031–41.
26. Karagiannis S.N., Bracher M.G., Hunt J. et al. IgE-antibody-dependent immunotherapy of solid tumors: cytotoxic and phagocytic mechanisms of eradication of ovarian cancer cells. J. Immunol. 2007; 179: 2832–43.
27. Kirchberger S., Royston D.J., Boulard O. et al. Innate lymphoid cells sustain colon cancer through production of interleukin-22 in a mouse model. J. Exp. Med. 2013; 210(5): 917–31.
28. Lechner M.G., Liebertz D.J., Epstein A.L. Characterization of cytokine-induced myeloid-derived suppressor cells from normal human peripheral blood mononuclear cells. The Journal of Immunology. 2010; 185(4): 2273–84.
29. Legrand F., Driss V., Delbeke M. et al. Human eosinophils exert TNF-alpha and granzyme A-mediated tumoricidal activity toward colon carcinoma cells. J. Immunol. 2010; 185(12): 7443–51.
30. Liu X., Jin H., Zhang G. et al. Intratumor IL-17-positive mast cells are the major source of the IL-17 that is predictive of survival in gastric cancer patients. PLoS One. 2014; 9: e106834.
31. Lotfi R., Kaltenmeier C., Lotze M.T., Bergmann C. Until death do us part: necrosis and oxidation promote the tumor microenvironment. Transfus. Med. Hemother. 2016; 43: 120–32.
32. Makris K., Rizos D., Kafkas N., Haliassos A. Neurophil gelatinase-associated lipocalin as a new biomarker in laboratory medicine. Clin. Chem. Lab. Med. 2012; 50: 1519–32.
33. Matta G.M., Battaglio S., Dibello C. et al. Polyclonal immunoglobulin E levels are correlated with hemoglobin values and overall survival in patients with multiple myeloma. Clin. Cancer Res. 2007; 13: 5348–54.
34. Miyatani K., Saito H., Murakami Y. et al. A high number of IgG4-positive cells in gastric cancer tissue is associated with tumor progression and poor prognosis. Virchows Arch. 2016; 468: 549–57.
35. Pittoni P., Tripodo C., Piconese S. et al. Mast cell targeting hampers prostate adenocarcinoma development but promotes the occurrence of highly malignant neuroendocrine cancers. Cancer Res. 2011; 71: 5987–97.
36. Platzer B., Elpek K.G., Cremasco V. et al. IgE/FcεRI-mediated antigen cross-presentation by dendritic cells enhances anti-tumor immune responses. Cell Rep. 2015: e02.015.
37. Prizment A.E., Anderson K.E., Visvanathan K., Folsom A.R. Inverse association of eosinophil count with colorectal cancer incidence: atherosclerosis risk in communities study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011; 20: 1861–4.
38. Raker V.K., Domogalla M.P., Steinbrink K. Tolerogenic dendritic cells for regulatory T cell induction in man. Front Immunol. 2015; 6: 569.
39. Robainas M., Otano R., Bueno S., Ait-Oudhia S. Understanding the role of PD-L1/PD1 pathway blockade and autophagy in cancer therapy. Onco. Targets Ther. 2017; 10: 1803–7.
40. Rodrigues C.P., Ferreira A.C., Pinho M.P. et al. Tolerogenic IDO (+) dendritic cells are induced by PD-1-expressing mast cells. Front Immunol. 2016; 7: 9.

41. Roszer T. Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms. Mediators Inflamm. 2015; 2015: e816460.
42. Schatton T., Schutte U., Frank M.H. Effects of malignant melanoma initiating cells on T-cell activation. Methods Mol. Biol. 2016: 1–12.
43. Schlecker E., Stojanovic A., Eisen C. et al. Tumor-infiltrating monocytic myeloid-derived suppressor cells mediate CCR5-dependent recruitment of regulatory T-cells favoring tumor growth. J. Immunol. 2012; 189: 5602–11.
44. Turner M.C. Epidemiology: allergy history, IgE, and cancer. Cancer Immunol. Immunother. 2012; 61: 1493–1510.
45. Umansky V., Blattner C., Gebhardt C., Utikal J. CCR5 in recruitment and activation of myeloid-derived suppressor cells in melanoma. Cancer Immunol Immunother. 2017; 66: 1015–23.
46. Wawrzyniak M., O'Mahony L., Akdis M. Role of regulatory cells in oral tolerance. Allergy Asthma Immunol. Res. 2017; 9: 107–15.
47. Wen C.P., Lee J.H., Tai Y.P. et al. High serum iron is associated with increased cancer risk. Cancer Res. 2014; 74: 6589–97.
48. Wulaningsih W., Holmberg L., Garmo H. et al. Investigating the association between allergen-specific immunoglobulin E, cancer risk and survival. OncoImmunology. 2016; 5: e1154250.
49. Yang Z., Zhang B., Li D. et al. Mast cells mobilize myeloid-derived suppressor cells and Treg cells in tumor microenvironment via IL-17 pathway in murine hepatocarcinoma model. PLoS One. 2010; 5: e8922.
50. Zaiss D.M., van Loosdregt J., Gorlani A. et al. Amphiregulin enhances regulatory T cell-suppressive function via the epidermal growth factor receptor. Immunity. 2013; 38: 275–84.