

## Роль вовлеченных в иммунный ответ и воспаление генов в патогенезе рака яичников (обзорная статья)

Мингажева Э.Т.<sup>1</sup>, Прокофьева Д.С.<sup>1</sup>, Сакаева Д.Д.<sup>2</sup>, Фаисханова Р.Р.<sup>2</sup>, Хуснутдинова Э.К.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Башкирский государственный университет, кафедра генетики и фундаментальной медицины, Уфа 450076; e-mail: Elvira.F91@mail.ru

<sup>2</sup> ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, Уфа

<sup>3</sup> Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, Уфа 450054

Рак яичников (РЯ) занимает одно из лидирующих мест по смертности среди онкологических заболеваний репродуктивной сферы у женщин. Одним из важных факторов риска РЯ выступает генетическая предрасположенность. В последнее время при исследовании патогенеза злокачественных новообразований яичников особое внимание уделяется роли иммунной системы. В данном обзоре представлен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучению роли провоспалительных цитокинов, обеспечивающих мобилизацию воспалительного ответа, противовоспалительных цитокинов, ограничивающих развитие воспаления, транскрипционных факторов и других участников иммунного ответа в канцерогенезе яичников.

**Ключевые слова:** рак яичников, иммунная система, ядерный транскрипционный фактор NF-κB, цитокины, циклооксигеназы, хемокины.

**Информация о конфликте интересов:** Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов.

### Role of genes involved in immune response and inflammation and the pathogenesis of ovarian cancer

Mingajeva E.T.<sup>1</sup>, Prokofyeva D.S.<sup>1</sup>, Sakaeva D.D.<sup>2</sup>, Faishanova R.R.<sup>2</sup>, Khusnutdinova E.K.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Department of Biology, Bashkir State University, Ufa, Russian Federation, e-mail: Elvira.F91@mail.ru

<sup>2</sup> Republic Clinical Oncology Center, Ufa, Russian Federation

<sup>3</sup> Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, Ufa, Russian Federation

Ovarian cancer (OC) is one of the leading factor in mortality among the cancers of the female reproductive system. One of the important risk factors for ovarian cancer acts is a genetic predisposition. Recently in the study of the malignant neoplasms pathogenesis of ovary special attention was paid to the role of the immune system. This review presents the analysis of domestic and foreign literature devoted to the role of proinflammatory cytokines that mobilize inflammatory response, inflammatory cytokines limiting the development of inflammation, the transcription factors and other participants of the immune response in the ovarian carcinogenesis.

**Key words:** ovarian cancer, immune system, nuclear factor NF-κB, cytokines, cyclooxygenases, chemokines.

#### Введение

Злокачественные новообразования женской репродуктивной системы, вследствие высокой заболеваемости и смертности, являются актуальной социально-медицинской проблемой современного общества. К числу широко распространенных опухолей относится РЯ, который в структуре онкогинекологической смертности женщин занимает первое место. Ежегодно в мире регистрируется более 238 000 новых случаев заболевания РЯ и 151 000 смертельных исходов. Важной особенностью РЯ является то, что продолжительное время он протекает без выраженных симптомов и, как правило, диагностируется на поздних стадиях развития (III–IV). В этом случае общая 5-летняя выживаемость пациентов не превышает 45% [1].

РЯ относится к многофакторным заболеваниям, развитие которых обусловлено наследственной предрасположенностью, возрастом, гормональным дисбалансом, воздействием окружающей среды и образом жизни. Высокий риск данной патологии в первую очередь связан с мутациями в генах-кандидатах *BRCA1* и *BRCA2*, белковые продукты которых являются ключевыми участниками сигнального пути клетки в ответ на воздействие ионизирующей радиации. Однако нарушения в этих генах объясняют не более 15% всех случаев заболевания. В последнее время важная роль в возникновении и прогрессии злокачественных опухолей яичников отводится компонентам иммунной системы. При канцерогенезе нередко происходит снижение функциональных параметров у пациентов, служащее

сигналом о неполноценности иммунного контроля или неспособности иммунной системы сопротивляться росту опухоли. Благодаря различным механизмам растущая опухоль способна ускользать от полноценного иммунного ответа или подавлять его. Клетки новообразования синтезируют различные молекулы, которые блокируют пролиферацию Т-лимфоцитов и вызывают их апоптоз, а также приводят к иммунологической толерантности опухоли. Немаловажную роль в процессе опухолевого роста играют цитокины, являющиеся регуляторными молекулами иммунной системы и посредниками межсистемных взаимодействий, но до настоящего времени нет единого мнения о степени их участия в патогенезе РЯ. Несмотря на то, что на сегодняшний день достигнуты определенные успехи в области изучения генетической предрасположенности к РЯ, остается еще множество невыясненных аспектов этой проблемы. Дальнейшие исследования патогенетических механизмов возникновения и развития РЯ будут способствовать более глубокому пониманию биологической основы заболевания [2].

### Эпидемиология РЯ

РЯ является одной из наиболее частых злокачественных опухолей женских половых органов и в мировой статистике занимает третье место после рака шейки и тела матки [3]. Высокая смертность в первую очередь вызвана диагностированием данной патологии на поздних стадиях развития (III—IV). Как правило, на первом году после установления диагноза погибает каждая третья пациентка. Обобщенные данные популяционных раковых регистров стран Европы свидетельствуют, что одногодичная выживаемость больных РЯ в целом составляет 63%, трехлетняя — 41%, пятилетняя — 35% [4].

Похожая ситуация характерна и для России. Так, в 2013 г. было зарегистрировано более 13 000 новых случаев заболевания РЯ и 7000 смертельных исходов от данной патологии. Злокачественные опухоли яичников встречаются у женщин всех возрастов, начиная с младенчества. Средний возраст манифестации заболевания, как правило, приходится на 58 лет [5].

В целом, выявление РЯ на поздних стадиях развития и низкий уровень выживаемости пациентов, в первую очередь, связаны с бессимптомным течением заболевания, а также с распространением РЯ у женщин различных возрастных групп, недостаточной эффективностью существующих на сегодняшний день диагностических методов исследования и отсутствием персонализированного подхода к лечению пациенток [2]. Понимание генетических механизмов, лежащих в основе развития рака яичников, будет способствовать формированию групп повышенного риска и лучшей диагностике заболевания.

### Патогенез рак РЯ

Важную роль в канцерогенезе яичников играют изменения в сигнальном пути ответа клетки на воздействие ионизирующего излучения. Данный сигнальный путь включает в себя множество участников *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *NBN*, *ATM*, *MDC1*, *PALB2*, *RAD51D*, *TP53*, *MRE11* и другие [6]. В первую очередь, развитие РЯ ассоциировано с мажорными мутациями в высокопенетрантных генах *BRCA1* (Breast cancer gene 1) и *BRCA2* (Breast cancer gene 2). Белковые продукты данных генов вовлечены в процессы регуляции пролиферации клеток, геномной стабильности и репарации двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации. У носительниц мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* риск развития заболевания РЯ составляет 37—62% и 11—23% соответственно [7]. Однако не более 15% всех случаев заболевания опосредованы мутациями в этих генах. В развитие РЯ также вовлечены гены со средней и низкой пенетрантностью. В патогенезе различных гистологических форм злокачественных опухолей яичников важную роль играют нарушения в других сигнальных путях, таких, как *ILK*, *MAPK/ERK*, *EGFR/AKT* и других [8]. Кроме того, исследования последних лет свидетельствуют о существенном воздействии на канцерогенез яичников компонентов иммунного ответа и воспаления [2, 9, 10].

### Вклад нарушений в генах иммунной системы в развитие РЯ

За последние 30—40 лет благодаря успехам в области фундаментальной иммунологии получено множество данных, свидетельствующих об участии иммунной системы в канцерогенезе [2]. К числу ключевых сигнальных молекул, опосредующих функциональную связь между воспалением и развитием рака, относят ядерный фактор транскрипции NF-κB, гипоксия-индуцибельный фактор-1α (HIF-1α), индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS), индуцибельный фермент циклооксигеназу 2-го типа (COX-2), IL-1, IL-6, IL-8, интерферон-α (IFN-α), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), фактор некроза опухоли-α (TNF-α), трансформирующий фактор роста-β (TGF-β) и некоторые другие.

### Роль ядерного транскрипционного фактора NF-κB в развитии РЯ

Ядерный фактор транскрипции NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) является одним из главных транскрипционных факторов, регулирующий экспрессию множества генов, вовлеченных в процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток, а также генов воспалительного и иммунного ответа. К семейству транскрипционных факторов

NF-κB относятся 5 белков: NF-κB1 (p50/p105), NF-κB2(p52/p100), RELA (p65), RelB и REL (c-Rel). Основной формой существования данных белков в большинстве клеток млекопитающих является гетеродимер p50/RelA(p65). В цитоплазме клетки белок NF-κB находится в неактивном состоянии в комплексе с ингибиторными протеинами IκB (Inhibitor of kappa B) [11].

Активация фактора транскрипции NF-κB происходит под действием широкого спектра сигнальных молекул, таких как гормоны, факторы роста и др. Активированный белок NF-κB, связываясь с промоторами генов-мишеней, регулирует биосинтез десятков протеинов и факторов, ответственных за физиологические и патофизиологические клеточные процессы (рис. 1). Основное его предназначение заключается в переключении клеток с одной программы развития на другую в целях сохранения функции органа и всего организма [12].

В злокачественных опухолях различной локализации, включая РЯ, наблюдается значительно более высокое содержание белка NF-κB. Так, в исследовании Guo с соавт. при изучении роли белкового продукта гена *NFKB1* в развитии эпителиального РЯ было установлено, что повышенное содержание протеина NF-κB в опухоли ассоциировано с поздней клинической стадией заболевания и высокой степенью злокачественности [14]. В работе Plewka с соавт., направленной на оценку уровня экспрессии ряда провоспалительных факторов, в том числе белка NF-κB, в карциномах яичников, было выявлено более высокое содержание данного протеина в пограничных и серозных злокачественных опухолях по сравнению с доброкачественными новообразованиями. Однако, в муцинозных опухолях не было установлено различий в уровне белка NF-κB между доброкачественными, пограничными и злокачественными новообразованиями. Данные, полученные в работе Plewka с соавт., свидетельствуют о различиях в уровне содержания протеина NF-κB между разными типами опухолей яичников [15].

Ядерный транскрипционный фактор NF-κB кодируется геном *NFKB1*, который локализован на хромосоме 4q24. Ген *NFKB1* имеет размер 156 т.п.н. и состоит из 24 экзонов, разделенных интронами, длина которых варьирует в диапазоне от 323 до 40 000 п.н. [16].

В промоторной области данного гена известен полиморфный вариант rs28362491 (-94 insertion/deletion (I/D) *ATTG*), который влияет на экспрессию гена *NFKB1*. Делеция четырех нуклеотидов *ATTG* приводит к значительному снижению активности промотора, и, как следствие, более низкому уровню белка NF-κB. Согласно данным литературы, указанный полиморфный вариант может оказывать влияние на риск развития злокачественных новообразований, в том числе РЯ [17]. Так, в одном из исследований «случай-контроль» было показано достоверное увеличение риска развития РЯ у лиц, гомозиготных по аллелю *I*, по сравнению с гомо-

зиготами по аллелю *D* полиморфного варианта rs28362491 в гене *NFKB1* (OR = 1,39, 95% CI = 1,00—1,92) [18]. Также установлено, что делеция четырех нуклеотидов *ATTG* в промоторной области гена *NFKB1* ассоциирована с риском развития злокачественных новообразований различной этиологии в европейских и азиатских популяциях, однако результаты исследований разных авторов неоднозначны. Данные Wang с соавт. указывают на то, что аллель *D* исследуемого полиморфного локуса является протективным для азиатской популяции и рисковым — для европейской [19]. В метаанализе, проведенном Luo с соавт., получены противоположные результаты [17].

В целом, на сегодняшний день не вызывает сомнения важная роль белка NF-κB в патогенезе злокачественных новообразований, в том числе РЯ.

### Гипоксия-индуцибельный фактор -1α (hypoxia-inducible factor — HIF-1α)

Известно, что сильнейшим стимулятором ангиогенеза опухоли является гипоксия. Гипоксия-индуцибельный фактор-1α (HIF-1α) является одним из основных факторов транскрипции, который обеспечивает адаптацию раковых клеток к гипоксии и инициирует различные пути, поддерживающие рост и прогрессию опухоли [20]. Кроме того, HIF-1α участвует в контроле ряда генов, вовлеченных в энергетический метаболизм, эритропоэз, ангиогенез, клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз. HIF-1 представляет собой гетеродимер, состоящий из двух субъединиц: HIF-1α и HIF-1β [21]. Важное значение в патогенезе злокачественных опухолей, в том числе РЯ, отводят субъединице HIF-1α, которая кодируется геном *HIF1A*. Согласно некоторым исследованиям, высокий уровень белка HIF-1α ассоциирован с низкой степенью дифференцировки раковых клеток, наличием метастазов в лимфоузлах и снижением общей 5-летней выживаемости больных РЯ [22].

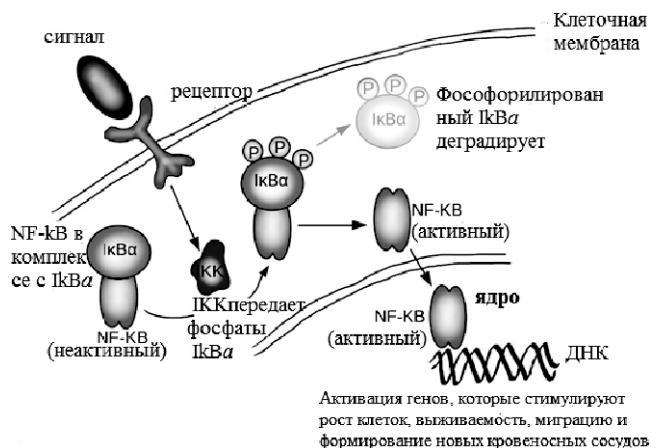


Рис. 1. Активация фактора транскрипции NF-κB [13].

### Индукцибельная синтаза оксида азота

Индукцибельная синтаза оксида азота (iNOS) — это ключевой фермент, катализирующий образование оксида азота ( $N_2O_3$ ). Высокие концентрации оксида азота участвуют в противоопухолевой, антимикробной защите, оказывают влияние на эозинофильное воспаление и образование свободных радикалов [23].

Оксид азота играет важную роль в процессе канцерогенеза, выступая в качестве медиатора роста раковых клеток. На поздних стадиях развития злокачественного новообразования  $N_2O_3$  усиливает кровоснабжение и активирует метаболизм опухолевых клеток, ослабляет реактивность специфических иммуннокомпетентных клеток организма [24]. В некоторых исследованиях было обнаружено повышенное содержание фермента iNOS в пограничных и злокачественных серозных опухолях яичников по сравнению с доброкачественными новообразованиями и здоровыми тканями. Лучшее понимание роли данного белка в развитии злокачественных новообразований яичников будет способствовать разработке более эффективных методов лечения, которые, в свою очередь, приведут к улучшению показателей эффективности терапии и выживаемости пациентов [15].

### Роль циклооксигеназ (COX) в развитии РЯ

Циклооксигеназы (Cyclooxygenase (COX); Prostaglandin-endoperoxide synthase (PTGS)) — семейство ферментов, катализирующих реакции превращения простагландинов из арахидоновой кислоты. В настоящее время известно две разновидности фермента: циклооксигеназа-1 (COX-1) и циклооксигеназа-2 (COX-2). Ген *COX-1* является геном домашнего хозяйства и имеет постоянный уровень экспрессии. Ген *COX-2* индуцируется только под воздействием определенных стимулов, таких, как цитокины, факторы роста или гормоны, и имеет провоспалительную функцию [25].

Согласно современным представлениям, высокое содержание белка COX-2 в клетке, ассоциировано с активацией неоангиогенеза, повышением пролиферации и инвазивностью. Для злокачественных и пограничных опухолей яичников характерно значительное повышение уровня данного протеина [15].

Циклооксигеназа-2 кодируется геном *COX-2*, который расположен на длинном плече первой хромосомы (1q25.2-q25.3) [26]. В 3'-нетранслируемой области данного гена известен полиморфный вариант rs5275 (8473T>C), который влияет на его экспрессию. Согласно данным литературы, полиморфный локус rs5275 ассоциирован с риском развития злокачественных новообразований различной этиологии, в том числе РЯ. Так, в результате метаанализа, проведенного Lurie с соавт., было показано достоверное снижение риска развития несерозного РЯ у лиц, гомозиготных по аллелю С полиморфного варианта 8473T>С в гене *COX-2* (OR = 0,66; CI: 0,44-0,98, p<0,005). Кроме того, низкий

риск развития заболевания наблюдался среди носителей генотипа СС, которые пользовались неаспиринными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в отличие от носителей генотипа ТТ или лиц, не использовавших НПВП (OR = 0,43; CI: 0,20—0,93, p<0,005) [27].

Белок *COX-2* играет важную роль в ключевых процессах патогенеза рака, таких, как трансформация, пролиферация и развитие резистентности к лечению. Высокое содержание данного протеина в опухолевых тканях связано с неблагоприятным прогнозом течения онкологических заболеваний, в том числе РЯ.

### Цитокины и канцерогенез яичников

Цитокины — это группа веществ белковой природы, которые участвуют в регуляции иммунного ответа на всех этапах его развития и являются медиаторами воспаления. К цитокинам относятся интерлейкины, группа факторов некроза опухолей, хемокины, интерфероны, колониестимулирующие факторы, трансформирующие факторы роста и некоторые другие. Продуцентами цитокинов являются макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы, тромбоциты, фибробласты, эндотелиоциты, кератиноциты, стромальные клетки, а также ряд других типов клеток. По механизмам действия в условиях воспаления они делятся на провоспалительные (иницирующие воспалительную реакцию), противовоспалительные (подавляющие воспалительную реакцию), и ростовые. Основными функциями цитокинов являются: регуляция гемопоэза, иммунного ответа и воспалительных процессов, а также участие в ангиогенезе, апоптозе, хемотаксисе и эмбриогенезе. В целом, цитокины осуществляют связь между иммунной, эндокринной, кровяной и нервной системами, как в нормальных условиях, так и в ответ на разнообразные патологические воздействия (таблица) [28].

При исследовании патогенеза РЯ таким представителям цитокинов, как IL-1, TNF- $\alpha$  и TGF- $\beta$ , уделяют особое внимание.

### Цитокины семейства интерлейкина-1

Цитокины семейства интерлейкина-1 (IL-1) являются важными медиаторами острого и хронического воспаления. Данное семейство включает в себя 11 белков, выполняющих как провоспалительные, так и противовоспалительные функции [39].

Наиболее изученными цитокинами являются IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-1Ra, которые кодируются генами *IL1A*, *IL1B* и *IL1RA* соответственно [40]. Клетки организма не способны к спонтанному синтезу представителей семейства IL-1, а отвечают их секрецией на инфекцию, действие микробных токсинов, воспалительных агентов и других цитокинов [40]. Белки семейства IL-1 имеют плейотропное действие и регулируют все стадии воспалитель-



ного процесса [41]. Белок IL-1 $\beta$  представляет собой полипептид с молекулярной массой 17 кДа, который преимущественно секретируется моноцитами и макрофагами (в меньшей степени лимфоцитами, фибробластами, эпителиальными клетками) [42]. Данный цитокин инициирует и регулирует воспалительные и иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, молекул адгезии, простагландинов [43]. Согласно данным литературы, IL-1 $\beta$  может влиять на рост опухолевых клеток, а также на процессы метастазирования и ангиогенеза за счет активации факторов транскрипции NF- $\kappa$ B и AP-1, выработки матриксных металлопротеиназ, факторов роста и молекул адгезии [44]. IL-1 $\alpha$  активирует преимущественно Т-лимфоциты, обладает аутокринным и паракринным действием. Однако иногда данный цитокин может выступать в роли противовоспалительного белка. Мембранно-ассоциированная форма IL-1 $\alpha$ , секретируемая злокачественными клетками, может стимулировать противоопухолевый иммунитет [45]. Ген человека, кодирующий белок IL-1 $\alpha$  (*IL1A*), расположен на хромосоме 2q14.2 и имеет размер 430 т.п.н. [40]. Наиболее изученным полиморфным вариантом, который влияет на экспрессию гена *IL-1A*, является rs17561 (с.340G>T, p.Ala114Ser). Так, в одном из исследований «слу-

чай-контроль» была найдена ассоциация редкого аллеля *T* данного полиморфного локуса с повышенным риском развития карциномы яичников светлоклеточного, муцинозного и эндометриоидного гистологического типов [46]. IL-1Ra (рецепторный антагонист интерлейкина-1) — противовоспалительный цитокин, который продуцируется моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, клетками микроглии, гепатоцитами и другими клетками. Противовоспалительные эффекты IL-1Ra связаны с ингибированием действия IL-1. В частности, Triozzi с соавт. было показано, что подавление IL-1 с помощью IL-1Ra *in vivo* способно уменьшать опухолевый рост путем модификации стромы опухоли, снижения количества миелоидных супрессорных клеток и макрофагов [47]. В исследовании Mustea с соавт. было установлено, что уровень белка IL-1Ra в асцитической жидкости у больных РЯ на поздних стадиях развития был значительно выше по сравнению с содержанием данного протеина у пациентов со злокачественными новообразованиями на ранних стадиях или доброкачественными опухолями яичников [48].

Таким образом, цитокины семейства IL-1 играют важную роль в развитии РЯ, а также участвуют во взаимодействии злокачественных клеток с иммунной системой.

Таблица

Некоторые представители цитокинов и их роль в канцерогенезе яичников

Цитокин	Функция	Роль в патогенезе РЯ	Ссылка
Интерлейкин-6 (IL-6)	Регулирует иммунный и острофазный ответ, воспаление, онкогенез, гемопоз, секрецию иммуноглобулинов и активацию Т-лимфоцитов.	Участвует в контроле клеточного роста, пролиферации, дифференцировки, ангиогенеза, адгезии, миграции и инвазии опухолевых клеток. Повышенное содержание цитокина IL-6 в злокачественных опухолях яичников сопровождается неблагоприятным клиническим течением заболевания.	15, 29, 30
Интерлейкин-8 (IL-8)	Отвечает за активацию нейтрофилов и моноцитов, способствует привлечению данных клеток в очаг воспаления.	Регулирует клеточную пролиферацию и миграцию, индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход раковых клеток, а также стимулирует опухолевый ангиогенез, адгезию и инвазию. Повышенное содержание белка IL-8 в кистозной жидкости яичника, асците, сыворотке и опухолевой ткани больных РЯ ассоциировано с плохим прогнозом течения заболевания и низкой выживаемостью пациентов.	31–33
Интерферон- $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )	Оказывает антипролиферативное действие на опухолевые клетки, стимулирует активность макрофагов и других клеток-участников иммунного ответа; обладает значительной иммуномодулирующей активностью; модулирует экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости I класса (HLA-DR1); угнетает репликацию вирусов.	Подавляет пролиферацию и стимулирует апоптоз опухолевых клеток; повышает активность цитотоксических Т-лимфоцитов, NK-клеток и макрофагов; усиливает экспрессию антигенов опухоли; угнетает пролиферацию В-лимфоцитов.	34–36
Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF)	Стимулирует рост и дифференцировку гематопоетических клеток, таких, как гранулоциты, макрофаги, эозинофилы, эритроциты. Активирует Th1-зависимый иммунный ответ, ангиогенез, развитие аутоиммунных заболеваний и аллергического воспаления.	У онкобольных, в том числе пациентов, страдающих РЯ, применяется после химиотерапии для снижения содержания в крови нейтрофилов.	37, 38

**Фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ )**

Фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) — цитокин плейотропного действия, играющий важную роль во многих клеточных и биологических процессах, таких как дифференцировка и пролиферация клеток, апоптоз, энергетический обмен, направленная миграция клеток, воспаление, поддержание состава и структуры лимфатической системы, иммунные функции, а также защита организма от различных патогенов. Основными источниками белка TNF- $\alpha$  являются моноциты и тканевые макрофаги [49].

Действие белка TNF- $\alpha$  опосредуется через связывание с расположенными на поверхности клетки рецепторами TNFR1 (TNF Receptor-1) и TNFR2 (TNF Receptor-2). Протеин TNFR1 экспрессируется во всех тканях организма человека и является рецептором для сигнальной молекулы TNF- $\alpha$ . Экспрессия белка TNFR2 в основном наблюдается в клетках иммунной системы. Данный рецептор способен связываться как с TNF- $\alpha$ , так и TNF- $\beta$  [50]. Основное различие между данными рецепторами заключается в наличии домена DD (домен смерти) в белке TNFR1, который определяет способность индуцировать апоптоз клетки. Данный рецептор имеет двойственную природу и кроме запуска апоптоза также способен передавать сигналы о клеточной пролиферации. После связывания молекулы TNF- $\alpha$  с рецептором TNFR-1 происходит высвобождение ингибитора домена DD (Silencer of death domain (SODD)). Затем домен DD связывается с белком TRADD (TNFR-associated death domain), который запускает ряд адаптерных белков RIP (receptor interacting protein), TRAF-2 (TNFR-associated factor 2) и FADD (Fas-associated death domain). Активированные протеины, в свою очередь, фосфорилируют белки, вовлеченные в дальнейшую передачу сиг-

нала внутри клетки. При передаче сигнала об апоптозе, белок FADD взаимодействует с каспазой-8, которая запускает дальнейший каскад реакций. Финальным событием при передаче сигнала об апоптозе является активация эндонуклеаз, приводящих к фрагментации ДНК [51]. В случае передачи сигнала о пролиферации белок TRAF-2, связанный с рецептором TNFR1, инициирует комплекс протеинов, ингибирующих апоптоз. Взаимодействие с белком TRAF-2 запускает процессы фосфорилирования, которые приводят к активации факторов транскрипции cFos/cJun опосредовано через сигнальные молекулы MAPK и JNK. Кроме того, через белки TRAF-2 и RIP происходит активация важного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B опосредовано через белки NIK (NF- $\kappa$ B-inducing kinase) и комплекс IKK. Активные факторы транскрипции NF- $\kappa$ B и cFos/cJun запускают антиапоптотические, пролиферативные, иммуномодулирующие и противовоспалительные гены [52] (рис. 2).

Белок TNF- $\alpha$  принимает участие практически во всех этапах канцерогенеза. Он индуцирует инициацию и промоцию опухоли, повышает пролиферацию раковых клеток, а также стимулирует ангиогенез новообразования [54]. В ряде работ была отмечена высокая экспрессия гена *TNF- $\alpha$*  при раке. В частности, в исследовании, проведенном Block с соавт., было выявлено повышение экспрессии данного гена в злокачественных опухолях яичников по сравнению с доброкачественными новообразованиями [55]. В работе Kolomeyevskaya с соавт. комбинация высоких уровней протеинов TNF- $\alpha$  и IL-6 в асцитической жидкости была ассоциирована со снижением общей и безрицидивной выживаемости больных РЯ [56].

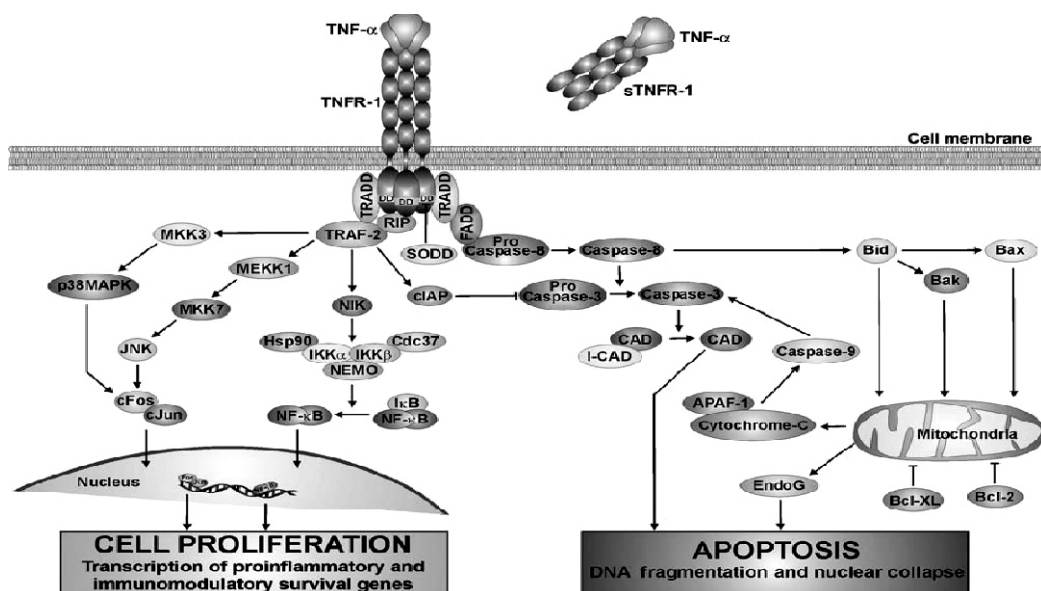


Рис. 2. Сигнальный путь TNFR1 [53].

Таким образом, белок *TNF- $\alpha$*  играет важную роль в различных клеточных процессах, в том числе апоптозе и пролиферации. В злокачественных новообразованиях яичников наблюдается высокая экспрессия данного гена.

### Трансформирующий фактор роста- $\beta$ (TGF- $\beta$ )

Трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) — мультифункциональный цитокин, участвующий в регуляции процессов клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза, иммунного ответа, ремоделирования внеклеточного матрикса [57].

Семейство TGF- $\beta$  включает группу гомологичных гетеродимерных белков: TGF $\beta$ -1, TGF $\beta$ -2 и TGF $\beta$ -3. Продуцентами TGF- $\beta$  являются клетки иммунной системы (моноциты, макрофаги, фибробласты, эндотелиоциты, нейтрофилы, эозинофилы, тучные клетки), гладкомышечные клетки, а также клетки многих видов злокачественных опухолей. Основная изоформа, секретируемая клетками иммунной системы — TGF- $\beta$ 1. Важным механизмом регуляции синтеза TGF- $\beta$  является изменение его формы (активная и латентная). Белки семейства TGF- $\beta$  обычно секретируются как латентные молекулы-предшественники, содержащие скрытый ассоциированный пептид (*latency-associated peptide, LAP*), который образует комплекс с латентным TGF $\beta$ -связывающим протеином (*latent transforming growth factor — binding protein 1, LTBP-1*). Активация TGF- $\beta$  происходит путем отщепления LAP и LTBP-1 с участием протеаз, интегринов, изменения pH и активных форм кислорода [57].

Роль TGF- $\beta$  в процессе канцерогенеза неоднозначна. На ранних стадиях опухолевого роста данный фактор действует как супрессор, ингибируя пролиферацию эпителиальных клеток, а на более поздних стадиях — как промотор опухоли [58].

Антипролиферативное действие TGF- $\beta$ 1 на рост нормальных и трансформированных клеток достигается путем остановки клеточного цикла от G1 до S фазы. Ключевыми компонентами передачи ингибиторных сигналов являются циклинзависимые киназы семейств Ink4 и Cip/Kip. Транскрипционные комплексы Smad4-Smad2,3, образующиеся при связывании TGF- $\beta$ 1 со своими рецепторами, транслоцируются из цитоплазмы в ядро и активируют гены ингибиторов циклинзависимых киназ p21WAF1/CIP1, p15INK4b, p27KIP1a, а также подавляют экспрессию гена *MYC*. Повышение экспрессии генов p21WAF1/CIP1, приводит к подавлению активности комплексов циклин D — Cdk4,6 и циклин E — Cdk2, ответственных за продвижение клетки по G1-фазе и вход в S-фазу [59].

Установлено, что данный фактор индуцирует апоптоз эпителиальных, эндотелиальных и ряда других клеток как через p53-зависимые, так и p53-независимые механизмы, посредством регуляции про- (Bax) и анти-

апоптотических факторов (Bcl-2, Bcl-x1). По мере накопления мутаций, уменьшающих чувствительность трансформированной клетки к ингибиторным сигналам, повышенный уровень белка TGF- $\beta$  способствует дальнейшему прогрессированию опухоли посредством трех механизмов: индукции эпителиально-мезенхимального перехода (EMT-epithelial-mesenchymal transition), ангиогенеза и снижения иммунного надзора [58].

Эпителиально-мезенхимальный переход сопровождается межклеточной адгезией и последующей миграцией злокачественных клеток. Так, в недавнем исследовании, проведенном Gao с соавт., было установлено, что все три изоформы белка TGF- $\beta$  могут индуцировать миграцию клеток серозной аденокарциномы яичников без приобретения клетками полного мезенхимального фенотипа [60].

Повышение степени злокачественности опухолевых клеток также происходит за счет индукции ангиогенеза под влиянием TGF- $\beta$ 1. Избыточная продукция белка TGF- $\beta$ 1 в опухолевой ткани и сыворотке крови больных РЯ вызывает иммуносупрессию и стимулирует ангиогенез, что, в свою очередь, приводит к повышению инвазивности и плохому прогнозу [15].

На сегодняшний день TGF- $\beta$ 1 относится к числу наиболее перспективных молекулярных маркеров, поскольку он вовлечен как в регуляцию процессов клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза, так и во внутриклеточные процессы, обеспечивающие прогрессию опухоли.

### Заключение

РЯ является одной из самых важных социально-медицинских проблем в связи с высокой заболеваемостью и смертностью женщин с этим заболеванием. В последние годы наблюдается тенденция к омоложению этого вида рака, чаще стали диагностировать заболевание в группе женщин в возрасте до 30 лет.

РЯ — это сложное гетерогенное заболевание, в развитие которого вовлечено большое число факторов. В первую очередь, внимание уделяется генетической предрасположенности, поскольку около 10% злокачественных новообразований яичников приходится на наследственные формы. Также существенное влияние на патогенез данной опухоли оказывает состояние иммунной системы.

На возникновение злокачественных новообразований иммунная система реагирует, прежде всего, развитием нормального иммунного ответа путем формирования антибластомных факторов. Однако пролиферирующая опухоль способна ускользать от иммунного надзора благодаря факторам иммунорезистентности. К последним относятся экспрессия на поверхности трансформированных клеток рецепторов к факторам роста, приобретение устойчивости к апоптозу, секреция белков IL-6, IL-10 и *TNF- $\alpha$* . Подавлению иммунитета и усилению



роста новообразования также способствуют пробластомные факторы, выделяемые иммунной системой хозяина (IL-2, IL-6, фактор роста сосудистого эндотелия). Установлено, что к развитию опухоли приводят угнетение Т-клеточного звена иммунитета, нарушение функции регуляторных и эффекторных (киллерных) клеток. Одним из важных механизмов, предшествующим злокачественной трансформации клеток, считается хроническое воспаление. В качестве регуляторных молекул, опосредующих функциональную связь между воспалением и канцерогенезом, выступают цитокины.

Наиболее изученными на сегодняшний день молекулами, вовлеченными в патогенез РЯ, являются: ядерный фактор транскрипции NF-κB, гипоксия-индуцибельный фактор-1α (HIF-1α), индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS), индуцибельный фермент циклооксигеназа 2-го типа (COX-2), IL-1, IL-6, IL-8, интерферон-α (IFN-α), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), фактор некроза опухоли-α (TNF-α) и трансформирующий фактор роста-β (TGF-β). Белковые продукты данных генов, являясь провоспалительными и противовоспалительными молекулами, вовлечены в жизненно важные сигнальные пути клетки, в процессы пролиферации, дифференцировки и апоптоза, метастазирование и ангиогенез опухоли. Нарушения в работе отмеченных генов ассоциированы с неблагоприятным прогнозом течения патологии, нечувствительностью к лечению и низкой выживаемостью пациенток с РЯ.

Таким образом, представленные выше данные указывают на чрезвычайно важную роль генов иммунной системы в развитии и прогрессировании злокачественных новообразований яичников. Более глубокое понимание функциональной роли подобных генов в патогенезе РЯ будет способствовать разработке новых подходов к ранней диагностике и эффективных методов лечения заболевания.

### Список литературы

1. GLOBOCAN 2012. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide [Электронный ресурс] URL: <http://globocan.iarc.fr> (дата обращения: 5.10.2016).
2. Charbonneau V, Goode EL, Kalli KR, et al. The immune system in the pathogenesis of ovarian cancer. *Crit Rev Immunol.* 2013; 33(2): 137-64.
3. Воробьева ЛИ, Свиницкий ВС, Ткаля ЮГ. Гормональный канцерогенез и обоснование применения гормональной терапии в лечении больных раком яичника (обзор литературы). *Онкогинекология.* 2013; 1(9).
4. Аксель ЕМ. Статистика злокачественных новообразований женских половых органов. *Онкогинекология.* 2012; (1): 9-17.
5. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена. Филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2015. 250 с.

6. O'Donovan P, Livingston D. BRCA1 and BRCA2: breast/ovarian cancer susceptibility gene products and participants in DNA double-strand break repair. *Carcinogenesis.* 2010. 31, 961-967.
7. Balmana J., Diez O., Castiglione M. ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO clinical recommendations. *Annals of Oncology.* 2009; 20: 19-20.
8. Zeineldin R., Muller C.Y., Stack M.S., Hudson L.G. 2010. Targeting the EGF receptor for ovarian cancer therapy. *J. Oncol.*, 2010; 2010: 414676.
9. Singh M, Loftus T, Webb E, Benencia F Minireview: Regulatory T Cells and Ovarian Cancer. *Immunol Invest.* 2016 Nov; 45(8): 712-720.
10. Auer K, Bachmayr-Heyda A, Sukhbaatar N. et al. Role of the immune system in the peritoneal tumor spread of high grade serous ovarian cancer. *Oncotarget.* 2016 Sep 20; 7(38): 61336-61354.
11. Beinke S, Ley SC. Functions of NF-kappaB1 and NF-kappaB2 in immune cell biology. *Biochem.* 2004; 382: 393-409.
12. Philip, M., Rowley, D.A., Schreiber, H. Inflammation as a tumor promoter in cancer induction. *Semin Cancer Biol.* 2004; 14(6): 433-9.
13. Samarasinghe B. The Hallmarks of Cancer 8: Tumor-Promoting Inflammation. *Scientific American.* 2014. [электронный ресурс] URL: <http://blogs.scientificamerican.com>. (дата обращения: 13.09.15).
14. Guo RX, Qiao YH, Zhou Y, et al. Increased staining for phosphorylated AKT and nuclear factor-kappaB p65 and their relationship with prognosis in epithelial ovarian cancer. *Pathol Int.* 2008; (58): 749-756.
15. Plewka D, Kowalczyk AE, Jakubiec-Bartnik B, et al. Immunohistochemical visualization of pro-inflammatory cytokines and enzymes in ovarian tumors. *Folia Histochem Cytobiol.* 2014; 52(2): 124-37.
16. Heron E, Deloukas P, van Loon AP. The complete exon intron structure of the 156-kb human gene NFKB1, which encodes the p105 and p50 proteins of transcription factors NF-kappa B and I kappa B-gamma: implications for NF-kappa B-mediated signal transduction. *Genomics.* 1995; (30): 493-505.
17. Luo YQ, Wang D, Gong T, Zhu. An updated meta-analysis of 37 case-control studies on the association between NFKB1 -94ins/del ATTG promoter polymorphism and cancer susceptibility. *Oncotarget.* 2016; 7(936): 58659-58670.
18. Lu ZH, Gu XJ, Shi KZ, et al. Association between genetic polymorphisms of inflammatory response genes and the risk of ovarian cancer. *J Formos Med Assoc.* 2016; 115(1): 31-7.
19. Wang D, Xie T, Xu J, et al. Genetic association between NFKB1 -94 ins/del ATTG Promoter Polymorphism and cancer risk: a meta-analysis of 42 case-control studies. *Sci Rep.* 2016 22; 6: 30220.
20. Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ. Activation of the HIF pathway in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11: 293-299.
21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3091>
22. Jin Y, Wang H, Liang X et al. Pathological and prognostic significance of hypoxia-inducible factor 1α expression in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014; 35(8): 8149-59.
23. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B et al. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol. Rev.* 2004; 84: 731-765.
24. Wink DA, Vodovotz Y, Laval J. et al. The multifaceted roles of nitric oxide. *Carcinogenesis.* 1998; 19(5): 711-721.
25. Smith W.L, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annu. Rev. Biochem.* 2000; 69: 145-182.
26. Kosaka T, Miyata A, Ihara H. et al. Characterization of the human gene (PTGS2) encoding prostaglandin-endoperoxide synthase 2. *Eur. J. Biochem.* 1994; (221): 889-97.



27. Lurie G, Terry KL, Wilkens LR, et al. Pooled analysis of the association of PTGS2 rs5275 polymorphism and NSAID use with invasive ovarian carcinoma risk. *Cancer Causes Control*. 2010; (21): 1731-1741.
28. Мордвинов ВА, Фурман ДП. Цитокины: биологические свойства и регуляция экспрессии гена интерлейкина-5 человека. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2009; 13(1): 53-67.
29. Lippitz BE, Harris RA. Cytokine patterns in cancer patients: A review of the correlation between interleukin 6 and prognosis. *Oncoimmunology*. 2016 11; 5(5): e1093722.
30. Kim S, Gwak H, Kim HS, et al. Malignant ascites enhances migratory and invasive properties of ovarian cancer cells with membranebound IL-6R in vitro. *Oncotarget*. 2016 Dec 13; 7(50): 83148-83159.
31. Browne A, Sriraksa R, Guney T, et al. Differential expression of IL-8 and IL-8 receptors in benign, borderline and malignant ovarian epithelial tumours. *Cytokine* 2013; 64(1): 413-21.
32. Koensgen D, Bruennert D, Ungureanu S, et al. Polymorphism of the IL-8 gene and the risk of ovarian cancer. *Cytokine*. 2015; 71(2): 334-8.
33. Stronach EA, Cunnea P, Turner C, et al. The role of interleukin-8 (IL-8) and IL-8 receptors in platinum response in high grade serous ovarian carcinoma. *Oncotarget*. 2015 Oct 13; 6(31): 31593-603.
34. Park MS, Kim BR, Kang S, Kim DY, Rho SB. The antihypertension drug doxazosin suppresses JAK/STATs phosphorylation and enhances the effects of IFN- $\alpha/\gamma$ -induced apoptosis. *Genes Cancer*. 2014 Nov; 5(11-12): 470-9.
35. Johnson CL, Green DS, Zoon KC. Human monocytes in the presence of interferons alpha2a and gamma are potent killers of serous ovarian cancer cell lines in combination with paclitaxel and carboplatin. *J Interferon Cytokine Res*. 2015; 35: 55-62.
36. Green DS, Nunes AT, Annunziata CM, Zoon KC. Monocyte and interferon based therapy for the treatment of ovarian cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2016 Jun; 29: 109-15
37. Goshima F, Esaki S, Luo C, Kamakura M, Kimura H, Nishiyama Y. Oncolytic viral therapy with a combination of HF10, a herpes simplex virus type 1 variant and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for murine ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2014 Jun 15; 134(12): 2865-77.
38. Liao JB, Swensen RE, Ovenell KJ, et al. Phase II trial of albumin-bound paclitaxel and granulocyte macrophage colony-stimulating factor as an immune modulator in recurrent platinum resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2017 Jan 12. pii: S0090-8258(17)30046-X.
39. Woolery KT, Kruk PA. Ovarian Epithelial-Stromal Interactions: Role of Interleukins 1 and 6. *Obstetrics and Gynecology International* 01/2011; 2011: 358493.
40. Nicklin MJ, Weith A, Duff GW. A physical map of the region encompassing the human interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-1 receptor antagonist genes. *Genomics* 1994; 19 (2): 382-4.
41. Тотолян АА, Фрейдлин ИС. Клетки иммунной системы. СПб: Наука, 2000: 231 с.
42. Stylianou E, Saklatvala J. Interleukin-1. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 1998; 30(10): 1075-1079.
43. Charles A. Dinarello in *The Cytokine Handbook* / Ed. A.A. Thomson. London: Academic Press, 2003. 643-668.
44. Streicher KL. Activation of a nuclear factor kappaB / interleukin-1 positive feedback loop by amphiregulin in human breast cancer cells / K.L. Streicher, N.E. Willmarth, J. Garcia et al. *Mol. Cancer Res*. 2007; 5(8): 847-861.
45. Apte RN, Krelin Y, Song X, et al. Effects of micro-environment- and malignant cell-derived interleukin-1 in carcinogenesis, tumour invasiveness and tumour-host interactions. *Eur J Cancer* 2006; 42: 751-759.
46. White KL, Schildkraut JM, Palmieri RT, et al. Ovarian Cancer Risk Associated with Inherited Inflammation-Related Variants. *Cancer Res*. 2012; 72: 1064-1069.
47. Triozzi P.L, Aldrich W, Singh A. Effects of Interleukin-1 Receptor Antagonist on Tumor Stroma in Experimental Uveal Melanoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011; 52: 5529 — 5535.
48. Mustea A., Pirvulescu C., Konsgen D. et al. Decreased IL-1 RA concentration in ascites is associated with a significant improvement in overall survival in ovarian cancer. *Cytokine*. 2008; 42(1): 77-84.
49. Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med* 1996; 334: 1717-1725.
50. Baud V, Karin M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives. *Trends Cell Biol* 2001; 11(9): 372-7.
51. Rath PC, Aggarwal BB. TNF-induced signaling in apoptosis. *J Clin Immunol* 1999; 19: 350-364.
52. Devin A, Cook A, Lin Y et al. The distinct roles of TRAF2 and RIP in IKK activation by TNF-R1: TRAF2 recruits IKK to TNF-R1 while RIP mediates IKK activation. *Immunity* 2000; 12: 419-429.
53. van Horssen R, Rens JA, Schipper D, et al. EMAP-II facilitates TNF-R1 apoptotic signalling in endothelial cells and induces TRADD mobilization. *Apoptosis*. 2006; 11(12): 2137-45.
54. Johnston DA. TNF induction of jagged-1 in endothelial cells is NF kappa B-dependent. *Gene*. 2009; 435: 36-44.
55. Block MS, Maurer MJ, Goergen K, et al. Plasma immune analytes in patients with epithelial ovarian cancer. *Cytokine*. 2015; 73(1): 108-13.
56. Kolomeyevskaya N, Eng KH, Khan AN, et al. Cytokine profiling of ascites at primary surgery identifies an interaction of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 in predicting reduced progression-free survival in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2015; 138(2): 352-7.
57. Gleizes PE., Munger JS., Nunes I. et al. TGF-beta latency: biological significance and mechanisms of activation. *Stem. Cells*. 1997; 15 (3): 190-197.
58. Derynck R., Akhurst R.J., Balmain A. TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nat. Genet*. 2001; 29: 117-129.
59. Datto MB., Hu PP., Kowalik TF. et al. The viral oncoprotein E1A blocks transforming growth factor beta-mediated induction of p21/ WAF1/Cip1 and p15/INK4B. *Mol. Cell. Biol*. 1997; 17: 2030-2037.
60. Gao J, Zhu Y, Nilsson M, Sundfeldt K. TGF  $\beta$  isoforms induce EMT independent migration of ovarian cancer cells. *Cancer Cell Int*. 2014; 14(1): 72.