

Оглядові статті

УДК 612.017.1: 616-006.484.04

Лісяний М.І., Рибальченко А.Ю.

Імунні реакції в тканинах злоякісних гліом головного мозку

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П.Ромоданова НАМН України, м. Київ

Незважаючи на майже столітню історію вивчення ролі імунних реакцій у боротьбі з злоякісними пухлинами, багато аспектів цієї проблеми не вирішені, деякі з них спірні й суперечливі. Ця суперечливість наукових фактів набуває особливого значення, коли йдеться про злоякісні пухлини головного мозку, які розвиваються імуноізолювано за межами гемато-енцефалічного бар'єру в паренхімі головного мозку [1–3]. Проводяться дослідження, з одного боку, з вивчення стану імунної системи при злоякісних пухлинах мозку та стимуляції протипухлинних імунних реакцій, опрацювання різних імунотерапевтичних методів впливу на пухлинний процес, з іншого боку, особливостей взаємодії імунних клітин з клітинами пухлин гліом в самій пухлині так званих «пухлино-інфільтруючих клітин» (ПІЛ) [1, 3–5]. Особливо актуальні подібні дослідження в останнє десятиліття, коли з'явилась можливість фенотипової характеристики цих клітин та визначення їх протипухлинних властивостей.

В останні роки значна кількість досліджень присвячені вивченню наявності і типу імунних клітин, що інфільтрують різні новоутворення головного мозку. Проте, на відміну від вивчення ПІЛ в меланомі [6], а також в карциномі яєчників [7] і колоректальному раку [8–9], аналізи ПІЛ в гліомі не мали відповідної кореляції з клінічними результатами [10].

I. Bertrand і H. Mannen [11] вважають першими дослідниками, які виявили ПІЛ в гліомах. У дослідженні у 63 (36,6%) з 172 астроцитом відзначені периваскулярні лімфоцити, хоча більшість з цих інфільтратів охарактеризовані як «слабкі». Крім того, кореляція з клінічним результатом не встановлена. A. Ridley і J.B. Cavanagh [12] вивчили частоту виявлення і ступінь лімфоцитарної інфільтрації в гліомі людини. З 91 зразка гліоми, відібраних під час патологоанатомічного дослідження, у 28 (31%) пухлини мали «певну» інфільтрацію, у 26 (29%) — «незначну» інфільтрацію, у 37 (40%) — інфільтрація «відсутня». У пухлинах, в яких відзначено «певну» інфільтрацію, найбільш частим паттерном була інфільтрація периваскулярними, а не дифузними лімфоцитами. Проте, оскільки це дослідження було аналізом *post-mortem*, порівняння гістологічних особливостей з клінічними результатами було неможливе. J. Takeuchi і R.O. Barnard [13] розширили ці дані завдяки дослідженню лімфоцитарної інфільтрації в біоптатах астроцитом, видалених під час операції. Скупчення центральних периваскулярних лімфоцитів спостерігали у 32 (28%) зразках з 114. Таким чином, у дослідженні встановлено, що злоякісні гліоми інфільтруються лімфоцитами, хоча кореляція з клінічним прогнозом не встановлена, лише констатовано, що у гліомах нако-

пичуються лімфоїдні клітини, і можливо, ці клітини мають відношення до протипухлинних реакцій.

У подальших дослідженнях були визначені фенотипи клітин імунних інфільтратів, що спостерігали в гліомі. R.I. von Hanwehr та співавтори [14] оцінили різні фенотипи лімфоїдних клітин у 6 зразках астроцитом і гліобластом. У 2 пухлинах лімфоцитів було мало або вони не виявлені, у 4 пухлинах спостерігали незначні чи помірні CD4+ лімфоїдні інфільтрати, CD8+ інфільтрати були відсутні, незначні або помітно інтенсивні. E.R. Hitchcock і C.S. Morris [15] виявили ПІЛ в 5 астроцитомах низького ступеня і в 15 — високого ступеня анаплазії. Використовуючи імуногістохімічне дослідження «відбитків» некротизованих ділянок пухлини, автори довели, що пухлини як низького, так і високого ступеня анаплазії містили у середньому відповідно 4 і 10% CD4+ і CD8+ клітин, макрофаги представляли понад 20% проаналізованих клітин. J.P. Farmer та співавтори [16] виявили, що CD8+ і CD4+ клітини склали відповідно 41 і 42% ПІЛ в 9 гліомах високого ступеня анаплазії. A. Stevens та співавтори [17] показали незначну інфільтрацію натуральними кілерами (НК-клітинами) в усіх 18 проаналізованих зразках гліом. Подібні результати відзначені й іншими дослідниками, які підтвердили наявність різного вмісту ПІЛ в злоякісних гліомах [18–22]. В цілому, мінливість вмісту ПІЛ у гліомах, ймовірно, пов'язана з різною методологією та методами дослідження, через невідповідність результатів оцінки частоти, ступеня інфільтрації, локалізації ПІЛ у пухлинному вогнищі. В подальшому M.C. Kurrner та співавтори [23] визначали не тільки фенотип, а й функцію ПІЛ у 7 зразках гліобластом, виявлено незначну кількість лімфоцитів, у 2 зразках — помітно інтенсивну інфільтрацію CD3+ лімфоцитами, в 1 — помірну кількість CD3+ лімфоцитів, у 4 — Т-лімфоцити відсутні. CD4+ лімфоцити виявляли лише у 2 зразках, CD8+ — у 3, у 4 зразках вони відсутні. Під час оцінки функцій ПІЛ встановлено, що лише 1 з 5 зразків ПІЛ вибірково лізував аутологічну пухлину, 1 — справляв цитотоксичний вплив на аутологічну та аlogenну культуру клітин пухлини, що свідчило про функціональну неоднорідність ПІЛ в гліомах. Y. Sawamura та співавтори [24] оцінили інфільтрацію і функцію лімфоцитів в 24 зразках злоякісної гліоми. Відзначено, що великі інфільтрати периваскулярних лімфоцитів були у 2 пухлинах, від незначних до помірних інфільтратів периваскулярних лімфоцитів — у 15, відсутність лімфоцитів — у 7. Фенотипово більшість ПІЛ, культивованих з гліом, складалася з суміші CD4+ і CD8+ Т-лімфоцитів, що лізували клітини аутологічної та аlogenної пухлин.

В останні роки вчені приділяють багато уваги вивченню нещодавно відкритих субпопуляцій лімфоцитів, що виконують імунорегуляторну, супресорну функції — так званих Т-регуляторних клітин. Ці клітини, на думку багатьох дослідників, мають важливе значення при аутоімунних захворюваннях, коли їх кількість зменшена, та при онкологічних захворюваннях, коли навпаки їх кількість збільшена як в крові, так і в тканинах пухлин. Встановлена присутність регуляторних Т-лімфоцитів (Tregs) у гліобlastомах. A.El Andaloussi і M.S. Lesniak [25] вивчили ПЛЛ в 10 зразках гліобlastоми і 6 контрольних зразках мозку. За даними проточної цитометрії суспензії клітин пухлин лімфоцитів було 12–21%, у середньому 17%, у контролі — менше ніж 1%. Серед CD3+ Т-лімфоцитів, які виявлені у суспензії клітин пухлини, майже 6% склали CD4+ CD25+ Т-регуляторні клітини. З CD4+ клітин ПЛЛ гліоми 50–60% експресували Foxp3-специфічний білок, необхідний для розвитку і функціонування Т-регуляторних клітин, який є маркером цих клітин [26]. Tregs гліом проявляли супресорні функції, оскільки відсортовані CD4+ CD25+ ПЛЛ гліом пригнічували проліферацію ПЛЛ *in vitro*.

S.F. Hussain і співавтори [27] виявили більшу кількість Tregs серед ПЛЛ гліом. З CD3+ клітин в тканині гліом було 20% CD4+ Т-хелперів, 96% цієї популяції експресували Foxp3 маркерний білок, хоча тільки 29% цих Т-хелперів експресували CD25 молекулу, що також є допоміжною ознакою Т-регуляторних лімфоцитів. Ці дані свідчать, що як і при інших видах раку [5, 6, 28], Tregs присутні в ПЛЛ гліом. Під час аналізу активності та складу ПЛЛ пухлин потрібно мати на увазі наявність цієї популяції.

Таким чином, наведені дані підтверджують, по-перше, різний ступінь інфільтрації лімфоцитами гліом; по-друге, нерівномірну локалізацію інфільтруючих лімфоцитів в різних ділянках пухлини, їх неоднорідний фенотиповий склад і функціональну активність; по-третє, наявність у складі ПЛЛ власних імуносупресивних Т-регуляторних клітин, здатних пригнічувати імунні реакції. Причини такої неоднорідності лімфоцитарної інфільтрації гліом невідомі, можливо, це пов'язане з морфологічними особливостями пухлини, їх імуногенністю, станом гематопухлинного бар'єру, блокадою специфічної протипухлинної відповіді або з невеликою тривалістю захворювання, коли не встигають виникати місцеві імунні реакції.

Поряд з лімфоцитами в гліальних пухлинах виявляють макрофаги, роль яких у формуванні протипухлинного імунітету подвійна. Інтергліомні макрофаги також ретельно вивчають. Так, R.A. Morantz та співавтори [29] оцінили імуноклітинну інфільтрацію 45 пухлин ЦНС, 9 з яких були гліобlastомами. У 9 гліобlastомах кількість лімфоцитів становила 4–11%, у 7 з 9 пухлин у складі ПЛЛ було 31–78% макрофагів. Ці дослідження були першими, в яких відзначено потенційну роль макрофагів у мікрооточенні пухлин. Проте, не встановлено, чи пов'язані ці пухлино-асоційовані макрофаги з протипухлинним імунітетом чи з імуносупресією цього імунітету. M.L. Rossi та співавтори [30] використали панель моноклональних антитіл для оцінки профілю імунних інфільтруючих клітин 65 зразків гліоми, взятих під час біопсії. Оцінювали як кількість, так і локалізацію інфільтратів імунних клітин. Макро-

фаги, виявлені за допомогою антитіл до CD68, CD14, RFD7 або CR3 рецепторів, спостерігали в усій товщі пухлини, вони виявлені на різній щільності в межах життєздатної паренхіми, оточували перицити і кровоносні судини, а також в регіонах некротизованої тканини. З CD68+ клітин 2 різних антитіла позначали макрофаги у 88–97% життєздатних периваскулярних регіонів, в 100% життєздатних інтрапаренхімальних ділянках, і в 96–100% некротизованих тканин. У подальших дослідженнях також підтверджено значну інфільтрацію гліальних пухлин макрофагами [31–33]. Поряд з макрофагами в паренхімі гліом досить часто виявляли власні нервові фагоцитуючі клітини, а саме клітини активованої мікроглії [27, 34]. В аналізі 50 зразків гліобlastоми CD45+, CD11b+, CD11c+ мікроглії / макрофаги мозку становили у середньому 0,825% кількості клітин гліобlastоми, в інтактній тканині мозку — 0,007% [27]. Не встановлено різниці в експресії генів цитокінів, TLR рецепторів, або МНС антигенів між клітинами, виділеними з гліобlastоми, та в інтактному мозку. Крім того, гліобlastома-інфільтруючі мікроглія/макрофаги не активували алореактивні Т-клітини в реакції змішаної культури лімфоцитів, на відміну від антигенпрезентуючих клітин (АПК) периферійної крові, хоча не встановлені причини відсутності активації імунних клітин, через власну нездатність мікроглії / макрофагів до стимуляції алореактивних Т-клітин або ж порушення функції цих клітин в гліобlastомі і наявність імуносупресорних функцій.

Крім того, мікроглії / макрофаги з гліобlastоми лізували U87 гліобlastомну клітинну лінію, хоча нормальні мікроглії / макрофаги більш ефективні [22]. Подальший аналіз дозволить встановити, які функції ця велика пухлино-інфільтруюча популяція клітин може виконувати в гліомі.

Дані про зв'язок між імунними клітинами, інфільтруючими гліоми, та клінічними особливостями перебігу захворювання, а саме тривалістю життя, продовженням росту пухлини досить суперечливі.

В багатьох дослідженнях намагалися встановити взаємозв'язок між наявністю в гліомі ПЛЛ і тривалістю життя хворих. У трьох дослідженнях відзначено позитивну кореляцію між інтенсивністю лімфоцитарної інфільтрації і показниками виживання. Так, W.H. Brooks і співавтори [35] проаналізували історії хвороби і провели гістологічне дослідження біоптатів для визначення лімфоїдної інфільтрації у 141 пацієнта з гліомами мозку за період 1962–1976 р. Більш ніж у 75% пацієнтів виявлено мультиформну гліобlastому або анапластичну астроцитому. В цілому у 64 (45,3%) гліомах виявлено периваскулярну інфільтрацію лімфоцитами, у 77 (55%) пухлинах інфільтрації лімфоцитів вздовж судинних структур не було. Ці дані певною мірою корелювали з показниками виживання хворих; у пацієнтів за наявності мультиформної гліобlastоми або анапластичної астроцитомі периваскулярна лімфоцитарна інфільтрація будь-якого ступеня, проте, не дифузна інфільтрація, корелювала з достовірним збільшенням тривалості життя хворих на 2–4 міс у порівнянні з такою у пацієнтів без периваскулярних лімфоцитів у пухлині.

Крім того, показники виживання збільшилися за умови збільшення ступеня інфільтрації пухлини лімфоцитами. Хоча в цьому дослідженні не відзна-

чали, які субпопуляції лімфоцитів були у ділянці пухлини, воно було першим, в якому висловлено думку, що присутність, а також характер лімфоцитарної інфільтрації гліом може мати позитивне прогностичне значення у пацієнтів з злоякісними пухлинами мозку.

Кореляція між наявністю ПЛЛ і показниками виживання хворих при гліомі. L. Palma та співавтори [36] оцінили ступінь лімфоцитарної інфільтрації зразків гліобластом, видалених у 200 пацієнтів в період з 1952 по 1973 р. Зокрема, у 23 (11,5%) зразках відзначений «певний» інфільтрат периваскулярних лімфоцитів, у 46 (23%) — «незначний» інфільтрат, у 131 (65,5%) — лімфоцитарний інфільтрат «відсутній». У пацієнтів за наявності «певного» інфільтрату показники виживання були достовірно більші ($P < 0,01$); 5 пацієнтів жили протягом 6 років після операції, у двох інших групах всі хворі померли, більша тривалість доопераційного періоду у цій групі свідчить, що саме у цих пацієнтів можливо були пухлини, що повільно росли. Ці дані свідчать про можливість кореляційного зв'язку інфільтрації лімфоцитів з тривалістю життя цих пацієнтів.

D.K. Böker та співавтори [37] встановили позитивну кореляцію між ступенем лімфоцитарної інфільтрації та показниками виживання хворих. ПЛЛ виявлені у 145 (72,6%) зразках, що було значно більше, ніж у попередніх дослідженнях. Відзначено позитивну кореляцію між наявністю ПЛЛ і показниками виживання, незалежно від виду післяопераційного лікування; з 139 пацієнтів, які жили після 2-місячного «післяопераційного вікна», протягом у середньому 8,1 міс жили 104, у яких була різна кількість ПЛЛ, 35 пацієнтів без ПЛЛ жили 5,6 міс ($P < 0,01$). Проте, субаналіз локалізації або ступеня інфільтрації ПЛЛ і показників виживання не застосовували. В той же час в інших дослідженнях не виявлено кореляції між присутністю лімфоцитів і показниками виживання. Зокрема, D. Schiffer та співавтори [38] аналізували присутність ПЛЛ і показники виживання 324 пацієнтів з злоякісною гліомою. У 269 пацієнтів діагностовані первинні або вторинні гліобластоми, у 55 — анапластична астроцитома. Показники виживання у 246 пацієнтів, з яких майже у 50% були ПЛЛ, у 50% — їх не було, достовірно не різнилися. M.L. Rossi та співавтори [39] вивчали ПЛЛ у 68 пацієнтів з астроцитомами III і IV ступеня анаплазії. CD8+ Т-лімфоцити виявлені у 56 (82%) зразках пухлин; 48 (70%) — несли інтрапаренхімальні лімфоцити, 41 (64%) — периваскулярні. На відміну від CD8+, CD4+ лімфоцити виявлені тільки у 32% проб. Макрофаги були у значній кількості у зразках, у 100% зразків були значні інтрапаренхімальні інфільтрати, у 92% — периваскулярна інфільтрація макрофагами. Проте, наявність не CD8+ клітин, ні CD4+ клітин, ані макрофагів не корелювала з підвищеними показниками виживання.

H. Safdari та співавтори [40, 41] оцінили прогностичне значення інфільтруючих лімфоцитів у 342 пацієнтів з астроцитомою III–IV ступеня анаплазії і показали негативний кореляційний зв'язок між присутністю ПЛЛ і показниками виживання пацієнтів. У специфічних ділянках тканин оцінювали наявність імунних клітин: пухлина, периферійні тканини, гіперваскулярні ділянки, некротизовані тканини,

інтактні. В цих регіонах у 35% пацієнтів відзначені лімфоцити усередині пухлини, у 29% — у периферійних ділянках пухлин. Лімфоцити спостерігали лише у 4% інтактною тканини. Наявність лімфоцитів пов'язана з більш короткою тривалістю виживання; пацієнти з ПЛЛ жили у середньому 8,4 міс, без ПЛЛ — 11,9 міс ($P < 0,02$). Така сама достовірна негативна кореляція встановлена за наявності ПЛЛ у межах пухлини, а також у некротизованих або гіперваскуляризованих ділянках. Крім того, кількість ПЛЛ була асоційована з достовірним зменшенням тривалості життя, незалежно від виду післяопераційної терапії. У пацієнтів, яким здійснено операцію і проведено променеу терапію, наявність лімфоцитів була пов'язана з зменшенням показників виживання в середньому на 4,6 міс ($P < 0,05$). Ці дані свідчать, що присутність лімфоцитів у злоякісній гліомі є негативною прогностичною ознакою.

Наведені дослідження свідчать про суперечливість отриманих даних і не забезпечують однозначний висновок про наявність позитивної чи негативної кореляції між присутністю ПЛЛ і тривалістю життя пацієнтів. Дійсно, у 3 дослідженнях встановлено позитивну кореляцію, у 2 — кореляція не виявлена, в 1 відзначено, що присутність ПЛЛ є негативним прогностичним показником. Можна навести кілька пояснень цих суперечливих результатів. По-перше, важливо оцінити значення ПЛЛ залежно від морфогенетичних та конкретних ступенів/типів пухлин. Хоча поняття «гліома» включає різні гліально-похідні новоутворення, існують відмінності імуногенності окремих типів пухлин. По-друге, ці клінічні дослідження проведені до відкриття Т-регуляторних супресорних лімфоцитів як ключових чинників протипухлинного імунітету [5, 6, 28]. У попередніх дослідженнях, по суті, оцінені зразки тканин, які містили Т-регуляторні лімфоцитарні інфільтрати, які могли вплинути на клінічний результат. По-третє, в майбутніх дослідженнях має бути встановлений великий комплекс параметрів, виходячи з сучасних уявлень онкоімунології. Наприклад, слід оцінювати лімфоцитарний профіль та субпопуляційний склад, вміст макрофагів та їх функціональну активність, локалізацію й інтенсивність інфільтрації, спектр та кількість цитокінів, що синтезуються ПЛЛ та макрофагами. Нарешті, особливо увагу необхідно звернути на післяопераційне лікування пацієнтів, проведення ретельних багатомірних аналізів матиме життєво важливе значення для інтерпретації впливу ПЛЛ на результат лікування пацієнтів. Наведені дані свідчать, що, по-перше, інфільтрація гліом лімфоцитами та макрофагами за відсутності імунотерапії в теперішній час не є клінічно інформативним прогностичним параметром, по-друге, місцеві внутрішньопухлинні імунні реакції невмозможливі забезпечити ефективного притипухлинного захисту, інколи вони можуть навіть стимулювати ріст пухлин. Все це підтверджує необхідність проведення подальших досліджень з цієї проблеми, в тому числі й вивчення можливості стимуляції протипухлинної активності ПЛЛ різними методами. Так, K.V. Quattrocchi та співавтори [42] повідомили про результати експериментального дослідження з використанням ПЛЛ у терапії хворих з рецидивом злоякісної гліоми. У 6 хворих після операції з приводу рецидиву гліоми застосу-

вали 1×10^9 ПЛ у 1-шу і 14-ту добу після операції, а також інтерлейкін-2 тричі на тиждень протягом 1 міс. Клітини та цитокини вводили через резервуар Омая. Профілювання ПЛ показало, що більшість клітин були CD3+, під час культивування в пробірці ПЛ наприкінці дослідження трансформувались в основному в CD4+ або CD8+ клітини. ПЛ, що були в основному CD8+, лізували аутологічні пухлини з значно більшою частотою, ніж алогенні клітинні лінії пухлин, в той час як аутологічний лізис мішеней CD4 позитивними — домінуючими культурами був незначним. Після тривалого спостереження 3 хворих померли протягом 1,5 року після інфузії, 1 — прожив майже 2 роки без імуносупресії, у 2 пацієнтів відзначена часткова імунна відповідь через 2 роки. Зараз складно екстраполювати клінічний ефект з цього дослідження, хоча використаний протокол був безпечним для пацієнтів, яким призначали ПЛ та інтерлейкін-2. У цьому дослідженні поставлені кілька питань. По-перше, не ясно, яка кількість ПЛ, влитих в шлуночки, потрапляє через бар'єр «спинномозкова рідина – мозок» до пухлинного вогнища. По-друге, у дослідженнях [25, 27] встановлено, що ПЛ можуть мати різні рівні Т-регуляторних клітин. Дійсно, інфузовані ПЛ містили 12–96% CD25+ клітин, деякі з них, ймовірно, були активовані Т-лімфоцитами, а деякі, можливо, представляли Т-регуляторні лімфоцити [42]. Після імунотерапії дендритоклітинною (ДК) вакциною хворих з гліомами J.S. Yu та співавтори [43] повідомили про результати першого етапу випробування цієї вакцини. З 7 пацієнтів з гліобlastомами, у яких застосували цю вакцину, у 4 — в периферійній крові виявлено високу цитолітичну Т-клітинну протипухлинну відповідь. З 4 пацієнтів, яким здійснено повторну операцію з приводу рецидиву пухлини після вакцинації, у 2 виявлені CD8+ ПЛ в пухлині, яких не було у зразках після першої операції. При подальшому дослідженні [44] доведено наявність у ДК-вакцинованих пацієнтів з гліомою ПЛ, і вакцинація стимулює активність цих клітин. Аналогічні дані отримані й іншими авторами [45], показано, що ДК-вакцинація зумовлює появу в пухлинах ПЛ, проте, немає підтвержувачих даних, що це суттєво подовжує життя пацієнтів з гліомою після вакцинації. У дослідженнях авторів [43, 44] одержані попередні дані, які дозволяють припустити, що вакцинація ДК сприяє збільшенню показників виживання. Подальші дослідження виправдані й необхідні для визначення оптимальних підходів до вакцинації і вивчення молекулярної основи прогресування захворювання, а також значення вакцинаційно-індукованого накопичення ПЛ в пухлинах.

Підсумовуючи наведені дані щодо місцевих імунних реакцій в гліомах, слід зазначити, що, незважаючи на існування серед нейрохірургів думки про незадовільні результати імунотерапії гліом, в останні 30 років [13] досягнуті успіхи у вивченні імунології цих пухлин, з'явилося більш глибоке розуміння спонтанної адаптивної імунної відповіді на гліоми, що полегшить раціональний розвиток імунологічно обґрунтованого лікування цих пухлин. Дійсно, у дослідженні імунології пухлин головного мозку термін «імунологічно-привілейований» замінений на «імунно-відмінний», це підкреслює життєздатність внутрішньомозкової імунної відповіді з огляду на

потенційні відмінності порівняно з периферійним імунитетом в механізмах антигенної презентації і клітинної міграції та локальних місцевих реакцій.

Проведення подальших досліджень необхідне для вирішення багатьох питань, які, ймовірно, є центральними щодо визначення місцевих імунних реакцій у гліомах, а саме: а) присутність різних гліома-специфічних антигенів; б) як ці антигени презентуються імунній системі з метою забезпечення ініціювання імунної відповіді; в) як праймовані протипухлинні лімфоцити рухаються до вогнища гліоми [10]. Необхідно визначити, чи існує клінічна та прогностична значущість присутності ПЛ в гліоми, причому, як підкреслювалось раніше, ці додаткові зусилля повинні ретельно зважати на наступні параметри: а) ступінь/тип пухлини; б) ретельне імунофенотипування ПЛ; в) локалізація і кількісний склад лімфоцитів та макрофагів; г) багаторівневий аналіз з огляду на методи лікування, щоб уточнити значення ПЛ у клінічному перебігу захворювання та тривалості життя пацієнтів [10].

Таким чином, з кожним новим фактом кількість невирішених проблем збільшується, їх розв'язання є нагальним завданням, і сьогодні є значний потенціал для вивчення молекулярної і клітинної імунної відповіді на рак мозку. Принаймні, еволюція нашого розуміння про ПЛ в гліоми може надати нову прогностичну інформацію для пацієнтів. Сподіваємося, що подальше вивчення *in situ* антигліомної відповіді під час формування адаптивної імунної реакції та проведення клінічної імунотерапії продовжуватиме проливати світло на те, як можна підвищити антигліомний імунитет і чому ендогенні антигліомні імунні реакції часто ослаблені *in vivo*. У кінцевому рахунку, чим більше ми розуміємо основи імунології злоякісних гліом, тим ближче ми наблизитимемося до успішного комбінованого їх лікування.

Список літератури

1. Лисяный Н.И. Изменение иммунных реакций при различных видах глиом / Н.И. Лисяный // Глиомы головного мозга; под ред. Ю.А. Зозули. — К.: УПМК «ЕксОб», 2007. — С.236–252.
2. Бережная Н.М. Иммунология злокачественного роста / Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун — К.: Наук. думка, 2005. — 791 с.
3. Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma / E.G. Van Meir, C.G. Yadjipanyis, A.D. Norden [et al.] // CA Cancer J. Clin. — 2010. — V.60 — P.166–193.
4. Parney I.F. Flow cytometry and *in vitro* analysis of human glioma-associated macrophages. Laboratory Investigation / I.F. Parney, J.S. Waldron, A.T. Parsa // J. Neurosurg. — 2009. — V.110. — P.572–582.
5. Normal human monocytes exposed to glioma cells acquire myeloid-derived suppressor cell-like properties / J.C. Rodrigues, G.C. Gonzalez, L. Zhang [et al.] // Neuro Oncol. — 2010. — V.12. — P.351–365.
6. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma / C.G. Clemente, M.C. Mihm Jr., R. Bufalino [et al.] // Cancer. — 1996. — V.77. — P.1303–1310.
7. Intraepithelial CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes and a high CD8+/regulatory T-cell ratio are associated with favorable prognosis in ovarian cancer / E. Sato, S.H. Olson, J. Ahn [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2005. — V.102. — P.18538–18543.
8. Effector memory T-cells, early metastasis, and survival

- in colorectal cancer / F. Pagès, A. Berger, M.N. Camus [et al.] // *Engl. J. Med.* — 2005. — V.353. — P.2654–2666.
9. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome / J. Galon, A. Costes, F. Sanchez-Cabo [et al.] // *Science.* — 2006. — V.313. — P.1960–1964.
 10. Dunn G.P. Focus on TILs: Prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human glioma / G.P. Dunn, I.F. Dunn, W.T. Curry // *Cancer Immun.* — 2007. — V.7 — P.12.
 11. Bertrand I. Etudes des reactions vasculaires dans les astrocytomes / I. Bertrand, H. Mannen // *Rev. Neurol. (Paris).* — 1960. — V.102. — P.3–19.
 12. Ridley A. Lymphocytic infiltration in gliomas: Evidence of possible host resistance / A. Ridley, J.B. Cavanagh // *Brain.* — 1971. — V.94 — P.117–124.
 13. Takeuchi J. Perivascular lymphocytic cuffing in astrocytomas / J. Takeuchi, R.O. Barnard // *Acta Neuropathol. (Berl.)* — 1976. — V.35. — P.265–271.
 14. Mononuclear lymphoid populations infiltrating the microenvironment of primary CNS tumors. Characterization of cell subsets with monoclonal antibodies / R.I. Von Hanwehr, F.M. Hofman, C.R. Taylor [et al.] // *J. Neurosurg.* — 1984. — V.60 — P.1138–1147.
 15. Hitchcock C.S. Mononuclear cell infiltration in central portions of human astrocytomas / E.R. Hitchcock, C.S. Morris // *J. Neurosurg.* — 1988. — V.68. — P.432–437.
 16. Characterization of lymphoid cells isolated from human gliomas / J.P. Farmer, J.P. Antel, M. Freedman [et al.] // *J. Neurosurg.* — 1989. — V.71. — P.528–533.
 17. Stevens A. Inflammatory infiltrates and natural killer cell presence in human brain tumors / A. Stevens, I. Kloter, W. Roggendorf // *Cancer.* — 1988. — V.61. — P.738–743.
 18. Immunohistochemical analysis of infiltrating lymphocytes in central nervous system tumors / J.T. Paine, H. Handa, T. Yamasaki [et al.] // *Neurosurgery.* — 1986. — V.18. — P.766–772.
 19. Immunohistochemical analysis of tumor-infiltrating lymphocytes and major histocompatibility antigens in human gliomas and metastatic brain tumors / T. Saito, R. Tanaka, S. Yoshida [et al.] // *Surg. Neurol.* — 1988. — V.29. — P.435–442.
 20. Detection of lymphocytes in malignant gliomas by monoclonal antibodies / K. Yasuda, T. Alderson, J. Phillips [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* — 1983. — V.46. — P.734–737.
 21. Phillips J.P. Lymphoreticular cells in human brain tumours and in normal brain / J.P. Phillips, O. Eremin, J.R. Anderson // *Br. J. Cancer.* — 1982. — V.45. — P.61–69.
 22. Intratumoral T cell subset ratios and Fas ligand expression on brain tumor endothelium / J.S. Yu, P.K. Lee, M. Ehtesham [et al.] // *J. Neurooncol.* — 2003. — V.64. — P.55–61.
 23. Kuppner M.C. Immunohistological and functional analyses of lymphoid infiltrates in human glioblastomas / M.C. Kuppner, M.F. Hamou, N. de Tribolet // *Cancer Res.* — 1988. — V.48. — P.6926–6932.
 24. Antitumor activity and surface phenotypes of human glioma-infiltrating lymphocytes after in vitro expansion in the presence of interleukin 2 / Y. Sawamura, M. Hosokawa, M.C. Kuppner [et al.] // *Cancer Res.* — 1989. — V.49. — P.1843–1849.
 25. El Andaloussi A. An increase in CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in tumor-infiltrating lymphocytes of human glioblastoma multiforme / A. El Andaloussi, M.S. Lesniak // *Neuro Oncol.* — 2006. — V.8. — P.234–243.
 26. Miyara M. Natural regulatory T cells: Mechanisms of suppression / M. Miyara, S. Sakaguchi // *Trends Mol. Med.* — 2007. — V.13. — P.108–116.
 27. The role of human glioma-infiltrating microglia/macrophages in mediating antitumor immune responses / S.F. Hussain, D. Yang, D. Suki [et al.] // *Neuro Oncol.* — 2006. — V.8. — P.261–279.
 28. Regulatory CD4(+) CD25(+) T cells in tumors from patients with early-stage non-small cell lung cancer and late-stage ovarian cancer / E.Y. Woo, C.S. Chu, T.J. Goletz [et al.] // *Cancer Res.* — 2001. — V.61. — P.4766–4772.
 29. Macrophages in experimental and human brain tumors. Part 1. Studies of the macrophage content of experimental rat brain tumors of varying immunogenicity / R.A. Morantz, G.W. Wood, M. Foster [et al.] // *J. Neurosurg.* — 1979. — V.50. — P.298–304.
 30. Immunohistological study of mononuclear cell infiltrate in malignant gliomas / M.L. Rossi, J.T. Hughes, M.M. Esiri [et al.] // *Acta Neuropathol. (Berl.)* — 1987. — V.74. — P.269–277.
 31. Distribution and characterization of microglia/macrophages in human brain tumors / W. Roggendorf, S. Strupp, W. Paulus // *Acta Neuropathol. (Berl.)* — 1996. — V.92. — P.288–293.
 32. Macrophage infiltration and heme oxygenase-1 expression correlate with angiogenesis in human gliomas / A. Nishie, M. Ono, T. Shono [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 1999. — V.5. — P.1107–1113.
 33. Monocyte subpopulations in human gliomas: Expression of Fc and complement receptors and correlation with tumor proliferation / T. Morimura, C. Neuchrist, K. Kitz [et al.] // *Acta Neuropathol. (Berl.)* — 1990. — V.80. — P.287–294.
 34. Innate immune functions of microglia isolated from human glioma patients / S.F. Hussain, D. Yang, D. Suki [et al.] // *J. Transl. Med.* — 2006. — V.4. — P.15.
 35. Relationship of lymphocyte invasion and survival of brain tumor patients / W.H. Brooks, W.R. Markesbery, G.D. Gupta [et al.] // *Ann. Neurol.* — 1978. — V.4. — P.219–224.
 36. Lymphocytic infiltrates in primary glioblastomas and recidivous gliomas. Incidence, fate, and relevance to prognosis in 228 operated cases / L. Palma, N. Di Lorenzo, B. Guidetti // *J. Neurosurg.* — 1978. — V.49. — P.854–861.
 37. Mononuclear infiltrates in human intracranial tumors as a prognostic factor. Influence of preoperative steroid treatment. I. Glioblastoma / D.K. Böker, R. Kalff, F. Gullotta [et al.] // *Clin. Neuropathol.* — 1984. — V.3. — P.143–147.
 38. Analysis of some factors effecting survival in malignant gliomas / D. Schiffer, D. Cavicchioli, M.T. Giordana [et al.] // *Tumori.* — 1979. — V.65. — P.119–125.
 39. The mononuclear cell infiltrate compared with survival in high-grade astrocytomas / M.L. Rossi, N.R. Jones, E. Candy [et al.] // *Acta Neuropathol. (Berl.)* — 1989. — V.78. — P.189–193.
 40. Safdari H. Histological correlations with survival in malignant gliomas / H. Safdari, F.H. Hochberg, E.P. Richardson Jr. // *Acta Neurochir. (Wien.)* — 1979. — V.28, suppl. — P.485–488.
 41. Safdari H. Prognostic value of round cell (lymphocyte) infiltration in malignant gliomas / H. Safdari, F.H. Hochberg, E.P. Richardson Jr. // *Surg. Neurol.* — 1985. — V.23. — P.221–226.
 42. Pilot study of local autologous tumor infiltrating lymphocytes for the treatment of recurrent malignant gliomas / K.B. Quattrocchi, C.H. Miller, S. Cush [et al.] // *J. Neurooncol.* — 1999. — V.45. — P.141–157.
 43. Vaccination of malignant glioma patients with peptide-pulsed dendritic cells elicits systemic cytotoxicity and intracranial T-cell infiltration / J.S. Yu, C.J. Wheeler, P.M. Zeltzer [et al.] // *Cancer Res.* — 2001. — V.61. — P.842–847.
 44. Vaccination with tumor lysate-pulsed dendritic cells elicits antigen-specific, cytotoxic T-cells in patients with malignant glioma / J.S. Yu, G. Liu, H. Ying [et al.] // *Cancer Res.* — 2004. — V.64. — P.4973–4979.
 45. Clinical evaluation of dendritic cell vaccination for patients with recurrent glioma: Results of a clinical phase I/II trial / R. Yamanaka, J. Homma, N. Yajima [et al.] // *Clin. Cancer Res.* — 2005. — V.11. — P.4160–4167.

Лісяний М.І., Рибальченко А.Ю.

Імунні реакції в тканинах злоякісних гліом головного мозку

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України, м. Київ

Проаналізовані публікації останніх років, присвячені вивченню імунних реакцій, що відбуваються в злоякісних гліомах мозку. Показано, що в тканині пухлин по-різному накопичуються імунні клітини — макрофаги та лімфоцити, наведені дані з фенотипової характеристики пухлино-інфільтруючих лімфоцитів (ПІЛ), їх протипухлинної активності та причин різної інфільтрації. Представлені дані про Т-регуляторні лімфоцити в тканині, що мають супресорні властивості.

Обговорюється значення ПІЛ у рості пухлин, а також їх прогностичне значення. Висловлене припущення, що ПІЛ можуть як стимулювати ріст пухлини, так і пригнічувати його.

Ключові слова: місцеві імунні реакції, пухлинно-інфільтруючі лімфоцити і макрофаги, тривалість життя.

Лісяний Н.И., Рыбальченко А.Ю.

Иммунные реакции в тканях злокачественных глиом головного мозга

Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова НАМН Украины, г. Киев

Проанализированы публикации последних лет, посвященные изучению иммунных реакций, происходящих в злокачественных глиомах мозга. Показано, что в ткани опухоли по-разному накапливаются иммунные клетки — лимфоциты и макрофаги, приведены данные о фенотипической характеристике опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (ОИЛ), их противоопухолевой активности и причинах различной инфильтрации. Представлены данные о Т-регуляторных лимфоцитах в ткани, обладающих супрессорными свойствами.

Обсуждается вопрос о значении ОИЛ для роста опухолей и их прогностическом значении. Высказано предположение, что ОИЛ могут как стимулировать рост опухоли, так и подавлять его.

Ключевые слова: местные иммунные реакции, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты и макрофаги, продолжительность жизни.

Lisyanyi N.I., Rybahlchenko A.Yu.

Immune responses in malignant gliomas of brain

Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev

Recent publications on the immune reactions that occur in malignant brain gliomas were analyzed. The difference of immune cells — lymphocytes and macrophages accumulation in tumor tissue was shown; data on phenotypic characteristics of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs), their antitumor activity and reasons for their varying infiltration were given. Data on T-regulating lymphocytes in tissue with suppressor properties were presented.

The question about TILs importance for tumors growth and their prognostic significance was discussed. The opinion that TILs can both stimulate tumor growth and suppress it was expressed.

Key words: local immune responses, tumor-infiltrating lymphocytes and macrophages, life expectancy.