



საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების იმუნური მიკროგარემოს ფენოტიპური თავისებურებანი და მისი როლი სიმსივნის პროგრესიაში

კრიტიკული მიმოხილვა

რ. დევაძე¹; ა. გვენეტაძე¹; გ. ბურკაძე²;

¹ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი;

²თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი;

აბსტრაქტი

სიმსივნეები ხასიათდება სხვადასხვა რაოდენობით ლიმფოციტური ინფილტრატის არსებობით, რომელიც ვლინდება სიმსივნის სხვადასხვა უბნებში და ამ ლიმფოციტურ ინფილტრატებს გააჩნიათ არამარტო პროგნოზული, არამედ პრედიქტული ღირებულებაც. საკვერცხის კარცინომებში ლიმფოციტური ინფილტრაციის არსებობა ასოცირდება ზოგ შემთხვევაში კარგ, ზოგ შემთხვევაში ცუდ პროგნოზთან. სიმსივნის იმუნური მიკროგარემოს შემადგენლობა წარმოადგენს აქტიური შესწავლის საგანს საკვერცხის კარცინომებში მათი როგორც პოტენციური პროგნოზული, ისე პრედიქტული ღირებულების გამო. თუმცა, ამასთანავე არსებული ლიტერატურული მონაცემები ურთიერთწინააღმდეგობრივია, რაც თავისთავად მიუთითებს დამატებითი კვლევების ჩატარების საჭიროებაზე. გარდა ამისა, ხშირ შემთხვევაში დეტალურად მითითებული არ არის თუ საკვერცხის კარცინომის რომელი ჰისტოპათოლოგიური ქვეტიპი იქნა შესწავლილი და ხშირ შემთხვევაში საკვერცხის კარცინომების სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ტიპები გაერთიანებულია. აღნიშნული რამდენადმე ხსნის ამ დრომდე ჩატარებულ კვლევებში ურთიერთსაწინააღმდეგო შედეგების არსებობას. შესაბამისად მნიშვნელოვანია საკვერცხის კარცინომების იმუნური მიკროგარემოს შესწავლა განხორციელდეს განცალკევებულად სხვადასხვა ჰისტოლოგიურ ქვეტიპებში.

საკვანძო სიტყვები: საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეები; მიკროგარემო; იმუნური მიკროგარემო;

საკვერცხის კარცინომების დაახლოებით 90%-ს შეადგენს ეპითელიური კარცინომები, რომელიც წარმოადგენს ნეოპლაზიურ დაზიანებათა ჰეტეროგენულ ჯგუფს. 2020 წლისათვის, მსოფლიოს მასშტაბით დაფიქსირდა საკვერცხის სიმსივნეების 313 959 შემთხვევა და 207 252 სიკვდილიანობა, რაც შეადგენს ქალებში დაფიქსირებული სიმსივნეების საერთო რაოდენობის 3,4%-ს და სიმსივნით სიკვდილიანობის 4,7%-ს [1]. საკვერცხის სიმსივნეების შემთხვევათა დაახლოებით 30% ფიქსირდება ევროპულ ქვეყნებში, ხოლო სიკვდილიანობის მაჩვენებელი ყველაზე მაღალია აზიურ ქვეყნებში. რაც შეეხება საქართველოს, 2020 წლის მონაცემებით, საკვერცხის სიმსივნეები ორივე სქესის ყველა სიმსივნეებს შორის გავრცელებით მე-5 ადგილზეა და მისი ინციდენტობა შეადგენს 10,9-ს 100 000 მოსახლეზე [2]. საკვერცხის სეროზული კარცინომები იყოფა დაბალი ხარისხის ავთვისებიანობის (ტიპი I) და მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის (ტიპი II) ქვეტიპებად (LGSOC და HGSOC).

მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაციის მიერ, მოწოდებულია საკვერცხის კარცინომების ბიოლოგიური ქცევის სამ-საფეხურიანი შეფასების სისტემა. კერძოდ, კეთილთვისებიანი, მოსაზღვრე ავთვისებიანობის და ავთვისებიანი კარცინომები. შეფასების ასეთი სისტემა სავარაუდოდ მოწოდებულია ძირითადად კლინიკური პროგნოზის განსაზღვრისათვის. თუმცა, სხვადასხვა კვლევები აჩვენებს, რომ აღნიშნული ჯგუფები თავის მხრივ წარმოადგენს ნეოპლაზიური დაზიანებების ჰეტეროგენულ ჯგუფს და საჭიროა, მათი ჰისტოპათოლოგიური, იმუნოჰისტოქიმიური და მოლეკულური მახასიათებლების უფრო დეტალური შესწავლა, მათი ბიოლოგიური და კლინიკური ქცევის უკეთესი განსაზღვრის მიზნით [3].

სიმსივნეები ხასიათდება სხვადასხვა რაოდენობით ლიმფოციტური ინფილტრატის არსებობით, რომელიც ვლინდება სიმსივნის სხვადასხვა უბნებში და ამ ლიმფოციტურ ინფილტრატებს გააჩნიათ არამარტო პროგნოზული, არამედ პრედიქტული ღირებულებაც. კერძოდ სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების შეფასებამ, ბოლო წლებში მიიქცია მეცნიერთა და კლინიცისტთა ყურადღება, მათი გამოყენების, როგორც იმუნოთერაპიული სამკურნალო საშუალებებისათვის პაციენტების შერჩევის მიზნით [4]. შეცვლილი ცილოვანი პროდუქტები, რომლებიც წარმოადგენს სიმსივნურ უჯრედებში გენეტიკური მუტაციების შედეგს, ფუნქციონირებენ, როგორც ნეოანტიგენები და ააქტიურებენ მასპინძელი ორგანიზმის იმუნურ სისტემას "უცხო" უჯრედის მიმართ. გარდა ამისა, ანთებითი, ჰიპოქსიური და ხშირად ნეკროზული მიკროგარემო აგზავნის სასიგნალო მოლეკულებს მასპინძელი ორგანიზმის იმუნურ სისტემაში [4]. მაინფილტრირებელ იმუნურ უჯრედებს ერთი მხივ შეუძლიათ სიმსივნის ზრდის და პროგრესიის კონტროლი, ხოლო მეორე მხრივ შესაძლებელია იმუნოსუპრესიული მიკროგარემოს ჩამოყალიბება, რომელშიც შესაძლებელია სიმსივნის გადარჩენა. ინფილტრაციული ლიმფოციტები ძირითადად წარმოდგენილია T ლიმფოციტებით, ბუნებრივი მკვლელი (Natural Killer - NK) უჯრედებით, B ლიმფოციტებით და მაკროფაგებით, რაც მიუთითებს აქტიურ, შესაძლო სიმსივნურ უჯრედების წინააღმდეგ მიმართულ. იმუნური პასუხის არსებობაზე მასპინძელ ორგანიზმში. სადღეისოდ სიმსივნური დაზიანებების

მიკროგარემოში ინფილტრაციული ლიმფოციტების არსებობა ითვლება მასპინძელი ორგანიზმის საპასუხო რეაქციის ბიომარკერად [5].

სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტები ვლინდება საკვერცხის კარცინომებშიც. საკვერცხის კარცინომებში ლიმფოციტური ინფილტრაციის არსებობა ასოცირდება კარგ პროგნოზთან [6]. სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტები ზოგადად იყოფა ორ ნაწილად. ერთნი, რომელნიც პენეტრირებენ სიმსივნის პარენქიმაში (ინტრაეპითელური) და მეორენი, რომლებიც ბინადრობენ პერიტუმორულ სივრცეში (სტრომული). ითვლება, რომ იმუნური სისტემა, კერძოდ, ინტრაეპითელური სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტები მნიშვნელოვან როლს ასრულებს სიმსივნის ზრდის კონტროლში. ცნობილია, რომ CD8 + ან CD4 + T ლიმფოციტებს შეუძლიათ ამოიციონ კიბოს ანტიგენები ან ჭარბად მოექსპრესირე აუტოანტიგენები და აღკვეთონ კიბოს განვითარება, მიუხედავად ამისა ზოგიერთ კიბოს უჯრედს შეუძლია ხელი შეუშალოს იმუნურ ამოცნობას და რეაგირებას. თუ ლოკალურ იმუნურ სისტემას შეუძლია ქსოვილის მზარდი სიმსივნის ამოცნობა, ის აძლიერებს ანთების სიგნალებს დაზიანების ადგილზე. ამ გარემოში, სიმსივნის სპეციფიკური ანტიგენის წარმომქმნელი უჯრედები იწვევენ T- უჯრედების რეაქციას და ციტოკინები, როგორცაა ინტერფერონ-გამა, ხელს უწყობენ ადგილობრივ ანთებას, რაც იწვევს სიმსივნის სრულ განადგურებას, ამ პროცესს ელიმინაციას უწოდებენ [7][4]. აღმოფხვრის შემდეგ გადარჩენილი სიმსივნური უჯრედები შედიან წონასწორობის ფაზაში, რითიც იმუნური ზეწოლა ციტოკინებისა და ლიმფოციტების შეტევების სახით ბალანსირდება სიმსივნის ზრდასთან. ბოლოს, სიმსივნეში ვითარდება ე.წ. იმუნური გასხლტომის ფაზა. ამ დროს ხდება იმუნური ამოცნობისა და განადგურების თავიდან აცილება და საბოლოოდ ავთვისებიან სიმსივნედ ჩამოყალიბება, რომელსაც გააჩნია შემდგომში მეტასტაზირების უნარი[7][8].

ნაჩვენებია, რომ სტრომული სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტები ასოცირდება გადარჩენის მაჩვენებლებთან და ატარებს პროგნოზულ ღირებულებას [8]. აღნიშნული მონაცემები განსაკუთრებით იყო გამოხატული ძუძუს კიბოს შემთხვევაში, სადაც სტრომული სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების არსებობას ჰქონდა არამარტო პროგნოზული არამედ პრედიქტული ღირებულება. კერძოდ მათი არსებობა დაკავშირებული იყო ნეოადიუვანტურ და ადიუვანტურ თერაპიაზე პასუხთან [8]. ამ შედეგებზე დაყრდნობით, სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების შეფასება, შესაძლებელია ასევე გამოყენებული იქნას საკვერცხის სიმსივნეებში, თუმცა აღნიშნული საჭიროებს დამატებითი კვლევებს. აღსანიშნავია, რომ სადღეისოდ არსებულ ლიტერატურულ მონაცემებზე დაყრდნობით, მხოლოდ ერთმა კვლევამ შეაფასა სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტები ჰემატოქსილინით და ეოზინით (H&E) შეღებილ ანათლებში, საკვერცხის ეპითელურ კარცინომებში. კვლევათა უმეტესობაში კი, სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების შეფასებისათვის გამოყენებულია სხვადასხვა იმუნური მარკერები, როგორებიცაა CD3, CD8 ან FoxP3. James და კოლეგებმა აჩვენეს, რომ შესაძლებელია სიმსივნის მაინფილტრირებელი

ლიმფოციტების ჰემატოქსილინით და ეოზინით შეღებილ ანათლებში შეფასებას ჰქონდეს უფრო მეტი პროგნოზული ღირებულება, ვიდრე ცალკეული ტიპის ლიმფოციტების იმუნოჰისტოქიმიურ კვლევას.

ნაჩვენებია, რომ სტრომული სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების არსებობა წარმოადგენდა დამოუკიდებელი პროგნოზულ ფაქტორს საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების ყველა ჰისტოლოგიურ ქვეტიპში. თუმცა, ზოგიერთი კვლევის მიხედვით, სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების არსებობა არ წარმოადგენს დამოუკიდებელ პროგნოზულ ფაქტორს საკვერცხის ეპითელურ სიმსივნეებში. რაც ერთი მხრივ შესაძლებელია აიხსნას აღნიშნულ კვლევებში სხვადასხვა საკვლევი ჯგუფის არსებობით. თუმცა, ლიტერატურაში არსებული აღნიშნული ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემები მიუთითებს, რომ საჭიროა დამატებითი კვლევების ჩატარება, სიმსივნის მაინფილტრირებელი ლიმფოციტების განაწილების შესასწავლად საკვერცხის ეპითელური სიმსივნეების სხვადასხვა ქვეტიპში.

T ლიმფოციტური ხაზის საერთო მარკერია CD3. სხვადასხვა ქვეტიპებად მათი დიფერენცირება ხდება სპეციფიკური CD მარკერების ექსპრესიის მიხედვით. CD4 ან CD8 მარკერების ექსპრესიის მიხედვით, მომწიფებული T უჯრედები იყოფა CD3 + CD4 + და CD3 + CD8 + T უჯრედებად და CD4 + Treg უჯრედებად. CD3 + CD4 + T უჯრედებს უწოდებენ დამხმარე T უჯრედებს (Th უჯრედები) და არეგულირებენ იმუნურ რეაქციებს ციტოკინების გამოყოფით, რომლებიც ხელს უწყობენ ან აფერხებენ ანთებას. CD3 + CD4 + T უჯრედები შეიძლება დაიყოს Th1 და Th2 უჯრედებად. მათ შორის, Th1 უჯრედები წარმოქმნიან და ათავისუფლებენ ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინებს და ხელს უწყობენ CD3 + CD8 + T უჯრედების მიერ განხორციელებულ სიმსივნის საწინააღმდეგო ციტოტოქსიკური ფუნქციების აღსრულებას. შესაბამისად Th1 უჯრედები განიხილება, როგორც ანტი-სიმსივნური პროფილის მქონე ლიმფოციტები. რაც შეეხება Th2 უჯრედებს, ნაჩვენებია, რომ ისინი ძირითადად ასოცირდებიან სიმსივნის პროგრესიასთან[9].

CD3 + CD8 + T უჯრედები, რომლებსაც ციტოტოქსიკურ T ლიმფოციტებს (CTL) უწოდებენ, აწარმოებენ ანთების ციტოკინებსა და უჯრედის ლიზისურ მოლეკულებს, როგორცაა პერფორინი და გრანზიმი. ისინი სპეციფიკურად ამოიცნობენ და ანადგურებენ პათოგენებით ინფიცირებულ ან ავთვისებიან უჯრედებს [10]. Treg უჯრედები (CD4 + CD25 + Foxp3 +) ასევე მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ იმუნურ რეაქციებში. თიმუსში განვითარების დროს, Treg უჯრედები აექსპრესირებენ Foxp3- ს და შეადგენენ საერთო CD4 + T უჯრედული პოპულაციის 5-10% -ს. უჯრედების ეს ჯგუფი ხასიათდება იმუნოსუპრესორული თვისებებით [10] [11]. Treg უჯრედები იცავენ მასპინძელ უჯრედებს აუტოიმუნური დაავადებებისგან, აუტორეაქტიული T უჯრედების ინჰიბირებით. გარდა ამისა, Treg უჯრედები ასევე მონაწილეობენ ანტი-სიმსივნური იმუნური პასუხის ინჰიბირებაში. აღნიშნული უჯრედები არეგულირებენ იმუნურ პასუხს ოთხი ძირითადი მექანიზმის საშუალებით, როგორებიცაა:

1) **იმუნოსუპრესიული მოლეკულების გამოყოფა.** Treg უჯრედები თრგუნავს T უჯრედიების ეფექტორულ ფუნქციებს, ისეთი ციტოკინების გამოყოფით, როგორებიცაა IL-10, IL-35 და TGFβ. გარდა ამისა, IL-10 და TGFβ ცნობილია, როგორც ძირითადი შუამავლები, რომლებიც ზღუდავენ სიმსივნის საწინააღმდეგო იმუნიტეტს და ხელს უწყობენ სიმსივნის პროგრესირებას. საინტერესოა, რომ ეს ციტოკინები არა მხოლოდ თრგუნავენ ეფექტორული უჯრედების ფუნქციონირებას, არამედ ხელს უწყობენ დენდრიტული უჯრედების პოლარიზაციას იმუნოლოგიურად ტოლერანტული ფენოტიპებისკენ. გარდა ამისა, Treg უჯრედები გამოყოფენ VEGF-ს, რომელიც ასევე წარმოადგენს ერთგვარ იმუნოსუპრესიულ მოლეკულას. VEGF-ის საშუალებით, Treg უჯრედები ახდენენ იმუნური პასუხის ინჰიბირებას და არეგულირებენ დენდრიტული უჯრედების დიფერენცირებას;

2) **ციტოლიზი.** Treg უჯრედები იწვევენ ეფექტორული უჯრედების აპოპტოზს B გრანზიმის და პერფორინის გამოყოფით;

3) **მეტაბოლური დაზიანება.** ნაჩვენებია Treg უჯრედების მიერ რეგულირებული მეტაბოლური დაზიანების რამდენიმე მექანიზმი, თუმცა, აღნიშნული კვლავ წარმოადგენს სადაო საკითხს. Treg უჯრედები შთანთქმავს IL-2-ს რაც იწვევს ეფექტორული უჯრედების შიმშილს და მათ აპოპტოზს. უფრო მეტიც, CD73 და CD39 ექსპრესიის მქონე, Treg უჯრედები კატალიზატორულ ზემოქმედებას ახდენენ ATP-ის ადენოზინზე, რომელიც თრგუნავს ეფექტორი T უჯრედების ფუნქციონირებას. 4) დენდრიტული უჯრედების მომწიფებისა და ფუნქციონირების მოდულაცია. CTLA-4 (ციტოტოქსიკური T-ლიმფოციტების ანტიგენი 4) ექსპრესირებს Treg უჯრედებზე, ხოლო CD80 და CD86 კი ექსპრესირებს დენდრიტულ უჯრედებზე. Treg უჯრედები იწვევენ დენდრიტული უჯრედების მოდულაციას CTLA4 – CD80/CD86 ურთიერთქმედების საშუალებით, რაც იწვევს IDO-ს (ინდოლემინი 2,3 – დიოქსიგენაზას) გამოყოფას. IDO ექსპრესია კი თავის მხრივ თრგუნავს ეფექტორი T უჯრედების ფუნქციონირებას. გარდა ამისა, Treg უჯრედები თრგუნავს დენდრიტული უჯრედების ფუნქციონირებას თანასტიმულატორული მოლეკულების დაბლოკვითა და LAG3 (ლიმფოციტების აქტივაციის გენი 3) ინჰიბირებით. ცნობილია, რომ TLR (Toll-ის მსგავსი რეცეპტორი), GITR (გლუკოკორტიკოიდით გამოწვეული TNF რეცეპტორი), CTLA-4 და FR (ფოლატის რეცეპტორი) პირდაპირი ან არაპირდაპირი გზით არეგულირებს Treg უჯრედების ფუნქციონირებას. TLR აქტივაცია ამცირებს Treg უჯრედების სუპრესორულ ეფექტს ნაწილობრივ IL-6-ის საშუალებით. GITR, თანასტიმულატორულ მოლეკულას აქვს მაღალი ექსპრესიის დონე Treg უჯრედებზე. ანტი-GITR mAb-ით მკურნალობა არეგულირებს Treg უჯრედების ინჰიბირებას.

ნაჩვენებია სიმსივნის მიკროგარემოს ლიმფოციტებით ინფილტრაცია კორელაციაშია საკვერცხის კიბოს კლინიკურ გამოსავალთან. ასევე ნაჩვენებია, რომ საკვერცხის კარცინომის მიკროგარემოს პლაზმური უჯრედებით და B უჯრედებით ინფილტრაცია გავლენას ახდენს საკვერცხის კიბოს პროგნოზზე [12]. CD138 და CD20 არის პლაზმური უჯრედებისა და B უჯრედების მარკერები. პაციენტებში, რომელთა სიმსივნის მიკროგარემოშიც აღინიშნებოდა

CD138 და CD20 მაღალი ექსპრესია, ასევე ხასიათდებოდნენ შედარებით მაღალი ხარისხის ავთვისებიანობის სიმსივნეების არსებობით. გარდა ამისა, კაპლან-მაიერის გადარჩენადობის ანალიზის მიხედვით CD138-ის მაღალი ექსპრესია კავშირში იყო როგორც ზოგად, ისე საკვერცხის სიმსივნით სპეციფიკური გადარჩენადობის მაჩვენებელთან.

ასევე ნაჩვენებია, სიმსივნის მაინფილტრირებელი T უჯრედების ასოციაცია საკვერცხის კიბოს მქონე პაციენტების კლინიკურ გამოსავალთან. Zhang-ის კვლევამ 186 გაყინული ქსოვილის ნიმუშების შეფასებით, შორსწასული საკვერცხის კიბოთი დაავადებულ პაციენტებში აჩვენა, რომ 5 წლიანი ოპერაციის შემდგომი გადარჩენადობის მაჩვენებელი უფრო მაღალი იყო იმ პაციენტებში, რომელთა სიმსივნეებშიც აღინიშნებოდა T უჯრედების ინფილტრაცია, ვიდრე იმ პაციენტებში რომელთა სიმსივნეებშიც T უჯრედების ინფილტრაცია არ აღინიშნებოდა. მათ ასევე აჩვენეს, რომ ინტრატუმორული T უჯრედები მნიშვნელოვნად ასოცირდება დაგვიანებულ რეციდივთან [13].

საკვერცხის სიმსივნეების უარყოფითი კლინიკური გამოსავალის არსებობა, ზოგიერთ შემთხვევებში ასოცირდება Treg უჯრედებით ინფილტრაციასთან. საკვერცხის კარცინომის მქონე 104 ქალიდან აღებული მასალის შეფასების შედეგად, გამოვლინდა, რომ პაციენტებში, რომლებშიც აღინიშნებოდა შორსწასული კარცინომის არსებობა, უფრო მაღალი იყო CD4 + CD25 + FOXP3 + Treg უჯრედების პროცენტული შემადგენლობა. გარდა ამისა, Treg უჯრედების არსებობა სიმსივნის მიკროგარემოში დაკავშირებული იყო საერთო გადარჩენადობის შემცირებასთან. საკვერცხის კიბოს მქონე პაციენტებში, სიმსივნის მიკროგარემოში მაღალი ლიმფოციტური ინფილტრაციის არსებობა ასევე მოიაზრება აღნიშნული პაციენტების იმუნოთერაპიისადმი დაქვემდებარების ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ბიომარკერად [14].

მაკროფაგები წარმოადგენს სიმსივნის იმუნური მოკროგარემოს შემადგენელ ერთ-ერთ ძირითად კომპონენტს. სიმსივნურ დაზიანებებში მყოფ მაკროფაგებს უწოდებენ სიმსივნესთან ასოცირებულ მაკროფაგებს (Tumor Associated Macrophages - TAMs). სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგები შესაძლებელია წარმოადგენილი იყოს ორი ძირითადი ფენოტიპით, როგორებიცაა სიმსივნის საწინააღმდეგო M1 მაკროფაგები და პრო-სიმსივნური M2 მაკროფაგები. ინტერფერონ-გამას (IFN- γ) და გრანულოციტ-მაკროფაგ-კოლონიის მასტიმულირებელი ფაქტორით (GM-CSF) სტიმულირებისას, მონოციტები დიფერენცირდება M1 მაკროფაგებად, რომლებსაც შეუძლიათ IL-1, IL-12, TNF α და CXCL12-ის სეკრეცია. M1 მაკროფაგებს ახასიათებთ ციტოტოქსიკურობა, აქვთ სიმსივნური პროცესის ჩახშობისა და იმუნური სტიმულაციის ფუნქციები [15].

რიგი სხვა ციტოკინებით სტიმულირებისას, როგორებიცაა მაგალითად IL-4, IL-10 და IL-13, მონოციტები დიფერენცირდება M2 მაკროფაგებად. სიმსივნის განვითარების იმუნური გასხლტომის სტადიაზე, სიმსივნის მიკროგარემოში აღინიშნება სიმსივნური უჯრედების მიერ მრავალი იმუნოსუპრესიული ზრდის ფაქტორის და ციტოკინის გამოყოფა, როგორებიცაა მაგალითად IL-4 და IL-13. ამ დროს, იმუნოსუპრესიული ციტოკინების წყალობით ასევე

ადგილი აქვს სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგების M2 ქვეტიპად დიფერენციაციას, რომლებიც თავის მხრივ ხელს უწყობენ სიმსივნის პროგრესიის პროცესს.

M2 მაკროფაგებს შეუძლიათ დათრგუნონ T უჯრედების გამრავლება და დააჩქარონ Treg უჯრედების სიმსივნის მიკროგარემოში ინფილტრაცია, ქემოკინ CCL22 წარმოქმნით. მეორეს მხრივ, M2 მაკროფაგები ახდენენ CTLA-4 და PD-1 ექსპრესიას. PD-1 და CTLA-4 აქტივაცია აფერხებს ციტოტოქსიკურ ფუნქციას და არეგულირებს T უჯრედების უჯრედულ ციკლს. M2 მაკროფაგებს ასევე შეუძლიათ დათრგუნონ T უჯრედების გააქტიურება L- არგინინის შემცირებით, რაც თავის მხრივ მნიშვნელოვან როლს ასრულებს T უჯრედების ფუნქციონირებაში. არგინაზა I (ARG1) - M2 მაკროფაგების ერთ-ერთი მარკერია, რომელიც წარმოადგენს L- არგინინის გადამამუშავებელი ფერმენტს. სიმსივნის მიკროგარემოში ARG1 იშლება L- არგინინად, L- ორნიტინად და შარდოვანად. L- არგინინის დაქვეითება თრგუნავს CD3 ζ ჯაჭვის განმეორებით ექსპრესიას, რომელიც მონაწილეობს ანტიგენით სტიმულაციასა და T უჯრედების რეცეპტორების (TCR) სასიგნალო გზაში [16].

იმუნოსუპრესიის გარდა, M2 მაკროფაგები ასევე მონაწილეობენ ქსოვილების რეპარაციის პროცესში, ექსტრაცელულური მატრიქსის რემოდელირებასა და ანგიოგენეზში, რომლებიც თავის მხრივ წარმოადგენს სიმსივნის პროგრესიაში მონაწილე პროცესებს. მათ შეუძლიათ ექსტრაცელულური მატრიქსის რესტრუქტურირაცია და დეგრადაცია მატრიქსის მეტალოპროტეინაზების და კატეპსინების წარმოებით. ეს უკანასკნელი კი თავის მხრივ ხელს უწყობს სიმსივნური უჯრედების მიგრაციას, ინვაზიასა და მეტასტაზირების პროცესს. გარდა ამისა, M2 მაკროფაგების მიერ ხდება VEGF-A-ს სეკრეცია, რომელიც წარმოადგენს ანგიოგენურ ფაქტორს. ასევე, M2 მაკროფაგების მიერ ხდება პროანგიოგენური ციტოკინების წარმოქმნა, როგორცაა IL-1β, TNFα და uPA (უროკინაზას ტიპის პლაზმინოგენის აქტივატორი). M2 მაკროფაგებში არსებობს ქვეტიპი, რომელიც ახდენს TIE2-ის ექსპრესიას, რომელიც წარმოადგენს თიროზინკინაზას რეცეპტორს. TIE2 მაკროფაგები მონაწილეობენ ანგიოგენეზში. TIE2 მაკროფაგები, რომლებიც წარმოქმნიან CCL3, CCL5, CCL8 და TIE2-ლიგანდს Ang2-ს ითვლებიან სიმსივნის ვასკულარიზაციის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ხელშემწყობ ფაქტორად. ნაჩვენებია, რომ აღნიშნული ტიპის მაკროფაგების დეფიციტი ხელს უწყობს სიმსივნის ანგიოგენეზის შემცირებას [16][17].

სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგები ხასიათდება პლასტიკურობით. M1/M2 მაკროფაგების უბრალო დიქოტომია საერთო ჯამში ვერ ითვალისწინებს სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგების ჰეტეროგენურობის სირთულეს. ტრანსკრიპტომის ანალიზით გამოვლენილია სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგების მთელი სპექტრი. შესაბამისად, M1 და M2 მაკროფაგები შეიძლება განვიხილოთ როგორც ფუნქციური მდგომარეობების ფართო სპექტრით. გარდა ამისა, ნაჩვენებია, რომ არსებობს სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგების პოპულაცია, რომლებიც ხასიათდებიან M1/M2 მარკერების თანაექსპრესიით, T უჯრედების თანაინჰიბიტორულ და თანა-სტიმულატორულ რეცეპტორებთან ერთად.

ნაჩვენებია, რომ საკვერცხის კარცინომებში, სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგების სიმკვრივე და განაწილების თავისებურებები განსხვავდება სეროზულ, მუცინურ, ენდომეტრიოიდულ, ნათელუჯრედოვან და არადიფერენცირებულ ჰისტოპათოლოგიურ ქვეტიპებში. სიმსივნის ზრდასა და პროგრესიასთან ერთად, დება სიმსივნის მიკროგარემოს შემადგენლობის და სასიგნალო მოლეკულების ექსპრესიის შეცვლა, რაც წარმოადგენს სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგების ინფილტრაციის ცვლილებებისა და პოლარიზაციის ცვლილებების წინაპირობას. საკვერცხის კიბოს მქონე პაციენტებზე ჩატარებულ კვლევებში აღმოჩნდა, რომ M2 მაკროფაგების სიმკვრივე იზრდება სიმსივნის სტადიისა და ასციტების მოცულობის გაზრდის ან ლიმფური ინვაზიის პარალელურად. ამის საწინააღმდეგოდ, ასევე ნაჩვენებია, რომ M1/M2 თანაფარდობა მცირდება სიმსივნის პროგრესიის კვალდაკვალ[18].

მსგავსი მარკერების ექსპრესიის მიუხედავად, სიმსივნესთან ასოცირებულ მაკროფაგებს, შეიძლება ყოველთვის არ ჰქონდეს მსგავსი ფუნქციური გავლენა სხვადასხვა სიმსივნეების განვითარების პროცესში. მაგალითად, მსხვილი ნაწლავის კიბოს შესწავლისას, PD-1 ექსპრესიის მქონე სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგები, ავლენენ დასუსტებულ ფაგოციტურ პოტენციალს. ხოლო ფილტვის კიბოს ადრეულ კვლევაში PD-1+ სიმსივნესთან ასოცირებული მაკროფაგების არსებობა, გავლენას არ ახდენს T ლიმფოციტების ციტოტოქსიკურ ფუნქციაზე. მსგავსი კვლევები საკვერცხის სიმსივნეებში ჩატარებული არ არის, თუმცა აღნიშნული მიუთითებს, რომ აუცილებელია მომავალში სიმსივნის შემადგენელი მაკროფაგების პოპულაციების სიმსივნე-სპეციფიკური შესწავლა. აღნიშნული განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია საკვერცხის კარცინომების შემთხვევაში, რადგან იგი ხასიათდება მრავალი სხვადასხვა ჰისტოპათოლოგიური ქვეტიპისა და ამავედროს მაღალი სიმსივნური ჰეტეროგენულობის არსებობით.

სიმსივნის იმუნური მიკროგარემოს შემადგენლობა წარმოადგენს აქტიური შესწავლის საგანს საკვერცხის კარცინომებში მათი როგორც პოტენციური პროგნოზული, ისე პრედიქტული ღირებულების გამო. თუმცა, ამასთანავე არსებული ლიტერატურული მონაცემები ურთიერთწინააღმდეგობრივია, რაც თავისთავად მიუთითებს დამატებითი კვლევების ჩატარების საჭიროებაზე. გარდა ამისა, ზემოთ აღნიშნულ კვლევებში, ხშირ შემთხვევაში დეტალურად მითითებული არ არის თუ საკვერცხის კარცინომის რომელი ჰისტოპათოლოგიური ქვეტიპი იქნა შესწავლილი და ხშირ შემთხვევაში საკვერცხის კარცინომების სხვადასხვა ჰისტოლოგიური ტიპები გაერთიანებულია. აღნიშნული რამდენადმე ხსნის ამ დრომდე ჩატარებულ კვლევებში ურთიერთსაწინააღმდეგო შედეგების არსებობას. შესაბამისად მნიშვნელოვანია საკვერცხის კარცინომების იმუნური მიკროგარემოს შესწავლა განხორციელდეს განცალკევებულად სხვადასხვა ჰისტოლოგიურ ქვეტიპებში.

გამოყენებული ლიტერატურა

- [1] Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(4):284-296. doi:10.3322/caac.21456
- [2] დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი - ჯანმრთელობის დაცვა სტატისტიკური ცნობარი 2018; ქალებში რეგისტრირებული ავთვისებიანი ახალწარმონაქმნების ყველაზე მაღალი ავადობის მქონე ლოკალიზაცია, საქართველო 2018 წელი; გვერდი 72
- [3] Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, Hauptmann S, Sehouli J. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Apr;293(4):695-700. doi: 10.1007/s00404-016-4035-8. Epub 2016 Feb 19. Erratum in: *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Jun;293(6):1367. PMID: 26894303.
- [4] Paijens, S.T., Vledder, A., de Bruyn, M. *et al*. Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era. *Cell Mol Immunol* 18, 842–859 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00565-9>
- [5] Bie, F., Tian, H., Sun, N. *et al*. Comprehensive analysis of PD-L1 expression, tumor-infiltrating lymphocytes, and tumor microenvironment in LUAD: differences between Asians and Caucasians. *Clin Epigenet* 13, 229 (2021).
- [6] Santoiemma PP, Powell DJ Jr. Tumor infiltrating lymphocytes in ovarian cancer. *Cancer Biol Ther*. 2015;16(6):807-20. doi: 10.1080/15384047.2015.1040960. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25894333; PMCID: PMC4622931.
- [7] Yang J, Hong S, Zhang X, Liu J, Wang Y, Wang Z, Gao L, Hong L. Tumor Immune Microenvironment Related Gene-Based Model to Predict Prognosis and Response to Compounds in Ovarian Cancer. *Front Oncol*. 2021 Dec 13;11:807410. doi: 10.3389/fonc.2021.807410. PMID: 34966691; PMCID: PMC8710702.
- [8] Xu M, Li Y, Li W, Zhao Q, Zhang Q, Le K, Huang Z, Yi P. Immune and Stroma Related Genes in Breast Cancer: A Comprehensive Analysis of Tumor Microenvironment Based on the Cancer Genome Atlas (TCGA) Database. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Mar 5;7:64. doi: 10.3389/fmed.2020.00064. PMID: 32195260; PMCID: PMC7066229.
- [9] Lee, H.L., Jang, J.W., Lee, S.W. *et al*. Inflammatory cytokines and change of Th1/Th2 balance as prognostic indicators for hepatocellular carcinoma in patients treated with transarterial chemoembolization. *Sci Rep* 9, 3260 (2019).
- [10] Gabrielson A, Wu Y, Wang H, Jiang J, Kallakury B, Gatalica Z, Reddy S, Kleiner D, Fishbein T, Johnson L, Island E, Satoskar R, Banovac F, Jha R, Kachhela J, Feng P, Zhang T, Tesfaye A, Prins P, Loffredo C, Marshall J, Weiner L, Atkins M, He AR. Intratumoral CD3 and CD8 T-cell Densities

Associated with Relapse-Free Survival in HCC. *Cancer Immunol Res.* **2016** May;4(5):419-30. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0110. Epub 2016 Mar 11. PMID: 26968206; PMCID: PMC5303359.

[11] Lu, L., Barbi, J. & Pan, F. The regulation of immune tolerance by FOXP3. *Nat Rev Immunol* **17**, 703–717 (2017).

[12] Jovanović L, Janković R, Ćirković A, Jović M, Janjić T, Djuričić S, Milenković S. PD-L1 Expression in Different Segments and Histological Types of Ovarian Cancer According to Lymphocytic Infiltrate. *Medicina (Kaunas)*. **2021** Nov 29;57(12):1309. doi: 10.3390/medicina57121309. PMID: 34946254; PMCID: PMC8703734.

[13] Sakellariou-Thompson D, Forget MA, Hinchcliff E, et al. Potential clinical application of tumor-infiltrating lymphocyte therapy for ovarian epithelial cancer prior or post-resistance to chemotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* **2019**;68(11):1747-1757. doi:10.1007/s00262-019-02402-z

[14] Freedman, Ralph S., et al. "Intraperitoneal adoptive immunotherapy of ovarian carcinoma with tumor-infiltrating lymphocytes and low-dose recombinant interleukin-2: a pilot trial." *Journal of immunotherapy with emphasis on tumor immunology: official journal of the Society for Biological Therapy* **16.3** (1994): 198-210.

[15] Liu, J., Geng, X., Hou, J. *et al.* New insights into M1/M2 macrophages: key modulators in cancer progression. *Cancer Cell Int* **21**, 389 (2021).

[16] Sun, J., Sun, J., Song, B. *et al.* Fucoidan inhibits CCL22 production through NF-κB pathway in M2 macrophages: a potential therapeutic strategy for cancer. *Sci Rep* **6**, 35855 (2016).

[17] Oshi, M., Tokumaru, Y., Asaoka, M. *et al.* M1 Macrophage and M1/M2 ratio defined by transcriptomic signatures resemble only part of their conventional clinical characteristics in breast cancer. *Sci Rep* **10**, 16554 (2020).

[18] Macciò, A., Gramignano, G., Cherchi, M.C. *et al.* Role of M1-polarized tumor-associated macrophages in the prognosis of advanced ovarian cancer patients. *Sci Rep* **10**, 6096 (2020).

Phenotypic features of the immune microenvironment in ovarian epithelial neoplasms and its role in tumour progression

Critical Review

R.Devadze¹; A. Gvenetadze¹; G. Burkadze²;

1. *Ivane Javakhishvili Tbilisi State University;*

2. *Tbilisi State Medical University;*

Abstract

The tumour is characterised by the presence of various amounts of lymphocytic infiltration, which is seen in different areas of cancer and has not only prognostic value the predictive value as well. Tumour-infiltrating lymphocytes (**TILs**) in ovarian cancer can be associated either with good prognoses or bad prognoses in some cases. The constituent which makes the tumour immune microenvironment is still under vigorous research while they may have the potential to be well modified predictive and prognostic values in ovarian cancer. The data provided by already conducted research are controversial which suggests the need for further deeper studies. Besides this fact, there is no clear determination which histological subtype of ovarian cancer is under research or in many cases all of the morphological types are united. All of these facts mentioned can clarify why the results of many pieces of research provide controversial information. It is crucial that the immune microenvironment of various morphological subtypes of ovarian carcinomas be studied separately and individually.

Keywords: *Ovarian epithelial tumours; Tumour Microenvironment (TME); Immune microenvironment;*