

Paweł Rybojad¹, Andrzej Jabłonka¹,
Krzysztof Paprota², Jacek Tabarkiewicz³

¹ Katedra i Klinika Chirurgii Klatki
Piersiowej Uniwersytetu Medycznego
w Lublinie.

² Oddział Radioterapii. Centrum
Onkologii Ziemi Lubelskiej

³ Katedra i Zakład Immunologii
Klinicznej Uniwersytetu Medycznego
w Lublinie

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:
Paweł Rybojad M.D. Ph.D.
Chair and Department
of Thoracic Surgery
Medical University of Lublin
Samodzielny Szpital Kliniczny nr 4
Jaczewskiego 8, 20-090 Lublin
tel.: 817244521, fax: 817244522
e-mail: rybojad@wp.pl

Received: 07.11.2011

Accepted: 30.11.2011

Published: 29.03.2012

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów 3025/2487

Tables Tabele 0

Figures Ryciny 0

References Piśmiennictwo 40

The role of the immune system in the development of malignancies – the old problem, a new look

Rola układu immunologicznego w rozwoju nowotworów złośliwych – stary problem, nowe spojrzenie

Review article/Artykuł poglądowy

Summary

Since the beginning of the nineteenth century, there have been reports about the possible involvement of the immune system in inhibiting of tumor growth. The starting point for research on tumor immunology is the fact that during malignant transformation each cell gains new antigenic properties (different from the natural ones) which stimulates the immune system. Despite extensive knowledge, the role of the individual components of the immune system in host- neoplasm relationship is not fully specified. Its effectiveness is often inefficient because of tumor cells' contrreaction, which in order to prevent tumor's elimination by the host's organism, evolved defensive reactions. Analysis of tumor growth at the level of cellular cytochemistry, determination of the disorders of the relationship between every stage of immune response, seems to be the basis for further understanding of the process of cancer's development and progress. Intensive research in this field are carried out all over the world. More recent discoveries show that immunology may become the key to faster diagnosis, monitoring and perhaps definitive cancer treatment.

Keywords: immune system, cancer, immunomodulation

Streszczenie

Od początków XIX w. ukazywały się publikacje o prawdopodobnym udziale systemu odpornościowego w hamowaniu wzrostu nowotworów. Punktem wyjścia badań nad immunologią nowotworów jest fakt, że każda komórka ulegająca transformacji nowotworowej nabiera w jej trakcie odmiennych od naturalnych cech antygenowych, które stymulują układ immunologiczny. Mimo bogatej wiedzy rola poszczególnych składowych systemu odpornościowego w relacji gospodarz - nowotwór nie jest w pełni sprecyzowana. Jego efektywność jest często nieskuteczna z powodu kontreakcji komórek guza, które celem uniknięcia swojej eliminacji przez organizm gospodarza, wykształciły reakcje obronne. Analiza rozwoju nowotworów na poziomie komórkowej cytochemii, ustalenie zaburzeń relacji pomiędzy poszczególnymi etapami odpowiedzi immunologicznej, wydaje się być podstawą dla dalszego zrozumienia rozwoju i przebiegu procesu nowotworowego. Intensywne badania prowadzone w tej dziedzinie na całym świecie przynoszą coraz nowsze odkrycia, które mogą sprawić, że immunologia może stać się kluczem do szybszej diagnostyki, monitorowania a być może i definitywnego leczenia chorób nowotworowych.

Słowa kluczowe: system immunologiczny, nowotwór złośliwy, immunomodulacja

INTRODUCTION

Malignant neoplasms have long been one of the most important medical problems of modern civilization. Despite enormous financial expenditure on their early diagnosing and therapy, no significant progress in their treatment has been achieved yet. The main reason seems to be, apart from the frequently latent course of the disease, an absence of unequivocal prodromal symptoms and a high extent of cell polymorphism. Hopes for improvement have been associated with a dynamic development of science at the border of medicine and biology. Immunological and genetic studies may become a key to understanding complicated processes governing the mechanisms of neoplastic pathogenesis and may offer new diagnostic and therapeutic possibilities.

The immune system is a complex system of general homeostasis which, remaining in contact with tissues, reacts in a both specific and non-specific way to external factors such as bacteria, viruses, fungi, protozoa and many other. All this is intended to preserve the organism's inviolability by eliminating harmful agents. The system also has an ability - unique among cells - to learn, remember, and react to diverse stimuli [1, 2].

At the moment of birth, a human being does not have a fully developed immune system yet; he/she displays mostly the so-called innate immunity, that is, antibodies and immunity cells produced by the mother and supplied to the fetus through the placenta. The umbilical blood and mother's milk are initially sufficient for effective protection from new environmental dangers. In the childhood period, we develop the so-called acquired (specific) immunity. That is the period of learning for the immune system, lasting from several months to several years. Here, an enormous role is played by the external factors mentioned before. A fully developed and efficient immune system is characterized by a high number and diversity of immune cells, ensuring an optimum protection in case of any pathogen intruding our body [1, 2, 3].

The basic populations of the immune system cells include: granulocytes, monocytes, macrophages, lymphocytes T (among them: the so-called helper lymphocytes Th, regulatory lymphocytes Treg, cytotoxic lymphocytes Tc), lymphocytes B, and natural cytotoxic cells (natural killer cells, NK). They reside, mature, and learn in individual organs of the broadly defined immune system: thymus, bone marrow, spleen, lymph nodes, tonsils, appendix, and Peyer's patches in the alimentary tract. In an immune response, cytokines of diverse local and general action are produced [1, 2, 3].

The main plan of histocompatibility and its role in an immune response in lung cancer

The main role in the process of an immune response, including the neoplasm-host relationship, is played by the major histocompatibility complex (MHC). It contains numerous genes displaying the highest polymorphism discovered so far. Products of those genes, called MHC

WSTĘP

Nowotwory złośliwe są od lat jednym z ważniejszych problemów medycznych współczesnej cywilizacji. Pomimo ogromnych nakładów finansowych na ich wczesną diagnostykę i terapię nadal nie udało się osiągnąć istotnych postępów w leczeniu. Główną przyczyną takiego stanu rzeczy wydaje się być, obok często skrytego przebiegu choroby, brak jednoznacznych objawów prodromalnych i duży polimorfizm komórkowy. Nadzieję na poprawę wiąże się z dynamicznym rozwojem gałęzi wiedzy z pogranicza medycyny i biologii. Badania immunologiczne i genetyczne mogą stanowić klucz do zrozumienia skomplikowanych procesów rządzących mechanizmami patogenezy nowotworów oraz dać nowe możliwości diagnostyczne i terapeutyczne.

Układ immunologiczny, to złożony system homeostazy ustrojowej, który pozostając w kontakcie z tkankami reaguje zarówno w sposób swoisty jak i nieswoisty, na czynniki zewnętrzne takie jak bakterie, wirusy, grzyby, pierwotniaki i wiele innych. Wszystko po to, aby przez eliminację elementów szkodliwych, zachować nienaruszalność organizmu. Posiada on także unikalną wśród komórek zdolność uczenia się, zapamiętywania i reagowania na bardzo różne bodźce [1,2].

W czasie narodzin człowiek nie ma jeszcze w pełni rozwiniętego układu immunologicznego, posiada głównie tzw. odporność wrodzoną, są to przeciwciała i komórki odpornościowe wytwarzane w łonie matki i dostarczane dziecku poprzez łożysko. Krew pewnowina i mleko matki początkowo wystarczają do skutecznej ochrony przed nowymi zagrożeniami środowiskowymi. W okresie dzieciństwa kształtujemy tzw. odporność nabytą (swoistą). To okres nauki systemu odpornościowego, trwający od kilku miesięcy do kilku lat. Tu ogromną rolę mają, wspomniane już wcześniej bodźce zewnętrzne. W pełni uformowany i sprawny układ immunologiczny charakteryzuje się dużą liczebnością i różnorodnością komórek odpornościowych, gwarantując jednocześnie optymalną obronę w chwili wtargnięcia jakiegokolwiek patogenu do naszego organizmu [1,2,3].

Wśród podstawowych populacji komórek układu odpornościowego wyróżnia się następujące typy: granulocyty, monocyty, makrofagi, limfocyty T (w tym tzw. pomocnicze: Th, regulatorowe: Treg, cytotoksyczne: Tc), limfocyty B i komórki naturalnie cytotoksyczne - NK. Miejscem ich zasiedlania, dojrzewania i uczenia się, są poszczególne narządy wchodzące w skład szeroko pojętego układu odpornościowego: grasica, szpik kostny, śledziona, węzły chłonne, migdałki, wyrostek robaczkowy i kępki Peyera w przewodzie pokarmowym. W odpowiedzi immunologicznej wytwarzane są cytokiny o różnorodnym działaniu miejscowym i ogólnoustrojowym [1,2,3].

Główny układ zgodności tkankowej i jego rola w odpowiedzi immunologicznej w raku płuca

W procesie odpowiedzi immunologicznej w tym także w relacji nowotwór-gospodarz ważną rolę odgrywa głów-

molecules, are glycoproteins. They occur on the surface of nearly all cells and have a strictly determined structure, specific for each individual. The molecules are also called human leukocyte antigens (HLA) because they were discovered for the first time on human white blood cells [1, 2, 3, 4].

There are 3 classes of MHC glycoproteins, differing both in their structure and in function. Class I and II of MHC take part in presenting antigens to lymphocytes T, while class III includes three components of the complement: C2, C4, and the factor B. The presentation of antigens (including the antigens of neoplastic cells) to lymphocytes T is a crucial moment in initiating an immune response whose further course depends on which class of MHC molecules participates in it.

A neoplasm, striving to „survive” in a host’s system, exerts on it an immunosuppressive effect that may be manifested by blocking the activating signal, which results in an absence of a specific antineoplastic response. A reduction or absence of MHC molecule expression was revealed in many human neoplasms [1, 2, 5].

The role of lymphocytes in immune reactions associated with the presence of a cancer

In spite of numerous studies, the role of lymphocytes T and B in the processes of immune response, particularly in the host-neoplasm relationship, has not been fully explained. In the course of the maturation process, in the central lymphatic organs, lymphocytes prepare for recognizing specific antigens. In order to be able to perform effectively their function in immune response against cancer cells, they must undergo activation, which involves morphological changes termed as blastic transformation [1, 2, 3, 4, 6]. The activation is a complex process where the phenomenon of crucial importance is the recognition of a specific neoplastic antigen by the receptor. The mechanism triggers a cascade of processes resulting in proliferation of lymphocytes and their differentiation into effector cells. The activation processes of lymphocytes T and B are closely interrelated [1, 2].

Recently, special attention has been paid to dendritic cells (DC), discovered over a decade ago. They are a subpopulation of leukocytes specialized in antigen presentation. They are characterized by an ability to induce a primary immune response from lymphocytes T. After a contact with an antigen, the interstitial dendritic cells migrate to adjacent lymph nodes where they present the antigen to lymphocytes T. As compared to other antigen-presenting cells (e.g. macrophages, lymphocytes B), they are over 100 times more effective in a specific activation of lymphocytes T [2, 7, 8, 9].

ny układ zgodności tkankowej - MHC (Major Histocompatibility Complex). Obejmuje on wiele genów odznaczających się największym z dotychczas poznanych polimorfizmem. Produkty tych genów, zwane cząstkami MHC, są glikoproteinami. Występują na powierzchni prawie wszystkich komórek i posiadają ściśle określoną strukturę, charakterystyczną dla każdego osobnika. Te cząsteczki, zwane są także antygenami zgodności tkankowej - HLA (Human Leukocyte Antigens) gdyż zostały po raz pierwszy wykryte na ludzkich krwinkach białych [1,2,3,4].

Istnieją 3 klasy glikoprotein MHC, różniące się zarówno pod względem budowy jak i funkcji. MHC klasy I i klasy II uczestniczą w prezentacji antygenów limfocytom T, natomiast klasa III obejmuje trzy składniki dopełniacza: C2, C4 i czynnik B. Prezentacja antygenów (w tym także antygenów komórek nowotworowych) limfocytom T jest kluczowym momentem w inicjacji odpowiedzi immunologicznej, której dalszy przebieg zależy od tego, która klasa cząsteczek MHC w niej uczestniczy.

Nowotwór chcąc „przetrwać” w organizmie gospodarza wywiera na niego wpływ immunosupresyjny, który może przejawiać się poprzez zablokowanie sygnału aktywującego, co skutkuje brakiem specyficznej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Obniżenie lub brak ekspresji cząsteczek MHC wykazano w wielu nowotworach człowieka [1,2,5].

Udział limfocytów w reakcjach immunologicznych związanych z obecnością raka

Mimo licznych prac badawczych, rola limfocytów T i B w procesach odpowiedzi immunologicznej, a w szczególności w relacji gospodarz - nowotwór nie jest w pełni poznana. W trakcie procesu dojrzewania w centralnych narządach limfatycznych limfocyty przygotowują się do rozpoznawania swoistych antygenów. Aby mogły one pełnić skutecznie swoje funkcje w trakcie odpowiedzi immunologicznej przeciw komórkom raka muszą ulec procesowi aktywacji, a co za tym idzie dochodzi do zmian morfologicznych określanych mianem transformacji blastycznej [1,2,3,4,6]. Aktywacja ta jest procesem złożonym, w którym kluczową rolę ma rozpoznanie swoistego antygeny nowotworowego przez receptor. Mechanizm ten pociąga za sobą kaskadę zjawisk, w wyniku której dochodzi do proliferacji limfocytów i różnicowania w komórki efektorowe. Procesy aktywacji limfocytów T i B pozostają ze sobą w ścisłym związku [1,2].

Ostatnio szczególną uwagę zwraca się na wykryte przed kilkunastu laty komórki dendrytyczne (DC). Stanowią one subpopulację leukocytów wyspecjalizowaną w prezentacji antygeny. Charakteryzują się one umiejętnością indukowania pierwotnej odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T.

Po kontakcie z antygenem śródmiąższowe komórki dendrytyczne wędrują do okolicznych węzłów chłonnych gdzie prezentują antygeny limfocytom T.

W porównaniu z innymi komórkami prezentującymi antygeny (np. makrofagi, limfocyty B) są one ponad 100

Effect of neoplastic cells on the immune system

The basis for research in neoplastic immunology is the fact that cells undergoing a neoplastic transformation acquire in its course antigen features that differ from normal cells and incessantly stimulate the immune system. The antigens may be coded by viral genes or they may be products of a host's gene with an altered or excessive expression. In humans, only few neoplasms are caused by viruses, e.g. liver cancer by the hepatitis B virus, or Kaposi's sarcoma by the human Herpes virus [1, 2].

Most neoplasms have revealed a role of genetic changes (mutations, gene amplifications, chromosomal deletions or translocations) that caused an altered or excessive expression of protein molecules (antigens) in neoplastic cells [2, 3].

At the beginning of the 19th century, Paul Ehrlich described in his studies a possible role of the immune system in suppressing neoplastic growth that would otherwise occur much more frequently. At the end of the 20th century, F. Macfarlane Burnett and Lewis Thomas elaborated a theory of antineoplastic defence as the so-called immunosurveillance theory. It is based on an assumption that neoplastic cells with abnormal antigen features are destroyed if they have been recognized in time. Despite being very attractive, Burnett's theory in its original formulation has not been confirmed as to neoplastic processes in humans. At the end of the 20th century, thanks to the development of new technologies, in particular of the possibility to create genetically modified mouse models and to produce monoclonal antibodies, a reconsideration of the previous theories became possible. It was demonstrated, for example, that immunosurveillance was only one element of a complex neoplasm-host relationship [1, 2, 10, 11, 12]. Further studies led to the formulation by Dunn et al. of the theory of immunoevasion - a dynamic process consisting of 3 phases: elimination, equilibrium, and escape (3 E theory). The elimination phase is a collection of processes hitherto described by the immunosurveillance theory, the equilibrium phase is a period of delay when reactions shape the tumour's immunogenicity, and the escape phase is the period when neoplastic cells anticipate all the inhibitory actions of the immunological system and get out of its control [13].

Mechanisms of an immune response against cancer cells

An antineoplastic response includes both production of antibodies and cell mechanisms. The most important of them are:

razy skuteczniejsze w swoistej aktywacji limfocytów T [2,7,8,9].

Wpływ komórek nowotworowych na układ immunologiczny

Podstawą badań w dziedzinie immunologii nowotworów jest fakt, że komórki ulegające przemianie nowotworowej nabierają w jej trakcie odrębnych od komórek prawidłowych cech antygenowych, stymulujących w sposób ciągły układ immunologiczny. Antygeny te mogą być kodowane przez geny wirusa lub mogą to być produkty genu gospodarza o zmienionej lub nadmiernej ekspresji. U ludzi tylko nieliczne nowotwory są wywoływane przez wirusy, np. rak wątroby przez wirus zapalenia wątroby typu B, mięsak Kaposiego przez ludzki wirus *Herpes* [1,2].

W większości natomiast, wykazano udział zmian genetycznych (mutacje, amplifikacje genu, delecje lub translokacje chromosomalne), które wywołują zmienioną lub nadmierną ekspresję cząsteczek białka (antygenów) w komórkach nowotworowych [2,3].

Na początku XIX w. Paul Ehrlich w swoich pracach donosił o prawdopodobnym udziale systemu odpornościowego w tłumieniu wzrostu nowotworów, które w przeciwnym razie pojawiałyby się z dużo większą częstotliwością. Pod koniec XX w. F. Macfarlane Burnett i Lewis Thomas stworzyli teorię obrony przeciwnowotworowej jako tzw. teorię immunonadzoru (Immunosurveillance Theory). Opiera się ona na założeniu, że komórki nowotworowe posiadające odmienne od prawidłowych cechy antygenowe ulegają zniszczeniu, o ile zostaną one w porę rozpoznane. Pomimo dużej atrakcyjności teoria Burnetta, w swym pierwotnym ujęciu, nie została potwierdzona w stosunku do procesów nowotworowych u ludzi. Pod koniec XX w. dzięki rozwojowi nowych technologii, a w szczególności, możliwości stworzenia genetycznie modyfikowanych modeli myszy i produkcji przeciwciał monoklonalnych możliwe stało się ponowne przeanalizowanie dotychczasowych teorii. Dowiedziano między innymi, że immunonadzór to tylko jeden z elementów złożonych relacji nowotwór-gospodarz [1,2,10, 11,12]. Dalsze badania doprowadziły do sformułowania przez Dunn'a i współpracowników Teorii Immunoeukcji, dynamicznego procesu składającego się z 3 faz: eliminacji, równowagi i ucieczki (3 E Theory: Elimination, Equilibrium, Escape). Faza eliminacji to zbiór procesów, który dotąd opisywany był teorią immunonadzoru, faza równowagi to okres opóźnienia, w czasie którego dochodzi do reakcji kształtujących immunogenność guza oraz faza ucieczki, w której komórki nowotworowe wyprzedzają wszelkie hamujące działania układu immunologicznego i wymykają się spod jego kontroli [13].

Mechanizmy odpowiedzi immunologicznej przeciw komórkom raka

Odpowiedź przeciwnowotworowa obejmuje zarówno produkcję przeciwciał, jak i mechanizmy komórkowe. Do najważniejszych z nich należą:

- activity of NK cells
- cytotoxicity of lymphocytes Tc (T cytotoxic) and NKT (natural killer T-cells)
- cytotoxicity of activated macrophages and neutrophils
- activity of secreted cytokines
- antibody-dependent cell cytotoxicity
- complement-dependent antibody cytotoxicity

It seems that, in an initial phase of lung cancer development, the mechanisms of immunosurveillance may play a significant role in eliminating transformed cells whose number does not exceed the critical value. The crucial role here is played by NK cells, macrophages, and certain lymphocytes Tc [6, 10, 14, 15].

If malignant neoplastic cells bypass the surveillance system, they may be recognized later by the specific immune system and may evoke humoral and cellular response. The immunity may be transferred passively by the cells of the immune system. Antineoplastic antibodies and effector lymphocytes T co-operate with non-specific mechanisms in fighting a neoplasm [5, 10, 14, 15].

Even though there are opinions that the activity of lymphocytes Tc capable of killing neoplastic cells is correlated with a good prognosis and long survival time, according to the majority of observations the most important cells of an antineoplastic response appear to be specific lymphocytes Th. They are able to recognize neoplastic antigens presented to them in combination with MHC molecules of class II. As a result of the activation that follows, lymphocytes T secrete a number of cytokines that successively support or activate cells of the immune system or directly destroy neoplastic cells [5, 16, 17, 18, 19]. Moreover, some cytokines secreted by lymphocytes Th stimulate the fibroblastic reaction around the neoplasm, which may inhibit its development in a non-immunological way, separating it from the surrounding tissues.

Selected immune mechanisms leading to cancer cell elimination are presented in Fig.1.

Mechanisms of „avoiding” an immune response by neoplasms

The development of a cancer and simultaneous destruction of the host's cells and tissues leads to defensive reactions. They are often ineffective, though, due to a counterreaction of the tumour cells. It has not been fully explained yet what mechanisms govern that phenomenon. It is clear, however, that neoplastic cells, striving to prevent their being eliminated by the host's system, have developed specific defensive reactions. Presumably, they occur both in individuals with a developing neoplasms and - to a lesser degree - in recipients of allogeneic transplantations. Moreover, similar phenomena are likely to play a role in pregnancy, in protecting the fetus from the mother's immune response [20, 21, 22].

- aktywność komórek NK
- cytotoksyczność limfocytów Tc (T cytotoksycznych) i NKT (Natural Killer T-cell)
- cytotoksyczność pobudzonych makrofagów i neutrofilów
- aktywność wydzielanych cytokin
- cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał
- cytotoksyczność przeciwciał zależna od dopełniacza.

Wydaje się, że w początkowej fazie rozwoju raka płuca mechanizmy nadzoru immunologicznego mogą odgrywać istotną rolę w eliminacji transformowanych komórek, których liczba nie przekracza krytycznej wielkości. Najistotniejszą rolę odgrywają tutaj komórki NK, makrofagi oraz niektóre limfocyty Tc [6,10,14,15].

Jeżeli komórki nowotworu złośliwego ominą układ nadzoru, to mogą być następnie rozpoznane przez swoisty układ odpornościowy i wzbudzać odpowiedź humoralną i komórkową. Odporność ta może być biernie przenoszona przez komórki układu odpornościowego. Przeciwciała przeciw nowotworom oraz efektorowe limfocyty T współdziałają z mechanizmami nieswoistymi w walce z nowotworem [5,10,14,15].

Aczkolwiek według niektórych opinii aktywność limfocytów Tc zdolnych do zabicia komórek nowotworowych koreluje z dobrą prognozą i długim przeżyciem, to jednak zgodnie z większością obserwacji, najważniejszymi komórkami odpowiedzi przeciwnowotworowej wydają się być swoiste limfocyty Th. Zdolne są one do rozpoznawania antygenów nowotworowych prezentowanych im w połączeniu z cząsteczkami MHC klasy II. W wyniku następującej aktywacji, limfocyty T wydzielają szereg cytokin, które wspomagają lub aktywują kolejne komórki układu immunologicznego albo bezpośrednio niszczą komórki nowotworowe [5,16,17,18, 19]. Ponadto, niektóre cytokiny wydzielane przez limfocyty Th stymulują reakcję fibroblastyczną wokół nowotworu, co może na drodze nieimmunologicznej hamować jego rozwój, odgraniczając go od otaczających tkanek.

Wybrane mechanizmy immunologiczne prowadzące do eliminacji komórek raka prezentuje rycina 1.

Mechanizmy „unikania” odpowiedzi immunologicznej przez nowotwory

Rozwój raka oraz równoczesowe niszczenie komórek i tkanek gospodarza prowadzi do reakcji obronnych. Ich efektywność jest często nieskuteczna z powodu kontrreakcji komórek guza. Jakie mechanizmy rządzą tym zjawiskiem wciąż nie do końca wiadomo. Jasnym jest natomiast fakt, że komórki nowotworowe, chcąc zapobiec swojej eliminacji przez organizm gospodarza, wykształciły swoiste reakcje obronne. Przypuszcza się, że występują one zarówno u osobników z rozwijającym się nowotworem, jak i w mniejszym stopniu u biorców przeszczepów alogenicznych. Ponadto, zbliżone zjawiska uczestniczą prawdopodobnie w okresie ciąży w ochronie płodu przed odpowiedzią immunologiczną matki [20, 21,22].

The most important mechanisms of a cancer's escape from immunosurveillance include:

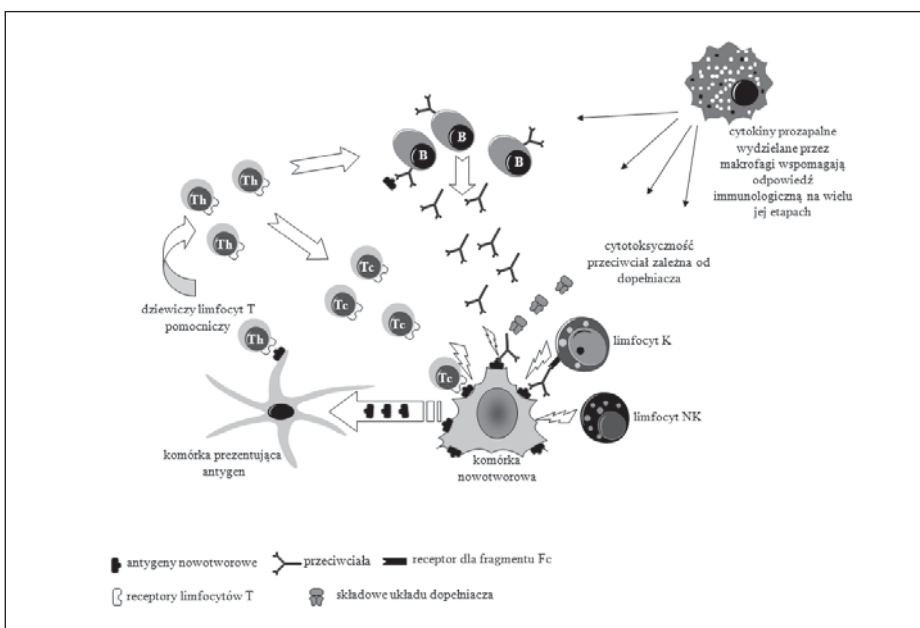
- immunosuppression: exogenous (medication, e.g. cytostatics, viral infections) and endogenous (physiological and neoplasm-related secretion of immunosuppressive cytokines) [1, 5, 18, 22],
- immune selection - elimination by the immune system of immunogenic neoplastic cells and retaining cells of low immunogenicity, often with a higher degree of malignancy [1, 2, 11, 18],
- immunomodulation - a periodical reduction of antigenicity of neoplastic cells by specific antibodies [1, 2, 4, 11, 12],
- „sneaking through” - it has been observed in animal models that only medium amounts of neoplastic cells induce an effective immune response; large amounts of neoplastic cells directly inhibit the immune system. Small amounts of neoplastic cells displayed a similar effect, as they were initially too scarce to induce an effective immune response, but their immunosuppressive effect is constant and prevents the development of an antineoplastic response even when the number of neoplastic cells increases [4, 10, 13, 14],
- release of neoplastic antigens - free antigens and fragments of cell membranes may block specific receptors and circulating antibodies [4, 6, 23, 24],
- masking neoplastic antigens - binding antigens by specific antibodies that do not activate the complement system; thus, they do not cause elimination of cancer cells, and simultaneously block the recognition of neoplastic antigens by cytotoxic cells [4, 6, 18],

Do najważniejszych mechanizmów ucieczki raka spod nadzoru immunologicznego należą:

- immunosupresja zewnątrzpochodna (leki np. cytostatyki, infekcje wirusowe) i wewnątrzpochodna (fizjologiczne i związane z nowotworem wydzielanie cytokin immunosupresyjnych) [1,5,18,22]
- selekcja immunologiczna - eliminacja przez układ immunologiczny immunogennych komórek nowotworowych, a pozostawienie komórek o niskiej immunogenności, często o wyższym stopniu złośliwości [1,2,11,18]
- immunomodulacja - okresowe zmniejszanie antygenowości komórek nowotworowych poprzez swoiste przeciwciała [1,2,4,11,12]
- „prześlizgiwanie się” (sneaking through) - w modelach zwierzęcych zaobserwowano, iż tylko średnie ilości komórek nowotworowych indukują skuteczną odpowiedź immunologiczną, duże ilości komórek neoplastycznych bezpośrednio hamują układ odpornościowy. Podobne działanie wykazują niewielkie ilości komórek nowotworowych, których początkowo jest za mało, aby skutecznie indukować odpowiedź immunologiczną, jednak ich wpływ immunosupresyjny jest stały, zapobiegający rozwojowi odpowiedzi przeciwnowotworowej nawet, gdy ilość komórek nowotworowych wzrośnie [4,10,13,14]
- uwalnianie antygenów nowotworowych - wolne antygeny i fragmenty błony komórkowej mogą blokować swoiste receptory, jak i krążące przeciwciała [4,6, 23,24]
- maskowanie antygenów nowotworowych - wiązanie antygenów przez specyficzne przeciwciała nieaktywujące układu dopełniacza, w ten sposób nie doprowadzają do eliminacji komórek rakowych, jednocześnie blokując rozpoznanie antygenów nowotworowych przez komórki cytotoksyczne [4,6,18]

Fig. 1. Some of immunological mechanisms engaged in cancer cells' elimination

Ryc. 1. Wybrane mechanizmy immunologiczne prowadzące do eliminacji komórek raka



- creating complexes of neoplastic antigens with specific antibodies and blocking effector cells [4, 6, 17],
- opsonization of the cells reacting with an antigen - coating and blocking antigen-recognizing receptors by neoplastic antigen-antibody complexes, with a consecutive destruction of the effector cell by the complement system [6, 14, 18],
- activity of antiidiotypic antibodies - the role of those antibodies is ambiguous: on one hand they may block specific antibodies and immunoglobulin receptors, but some of them, imitating antigens, may stimulate an immune response [1, 6, 18],
- stimulation of growth of neoplastic cells by certain lymphokines and antibodies present in low concentration [4, 18],
- expression of the ligand for Fas antigen (so-called APO-1 or CD95) and other molecules stimulating apoptosis on neoplastic cells - the CD95L molecule present on certain types of neoplastic cells may stimulate the apoptosis of tumour-attacking lymphocytes, on whose surface the marker CD95 is present [4, 14, 17, 25, 26, 30, 40],
- expression of HLA-G on neoplastic cells - expression of those MHC molecules protects the neoplasm from cytotoxicity of lymphocytes T and NK cells [4, 5, 16, 27],
- activity of regulator lymphocytes T and myeloid-derived suppressor cells (MDSC) - inhibit the antineoplastic response through secreting corresponding cytokines or through a direct contact with effector cells [4, 25, 26, 28, 29, 30, 31, 32],
- disturbance of the co-stimulating signal transferred to lymphocytes T by antigen-presenting cells [31, 33, 34],
- disturbed function of TLR receptors located on the surface of the cells responsible for phagocytosis and presentation of antigens (dendritic cells, macrophages, monocytes, neutrophils), which leads to an impairment of the destruction of abnormal or foreign cells [4, 21, 35],
- increased IDO production leading to an intensification of the phenomena of immunotolerance through inhibiting reactions associated with an activation of lymphocytes T [11, 12, 14, 18, 21],
- increased expression of non-classical molecules of B7 family, e.g. B7-H1, which also leads to intensifying immunotolerance and modulates the activation of lymphocytes T [11, 12, 21, 36],
- changes relating to lymphocytes T, involving primarily a shift of the reaction towards increasing Th2 response in relation to Th1, which is manifested by a higher production of cytokines such as IL-10, TGF- β , IL-6, which in turn fosters the tumour development [12, 14, 18, 30, 34, 37, 38],
- chronic inflammation leads to the damage of the adjacent tissues and their exposure to potentially carcinogenic factors (e.g. free oxygen radicals [15, 17],
- tworzenie kompleksów antygenów nowotworowych ze swoistymi przeciwciałami i blokowanie komórek efektorowych [4,6,17]
- opsonizacja komórek reagujących z antygenem – opłaszczenie i zablokowanie receptorów rozpoznających antygen przez kompleksy antygen nowotworowy-przeciwciało, z następującym zniszczeniem komórki efektorowej przez układ dopełniacza [6,14,18]
- aktywność przeciwciał antyidiotypowych - rola tych przeciwciał jest dwuznaczna, z jednej strony mogą one blokować swoiste przeciwciała i receptory immunoglobulinowe, jednak część z nich naśladując antygen może stymulować odpowiedź immunologiczną [1,6,18]
- stymulacja wzrostu komórek neoplastycznych przez niektóre limfokiny i przeciwciała obecne w małym stężeniu [4,18]
- ekspresja ligandu dla antygeny Fas (tzw. APO-1 lub CD95) i innych cząsteczek stymulujących apoptozę na komórkach nowotworowych - cząsteczka CD95L obecna na niektórych typach komórek nowotworowych może stymulować apoptozę atakujących guz limfocytów, na których powierzchni obecny jest marker CD95 [4,14,17,25,26,30,40]
- ekspresja HLA-G na komórkach nowotworowych - ekspresja tych cząsteczek MHC chroni nowotwór przed cytotoksycznością limfocytów T i komórek NK [4,5,16,27]
- aktywność limfocytów T regulatorowych i mieloidalnych komórek supresorowych (MDSC) - hamują odpowiedź przeciwnowotworową poprzez wydzielanie odpowiednich cytokin lub bezpośredni kontakt z komórkami efektorowymi [4,25,26,28,29,30,31,32].
- zaburzenie sygnału kostymulującego przekazywanego limfocytom T przez komórki prezentujące antygen [31,33,34]
- zaburzenia funkcjonowania receptorów TLR, obecnych na powierzchni komórek odpowiedzialnych za fagocytozę i prezentowanie antygenów (komórki dendrytyczne, makrofagi, monocyty, neutrofile), co prowadzi do upośledzenia niszczenia nieprawidłowych lub obcych komórek [4,21,35]
- wzrost produkcji IDO, który prowadzi do nasilenia zjawisk immunotolerancji poprzez hamowanie reakcji związanych z aktywacją limfocytów T [11,12,14,18,21]
- wzrost ekspresji nieklasycznych cząstek z rodziny B7 np.: B7-H1, który również prowadzi do nasilenia immunotolerancji jak i moduluje aktywację limfocytów T [11,12,21,36].
- zmiany dotyczące limfocytów T polegające głównie na przesunięciu reakcji w kierunku zwiększenia odpowiedzi Th2 w stosunku do Th1, co manifestuje się większą produkcją cytokin takich jak IL-10, TGF- β , IL-6 co z kolei sprzyja rozwojowi guza [12,14,18,30,34,37,38].
- przewlekłe zapalenie prowadzi do uszkodzenia sąsiadujących tkanek i narażenia ich na czynniki potencjalnie karcinogenne np.: wolne rodniki tlenowe [15,17].

aging of the immune system is associated with the majority of the undesirable changes described above, which results in an increased neoplastic morbidity in elderly people [11, 12, 14, 21].

The most important of the described mechanisms are presented in Fig.2.

The role of dendritic cells in an antineoplastic response

Lately, numerous scientific studies on neoplastic immunology have emphasized a significant role of the dendritic cells. The authors' centre has substantial achievements in studies on the subject, therefore we devote a separate subchapter to the theme. The role of dendritic cells in a neoplastic response is not unequivocal. They are the crucial cells for inducing a specific response against neoplastic cells, but their active and passive role in immunotolerance to neoplastic antigens and in progression of the disease has also been described. DCs take part in eliminating neoplastic cells by inducing a cellular and humoral response [33]. Dendritic cells infiltrating a tumour may directly induce death of neoplastic cells [35]. Antineoplastic action of DCs may be intensified by certain immunomodulators, e.g. imiquimod [39]. Many authors, though, have described adverse phenomena referring to dendritic cells, associated with immunosuppression caused by neoplastic cells and, consequently, with a progression of the disease. A number of disorders have been described with respect to the function of the dendritic cells infiltrating a tumour *in vivo* or in an *in vitro* model in combined cultures of DCs and neoplastic cells. Asford et al. confirmed the presence in breast cancer tissue of lymphocytes T IL-13+, intensifying the tumour growth, whose direct stimulators were DCs present in the

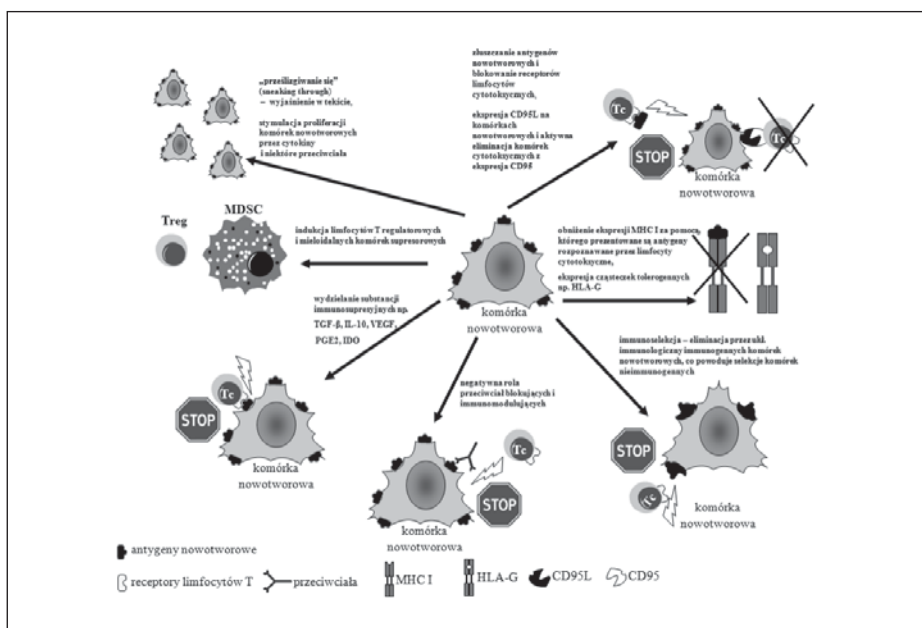
starzenie się układu immunologicznego jest powiązane z większością opisanych wyżej niekorzystnych zmian, czego wynikiem jest zwiększona zachorowalność na nowotwory u ludzi w wieku podeszłym [11, 12,14,21].

Najważniejsze z powyższych mechanizmów przedstawia rycina 2.

Rola komórek dendrytycznych w odpowiedzi przeciwnowotworowej

W ostatnich czasach wiele opracowań naukowych poświęconych tematyce immunologii nowotworów podkreśla istotną rolę komórek dendrytycznych. Reprezentowany przez autorów ośrodek ma duże osiągnięcia w pracach związanych nad tym tematem dlatego też poświęcamy mu oddzielny akapit. Rola komórek dendrytycznych w odpowiedzi przeciwnowotworowej nie jest jednoznaczna. Są komórkami kluczowymi dla indukcji specyficznej odpowiedzi przeciwko komórkom neoplastycznym, jednak opisano także ich aktywny i bierny udział w immunotolerancji na antygeny nowotworowe oraz progresji choroby. DCs biorą udział w eliminacji komórek nowotworowych indukując odpowiedź komórkową i humoralną [33]. Komórki dendrytyczne naciekające guz mogą bezpośrednio indukować śmierć komórek nowotworowych [35]. Przeciwnowotworowe działanie DCs może być wzmacniane przez niektóre immunomodulatory np.: imikwimod [39]. Niestety wielu autorów opisało niekorzystne zjawiska dotyczące komórek dendrytycznych, które wiążą się z immunosupresją wywołowaną przez komórki nowotworowe i związane są z progresją choroby. Opisano szereg zaburzeń dotyczących funkcji komórek dendrytycznych naciekających guz *in vivo*, bądź w modelu *in vitro* we wspólnych hodowlach DCs z komórkami nowotworowymi. Asford i wsp. potwierdzili obecność w tkance raka

Fig. 2. Some of cancer cells' mechanisms of immunological escape
Ryc. 2. Wybrane mechanizmy ucieczki komórek raka spod nadzoru immunologicznego



tumour [34]. Many types of neoplastic cells induce the production of IL-10 by dendritic cells and the associated immunotolerance [40]. Lung cancer cells may steer DCs to producing TGF- β that induces the creation of regulator lymphocytes T CD4+/CD25+/Foxp3+ [25, 30, 32]. Villablanca et al. demonstrated that cholesterol metabolites secreted by neoplastic cells reduced the expression of CCR7 on dendritic cells, disturbing their maturation and migration [31]. Neoplastic cells secrete numerous substances: galectin, cholesterol metabolites, M-CSF/IL-6, VEGF, TGF- β , CXCL8, IDO, adenosine, which reduces the immunostimulating properties of dendritic cells [7, 31, 36]. Particular attention has been paid in the latest studies to tolerogenic properties of plasmacytoid dendritic cells. It has been demonstrated in breast cancer that the presence and number of pDCs in a tumour was negatively correlated with the overall survival and recurrence-free survival [8]. The effect of the neoplasm is not limited to the DCs infiltrating the tumour. Boissonnas et al. revealed that in the lymph nodes draining the area of the neoplasm there occurred lymphocytes Treg, inducing death of dendritic cells in a perforin-dependent mechanism [32]. The phenomenon was not restricted to the tissues remaining in a direct contact with the tumour. Our studies revealed a lowered rate of circulating DCs in patients with lung and breast cancer [9].

HOW CAN CANCER BE CONTROLLED?

The difficulty in fighting cancer lies in the fact that it is formed of our own cells. Processes taking place in an organism, at first running normally, begin to diverge from physiology. Mutual reactions of a neoplasm and the host's organism result in constant changes and adaptations of both factors. An application of any therapy (surgery, chemotherapy, radiotherapy) makes the changes even less predictable.

Neoplastic cells are created in a human organism on a constant basis but genetic and immune controlling mechanisms in most cases prevent a development of a fully symptomatic oncological disease. Still, neoplasms constitute a very serious epidemiological problem, which indicates how often the mechanisms may fail. In our study, we have described selected ways of „escape” of a growing tumour from the system's immunosurveillance. In spite of a developing neoplastic process, the immune system wages a constant fight against cancer cells, but an immunosuppressive effect of the neoplasm increases with the degree of an advancement of the disease. Reducing the number of neoplastic cells by means of classic therapeutic methods, such as tumour resection, chemotherapy, or radiotherapy, may tilt the balance in the benefit of the defensive mechanisms and restore the immune control over the neoplasm. In patients with a highly advanced cancer, the immune response may become wholly suppressed and, additionally, tolerogenic mechanisms may be activated [4, 11, 14, 21, 37].

piersi limfocytów T IL-13+ wzmagających rozrost guza, a ich bezpośrednimi stymulatorami są DCs obecne w guzie [34]. Wiele typów komórek nowotworowych indukuje produkcję IL-10 przez komórki dendrytyczne i związaną z nią immunotolerancję [40]. Komórki raka płuca mogą ukierunkować DCs do produkcji TGF- β , który indukuje powstawanie limfocytów T regulatorowych CD4+/CD25+/Foxp3+ [25,30,32] Villablanca i wsp. wykazali, że metabolity cholesterolu wydzielane przez komórki nowotworowe obniżają na komórkach dendrytycznych ekspresję CCR7 zaburzając ich dojrzewanie i migrację [31]. Komórki nowotworowe wydzielają wiele substancji galectyna, metabolity cholesterolu, M-CSF/IL-6, VEGF, TGF- β , CXCL8, IDO, adenosyna, co obniza właściwości immunostymulujące komórek dendrytycznych [7,31,36]. Szczególną uwagę w najnowszych badaniach poświęcono tolerogennym właściwością plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych. W raku piersi wykazano, że obecność i liczba pDCs w guzie korelowała negatywnie z całkowitym czasem przeżycia i czasem wolnym od wznowy [8]. Wpływ nowotworu nie jest ograniczony tylko do DCs naciekających guz. Boissonnas i wsp. wykazali, że w węzłach chłonnych drenujących okolice nowotworu występują limfocyty Treg indukujące śmierć komórek dendrytycznych w mechanizmie zależnym od perforyny [32]. Zjawisko to nie ogranicza się do tkanek mających bezpośredni kontakt z guzem. Nasze badania wykazały obniżony odsetek krążących DCs u chorych z rakiem płuca i rakiem piersi [9].

JAK MOŻNA KONTROLOWAĆ RAKA?

Trudność walki z nowotworem polega na tym, że powstaje on z naszych własnych komórek. Procesy zachodzące w organizmie, początkowo przebiegające prawidłowo, zaczynają odbiegać od fizjologii. Wzajemne oddziaływanie nowotworu i organizmu pacjenta powoduje, że oba te czynniki ulegają ciągłym zmianom i przystosowaniom. Zastosowanie jakiegokolwiek terapii (operacja, chemioterapia, radioterapia) powoduje, że zmiany te są jeszcze mniej przewidywalne.

Komórki nowotworowe powstają w organizmie ludzkim w sposób ciągły, jednak genetyczne i immunologiczne mechanizmy kontrolne w większości przypadków zapobiegają rozwojowi pełno objawowej choroby onkologicznej. Nowotwory stanowią jednak bardzo poważny problem epidemiologiczny, co wskazuje jak często te mechanizmy mogą zawodzić. W publikacji tej zostały opisane wybrane sposoby „ucieczki” rozrastającego się guza spod nadzoru immunologicznego. Mimo toczącego się procesu nowotworowego układ immunologiczny toczy ciągłą walkę z komórkami raka, jednak immunosupresyjny wpływ nowotworu rośnie wraz ze stopniem zaawansowania choroby. Zmniejszenie ilości komórek nowotworowych przez klasyczne metody terapeutyczne, jak resekcja guza, chemioterapia czy radioterapia, może przechylić szalę na korzyść mechanizmów obronnych i przywrócić kontrolę immunologiczną nad nowotworem. U pacjentów z wysokim stopniem zaawansowania raka

A rapidly developing branch of medicine is immunotherapy of neoplastic diseases, whose main principle is employing natural mechanisms of immune response for fighting the neoplasm. Nowadays, numerous immunotherapeutic methods have already found clinical or experimental application, e.g. administration of monoclonal antibodies, proinflammatory cytokines, sensitized dendritic cells [7, 31, 39, 40]. A discussion of current issues concerning the use of immunotherapy in treating oncological diseases would far exceed the scope of this study but it could become its continuation.

odpowiedź immunologiczna może zostać nawet całkowicie stłumiona, a dodatkowo mogą zostać uruchomione mechanizmy tolerogenne [4,11,14,21,37].

Intensywnie rozwijającą się dziedziną medycyny jest immunoterapia chorób nowotworowych, jej głównym założeniem jest wykorzystanie naturalnych mechanizmów odpowiedzi immunologicznej do walki z nowotworem. Obecnie wiele metod immunoterapeutycznych weszło do zastosowania klinicznego lub eksperymentalnego np.: podawanie przeciwciał monoklonalnych, cytokin prozapalnych, uczulonych komórek dendrytycznych [7,31,39, 40]. Omówienie bieżących zagadnień dotyczących zastosowania immunoterapii w leczeniu chorób onkologicznych daleko wybiega poza ramy tej publikacji i mogłoby stanowić jej kontynuację.

References/Piśmiennictwo:

1. J Gołąb, Jakóbiśiak M, Lasek W, Stokłosa T.: Immunologia. PWN, Warszawa 2010
2. Male D, Cooke A, Owen M. Advanced immunology. Mosby, 2002
3. Chorąży M.: Molekularne aspekty karcynogenezy. Nowotwory 1997; 47: 251-263
4. Finn OJ.: Cancer immunology. N Engl J Med 2008; 358: 2704-2715.
5. Mazzocoli G, Grilli M, Caroughi S i wsp.: Immune system alterations in lung cancer patients. Int J Immunopathol Pharmacol 2003; 16: 167-174.
6. Algarra I, Cabrera T, and Garrido F. The HLA crossroad in tumor immunology. Hum Immunol 2000; 61: 65-73.
7. Stary G, Bangert C, Tauber M i wsp.: Tumoricidal activity of TLR7/8- activated inflammatory dendritic cells. J Exp Med. 2007; 6:1441-1451.
8. Villablanca EJ, Raccosta L, Zhou D i wsp.: Tumor-mediated liver X receptor-alpha activation inhibits CC chemokine receptor-7 expression on dendritic cells and dampens antitumor responses. Nat Med 2010; 1: 98-105.
9. Briere B, Mores HL.: Tumour microenvironment: TGFbeta: the molecular Jekyll and Hyde of cancer. Nat Rev Cancer 2006; 7: 506-520.
10. Graziano DF, Finn OJ. Tumor antigens and tumor antigen discovery. Cancer Treat Res 2005; 123: 89-111.
11. Dunn G, Old L, Schreiber R. The immunology of cancer immunosurveillance and Immunoediting. Immunity 2004; 21: 137-148.
12. Rock KL, Shen L.: Cross-presentation: underlying mechanisms and role in immune surveillance. Immunol Rev 2005; 207:166-83.
13. Nikliński J, Hirsch Fred R. Molecular approaches to lung cancer evaluation Lung Cancer 2002; 38: 9 - 17.
14. Wojas K, Tabarkiewicz J, Jankiewicz M, Roliński J.: Dendritic cells in peripheral blood of patients with breast and lung cancer—a pilot study. Folia Histochem Cytobiol 2004; 1: 45-48.
15. Pardoll D.: Does the immune system see tumors as foreign or self? Annu Rev Immunol 2003; 21: 807-839.
16. Foukas PG, Tsilivakos V, Zacharatos P i wsp.: Expression of HLA-DR is reduced in tumor infiltrating immunocytes (TIICs) and regional lymph nodes of non-small-cell lung carcinomas. A putative mechanism of tumor-induced immunosuppression? Anticancer Res 2001; 21: 2609-2615.
17. Whiteside T. Immune responses to malignancies. J Allergy Clin Immunol 2010; 125: S272-83.
18. Khong H, Restifo N. Natural selection of tumor variants in the generation of “tumor escape” phenotypes. Nat Immunol 2002; 3: 999-1005.
19. Petersen RP, Campa MJ, Sperlazza J i wsp.: Tumor infiltrating Foxp3+ regulatory T-cells are associated with recurrence in pathologic stage I NSCLC patients. Cancer 2006; 107: 2866-2872.
20. Tabarkiewicz J, Roliński J.: Rola komórek dendrytycznych w patogenezie chorób człowieka i ich praktyczne wykorzystanie w immunoterapii. (Role of dendritic cells in pathogenesis of human diseases and immunotherapy.) Acta Haemat. Pol 2006.; 37 suppl. 1: 195-202.
21. Prehn RT, Prehn LM.: The flip side of immune surveillance: Immune dependency. Immunol Rev 2008; 222: 341-356.
22. Fulop T, Kotb R, Fortin CF i wsp.: Potential role of immunosenescence in cancer. Ann NY Acad 2010; 1197: 158-165.
23. Mlecnik B, Bindea G, Pages F, Galon J.:Tumor immunosurveillance in human cancers. Cancer Metastasis Rev 2011; 30: 5-12.
24. Huang FP, Chen YX, To CK.: Guiding the “misguided” - functional conditioning of dendritic cells for the DC-based immunotherapy against tumours. Eur J Immunol 2011; 1:18-25.
25. Tabarkiewicz J, Rybojad P, Jablonka A, Rolinski J.: CD1c+ and CD303+ dendritic cells in peripheral blood, lymph nodes and tumor tissue of patients with non-small cell lung cancer. Oncol Rep. 2008; 1:237-243.
26. Rybojad P, Tabarkiewicz J, Koncewicz T i wsp.: Presence of CD25 antigen on lymphocytes of patients treated for non-small cell lung cancer (NSCLC). Kardiochir. Torakochir. Pol. 2006; 3: 285-289.
27. Rabinovich GA, Gabrilovich D, Sotomayor EM.: Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. Annu Rev Immunol 2007; 25: 267-96.

28. Treilleux I, Blay JY, Bendriss-Vermare N i wsp.: Dendritic cell infiltration and prognosis of early stage breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 22: 7466-7474.
29. Dumitriu IE, Dunbar DR, Howie SE i wsp.: Human dendritic cells produce TGF-beta 1 under the influence of lung carcinoma cells and prime the differentiation of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells. *J Immunol* 2009; 5: 2795-2807.
30. Boissonnas A, Scholer-Dahirel A, Simon-Blancal V i wsp.: Foxp3+ T cells induce perforin-dependent dendritic cell death in tumor-draining lymph nodes. *Immunity* 2010; 2: 266-278.
31. Palucka K, Ueno H, Fay J i wsp.: Dendritic cells and immunity against cancer. *J Intern Med*. 2011; 269: 64-73.
32. Yang L, Pang Y, Moses HL.: TGF- β and immune cells: an important regulatory axis in the tumor microenvironment and progression. *Trends Immunol* 2010; 16: 220-227.
33. Yie SM, Yang H, Ye SR I wsp.: Expression of human leukocyte antigen G (HLA-G) is associated with prognosis in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2007; 58: 267-274.
34. Shevach EM.: Mechanisms of foxp3+T regulatory cell-mediated suppression. *Immunity* 2009; 5: 636-645.
35. Nagaraj S, Gabrilovich DL.: Myeloid-derived suppressor cells. *Adv Exp Med Biol* 2007; 601: 213-23.
36. Aspod C, Pedroza-Gonzalez A, Gallegos M i wsp.: Breast cancer instructs dendritic cells to prime interleukin 13-secreting CD4+ T cells that facilitate tumor development. *J Exp Med* 2007;14: 5:1037-1047.
37. Cramer DW, Finn OJ.: Epidemiologic perspective on immuno-surveillance in cancer. *Current Opinion in Immuno* 2011; 23: 265-271.
38. Panelli MC, Stashower ME, Slade HB i wsp.: Sequential gene profiling of basal cell carcinomas treated with imiquimod in a placebo-controlled study defines the requirements for tissue rejection. *Genome Biol* 2007; 1: R8.
39. Ostrand-Rosenberg S. Myeloid-derived suppressor cells: more mechanisms for inhibiting antitumor immunity. *Cancer Immunol Immunother* 2010; 59: 1593-1600.
40. Ilarregui JM, Croci DO, Bianco GA i wsp.: Tolerogenic signals delivered by dendritic cells to T cells through a galectin-1-driven immunoregulatory circuit involving interleukin 27 and interleukin 10. *Nat Immunol* 2009; 9: 981-991