

Роль воспаления и провоспалительного цитокина IL-1 β в патогенезе и метастазировании рака легких (обзор)

Е. В. Артамонова^{1,2}, Л. В. Лактионова^{1,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени И. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ЗАО «Медицинский центр в Коломенском», Москва

РЕЗЮМЕ

Хроническое воспаление ассоциировано с повышенным риском развития онкологических заболеваний, в том числе рака легкого. Сложное опухолевое микроокружение, формируемое в условиях хронического воспалительного процесса, способствует росту опухоли, инвазии, ангиогенезу и метастазированию. Интерлейкин-1 β (IL-1 β) – провоспалительный цитокин, играющий важную роль в развитии опухолеассоциированного воспаления. Повышенный уровень IL-1 β в физиологических жидкостях связан с неблагоприятным прогнозом развития заболевания и инвазивным ростом опухоли. Связывание IL-1 β с рецептором и активация сигнальных путей, включая MAPK, COX-2 и Nf- κ B, приводят к накоплению в опухолевом микроокружении иммуносупрессорных клеток и выработке медиаторов, способствующих опухолевому росту. Селективное ингибирование IL-1 β может повысить эффективность иммунотерапии и химиотерапии путем усиления противоопухолевого иммунного ответа. В данном обзоре рассмотрена роль опухолеассоциированного воспаления и IL-1 β в патогенезе рака легкого.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опухоль-ассоциированное воспаление, IL-1 β , опухолевое микроокружение, рак легких.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of inflammation and pro-inflammatory cytokine IL-1 β in pathogenesis and metastasis of lung cancer (review)

E. V. Artamonova^{1,2}, L. V. Laktionova^{1,3}

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Medical Center in Kolomenskoye, Moscow, Russia

SUMMARY

Pro-tumor inflammation is associated with increased risk of oncologic malignancies development, including lung cancer. Complex tumor microenvironment which is formed during chronic inflammation contributes to tumor growth, progression, angiogenesis and metastasis. Interleukin-1 β (IL-1 β) is a cytokine, which plays a key role in pro-tumor inflammation development. Increased level of IL-1 β in blood is related to poor prognosis of lung cancer and tumor invasiveness. IL-1 β binds to its receptor and activates signaling pathways such as MAPK, COX-2 and Nf- κ B, which leads to tumor infiltration with immunosuppressive cells and tumor growth promotion. Selective inhibition of IL-1 β can improve the effectiveness of immunotherapy and chemotherapy via enhancing of anti-tumor immunity. In this review we observe a crucial role of pro-tumor inflammation and IL-1 β in lung cancer pathogenesis.

KEY WORDS: pro-tumor inflammation, IL-1 β , tumor microenvironment, lung cancer.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Хронический воспалительный процесс, наряду с устойчивостью к апоптозу, способностью к активной пролиферации, инвазии и метастазированию, является одним из отличительных признаков рака [1].

В некоторых случаях хроническое воспаление предшествует трансформации нормальных клеток в злокачественные. Показано, что онкогенное воздействие табачного дыма и развитие рака легких у мышей являются результатом хронического воспаления, вызванного вдыханием табачного дыма [2]. Длительное воздействие таких внешних факторов, как асбестовая пыль, диоксид кремния и других вдыхаемых токсинов, приводит к развитию хронической обструктивной болезни легких, которая способствует малигнизации клеток и развитию рака [3–4].

В других случаях, наоборот, злокачественная трансформация предшествует воспалению. Гиперактивация онкогенов, хромосомные перестройки и другие генетические изменения, подавление активности генов – супрессоров

опухоли – все эти события приводят к злокачественной трансформации клеток и возникновению хронического воспалительного ответа.

Независимо от того, каким образом возникает опухолеассоциированное воспаление, вокруг опухоли формируется микроокружение, в состав которого, помимо фибробластов и стромальных клеток, входят различного типа иммунные клетки: клетки, отвечающие за реализацию врожденного иммунного ответа (макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки, миелоидные супрессорные клетки, дендритные клетки и NK-клетки) и приобретенного иммунного ответа (Т- и В-лимфоциты) [1, 5–6]. Различные медиаторы воспаления, секретируемые иммунными клетками, обнаруживаются в опухолевом микроокружении всех типов опухолей как в экспериментальных модельных животных, так и человека уже на самых ранних стадиях развития рака. Количественное соотношение различного типа секретируемых хемокинов, цитокинов и медиаторов



Рисунок 1. Баланс цитокинов и состав опухолевого микроокружения определяет, в каком направлении будет развиваться рак – в сторону роста или регрессии опухоли.

воспаления в опухолевом микроокружении определяет, в какую сторону будет смещено равновесие: в сторону противоопухолевого иммунитета или сторону иммунной супрессии и дальнейшего развития опухоли [7–8] (рис. 1).

Один из компонентов, играющих ключевую роль в регуляции опухоль-ассоциированного воспаления, – провоспалительный цитокин IL-1 β . С одной стороны, IL-1 β участвует в активации врожденного иммунного ответа и в регулировании острого воспаления, активируя адаптивный противоопухолевый ответ. С другой – выработка IL-1 β в результате хронического воспаления, наоборот, приводит к росту и развитию опухоли [9, 10].

В данном обзоре рассмотрена роль иммунной системы в общем и цитокина IL-1 β в частности в формировании опухоль-ассоциированного воспаления, а также механизмы, с помощью которых IL-1 β оказывает влияние на поддержание опухолевого роста, инвазию, метастазирование и ангиогенез.

Иммунная система: двойной агент в борьбе с раком

Между опухолевыми и иммунными клетками микроокружения существует тесное взаимодействие. На разных этапах развития опухоли клетки иммунной системы в микроокружении могут проявлять как онкосупрессорные свойства, так и, наоборот, оказывать благоприятное воздействие на опухолевую прогрессию [11].

Двойная роль иммунной системы в процессе онкогенеза отражена в известной концепции опухолевого иммуноредактирования [12]. Иммунная система может отличить раковые клетки от нормальных за счет презентации опухолевыми клетками определенных сигнальных последовательностей на их поверхности – так называемых опухолевых антигенов. На ранних стадиях опухолевого развития раковые клетки, на поверхности которых активно презентуются антигены, узнаются и уничтожаются цитотоксическими иммунными клетками (например, НК-клетками или CD 8⁺-цитотоксическими Т-клетками). Однако некоторые клетки опухоли в результате различных событий (нарушения презентации антигенов, секреции супрессорных цитокинов) перестают узнаваться иммунными клетками и не уничтожаются, но при этом рост и развитие опухоли все еще находятся под контролем иммунитета. Наступает так называемая стадия равновесия: опухолевые и иммунные клетки существуют бок о бок. В таком равновесном состоянии

микроопухоли могут находиться годами в организме и не детектироваться инструментальными методами. В опухолевых клетках, как в динамической системе, постоянно происходят какие-либо изменения и мутации, которые со временем приводят к развитию механизмов резистентности к цитостатическим воздействиям со стороны иммунитета. Клетки опухоли приобретают иммуносупрессорные свойства, перестают уничтожаться иммунными клетками и начинают использовать ресурсы микроокружения для активного размножения, ангиогенеза и прогрессии.

Основные механизмы, за счет которых опухоли избегают уничтожения иммунной системой, можно разделить на три большие группы: 1) активация сигнальных каскадов и усиление экспрессии генов, способствующих росту и развитию опухоли; 2) привлечение в микроокружение иммунных клеток, обладающих иммуносупрессорными свойствами; 3) экспрессии PD-L1 после инфильтрации Т-клетками [12].

Роль IL-1 β в развитии рака легких IL-1 β как один из ключевых игроков микроокружения

IL-1 β является самым распространенным и значимым цитокином в опухолевом микроокружении, способным активно участвовать в опухоль-ассоциированном воспалении за счет регуляции синтеза других провоспалительных цитокинов.

Повышение уровня экспрессии IL-1 β характерно для многих видов опухолей, включая рак легких, и связано с неблагоприятным прогнозом и агрессивным течением заболевания [13, 14]. IL-1 β в опухолевом микроокружении секретируется преимущественно макрофагами, и поддержание опухолевого роста и метастазирования осуществляется с помощью разных механизмов. IL-1 β активирует экспрессию генов, способствующих неоангиогенезу, а также выработку медиаторов, обеспечивающих устойчивость к апоптозу. Кроме того, IL-1 β способствует инфильтрации в опухолевое микроокружение миелоидных клеток, ингибирующих противоопухолевый иммунный ответ [9, 10, 15].

Молекулярные механизмы IL-1 β -опосредованного развития опухоли

Опухоль-ассоциированное воспаление оказывает влияние на все этапы онкогенеза: от стадии инициации, через промоцию и вплоть до метастазирования. IL-1 β



IL-1 β

- 1** Иницирует опухолевый рост путем повреждения ДНК и эпигенетических изменений.
- 2** Угнетает противоопухолевый иммунный ответ
- 3** Активирует STAT3 и NF- κ B, что приводит к пролиферации опухолевых клеток и ангиогенезу
- 4** Поддерживает метастазирование за счет индукции эпителиально-мезенхимального перехода.

Рисунок 2. Влияние IL-1 β на различные этапы канцерогенеза.

Примечание: АФК – активные формы кислорода, АФА – активные формы азота, STAT3 и NF- κ B – факторы транскрипции.

вовлечен во все стадии канцерогенеза (рис. 2). Ключевые механизмы, с помощью которых IL-1 β стимулирует онкогенез – поддержание хронического воспаления [16], активация эндотелиальных клеток [17], ангиогенез [18] и инфильтрация опухоли иммуносупрессорными клетками. В совокупности эти механизмы подавляют адаптивный иммунный ответ и приводят к опухолевому росту и метастазированию [16].

IL-1 β способствует злокачественной трансформации клеток за счет увеличения частоты возникновения в них мутаций и увеличения скорости пролиферации мутантных клеток [19]. IL-1 β в опухолевом микроокружении индуцирует синтез активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА), которые способны вызывать повреждения ДНК и геномную нестабильность.

IL-1 β продуцируется ограниченным числом иммунных клеток микроокружения, в основном макрофагами и в меньшей степени моноцитами и дендритными клетками. IL-1 β связывается со своим рецептором IL-1R1 на поверхности других клеток, в результате чего происходит активация таких транскрипционных факторов, как NF- κ B, STAT3 и сигнальных путей MAPK [20, 21] (рис. 3). Эти сигнальные пути активируют гены, ответственные за рост и выживание опухолевых клеток, их пролиферацию и ангиогенез [22]. По механизму положительной обратной связи транскрипционные факторы NF- κ B и STAT3 индуцируют синтез хемокинов, которые привлекают больше иммунных и воспалительных клеток в микроокружение – таким образом опухоль-ассоциированное воспаление поддерживает само себя.



Рисунок 3. Молекулярные механизмы действия IL-1 β в онкогенезе.

Примечание: МСК – миелоидные супрессорные клетки, CXCL2 – хемокин семейства CXC, GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, MMP – матриксная металлопротеиназа, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов.

Транскрипционный фактор NF-κB, как правило, активен в раковых клетках и регулирует экспрессию генов, ответственных за движение по клеточному циклу, клеточную смерть, эпителиально-мезенхимальный переход и другие процессы, важные для развития опухоли [23]. IL-1β активирует NF-κB-сигналинг и экспрессию генов, ответственных за клеточную миграцию [24].

Сигнальный белок и активатор транскрипции STAT3 активируется в результате действия множества цитокинов, гормонов и факторов роста, и способствует пролиферации опухолевых клеток, уходу от апоптоза и ангиогенезу [25]. Активация STAT3 нарушает цитотоксическое действие NK-клеток и CD8⁺ T-клеток, созревание и презентацию антигенов дендритными клетками, а также стимулирует дифференцировку T-регуляторных клеток, что в совокупности оказывает иммуносупрессорное действие [25]. Также аномальная активация STAT3 в миелоидных клетках-предшественниках блокирует их дифференцировку в зрелые миелоидные клетки и тем самым способствует распространению миелоидных супрессорных клеток в опухолевом микроокружении [26].

В результате активации вышерассмотренных сигнальных каскадов происходит высвобождение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, который рекрутирует M2-макрофаги и миелоидные супрессорные клетки и способствует их инфильтрации в опухолевое микроокружение, что способствует уходу опухолевых клеток от иммунного ответа [3, 27].

IL-1β – мощный индуктор синтеза циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2)-зависимых простагландинов (ПГ), которые также способствуют иммуносупрессии, опухолевой инвазии [28, 29], эпителиально-мезенхимальному переходу [30] и ангиогенезу [31]. При немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) IL-1β-опосредованная активация путей ЦОГ-2 приводит к ингибированию онкосупрессорной микроРНК miR-101 [32]. Было установлено, что ПГ-опосредованная активация протоонкогена c-Myc и последующее увеличение экспрессии oncomiR-17–92 приводят к устойчивости к апоптозу клеток НМЛР [33].

IL-1β способствует развитию опухоли путем активации ангиогенеза [34]. IL-1β индуцирует экспрессию хемокина CCL2 в макрофагах – важного регулятора ангиогенеза и опухолевого роста [35], увеличивает экспрессию VEGF и молекул клеточной адгезии на эндотелии сосудов [36].

Влияние IL-1β на формирование опухолевого микроокружения

IL-1β играет важную роль в формировании опухолевого микроокружения. Этот цитокин стимулирует инфильтрацию иммуносупрессорных клеток (MCK, нейтрофилов, дендритных клеток и макрофагов) в микроокружение, тем самым подавляя противоопухолевый иммунный ответ [37, 38].

Макрофаги являются наиболее распространенными и важными иммунными клетками микроокружения [39]. Существует два фенотипа активированных макрофагов: M1-макрофаги (провоспалительный фенотип)

и M2-макрофаги (иммуномодуляторный фенотип) [40]. Макрофаги типа M1 активно вырабатывают провоспалительные цитокины и характеризуются выраженной цитолитической противоопухолевой активностью [41]. Напротив, M2-макрофаги характеризуются продукцией иммуносупрессорных цитокинов, подавляют иммунный ответ и стимулируют регенерацию ткани после воспалительной реакции [42]. IL-1β усиливает инфильтрацию опухоли макрофагами M2-типа.

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что опухоли с повышенной инфильтрацией макрофагов с M2-фенотипом ассоциированы с худшим прогнозом течения заболевания и устойчивостью к терапии [43], в то время как инфильтрация макрофагами типа M1 способствует опухолевой регрессии [44]. В частности, для пациентов с НМРЛ установлена тесная взаимосвязь между количеством M2-макрофагов в опухолевом микроокружении и скоростью прогрессии болезни, что говорит о важной роли M2 макрофагов в развитии НМРЛ [45]. При культивировании макрофагов *in vitro* совместно с различными клеточными линиями НМРЛ наблюдались активация опухолевой инвазии, гиперэкспрессия онкогенов и повышение плотности микрососудистой опухолевой сети по сравнению с клеточными линиями НМРЛ, которые культивировались в отсутствие макрофагов [46].

Помимо привлечения M2-макрофагов, клетки опухоли и микроокружения продуцируют медиаторы, способствующие привлечению миелоидных супрессорных клеток (MCK) и регуляторных T-клеток, которые ингибируют противоопухолевый T-клеточный ответ [47–49]. IL-1β активирует ЦОГ-2, участвующую в синтезе простагландинов, которые способствуют размножению и распространению MCK [50]. MCK представляют собой гетерогенную популяцию незрелых миелоидных клеток-предшественников, которые впоследствии дифференцируются в макрофаги, дендритные клетки и гранулоциты [51]. MCK продуцируют IL-1β и другие провоспалительные медиаторы, активирующие продукцию VEGF и других факторов ангиогенеза, которые запускают деление эндотелиальных клеток и образование новых кровеносных сосудов. Показано, что селективное ингибирование IL-1β уменьшает инфильтрацию MCK в опухолевое микроокружение и способствует регрессии опухоли [52].

***In vitro* и *in vivo* ингибирование IL-1β**

Результаты доклинических исследований свидетельствуют о положительных последствиях ингибирования IL-1β. В макрофагах, выделенных из мышей с нокдауном по IL-1β, не наблюдалось развития воспалительного процесса, а также отсутствовал рост опухоли или метастазы по сравнению с мышами дикого типа. Ингибирование IL-1β с помощью антител подавляло опухолевый рост и усиливало противоопухолевый иммунитет у мышей за счет прекращения воспалительного процесса и активации дифференцировки миелоидных супрессорных клеток в макрофаги типа M1 [53, 54].

IL-1 β и анти-PD-1 – терапия

В дополнение к своему прямому воздействию на злокачественные клетки, химио- и лучевая терапия могут вызывать опухоль-ассоциированное воспаление (как результат некротической гибели клеток опухоли и окружающих тканей), которое создает благоприятную среду для регенерации опухоли и возникновению резистентности к терапии [55, 56]. Большое разнообразие иммунотерапевтических подходов (моноклональные антитела, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, CAR-T терапия) нацелены на активацию подавленной иммунной системы пациентов для уничтожения опухолевых клеток. Ингибирование IL-1 β может повысить эффективность иммунотерапевтических и химиотерапевтических подходов путем изменения функционального профиля клеток опухолевого микроокружения с иммуносупрессорного на противоопухолевый.

Исследования мышиных моделей рака молочной железы показали, что ингибирование IL-1 β приводит к подавлению опухолевого ангиогенеза и пролиферации [52]. Были рассмотрены четыре случая: моно-анти-IL-1 β – терапия, моно-анти-PD-1 – терапия, комбинация анти-IL-1 β и анти-PD-1, контрольный образец. Поскольку повышенное количество инфильтрированных МСК коррелирует с устойчивостью к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа [57, 58], гипотеза состояла в том, что связывание IL-1 β сократит количество МСК и макрофагов в опухолевом микроокружении, в то время как анти-PD-1 – терапия восстановит противоопухолевую активность цитотоксических Т-клеток. Как анти-PD-1, так и анти-IL-1 β в монорежимах снижали скорость роста опухоли по сравнению с контролем, однако использование комбинации анти-PD-1 и анти-IL-1 β позволило полностью подавить опухолевый рост, что сопровождалось значительным увеличением количества цитотоксических Т-клеток в опухолевом микроокружении [53].

Известно, что лучшим ответом на иммунотерапию обладают так называемые горячие опухоли, характеризующиеся высокой мутационной нагрузкой и повышенной инфильтрацией CD8⁺-цитотоксических Т-лимфоцитов. Скопление иммуносупрессорных клеток и недостаточная инфильтрация Т-клеток в опухолевом микроокружении часто наблюдаются в так называемых холодных опухолях, что коррелирует с неблагоприятным течением заболевания и первичной резистентностью к иммунотерапии. Поэтому разработка лекарственных средств, которые позволят сократить инфильтрацию опухоли макрофагами, МСК, Т-регуляторными клетками и другими иммуносупрессорными клетками, может позволить преодолеть резистентность к ингибиторам контрольных точек иммунитета.

Заключение

Хронический воспалительный процесс – неотъемлемая часть развития и прогрессии злокачественных образований. Опухоль-ассоциированное воспаление оказывает влияние на все этапы формирования неоплазий – от злокачественной трансформации до метастазирования. В ре-

зультате развития воспаления происходят инфильтрация опухоли иммунными клетками и формирование особого микроокружения, которое подавляет противоопухолевый иммунный ответ. Медиаторы, цитокины и продукты воспаления способны повышать выживаемость, инвазию, миграцию опухолевых клеток, усиливать неоангиогенез. Провоспалительный цитокин IL-1 β , вырабатываемый как клетками опухоли, так и иммунными клетками микроокружения, запускает сигнальные пути, которые создают благоприятные условия для выживания и пролиферации опухолевых клеток, а также способствуют их ускользанию от иммунологического контроля. Часто воспаление, возникающее в результате терапии рака, обуславливает резистентность оставшихся клеток опухоли к последующим линиям терапии. Селективное ингибирование IL-1 β может повысить эффективность иммунотерапевтических подходов за счет подавления опухоль-ассоциированного воспаления, которое поддерживает регенерацию и устойчивость злокачественных клонов.

Список литературы / References

1. Givennikov S. I., Greten F. R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010; 140: 883–899.
2. Takahashi H., Ogata H., Nishigaki R., Broide D. H., Karin M. Tobacco smoke promotes lung tumorigenesis by triggering IKK β - and JNK1-dependent inflammation. *Cancer Cell*. 2010; 17: 89–97.
3. O'Callaghan D. S., O'Donnell D., O'Connell F., O'Byrne K. J. The role of inflammation in the pathogenesis of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010; 5: 2024–2036.
4. Lee J. M., Yanagawa J., Peebles K. A., Sharma S., Mao J. T., Dubinett S. M. Inflammation in lung carcinogenesis: new targets for lung cancer chemoprevention and treatment. *Crit. Rev Oncol Hematol*. 2008; 66: 208–217.
5. Mantovani A. et al. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008; 454: 436–444.
6. Mantovani A. Cancer: inflaming metastasis. *Nature*. 2009; 457: 36–37.
7. Lin W. W., Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J. Clin. Invest.* 2007; 117: 1175–1183.
8. Smyth M. J., Dunn G. P., and Schreiber, R. D. Cancer immunosurveillance and immunoeediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity. *Adv. Immunol.* 2006; 90: 1–50.
9. Van Gorp H., Lamkanfi M. The emerging roles of inflammasome-dependent cytokines in cancer development. *EMBO Rep.* 2019; 6: e47575.
10. Bunt S. et al. Inflammation induces myeloid-derived suppressor cells that facilitate tumor progression. *J Immunol.* 2006; 176: 284–290.
11. Apte R. N. et al. The involvement of IL-1 in tumorigenesis, tumor invasiveness, metastasis and tumor-host interactions. *Cancer Metastasis Rev.* 2006; 25: 387–408.
12. O'Donnell J. S., Teng M. W. L., Smyth M. J. Cancer immunoeediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019; 16 (3): 151–167.
13. Elaraj D. M. et al. The role of interleukin 1 in growth and metastasis of human cancer xenografts. *Clin Cancer Res.* 2006; 12: 1088–1096.
14. Apte R. N., Voronov E. Is interleukin-1 a good or bad 'guy' in tumor immunobiology and immunotherapy? *Immunol Rev.* 2008; 222: 222–241.
15. Di Paolo N. C., Shayakhmetov D. M. Interleukin 1 α and the inflammatory process. *Nat Immunol.* 2016; 17: 906–913.
16. Bent R., Moll L., Grabbe S., Bros M. Interleukin-1 Beta-A Friend or Foe in Malignancies? *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 2155.
17. Steel J. L. et al. Prospective analyses of cytokine mediation of sleep and survival in the context of advanced cancer. *Psychosom. Med.* 2018; 80: 483–491.
18. Apte R. N. 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.
19. Gottschlich A., Endres S., Kobold S. Can we use interleukin-1 β blockade for lung cancer treatment? *Transl Lung Cancer Res.* 2018; 7 (Suppl 2): 160–164.
20. Huang Y., Chen R., Zhou J. E2F1 and NF- κ B: Key mediators of inflammation-associated cancers and potential therapeutic targets. *Curr. Cancer Drug Targets.* 2016; 16: 765–772.
21. Kim E. K., Choi E. J. Compromised MAPK signaling in human diseases: An update. *Arch. Toxicol.* 2015; 89: 867–882.
22. Yu H., Pardoll D., and Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat. Rev. Cancer.* 2009; 9: 798–809.
23. Candido J., Hagemann T. Cancer-related inflammation. *J Clin Immunol.* 2013; 33: 79–84.
24. Chen L., Deng H., Cui H., et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget.* 2018; 9: 7204–7218.
25. Mohrher J., Uras I. Z., Moll H. P., Casanova E. STAT3: versatile functions in non-small cell lung cancer. *Cancers* 2020; 12 (5): 1017.
26. Gabrilovich D. I., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2009; 9 (3): 162–174.

27. Mortaz E., Henricks P.A., Kraneveld A.D., Givi M.E., Garssen J., Folkerts G. Cigarette smoke induces the release of CXCL-8 from human bronchial epithelial cells via TLRs and induction of the inflammasome. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1812: 1104–1110.
28. Sharma S., Yang S.C., Zhu L. et al. Tumor cyclooxygenase-2/prostaglandin E2-dependent promotion of FOXP3 expression and CD4+ CD25+ T regulatory cell activities in lung cancer. *Cancer Res*. 2005; 65: 5211–5220.
29. Sharma S., Stolina M., Yang S.C., et al. Tumor cyclooxygenase 2-dependent suppression of dendritic cell function. *Clin Cancer Res*. 2003; 9: 961–968.
30. Dohadwala M., Batra R.K., Luo J. et al. Autocrine/paracrine prostaglandin E2 production by non-small cell lung cancer cells regulates matrix metalloproteinase-2 and CD44 in cyclooxygenase-2-dependent invasion. *J Biol Chem*. 2002; 277: 50828–50833.
31. Pold M., Zhu L.X., Sharma S et al. Cyclooxygenase-2-dependent expression of angiogenic CXC chemokines ENA-78/CXC Ligand (CXCL) 5 and interleukin-8/CXCL8 in human non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 2004; 64: 1853–1860.
32. Castro D., Moreira M., Gouveia A.M., Pozza D.H., De Mello R.A. MicroRNAs in lung cancer. *Oncotarget*. 2017; 8: 81679–81685.
33. Kysan K., Kusko R., Grogan T et al. PGE2-driven expression of c-Myc and oncomiR-17-92 contributes to apoptosis resistance in NSCLC. *Mol Cancer Res*. 2014; 12: 765–774.
34. Voronov E. et al. IL-1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2003; 100: 2645–2650.
35. Lim S.Y., Yuzhalin A.E., Gordon-Weeks A.N., Muschel R.J. Targeting the CCL2-CCR2 signaling axis in cancer metastasis. *Oncotarget* 2016; 7: 28697–28710.
36. Slaats J., Ten Oever J., van de Veerdonk F.L., Netea M.G. IL-1b/IL-6/CRP and IL-18/ferritin: distinct inflammatory programs in infections. *PLoS Pathog*. 2016; 12: e1005973.
37. Guo B., Fu S., Zhang J., Liu B., Li Z. Targeting inflammasome/IL-1 pathways for cancer immunotherapy. *Sci Rep*. 2016; 6: 36107.
38. Corzo CA, et al. Mechanism regulating reactive oxygen species in tumor-induced myeloid-derived suppressor cells. *J Immunol*. 2009; 182: 5693–570.
39. Solinas G., Germano G., Mantovani A., Allavena P. Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation. *J Leukoc Biol*. 2009; 86: 1065–1073.
40. Монастырская Е. А., Лямина С. В., Малышев И. Ю. M1 и M2 фенотипы активированных макрофагов и их роль в иммунном ответе и патологии. *Патогенез* 2008. Т. 6, № 4. С. 31–39.
41. Mills C.D., Lenz L.L., Harris R.A. A breakthrough: macrophage-directed cancer immunotherapy. *Cancer Res*. 2016; 76: 513–516.
42. Allavena P., Sica A., Solinas G et al. The inflammatory micro-environment in tumor progression: The role of tumor-associated macrophages. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 66: 1–9.
43. Nam S. J., Go H., Paik J.H., Kim T. M., Heo D. S., Kim C. W., Jeon Y. K. An increase of M2 macrophages predicts poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone. *Leuk Lymphoma*. 2014; 55: 2466–2476.
44. Yuan A. et al. Opposite Effects of M1 and M2 Macrophage Subtypes on Lung Cancer Progression. *Sci Rep*. 2015; 5: 14273.
45. Suzuki K. et al. Prognostic immune markers in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2011; 17: 5247–5256.
46. Chen J.J. et al. Tumor-associated macrophages: the double-edged sword in cancer progression. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 953–964.
47. Bates G. J. et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 5373–5380.
48. Kotsakis A. et al. Prognostic value of circulating regulatory T cell subsets in untreated non-small cell lung cancer patients. *Sci Rep*. 2016; 6: 39247.
49. Zhou J. et al. Increased intratumoral regulatory T cells are related to intratumoral macrophages and poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients. *Int J Cancer*. 2009; 125 (7): 1640–1648.
50. Ostrand-Rosenberg S., Sinha P. Myeloid-derived suppressor cells: Linking inflammation and cancer. *J Immunol*. 2009; 182: 4499–4506.
51. Sinha P., Clements V.K., Fulton A.M., Ostrand-Rosenberg S. Prostaglandin E2 promotes tumor progression by inducing myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res*. 2007; 67: 4507–4513.
52. Kaplanov I. et al. Blocking IL-1β reverses the immunosuppression in mouse breast cancer and synergizes with anti-PD-1 for tumor abrogation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019; 116: 1361–1369.
53. Dinarello C.A. Why not treat human cancer with interleukin-1 blockade? *Cancer Metastasis Rev*. 2010; 29: 317–329.
54. Carmi Y., Dotan S., Rider P. et al. The role of IL-1beta in the early tumor cell-induced angiogenic response. *J Immunol*. 2013; 190: 3500–3509.
55. Zhang Q., Zhu B., Li Y. Resolution of cancer-promoting inflammation: a new approach for anticancer therapy. *Front Immunol*. 2017; 8: 71.
56. Zong W.X., and Thompson, C.B. Necrotic death as a cell fate. *Genes Dev*. 2006; 20: 1–15.
57. Weide C. et al. Myeloid-derived suppressor cells predict survival of patients with advanced melanoma: comparison with regulatory T cells and NY-ESO-1- or melan-A-specific T cells. *Clin Cancer Res*. 2014; 20: 1601–1609.
58. Bjoern J. et al. Immunological correlates of treatment and response in stage IV malignant melanoma patients treated with Ipilimumab. *Oncoimmunology*. 2016; 5: e1100788.

Статья поступила / Received 01.03.2021
Получена после рецензирования / Revised 05.03.2021
Принята в печать / Accepted 11.03.2021

Сведения об авторах

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. химиотерапевтическим отделением № 1¹, проф. кафедры², ORCID: 0000-0001-7728-9533
Лактионова Людмила Валентиновна – д.м.н., проф. кафедры¹, зам. генерально-го директора по медицинской части³, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5749-9864

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени И.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ЗАО «Медицинский центр в Коломенском», Москва

Автор для переписки: Артамонова Елена Владимировна. E-mail: ArtamonovaE@mail.ru

About authors

Artamonova Elena V., DM Sci, head of Chemotherapy Dept No. 1¹, prof. at Oncology and Radiotherapy Dept², ORCID: 0000-0001-7728-9533

Laktionova Lyudmila V., DM Sci, Prof. department¹, deputy. General Director for Medical Affairs³. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5749-9864

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Medical Center in Kolomenskoye, Moscow, Russia

Corresponding author: Artamonova Elena V. E-mail: ArtamonovaE@mail.ru

Для цитирования: Артамонова Е.В., Лактионова Л.В. Роль воспаления и провоспалительного цитокина IL-1β в патогенезе и метастазировании рака легких (обзор). *Медицинский алфавит*. 2021; (10): 47–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-47-52>

For citation: Artamonova E.V., Laktionova L.V. Role of inflammation and pro-inflammatory cytokine IL-1β in pathogenesis and metastasis of lung cancer (review). *Medical alphabet*. 2021; (10): 47–52. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-10-47-52>



В России созданы молекулярные термометры для борьбы с раком

Сверхчувствительные молекулярные термометры для медицины создал российско-финский коллектив ученых с участием специалистов Национального исследовательского технологического университета «МИСиС». Уникальная разработка повысит точность и эффективность терапии различных опухолей. Результаты опубликованы в журнале *Materials & Design*

Некоторые перспективные методы лечения опухолей, например фотодинамическая и фототермическая терапия, требуют точного регулярного измерения температуры живых систем на уровне отдельных молекул.

Например, при фотодинамической терапии опухоль облучают лазером для активации заранее введенного лекарства, что приводит к нагреву опухолевой ткани. Однако для вызова терапевтического ответа опухоль можно нагревать до 42–45 градусов; при дальнейшем повышении температуры начнется сворачивание белков и повреждение соседних здоровых тканей.

Теоретические расчеты и существующие термометры, по словам ученых, весьма неудобны и не обеспечивают высокой точности измерений. Решая эту проблему, коллектив специалистов с участии-

ем ученых НИТУ «МИСиС» синтезировал вещества, которые могут работать как сверхточные термометры на молекулярном уровне.

Синтезированные вещества относятся к хорошо изученному классу водорастворимых порфиринов и, по словам авторов исследования, отличаются от других молекулярных термометров простотой синтеза и модификации.

Оценив токсичность полученных термометров, ученые обнаружили, что одно из соединений при облучении лазером токсично. По словам авторов, такое сочетание позволит использовать вещество не только как молекулярный термометр, но и полноценный фотодинамический препарат со встроенной термометрией, способный бороться с опухолевыми клетками.

Источник: rscf.ru.

