

УДК 576.311; 571.27

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НАНОЧАСТИЦ ДЛЯ РЕПРОГРАММИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ МАКРОФАГОВ В ИММУНОТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Обзор

© 2019 К.С. Капитанова¹, В.А. Науменко^{2*}, А.С. Гаранина²,
П.А. Мельников³, М.А. Абакумов^{2,4}, И.Б. Алиева^{5*}

¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, факультет биоинженерии и биоинформатики, 119234 Москва, Россия

² Национальный исследовательский технологический университет «МИСиС», 119049 Москва, Россия; электронная почта: nauhenko.vict@gmail.com

³ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава России, 119034 Москва, Россия

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997 Москва, Россия

⁵ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, 119992 Москва, Россия; электронная почта: irina_alieva@mail.ru

Поступила в редакцию 08.11.2019

После доработки 12.02.2019

Принята к публикации 13.02.2019

Несмотря на прогресс современной медицины, онкологические заболевания являются одной из наиболее распространенных причин смертности взрослого населения в развитых странах. Современные методы терапии несовершенны; высокая летальность при лечении онкологических больных, отсутствие персонализированных подходов, осложнения, развивающиеся в результате лечения, заставляют искать новые подходы к лечению злокачественных новообразований. В последнее десятилетие активно развивается иммунотерапия опухолей – концепция, предполагающая борьбу с опухолью путем активации иммунного ответа организма. Иммунотерапия опухолей – наиболее перспективное направление современной фундаментальной и практической онкологии, одной из ключевых задач которой является восстановление патологически измененного опухолевого микроокружения, в частности репрограммирование опухолевых макрофагов из иммуносупрессивного М2-фенотипа в провоспалительный М1-фенотип. В настоящей работе представлен обзор современных исследований, посвященных классификации макрофагов, механизмам их поляризации, изучению их роли в формировании опухолевого микроокружения и стратегий изменения функциональной активности М2-макрофагов, а также вопросам специфической доставки иммуностимуляторных сигналов к опухолевым макрофагам с использованием наночастиц.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опухолевое микроокружение, М1/М2-макрофаги, иммунотерапия опухолей, наночастицы, интравитальная микроскопия.

DOI: 10.1134/S0320972519070054

Онкологические заболевания в развитых странах продолжают занимать лидирующие позиции в структуре причин смертности, потери трудоспособности, снижения качества жизни

пациентов и сопряженных с этим экономических потерь. Ограниченная эффективность классического арсенала терапевтических методов (радикальная операция, химио- и лучевая тера-

Принятые сокращения: ЛПС – липополисахарид, НЧ – наночастицы, ИВМ – интравитальная микроскопия, ИЛ – интерлейкин (interleukin), CD – кластер дифференциации (cluster of differentiation), STAT – преобразователь сигнала и активатор транскрипции (signal transducer and activator of transcription), VEGF – фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor), TNF α – фактор некроза опухолей альфа (tumor necrosis factor alpha), IFN- γ – интерферон гамма (interferon-gamma), TGF β – трансформирующий фактор роста бета (transforming growth factor beta), TLR – Toll-подобный рецептор (Toll-like receptor), IRF – регуляторный фактор интерферона (interferon regulatory factor), CSF – колониестимулирующий фактор (colony stimulating factor), iNOS – индуцируемая синтаза оксида азота (inducible nitric oxide synthase), PD – программируемая клеточная гибель (programmed cell death).

* Адресат для корреспонденции.

пия) диктует необходимость поиска новых подходов для лечения злокачественных новообразований. В последнее десятилетие большие надежды связывают с развитием иммунотерапии — концепции, направленной на борьбу с опухолью путем активации иммунитета [1, 2]. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, воздействующие на рецепторы PD1/PDL1 или CTLA4, успешно зарекомендовали себя при лечении различных опухолей [3]. К другим популярным направлениям иммунотерапии относится использование Т-клеток с химерным рецептором [4] и онколитических вирусов [5].

Эффективность иммунотерапии солидных опухолей напрямую связана со способностью Т-лимфоцитов проникать в опухолевые ткани, при этом сохраняя противоопухолевую цитотоксическую активность. Известно, что один из механизмов ускользания опухоли от иммунного надзора состоит в создании иммуносупрессивного опухолевого микроокружения за счет секреции цитокинов, привлечения Т-регуляторных лимфоцитов и супрессорных клеток миелоидного ряда, а также репрограммирования опухолевых макрофагов. В связи с этим особую актуальность приобретают подходы, связанные с воздействием не только на опухолевые клетки, но и на строму опухоли [6].

Присутствие в очаге опухоли человека лейкоцитов наряду с трансформированными клетками впервые было показано в 1863 г. В настоящее время достоверно установлено, что макрофаги являются одним из ключевых компонентов микроокружения опухоли, а в некоторых случаях их содержание в инфильтрате достигает 50% от массы всех клеток опухоли [7]. Происхождение опухолевых макрофагов связывают с моноцитами периферической крови, мигрирующими в очаг из кровеносного русла [7]. В 2006 г. впервые была сформулирована гипотеза о том, что популяция опухолевых макрофагов неоднородна по своим функциям [8], что и дало начало активно изучению субпопуляций макрофагов.

КЛАССИФИКАЦИЯ МАКРОФАГОВ

Описаны две основные субпопуляции макрофагов, отличающиеся по своим функциям в иммунном ответе, воспалении и ремоделировании тканей: провоспалительные (классические) М1-макрофаги и противовоспалительные (альтернативные) М2-макрофаги (рис. 1). В норме М1-макрофаги являются ключевым звеном противомикробной защиты и острого воспалительного ответа, а М2-макрофаги участвуют в разрешении воспалительного инфильтрата и заживлении ран.

Обе субпопуляции берут начало из первичных М0-макрофагов, но при этом сохраняют пластичность, т.е. способность к обратимому М1/М2-переходу (репрограммированию) под действием внешних стимулов [9].

М1- и М2-макрофаги отличаются по спектру секретируемых цитокинов и хемокинов, а также мембранных рецепторов и ферментов [10]. Эти отличия определяют разные функциональные особенности клеток, а также могут быть использованы как маркеры М1- и М2-макрофагов. Так, для М1-макрофагов характерен высокий уровень синтеза Th1-провоспалительных цитокинов — IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, TNF α , в то время как М2-макрофаги секретируют преимущественно противовоспалительные цитокины — IL-4 и IL-10. М1-макрофаги экспрессируют CD86 и TLR4, а М2-макрофаги — CD163 и CD206. Хемокины CCL2 и CCL5 характерны для М1-фенотипа, CCL17 и CCL22 — для М2-макрофагов. Ферменты iNOS и аргиназа-1 (Arg-1) ассоциированы с М1- и М2-макрофагами соответственно. М2-макрофаги мыши дополнительно характеризуются наличием фермента Ym-1 [10].

Существует также более детальная классификация субпопуляций макрофагов, основанная на их специфической реакции в ответ на воздействие комплекса биологически активных молекул (так называемых цитокиновых коктейлей), применяемых *in vitro* для индукции их дифференцировки. Согласно этой классификации, М1-макрофаги образуются после воздействия IFN- γ /LPS (ЛПС); М2а-макрофаги — после воздействия IL-4/IL-13; М2b-макрофаги — после воздействия LPS/IL-1 β ; М2с-макрофаги — после воздействия TGF β /IL-10 [11].

Подробно изучены механизмы поляризации макрофагов под действием различных внешних стимулов. Так, липополисахарид, связываясь с TLR4 посредством активации NF- κ B и IRF3, приводит к М1-поляризации макрофагов. Аналогичный эффект возникает при взаимодействии IFN- γ со своим мембранным рецептором с последующей активацией и фосфорилированием STAT1 [12]. М2-поляризация под воздействием IL-10 опосредована взаимодействием с рецептором IL-10R, который индуцирует STAT3. IL-4 и IL-13 связываются с мембранным рецептором IL-4Ra и через активацию STAT3, STAT6 или PPAR- γ вызывают М2-поляризацию [13].

РОЛЬ МАКРОФАГОВ В ФОРМИРОВАНИИ ОПУХОЛЕВОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ

Прогрессия опухоли сопровождается модификацией ее микроокружения с помощью при-

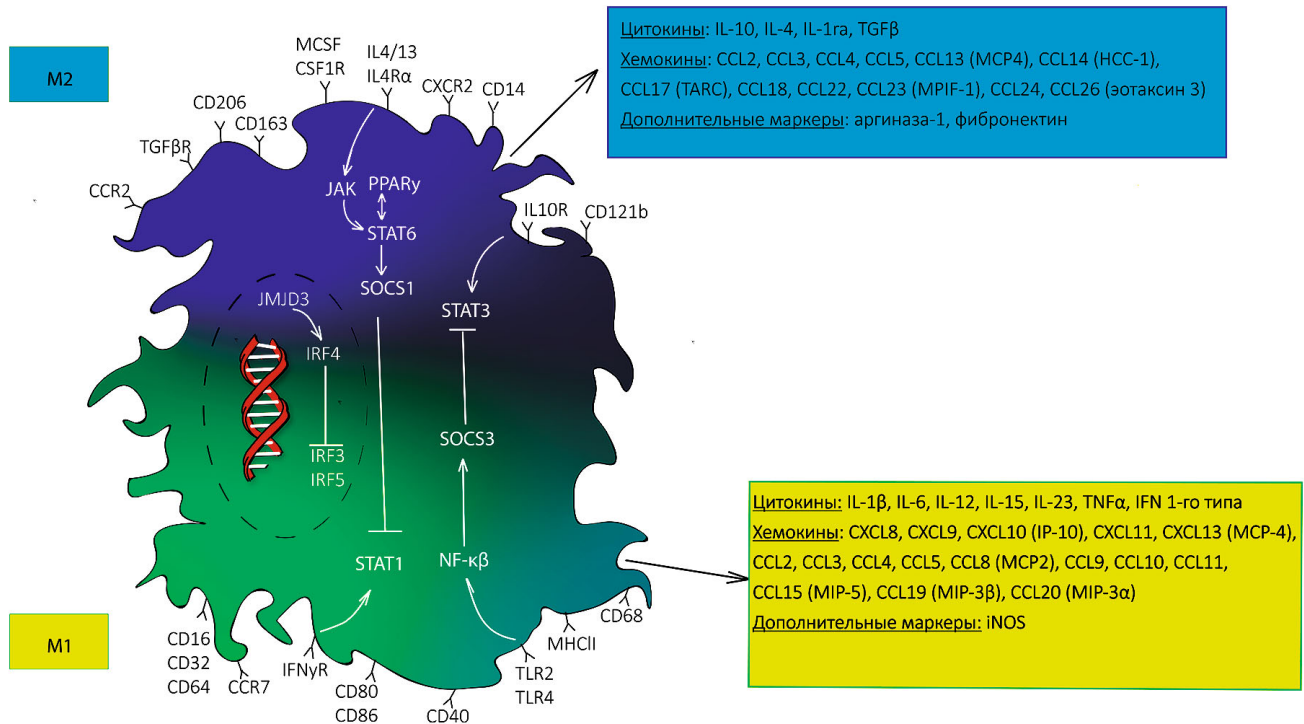


Рис. 1. Фенотипические различия активированных M1- и M2-популяций макрофагов. Для M1-популяции характерен высокий уровень экспрессии поверхностных маркеров CD40, CD80, CD86, CD14, CD16, CD32, CD64, TLR2, TLR4, CCR7, MHCII и IFN γ R. Поверхностные маркеры M2-популяции макрофагов представлены такими молекулами, как CD206 и CD163, а также TGF β R, CCR2, MCSF, CSF1R, CXCR1 и CXCR2. Для дифференцировки макрофагов по M1-пути характерен высокий уровень экспрессии транскрипционного фактора STAT1, а для M2-фенотипа – факторов STAT3 и STAT6. В макрофагах M1-фенотипа определяется экспрессия IRF3, IRF5 и IRF7, тогда как в M2-макрофагах – экспрессия IRF4. Связывание специфических лигандов с поверхностными рецепторами макрофагов приводит к активации сигнальных каскадов в клетке и запуску той или иной транскрипционной программы, которая реализуется через секрецию функционально различных репертуаров цитокинов

вращения клеток из кровеносного русла за счет продукции цитокинов и хемокинов трансформированными клетками. Так, направленная миграция моноцитов в ткань опухоли и их последующая макрофагальная дифференцировка определяется локально синтезируемыми растворимыми молекулами – хемокинами CCL2 и CCL5 и цитокинами CSF-1 и VEGF соответственно. Показано, что M2-поляризация макрофагов происходит преимущественно в областях с пониженным содержанием кислорода [14]. Предположительно, ключевыми медиаторами, определяющими хемотаксис макрофагов в очаги гипоксии опухоли и изменение их фенотипа, могут являться эотаксин и онкостатин M [14]. Согласно другим гипотезам, сигналами, вызывающими направленную миграцию макрофагов в области гипоксии опухоли, могут служить EMAP II и эндотелины, в частности ET-2, CXCL8 и VEGF [7].

Формирование микроокружения с преобладающим содержанием M2-макрофагов способствует поддержанию благоприятных условий

для опухолевой прогрессии [15] благодаря секреции ими протеолитических ферментов и факторов роста (EGF, PDGF, HGF, bFGF), индуцирующих, соответственно, инвазию края опухоли в окружающие ткани и пролиферацию злокачественных клеток [16]

Доказана также ключевая роль M2-макрофагов в васкуляризации опухоли: макрофаги мигрируют в зоны гипоксии, где вырабатывают проангиогенные цитокины и факторы роста эндотелиоцитов и перицитов (VEGF, TNF α , IL-8, bFGF, CSF-1/M-CSF). Более того, существует прямая корреляция между количеством M2-макрофагов и гематогенным метастазированием [8], которая осуществляется посредством двух механизмов. С одной стороны, M2-макрофаги в первичном очаге вызывают эндотелиально-мезенхимальную трансформацию опухолевых клеток, необходимую для приобретения ими подвижности и способности к интравазации. С другой стороны, макрофаги создают преметастатические ниши – экспрессия VEGF-рецептора на поверхности этих клеток способствует экстравазации цирку-

лирующих опухолевых клеток и формирует благоприятное микроокружение для развития вторичного очага злокачественного новообразования [17].

Присутствие M1-макрофагов характерно для областей опухоли с высокой плотностью сосудов [18]. При этом преобладание M1-макрофагов в опухоли коррелирует с благоприятным прогнозом. Эти клетки являются продуцентами активных форм кислорода и азота, а также провоспалительных цитокинов, способствующих формированию противоопухолевого T-клеточного ответа [16].

В отличие от классических M1-макрофагов, активно участвующих в иммунном ответе в качестве антиген-презентирующих клеток, M2-макрофаги лишены этой функции и, напротив, подавляют противоопухолевый иммунитет. Описано множество механизмов супрессии CD8- и НК-клеток опухолевыми макрофагами: экспрессия аргиназы-1, индоламин-2,3-диоксигеназы-1, PD-лигандов (PDL1 и PDL2), лиганда к рецептору B7-H4 [19], HLA-лигандов (HLA-C, E/G) [20]. Наконец, M2-макрофаги ответственны за рецидивы после химиотерапии [21].

Опухолевые макрофаги обладают пластичным фенотипом, они способны одновременно проявлять и провоспалительные, и иммуносупрессивные свойства. Эта особенность была обнаружена как у макрофагов в экспериментальных животных моделях (на примере коэкспрессии iNOS и аргиназы-1), так и у макрофагов, присутствующих в злокачественных опухолях (например, при раке желудка человека в образцах опухоли был выявлен высокий уровень провоспалительного цитокина IL-12 и противовоспалительного IL-10 [18]). Контролируемое переключение функционального состояния макрофагов с M2- на M1-фенотип на данный момент является одной из ключевых задач в терапии опухолей.

СТРАТЕГИИ ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ M2-МАКРОФАГОВ

Значительные усилия исследователей во всем мире направлены на подавление или изменение функциональной активности M2-макрофагов. На сегодняшний день описаны три основные стратегии воздействия на M2-макрофаги: 1) деплеция макрофагов/моноцитов, 2) предотвращение инфильтрации опухоли моноцитами, 3) репрограммирование M2-макрофагов в M1-фенотип [22] (рис. 2).

Первый терапевтический подход связан с деплецией опухолевых макрофагов путем введения цитотоксических препаратов (например, клондроната [23] или метотрексата [24]) или использования природного соединения трабедектина [25]. В нескольких моделях показано, что деплеция опухолевых макрофагов предотвращает васкуляризацию и рост опухолей [24, 26, 27]. Однако недостаток указанных подходов состоит в том, что деплеция макрофагов происходит не только в опухоли, но и во всем организме, что ставит вопрос о безопасности терапии. Для преодоления этого ограничения предложены специфические мишени на поверхности M2-макрофагов, которые могут быть использованы для адресной доставки препаратов, например, маннозный рецептор CD206 [28], CD52 [29] или легумаин [30].

Второй принципиальный подход связан с предотвращением инфильтрации опухолей моноцитами — предшественниками макрофагов — путем воздействия на сигнальный путь CCL2—CCR2. Терапевтическая эффективность антагониста CCR2, установленная для экспериментальных животных и человека, достигается благодаря подавлению миграции моноцитов в очаг [32, 33]. Снижение популяции миелоидных клеток в опухоли и сопутствующее улучшение ответа на лучевую терапию у мышей наблюдали при использовании нейтрализующих антител CD11b [31]. Вещество, получившее название карлумаб (Carlumab), ингибитор CCL2, показал свою терапевтическую эффективность на нескольких животных моделях [34], транзиторное подавление экспрессии CCL2 также было выявлено в клинических испытаниях [35]. К сожалению, недостатком этого подхода является быстрое возобновление миграции моноцитов в опухоль при прекращении терапии и, как следствие, активация метастазирования. И действительно, в двух других клинических испытаниях, где использовался карлумаб, не было выявлено ни блокировки CCL2—CCR2, ни противоопухолевой активности [34, 36].

Интересно, что инфильтрация макрофагами опухолей головы и шеи, молочной, поджелудочной и щитовидной желез, печени, почек, мочевого пузыря, яичников, шейки и тела матки коррелирует с плохим прогнозом течения заболевания. Инфильтрация мезотелиом, глиом, меланом, неходжкинских лимфом имеет аналогичный неблагоприятный прогноз. Напротив, при раке толстого кишечника высокая плотность макрофагов в опухоли является благоприятным прогностическим признаком [20], что косвенно свидетельствует о преобладании M1-фенотипа при данной патологии. В случае с

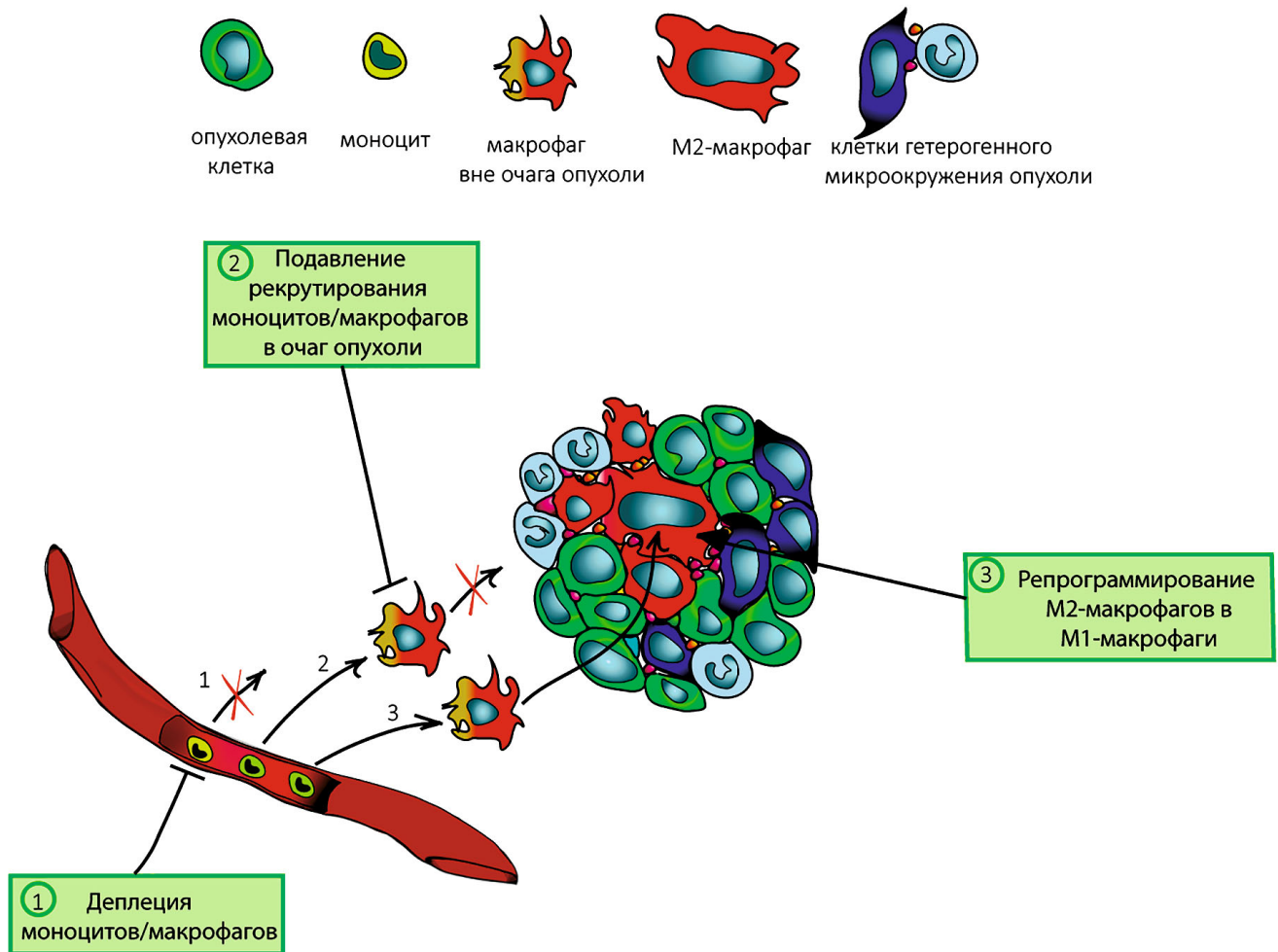


Рис. 2. Стратегии изменения функциональной активности M2-макрофагов. Вследствие продукции опухолевыми клетками хемотаксических факторов моноциты периферической крови рекрутируются в очаг опухоли, где наблюдается их дифференцировка с образованием преимущественно макрофагов M2-фенотипа

опухолями костей, пищевода, простаты и легких данные о корреляции между присутствием макрофагов и прогнозом заболевания противоречивы [20]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что снижение моноцитов/макрофагов в опухоли не может являться универсальной стратегией, однако указывает на принципиальную возможность использования макрофагов для борьбы с опухолью.

В связи с этим наиболее привлекательной является альтернативная возможность — репрограммирование опухолевых макрофагов. Для этой цели было предложено множество препаратов, различающихся по химическому составу и механизму действия.

Одним из подходов к репрограммированию опухолевых макрофагов является ингибирование сигнальных путей, направляющих поляризацию макрофагов по M2-пути. В частности, те-

рапевтическая эффективность была показана для препарата, блокирующего сигнальный путь CSF-1/CSF-1R [27, 37, 38]. Интересно, что ингибирование рецептора CSF-1R снижало уровень экспрессии M2-маркеров, но не приводило к полной деплеции макрофагов.

Агонист рецептора CD40 способен активировать противоопухолевую активность макрофагов, а в сочетании с гемцитабином может приводить к регрессии опухоли у пациентов с неоперабельным раком поджелудочной железы [39]. Поляризацию макрофагов и увеличение выживаемости животных с опухолью наблюдали также при блокировке рецептора IL-10R [40] и использовании IFN- γ и кальциневрина B [41]. Маннозо-чувствительный гемагглютинин также показал свою эффективность в M2/M1-репрограммировании CD163⁺-макрофагов *in vitro* и *in vivo* [42]. Использование низкомолекулярного

ингибитора STAT3 избирательно повышало экспрессию молекул CD80 и CD86 на поверхности опухолевых макрофагов, а также продукцию ими IL-12, что способствовало преодолению иммунорезистентности у пациентов с глиомой [43].

Poly I:C – аналог вирусной двухцепочечной РНК – обладает способностью к M2/M1-конверсии за счет связывания с TLR3 на поверхности M2-макрофагов и последующей активации NF-κB-каскада [44]. Другой олигонуклеотид – CpG – связывается с TLR9, что также вызывает активацию противоопухолевой активности макрофагов [45, 46]. Аналогичный TLR-зависимый механизм воздействия на опухолевые макрофаги характерен для бактериофага M13 [47]. Также показан синергический эффект в поляризации макрофагов *in vitro* при использовании агониста рецептора CD40 и CpG [48].

Известно, что липополисахарид (ЛПС) – компонент бактериальной клеточной стенки – является классическим TLR4-опосредованным индуктором M1-макрофагов. ЛПС широко применяется для поляризации макрофагов *in vitro*, однако он оказался неэффективен для M2/M1-репрограммирования опухолевых макрофагов [49]. В то же время другой полисахарид, β-глюкан, получаемый из дрожжей, показал выраженные противоопухолевые свойства за счет активации M1-макрофагов [50].

Катионные полимеры также обладают способностью переключать фенотип опухолевых макрофагов с M2 на M1 за счет взаимодействия с TLR4 и могут приводить к повышению уровня экспрессии IL-12 *in vitro*. Более того, *in vivo* катионные полимеры индуцируют инфильтрацию опухоли Th1- и НК-клетками, блокируют опухолевый ангиогенез, что приводит к увеличению продолжительности жизни животных [51].

Часть веществ, показавших свою высокую эффективность в переключении фенотипа опухолевых макрофагов с M2 на M1 *in vitro*, уже проходит испытания в клинике. Упомянутый выше β-глюкан в настоящее время находится на I–II стадиях клинических испытаний [52, 53].

Одной из перспективных молекул с доказанной на пациентах с меланомой и раком легкого терапевтической эффективностью является тимозин-α, эффект которого достигается благодаря дифференцировке макрофагов в дендритные клетки, продуцирующие цитокины IL-1 и TNFα в высоких концентрациях [54]. Другим механизмом действия обладает противоопухолевый препарат LCL161 из группы миметиков вторичных митохондриальных активаторов каспаз [23, 55], вызывающий поляризацию M2-макрофагов в M1-фенотип.

Ключевая роль в терапии, основанной на антитело-опосредованной цитотоксичности/фагоцитозе, также отводится макрофагам [56]. В основе данного подхода лежит разрушение трансформированных клеток за счет распознавания связанных с их поверхностью антител FcγRIIIa (CD16a) рецепторами макрофагов. В частности, противоопухолевый эффект таких препаратов, как цетуксимаб (cetuximab) и трастузумаб (trastuzumab), достигается благодаря частичной реализации этого механизма. Успешность такой терапии возрастает при одновременном использовании антагониста CD47. Экспрессия на поверхности клеток молекулы CD47 позволяет им избегать фагоцитоза макрофагами, что часто используется опухолевыми клетками в качестве стратегии избегания иммунного надзора. Применение биспецифичных антител к CD47 и антигену опухоли может стать перспективным подходом в борьбе со злокачественными новообразованиями [57].

Репрограммирование M2-макрофагов в M1-макрофаги способно оказывать терапевтический эффект само по себе [58] и (особенно) в сочетании с другими видами терапии – с использованием ингибиторов контрольных точек иммунного ответа [55], онколитических вирусов [23], химиотерапии [39] и лучевой терапии [31].

НАНОЧАСТИЦЫ КАК ИНСТРУМЕНТ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ПРЕПАРАТОВ К ОПУХОЛЕВЫМ МАКРОФАГАМ

Несмотря на некоторые успехи M2/M1-репрограммирования, остается актуальным вопрос специфической доставки иммуностимулирующих сигналов к опухолевым макрофагам, которая, с одной стороны, позволила бы пролонгировать эффект от воздействия препарата в клетке-мишени, с другой – по возможности нивелировала бы побочные эффекты препарата на здоровые ткани.

Для адресной доставки различных молекул (в т.ч. противоопухолевых препаратов, генов, вакцин) широко применяются наночастицы (НЧ). Выделяют два основных типа НЧ: органические (липиды, полимеры, липосомы, полимерные мицеллы, дендримеры, инженерные пептидные конструкции и нуклеиновые кислоты) и неорганические (НЧ углерода, кремния, металлов, в т.ч. магнитные НЧ) [59]. Преимущество магнитных НЧ перед другими наноносителями состоит в том, что их магнитные свойства позволяют визуализировать и контролировать эффективность доставки и высвобождения препарата за счет экспозиции постоянного/пере-

менного магнитного поля [60]. Наконец, на пересечении диагностического и терапевтического потенциала магнитных НЧ возникает возможность их использования для предсказания эффективности лечения у отдельных пациентов [61, 62].

Различают активное и пассивное накопление НЧ в опухоли. Считается, что пассивная аккумуляция НЧ обусловлена так называемым EPR-эффектом — повышенной проницаемостью кровеносных сосудов и сниженным лимфатическим дренажом. Механизм экстравазации, предположительно, связан с неплотными клеточными контактами между эндотелиоцитами в опухолевых сосудах [63]. Активная доставка обеспечивается прикреплением к частице лиганда, специфического для опухоли, например, для эндотелия неопластических сосудов, межклеточного матрикса в опухоли, поверхностного или внутриклеточного рецепторов трансформированных клеток [64]. Примечательно, что, хотя метаанализ 224 работ показал преимущество активной доставки частиц в опухоль перед пассивной доставкой (0,9 и 0,6% от вводимой дозы соответственно), прямое сравнение двух стратегий доставки не выявило различий между ними [65]. Следует отметить, что накопление НЧ в опухолевых тканях еще не означает их доставку к опухолевым клеткам. После преодоления сосудистого барьера НЧ контактируют в первую очередь с клетками стромы (перицитами, фибробластами), лейкоцитами (макрофагами, нейтрофилами) и компонентами межклеточного матрикса [60]. Адсорбция НЧ в строме опухоли существенно снижает долю НЧ, взаимодействующих с опухолевыми клетками, и активная доставка не решает эту проблему.

Действительно, в последние годы накапливаются данные о том, что НЧ доставляют препараты не к опухолевым, а к стромальным клеткам опухолевого микроокружения. Так, с использованием интравитальной микроскопии было показано, что при внутривенном введении НЧ накапливаются преимущественно в опухолевых макрофагах [66]. Те же авторы показали, что захват НЧ опухолевыми макрофагами является важным механизмом накопления доставляемого препарата в опухоли, а деплеция этих клеток делает лечение неэффективным [67]. О накоплении НЧ в макрофагах сообщают и другие авторы [68]. Методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) также было продемонстрировано накопление применяемого в клинической практике ферумокситола в опухолевых макрофагах [69]. Примечательно, что онколитические вирусы, попадая в опухоль, тоже контактируют преимущественно с неопухолевыми клетками [70, 71].

Вопрос о причине преимущественного накопления НЧ в макрофагах опухолевого микроокружения до конца не решен. По одной из гипотез, это может быть связано с количественными различиями в популяционном составе макрофагов в очаге опухоли: превалирующие в опухолевом микроокружении М2-макрофаги обладают более выраженной способностью к захвату частиц по сравнению с М1-фенотипом, что было показано *in vitro* на примере кремниевых частиц размером 26 и 41 нм [72]. Однако в отношении полистироловых НЧ (30, 50, 100 нм) эта гипотеза не подтвердилась — *in vitro* М1-макрофаги демонстрировали более выраженный захват по сравнению с М2-фенотипом [73]. Также оказалось, что способность макрофагов к захвату НЧ неодинакова в различных животных моделях, что необходимо учитывать при интерпретации результатов. Так, в экспериментах *in vitro* на смешанной популяции макрофагов костного мозга мышей пород C57BL/6 и BALB/c был обнаружен более выраженный захват НЧ размером 300 нм макрофагами мышей линии BALB/c по сравнению с мышами линии C57BL/6. Авторы отмечают, что для мышей линии C57BL/6 соотношение М1/М2 макрофагов в организме было смещено в сторону образования М1-макрофагов, тогда как для мышей линии BALB/c — в сторону М2-макрофагов. Кроме того, существуют различия и на уровне рецепторов — у мышей BALB/c, в отличие от мышей C57BL/6, выявлена экспрессия маннозного рецептора MMR [74].

Еще одним фактором, потенциально определяющим аффинность НЧ к М1/М2-клеткам, является формирование белковой «короны» на поверхности НЧ. В частности, в бессывороточной среде НЧ кремния размером 50–1000 нм захватываются преимущественно М1-, но не М2-макрофагами. По одной из гипотез, это обусловлено морфологией М1-макрофагов. По сравнению с М2-фенотипом, эти клетки отличаются более крупными размерами и уплощенной формой, что способствует образованию неспецифических контактов с НЧ. В то же время добавление сыворотки подавляет фагоцитарную активность макрофагов в отношении НЧ малого размера (≤ 200 нм), но стимулирует поглощение крупных частиц М2-макрофагами. В отношении малых НЧ показано, что их размер способствует образованию белковой «короны» с преимущественным содержанием в ней фибриногена, кининогена и обогащенных гистидином гликопротеинов, что является лимитирующим фактором для их захвата макрофагами. Различия же в захвате крупных частиц могут объясняться способностью М2-макрофагов к рецепторно-опосредованному эндоцитозу НЧ, по-

крытых белковой «коронай» [75]. Действительно, согласно данным литературы, набор экспрессируемых M1- и M2-макрофагами рецепторов не идентичен, что обуславливает различие в эффективности процессов эндоцитоза. Полагают, что процесс захвата НЧ, осуществляемый тем или иным фенотипом макрофагов, определяется мишенью: M1-макрофаги склонны к эндоцитозу золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*), тогда как M2-макрофаги – к эндоцитозу миелина, апоптотических клеток и частиц латекса [74]. Показано, что в отличие от M1-фенотипа, M2-макрофаги экспрессируют рецептор к IgG (FCGR2B [CD32]), окисленным липидам (CD36 и COLEC12) и факторам комплемента (ITGAM или CR3) [75].

Захват НЧ опухолевыми макрофагами традиционно рассматривают как биологический барьер для их доставки к опухолевым клеткам, а значит, как препятствие для терапии. С другой стороны, приведенные выше результаты исследований указывают на принципиальную возможность использования наноносителей для доставки стимулирующих сигналов в макрофаги и активации противоопухолевого иммунного ответа.

ВЛИЯНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ НАНОЧАСТИЦ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОЛЯРИЗАЦИИ МАКРОФАГОВ

Хорошо известно, что НЧ сами по себе способны модулировать иммунный ответ. Одним из пусковых механизмов активации неспецифического иммунитета является распознавание клетками молекулярных паттернов, ассоциированных с патогенами за счет специальных рецепторов, в т.ч. TLR. В результате дальнейшего каскада событий происходит секреция цитокинов и активация макрофагов и нейтрофилов [76]. Так, некоторые НЧ способны запускать активацию иммунной системы за счет взаимодействия с TLR2 (катионные липосомы, [77]) и TLR7 (вирусоподобные частицы), что может быть использовано при создании бактериальных [78] и вирусных вакцин [79].

К настоящему моменту накоплены данные, позволяющие оценить вклад различных параметров – размера, формы и материала наноносителя – на эффективность поляризации макрофагов. Однако подавляющее большинство исследований в данной области выполнено на моделях *in vitro*.

Было показано, что НЧ золота, по сравнению с НЧ серебра того же размера, оказывают

более выраженное воздействие на дифференцировку макрофагов (J774.A1) в M1-фенотип, что может быть обусловлено различиями в механизмах захвата этих частиц [80]. Согласно другим данным, в отличие от золотых частиц, именно НЧ серебра вызывали M1-поляризацию макрофагов линии RAW264.7 [81]. И в том, и в другом случае эффективность поляризации оценивали по уровню секреции цитокинов IL-1, IL-6, TNF α и TNF α , IL-6, NF- κ B соответственно. Об отсутствии иммуностимуляторного эффекта частиц золота на макрофаги свидетельствуют и другие работы [82–84]. Существует мнение, что разнородность имеющихся в литературе данных вызвана различиями экспериментальных условий, и ее можно преодолеть путем более детального фенотипирования субпопуляций макрофагов [11]. Так, согласно данным MacParland et al., *in vitro* захват НЧ золота размером 100 нм макрофагами, поляризованными цитокинами IL-4/IL-10 (M2) и TGF β /IL-10 (M2c), протекает на 40% эффективнее и быстрее по сравнению с теми, чья поляризация проходила под действием IFN- γ /LPS (M1). Было показано, что в целом эффективность захвата НЧ определяется следующей тенденцией: M2c > M2 > M2b > M2a > MCSF > M1 > моноциты. Аналогичные данные были получены для НЧ кремния [11].

При сопоставлении уровня цитокинов (IL-6 и IL-1 β), продуцируемых макрофагами линии RAW264.7 под воздействием НЧ оксида титана, оксида цинка и серебра, был выявлен дозозависимый провоспалительный эффект, наиболее ярко выраженный для НЧ серебра [85]. Существенный сдвиг в сторону M1-фенотипа (130- и 30-кратное повышение экспрессии IL-1 β и TNF α соответственно) наблюдали при инкубации макрофагов человека с НЧ оксида кремния [86]. В этом же исследовании отмечали умеренный провоспалительный эффект НЧ кобальта (50–200 нм), тогда как НЧ оксидов титана (70 нм) и циркония (5–30 нм) не оказывали влияния на макрофаги. Механизм выраженного провоспалительного эффекта НЧ оксида кремния предположительно связан с повышением экспрессии CD14 – корцептора TLR4, в результате чего макрофаг реагирует на частицы как на ЛПС [86].

НЧ оксида железа (ферумокситол) вызывают провоспалительный ответ макрофагов и их поляризацию в противоопухолевое состояние. Это сопровождается усилением экспрессии CD80 и снижением экспрессии CD206 на макрофагах опухоли, а также повышением активности каспазы-3 в клетках опухоли, сокультивируемых с макрофагами [87]. Важно отметить, что *in vivo* ферумокситол ингибирует рост первичного опу-

холевого очага на ранних стадиях канцерогенеза и предотвращает развитие метастазов в печени [88]. Механизм активации макрофагов НЧ оксида железа связывают с изменением внутриклеточной концентрации железа, повышением активности ферритина и катепсина [89].

В настоящее время нет единого мнения о роли размера НЧ в активации макрофагов. Есть данные о том, что крупные частицы графена (750–1300 нм) вызывают наиболее выраженную экспрессию мРНК iNOS и продукцию цитокинов (TNF α , IL-6, IL-1 β) в макрофагах по сравнению с частицами среднего (350–750 нм) и малого (50–350 нм) размеров [90]. Последние лучше проникают в клетки, но не активируют TLR4 и NF- κ B. Однако для большинства других частиц (золота, серебра, алюминия) эффективность M1-активации и степень захвата НЧ этими клетками повышались с уменьшением размера НЧ [80, 81].

Существует мнение, что интенсивность захвата НЧ макрофагами зависит не столько от размера, сколько от площади поверхности частиц, доступной для контакта с клетками. Согласно гипотезе Doshi et al., НЧ распознаются макрофагами по принципу, сходному с таковым у микроорганизмов, — и в том, и в другом случае форма и размер распознаваемой структуры играют важную роль. Морфологические особенности плазматической мембраны макрофагов (в частности, ее способность к быстрому формированию многочисленных выростов, называемых раффлами) оказывают влияние на эффективность захвата. Таким образом, ориентация частицы относительно раффлов определяет количество контактов, образуемых с мембраной макрофага [91].

Исследование вопроса об эффективности захвата НЧ макрофагами опухоли в зависимости от поверхностного заряда частиц показало, что НЧ с положительным зарядом в большей степени подвержены фагоцитозу по сравнению с отрицательно заряженными НЧ. При этом захват макрофагами нейтральных носителей является наиболее редким событием. Однако применение частиц как с высоким положительным, так и с высоким отрицательным зарядом также неэффективно, о чем свидетельствует преимущественное накопление таких НЧ в печени, но не в тканях опухоли [92].

Кроме того, влияние на захват наночастиц макрофагами оказывают их механические свойства: твердые частицы поглощаются за счет клатрин-опосредованного эндоцитоза, а мягкие — за счет пиноцитоза [92]. На захват НЧ макрофагами и активацию последних может также влиять покрытие частиц. Например, на-

ностержни золота при покрытии GLF-пептидом индуцируют M1-поляризацию макрофагов печени, тогда как покрытие RGD-пептидом вызывает M2-поляризацию [93]. Гликокаликсодобные НЧ также способны повышать уровень экспрессии CD86 и IL-12 и подавлять экспрессию CD206, CD23 и IL-10 в перитонеальных макрофагах *in vitro*. Способность данных частиц к репрограммированию макрофагов была также подтверждена *in vivo* [94]. Аналогичным эффектом обладают полистироловые НЧ с карбокси- и аминогруппами на поверхности, однако механизм их действия остается неизученным [95]. Интересно, что использование полистироловых НЧ с нефункционализированной поверхностью не оказывает влияния на поляризацию макрофагов *in vitro* [73].

Наряду со свойствами НЧ, их взаимодействие с макрофагами зависит также от биологических факторов. Так, для мышей линии C57BL/6 поляризация макрофагов в M1-состояние не повлияла на интенсивность захвата НЧ, тогда как для мышей линии BALB/c было отмечено снижение этого параметра; при поляризации макрофагов мышей линии C57BL/6 в M2-состояние интенсивность захвата ими частиц возрастала, а в случае мышей линии BALB/c — не изменялась [74].

НАНОВЕКТОРЫ ДЛЯ ДОСТАВКИ ИММУНОПРЕПАРАТОВ К ОПУХОЛЕВЫМ МАКРОФАГАМ

Результаты экспериментальных исследований, опубликованных к настоящему времени, позволяют сделать вывод о существовании стимулирующего влияния наночастиц на активацию макрофагов. Гораздо меньшее количество работ посвящено исследованию нановекторов для доставки иммунопрепаратов к опухолевым макрофагам. Способность самих наночастиц активировать макрофаги дает основания предвидеть их адьювантные свойства при доставке иммуноактивных соединений. Так, показано, что упаковка CpG-олигонуклеотидов (агонист TLR9) в НЧ приводит к более эффективному захвату препарата клетками [96, 97], его аккумуляции в лимфатических узлах [98] и выраженному терапевтическому эффекту [99]. НЧ, загруженные агонистом TLR3 (Poly I:C), были успешно использованы для доставки противоопухолевой вакцины [100] и активации противоопухолевого иммунитета [101]. НЧ также могут применяться для сочетанной активации нескольких TLR [102]. Помимо этого, НЧ влияют на активность дендритных клеток [103, 104], что

может быть использовано для активации CD8⁺-Т-лимфоцитов [78, 105].

Повышение эффективности наноформулированных иммунопрепаратов по сравнению с их применением в свободной форме достигается благодаря накоплению частиц в фагоцитах одновременно со снижением побочных системных эффектов. Так, например, внутриклеточная локализация TLR9 резко уменьшает эффективность CpG *in vivo* [106], что может быть преодолено путем доставки олигонуклеотида на НЧ. Действительно, частицы золота показали свою эффективность при доставке CpG к макрофагам *in vitro*, при этом мелкие частицы (15 нм) оказывали более выраженный иммуностимуляторный эффект, чем крупные частицы (30, 80 нм). Внутриопухолевая инъекция молекул CpG в составе полимерных наноконструкций приводила к выраженной инфильтрации опухоли макрофагами и дендритными клетками (CD11b⁺, CD11c⁺) и обеспечивала более существенный терапевтический эффект по сравнению со свободным CpG [107]. Применение НЧ железа, конъюгированных с CpG, также оказалось эффективным для активации противоопухолевого иммунного ответа: авторы отмечали инфильтрацию опухоли активированными НК, CD4⁺-Т-, CD8⁺-Т-клетками и повышение уровня продукции IFN- γ спленоцитами [108]. Кроме того, исследователями было отмечено снижение скорости роста опухолей рака прямой кишки мыши С26 и рака молочной железы мыши 4Т1. При этом в случае 4Т1 было также зафиксировано снижение количества метастатических очагов в легких [108]. Несмотря на то, что в указанной работе непосредственно опухолевые макрофаги не изучали, результаты аналогичного исследования [107] позволяют предположить, что противоопухолевый эффект CpG в составе полимерных наноконструкций может быть опосредован поляризацией макрофагов.

Привлекательной стратегией является доставка в опухоль цитокинов для модуляции противоопухолевого иммунного ответа. Так, применение НЧ магнетита для доставки IFN- γ под действием внешнего магнитного поля приводит к почти полной элиминации аденокарциномы Рап02. При этом в инфильтрате опухоли определяется увеличение количества макрофагов (LAMP-2⁺), Т-лимфоцитов (CD3⁺) и НК-клеток (Ly49G2⁺), а интенсивность васкуляризации опухоли сильно снижается. Сходные данные были получены при индукции опухоли химическим агентом 3-метилхолантреном [109]. Полимерные НЧ, несущие IL-12 – ключевой регулятор активности макрофагов, – успешно показали себя при лечении меланомы В16 как при

внутривеном, так и при внутриопухолевом введении [58]. Следует отметить, что на фоне терапии количество макрофагов в опухоли увеличивалось, но при этом наблюдался их сдвиг в сторону провоспалительного фенотипа. Ранее было показано, что IL-12, инкапсулированный в микрочастицы, также способен стимулировать иммунный ответ и тормозить рост опухоли [110].

В другой работе исследовали иммунотерапевтический потенциал частиц марганца (180 нм), покрытых гиалуроновой кислотой и маннотом [111]. Функционализация поверхности частиц была обусловлена тем, что на поверхности M2-макрофагов в большом количестве экспрессируется маннозный рецептор, а гиалуроновая кислота является агентом, способствующим активации макрофагов за счет продукции активных форм кислорода [112]. Было показано, что системное введение НЧ приводило к репрограммированию макрофагов и снижению внутриопухолевой гипоксии. Указанные изменения в опухолевом микроокружении приводили к торможению опухолевого роста, особенно в сочетании с терапией доксорубицином.

Совсем недавно была исследована роль наноформулированного метотрексата в терапии рака яичника ID8 [24]. Авторы загружали препарат на дендримерные НЧ и вводили внутривенно. Действие препарата было направлено на деплецию, а не на репрограммирование опухолевых макрофагов. Применение наноформулированной формы позволило добиться снижения количества опухолевых стволовых клеток и макрофагов, а также подавления VEGF-опосредованного ангиогенеза, что привело к повышению выживаемости экспериментальных животных по сравнению с группой, получавшей свободную форму препарата [24].

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ МЕТОДА РЕПРОГРАММИРОВАНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ МАКРОФАГОВ ПРИ ПОМОЩИ ПРЕПАРАТОВ, ДОСТАВЛЯЕМЫХ НА НАНОЧАСТИЦАХ

Несмотря на то, что проблеме поляризации макрофагов с использованием НЧ посвящено значительное количество исследований, остается открытым вопрос о том, какие свойства наночастицы определяют его преимущественное накопление в макрофагах. Одним из серьезных ограничений исследований, связанных с воздействием на опухолевые M1/M2-макрофаги, является то, что подавляющее большинство работ проведено в модельных системах *in vitro*, кото-

рые не отражают многокомпонентность и сложность связей опухолевого микроокружения. При системном введении НЧ необходимо учитывать биологические факторы, среди которых: взаимодействие НЧ с внутрисосудистыми лейкоцитами, механизмы выхода НЧ из сосудов, диффузия НЧ в опухолевых тканях и, наконец, степень их накопления в опухолевых и стромальных клетках опухоли в зависимости от гистологической структуры новообразования. До недавнего времени изучение указанных процессов было затруднено в связи с отсутствием адекватных методов оценки динамических процессов *in vivo*. Ситуация изменилась с появлением метода интравитальной микроскопии (ИВМ), позволяющего прижизненно наблюдать взаимодействие клеток и частиц в интактных тканях лабораторных животных в режиме реального времени. Использование ИВМ позволяет оценить время циркуляции НЧ в сосудах, идентифицировать клетки-мишени в опухолевом микроокружении, изучить локусы утечки в различных опухолевых моделях. В существующих на сегодняшний день исследованиях отсутствует этап выбора оптимального наноносителя для специфической доставки стимулирующих сигналов к опухолевым макрофагам. Этот пробел может быть восполнен с использованием ИВМ. Так, предварительные данные, полученные в нашей лаборатории, указывают на то, что магнитные НЧ преимущественно накапливаются в стромальных клетках, морфологически схожих с макрофагами, в то время как липосомы адсорбируются на стенках опухолевых сосудов (рис. 3, а, б).

Наряду с идентификацией клеток-мишеней для НЧ необходимо определить их субклеточную локализацию, поскольку агонисты внутриклеточных и поверхностных рецепторов эффективны при их доставке к соответствующим клеточным структурам. Для решения указанной задачи необходимо изучение интернализации НЧ на ультраструктурном уровне (рис. 3, г–и). Также представляется перспективным метод корреляционной интравитальной/электронной микроскопии, в котором прижизненное исследование накопления НЧ в опухолевом микроокружении дополняется ультраструктурным анализом выбранных участков опухоли.

Другой важной задачей является выбор иммунопрепаратов, наиболее эффективных для поляризации макрофагов при их доставке на НЧ. Большинство существующих данных получено в исследованиях, проведенных с использованием различных клеточных линий, НЧ и иммунопрепаратов, что не позволяет напрямую сравнить эффективность описанных подходов. Решение указанной задачи возможно при помо-

щи разработки алгоритма тестирования иммунопрепаратов в составе нанокомплексов. На первом этапе необходимо выбрать оптимальный вектор доставки препаратов путем оценки накопления НЧ различной физико-химической структуры в опухоли методом ИВМ. На втором этапе нужно оценить *in vitro* эффективность кандидатных иммунопрепаратов при их загрузке на выбранный наноноситель. Наконец, на третьем этапе тестирование наноформулированных иммунопрепаратов, показавших наилучшие результаты *in vitro*, должно проводиться на животных моделях. Предложенный алгоритм позволит оптимизировать стратегию поляризации макрофагов для иммунотерапии опухолей.

Поскольку современные методы терапии онкологических заболеваний далеки от совершенства, исследователи ведут поиск принципиально новых подходов. Один из таких подходов – иммунотерапия опухолей – предполагает борьбу с опухолью путем активации иммунного ответа организма. Ключевой задачей иммунотерапии опухолей является восстановление патологически измененного опухолевого микроокружения, в частности репрограммирование опухолевых макрофагов из иммуносупрессивного М2-фенотипа в провоспалительный М1-фенотип. Для решения этой нетривиальной задачи используются различные методики, и одним из наиболее перспективных представляется метод репрограммирования опухолевых макрофагов при помощи препаратов, доставляемых к макрофагам посредством нановекторов.

Несмотря на обнадеживающие перспективы концепции репрограммирования опухолевых макрофагов, ее применение в клинической практике требует более детального исследования как морфофункциональных свойств самих макрофагов в очаге опухоли, так и тщательной отработки методов доставки лекарств на наночастицах, в т.ч. обеспечение стабильности заявленных свойств синтезируемых наноносителей.

Одной из главных проблем, стоящих на пути применения противоопухолевой терапии, нацеленной на модификацию микроокружения опухоли, является невысокая эффективность доставки нанокомплексов к макрофагам опухоли. Недостаточность знаний о специфичности фенотипа этих клеток затрудняет их выявление и повышает риск негативного воздействия на макрофаги нецелевых органов (печени, легких и селезенки). Кроме того, наличие одноименных рецепторов на клетках, отличных от макрофагов, может вызывать кросс-реактивность. Результатом такого воздействия становится неконтролируемый выброс провоспалительных

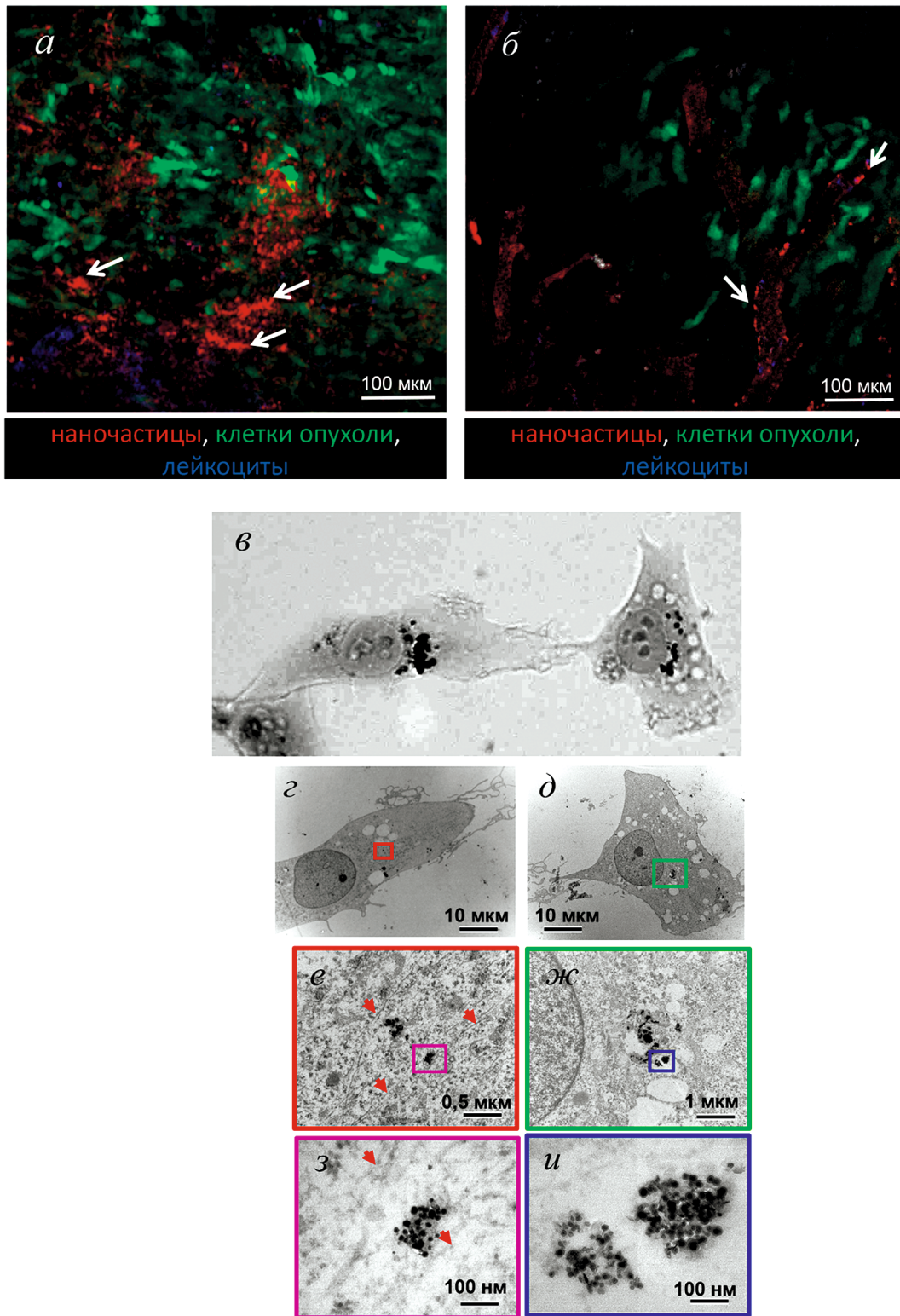


Рис. 3. Использование интравитальной и электронной микроскопии при выборе оптимального наноносителя для доставки препаратов. *а, б* – Накопление магнитных наночастиц (*а*, стрелки) и липосом (*б*, стрелки) в опухоли 4T1-GFP, интравитальная микроскопия (микрофотография Науменко В.А.); *в* – фазово-контрастное изображение клеток фибросаркомы человека HT1080; *г–и* – изображения тех же клеток, полученные с помощью трансмиссионной электронной микроскопии (корреляционная световая электронная микроскопия) при разных увеличениях: магнитные наночастицы свободно лежат в цитоплазме клеток, часть агрегатов наночастиц контактирует с микротрубочками (*е, з* – микротрубочки отмечены красными стрелками); *в–и* – микрофотографии из работы Alieva et al. [113], с изменениями

цитокинов, оказывающий отрицательное влияние на общее состояние пациента, что было показано на примере применения инкапсулированной в липосомы золедроновой кислоты [114, 115]. В настоящее время большое внимание уделяется поиску специфичных для опухолевых макрофагов молекул, которые смогут служить мишенями для противоопухолевой терапии, т.к. специфичность молекул VEGF, MMPs, TGF β и CXCL-12 подвергается сомнению [116]. Другой перспективной стратегией решения этой проблемы является разработка подходов модификации поверхности наночастиц лигандами, что позволяет предотвратить поглощение наночастиц клетками нецелевых органов. В частности, модификация наночастиц лигандами, чувствительными к гипоксии или другим факторам микроокружения опухоли, позволяет инкапсулированному препарату активироваться непосредственно в очаге опухоли [117]. Кроме того, проблема эффективности адресной доставки может быть решена с помощью ремоделирования внеклеточного матрикса, имеющего аномальную структуру в опухоли, а также репрограммирования иммуносупрессивных клеток опухолевого микроокружения [118].

Второй важной проблемой на пути применения данной терапии является иммуносупрессивное микроокружение опухоли, что налагает определенные ограничения на интенсивность и длительность противоопухолевого воздействия, способного активировать и репрограммировать иммунную систему пациента. К сопутствующим проблемам относится недостаточная эффективность и продолжительность функционального репрограммирования M2-макрофагов опухоли.

Для оценки трансляционного потенциала препарата критически важно учитывать особенности макрофагов человека, что хорошо иллюстрирует пример исследования 5,6-диметилксантенон-4-уксусной кислоты (DMXAA, Vadimezan). Этот препарат показал высокую терапевтическую эффективность на животных опухолевых моделях за счет поляризации макрофагов и сосудистого коллапса [119, 120]. Препарат успешно прошел I–II фазы клинических испытаний, однако оказался неэффективным на пациентах из-за различий в интерферон-стимулирующих генах (*STING*) человека и мыши [121]. Указанный пример демонстрирует необходимость тестирования макрофагов человека на этапе выбора кандидатных препаратов.

Поддержание стабильности параметров синтезируемых наночастиц и исследование вопроса их токсичности также является важной задачей на пути развития терапии, поэтому главной тен-

денцией исследований в области наномедицины в настоящее время является сокращение этапов синтеза наночастиц и синтез более простых носителей [122].

Обобщая существующие проблемы развития иммунотерапии опухолей, основанной на восстановлении патологически измененного опухолевого микроокружения, следует отметить, что главной задачей на пути ее применения в клинической практике является обеспечение возможности успешного перепрограммирования (или деплеции) опухолеассоциированных M2-макрофагов при одновременном сохранении в интактном состоянии макрофагов в нецелевых органах и противоопухолевых M1-макрофагов в очаге опухоли.

Несмотря на имеющиеся в настоящий момент сложности и нерешенные проблемы, данная концепция лечения онкологических заболеваний имеет ряд неоспоримых преимуществ по сравнению с доминирующими в современной клинической практике методами воздействия непосредственно на опухолевые клетки. В частности, ее успешность продиктована относительной стабильностью фенотипа макрофагов опухолевого микроокружения в процессе лечения, в то время как антигены на поверхности трансформированных клеток постоянно изменяются в ходе опухолевой прогрессии, что делает практически невозможным их эффективную доставку на протяжении длительного времени, необходимого для терапии.

Таким образом, модуляция опухолевого микроокружения является актуальной задачей иммунотерапии опухолей, поскольку позволяет принципиально по-иному подойти к терапии онкологических заболеваний. Преимущественное накопление наночастиц в опухолевых макрофагах дает возможность специфической доставки иммуностимуляторных сигналов именно в эти клетки, и данное обстоятельство позволяет говорить о рациональности использования наночастиц для репрограммирования опухолевых макрофагов. Учитывая способность наночастиц стимулировать макрофаги *in vitro* и *in vivo*, а также возможное наличие у них адьювантных свойств, доставка иммунопрепаратов к макрофагам в составе наноконструкций — новая перспективная задача, требующая разработки адекватных исследовательских моделей *in vitro* и *in vivo*.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 18-29-09061 и 18-29-09082) и Программы развития Московского го-

сударственного университета им. М.В. Ломоносова (MSU Development Program PNR 5).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mellman, I., Coukos, G., and Dranoff, G. (2011) Cancer immunotherapy comes of age, *Nature*, **480**, 480–489, doi: 10.1038/nature10673.
- Mahoney, K.M., Rennert, P.D., and Freeman, G.J. (2015) Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **14**, 561–584, doi: 10.1038/nrd4591.
- Pardoll, D.M. (2012) The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy, *Nat. Rev. Cancer*, **12**, 252–264, doi: 10.1038/nrc3239.
- Neelapu, S.S., Tummala, S., Kebriaei, P., Wierda, W., Gutierrez, C., Locke, F.L., Komanduri, K.V., Lin, Y., Jain, N., Daver, N., Westin, J., Gulbis, A.M., Loghin, M.E., de Groot, J.F., Adkins, S., Davis, S.E., Rezvani, K., Hwu, P., and Shpall, E.J. (2018) Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities, *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, **15**, 47–62, doi: 10.1038/nrclinonc.2017.148.
- Romero, D. (2018) Immunotherapy: oncolytic viruses prime antitumor immunity, *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, **15**, 135, doi: 10.1038/nrclinonc.2018.15.
- Valkenburg, K.C., de Groot, A.E., and Pienta, K.J. (2018) Targeting the tumour stroma to improve cancer therapy, *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, **15**, 366–381, doi: 10.1038/s41571-018-0007-1.
- Murdoch, C., Giannoudis, A., and Lewis, C.E. (2004) Mechanisms regulating the recruitment of macrophages into hypoxic areas of tumors and other ischemic tissues, *Blood*, **104**, 2224–2234, doi: 10.1182/blood-2004-03-1109.
- Lewis, C.E., and Pollard, J.W. (2006) Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments, *Cancer Res.*, **66**, 605–612, doi:10.1158/0008-5472.can-05-4005.
- Martinez, F.O. (2011) Regulators of macrophage activation, *Eur. J. Immunol.*, **41**, 1531–1534, doi: 10.1002/eji.201141670.
- Miao, X., Leng, X., and Zhang, Q. (2017) The current state of nanoparticle-induced macrophage polarization and reprogramming research, *Int. J. Mol. Sci.*, **18**, 336, doi: 10.3390/ijms18020336.
- MacParland, S.A., Tsoi, K.M., Ouyang, B., Ma, X.-Z., Manuel, J., Fawaz, A., Ostrowski, M.A., Alman, B.A., Zilman, A., Chan, W.C.W., and McGilvray, I.D. (2017) Phenotype determines nanoparticle uptake by human macrophages from liver and blood, *ACS Nano*, **11**, 2428–2443, doi: 10.1021/acs.nano.6b06245.
- Mills, C.D., and Ley, K. (2014) M1 and M2 macrophages: the chicken and the egg of immunity, *J. Innate Immun.*, **6**, 716–726, doi: 10.1159/000364945.
- Zhou, D., Huang, C., Lin, Z., Zhan, S., Kong, L., Fang, C., and Li, J. (2014) Macrophage polarization and function with emphasis on the evolving roles of coordinated regulation of cellular signaling pathways, *Cell. Signal.*, **26**, 192–197, doi: 10.1016/j.cellsig.2013.11.004.
- Tripathi, C., Tewari, B.N., Kanchan, R.K., Baghel, K.S., Nautiyal, N., Shrivastava, R., Kaur, H., Bhatt, M.L.B., and Bhadauria, S. (2014) Macrophages are recruited to hypoxic tumor areas and acquire a pro-angiogenic M2-polarized phenotype via hypoxic cancer cell derived cytokines oncostatin M and eotaxin, *Oncotarget*, **5**, 5350–5368, doi: 10.18632/oncotarget.2110.
- Noy, R., and Pollard, J.W. (2014) Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy, *Immunity*, **41**, 49–61, doi: 10.1016/j.immuni.2014.06.010.
- Caux, C., Ramos, R.N., Prendergast, G.C., Bendriss-Vermare, N., and Menetrier-Caux, C. (2016) A milestone review on how macrophages affect tumor growth, *Cancer Res.*, **76**, 6439–6442, doi: 10.1158/0008-5472.can-16-2631.
- Colegio, O.R., Chu, N.-Q., Szabo, A.L., Chu, T., Rhebergen, A.M., Jairam, V., Cyrus, N., Brokowski, C.E., Eisenbarth, S.C., Phillips, G.M., Cline, G.W., Phillips, A.J., and Medzhitov, R. (2014) Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid, *Nature*, **513**, 559–563, doi: 10.1038/nature13490.
- Biswas, S.K., Sica, A., and Lewis, C.E. (2008) Plasticity of macrophage function during tumor progression: regulation by distinct molecular mechanisms, *J. Immunol.*, **180**, 2011–2017.
- MacGregor, H.L., and Ohashi, P.S. (2017) Molecular pathways: evaluating the potential for B7-H4 as an immunoregulatory target, *Clin. Cancer Res.*, **23**, 2934–2941, doi: 10.1158/1078-0432.ccr-15-2440.
- Ruffell, B., and Coussens, L.M. (2015) Macrophages and therapeutic resistance in cancer, *Cancer Cell*, **27**, 462–472, doi: 10.1016/j.ccell.2015.02.015.
- Hughes, R., Qian, B.-Z., Rowan, C., Muthana, M., Keklikoglou, I., Olson, O.C., Tazzyman, S., Danson, S., Addison, C., Clemons, M., Gonzalez-Angulo, A.M., Joyce, J.A., De Palma, M., Pollard, J.W., and Lewis, C.E. (2015) Perivascular M2 macrophages stimulate tumor relapse after chemotherapy, *Cancer Res.*, **75**, 3479–3491, doi: 10.1158/0008-5472.can-14-3587.
- Yang, L., and Zhang, Y. (2017) Tumor-associated macrophages: from basic research to clinical application, *J. Hematol. Oncol.*, **10**, 58, doi: 10.1186/s13045-017-0430-2.
- Kim, D.-S., Dastidar, H., Zhang, C., Zemp, F.J., Lau, K., Ernst, M., Rakic, A., Sikdar, S., Rajwani, J., Naumenko, V., Balce, D.R., Ewanchuk, B.W., Taylor, P., Yates, R.M., Jenne, C., Gafuik, C., and Mahoney, D.J. (2018) Author correction: Smac mimetics and oncolytic viruses synergize in driving anticancer T-cell responses through complementary mechanisms, *Nat. Commun.*, **9**, 2109, doi: 10.1038/s41467-018-04597-8.
- Penn, C.A., Yang, K., Zong, H., Lim, J.-Y., Cole, A., Yang, D., Baker, J., Goonewardena, S.N., and Buckanovich, R.J. (2018) Therapeutic impact of nanoparticle therapy targeting tumor-associated macrophages, *Mol. Cancer Ther.*, **17**, 96–106, doi: 10.1158/1535-7163.mct-17-0688.
- Germano, G., Frapolli, R., Belgiovine, C., Anselmo, A., Pesce, S., Liguori, M., Erba, E., Ubaldi, S., Zucchetti, M., Pasqualini, F., Nebuloni, M., van Rooijen, N., Mortarini, R., Beltrame, L., Marchini, S., Fuso Nerini, I., Sanfilippo, R., Casali, P.G., Pilotti, S., Galmarini, C.M., Anichini, A., Mantovani, A., D’Incalci, M., and Allavena, P. (2013) Role of macrophage targeting in the antitumor activity of trabectedin, *Cancer Cell*, **23**, 249–262, doi: 10.1016/j.ccr.2013.01.008.

26. De Palma, M., Venneri, M.A., Galli, R., Sergi, L.S., Politi, L.S., Sampaolesi, M., and Naldini, L. (2005) Tie2 identifies a hematopoietic lineage of proangiogenic monocytes required for tumor vessel formation and a mesenchymal population of pericyte progenitors, *Cancer Cell*, **8**, 211–226, doi: 10.1016/j.ccr.2005.08.002.
27. Cassier, P.A., Italiano, A., Gomez-Roca, C.A., Le Tourneau, C., Toulmonde, M., Cannarile, M.A., Ries, C., Brillouet, A., Muller, C., Jegg, A.-M., Broske, A.-M., Dembowski, M., Bray-French, K., Freilinger, C., Meneses-Lorente, G., Baehner, M., Harding, R., Ratnayake, J., Abiraj, K., Gass, N., Noh, K., Christen, R.D., Ukarma, L., Bompas, E., Delord, J.-P., Blay, J.-Y., and Ruttinger, D. (2015) Csf1r inhibition with emactuzumab in locally advanced diffuse-type tenosynovial giant cell tumours of the soft tissue: a dose-escalation and dose-expansion phase 1 study, *Lancet Oncol.*, **16**, 949–956, doi: 10.1016/s1470-2045(15)00132-1.
28. Movahedi, K., Schoonoooghe, S., Laoui, D., Houbrecken, I., Waelput, W., Breckpot, K., Bouwens, L., Lahoutte, T., De Baetselier, P., Raes, G., Devoogdt, N., and Van Ginderachter, J. A. (2012) Nanobody-based targeting of the macrophage mannose receptor for effective *in vivo* imaging of tumor-associated macrophages, *Cancer Res.*, **72**, 4165–4177, doi: 10.1158/0008-5472.can-11-2994.
29. Pulaski, H.L., Spahlinger, G., Silva, I.A., McLean, K., Kueck, A.S., Reynolds, R.K., Coukos, G., Conejo-Garcia, J.R., and Buckanovich, R.J. (2009) Identifying alemtuzumab as an anti-myeloid cell antiangiogenic therapy for the treatment of ovarian cancer, *J. Transl. Med.*, **7**, 49, doi: 10.1186/1479-5876-7-49.
30. Smahel, M., Duskova, M., Polakova, I., and Musil, J. (2014) Enhancement of DNA vaccine potency against legumain, *J. Immunother.*, **37**, 293–303, doi: 10.1097/cji.0000000000000040.
31. Ahn, G.-O., Tseng, D., Liao, C.-H., Dorie, M.J., Czechowicz, A., and Brown, J.M. (2010) Inhibition of Mac-1 (CD11b/CD18) enhances tumor response to radiation by reducing myeloid cell recruitment, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 8363–8368, doi: 10.1073/pnas.0911378107.
32. Sanford, D.E., Belt, B.A., Panni, R.Z., Mayer, A., Deshpande, A.D., Carpenter, D., Mitchem, J.B., Plambeck-Suess, S.M., Worley, L.A., Goetz, B.D., Wang-Gillam, A., Eberlein, T.J., Denardo, D.G., Goedegebuure, S.P., and Linehan, D.C. (2013) Inflammatory monocyte mobilization decreases patient survival in pancreatic cancer: a role for targeting the CCL2/CCR2 axis, *Clin. Cancer Res.*, **19**, 3404–3415, doi: 10.1158/1078-0432.ccr-13-0525.
33. Nywening, T.M., Wang-Gillam, A., Sanford, D.E., Belt, B.A., Panni, R.Z., Cusworth, B.M., Toriola, A.T., Nieman, R.K., Worley, L.A., Yano, M., Fowler, K.J., Lockhart, A.C., Suresh, R., Tan, B.R., Lim, K.-H., Fields, R.C., Strasberg, S.M., Hawkins, W.G., DeNardo, D.G., Goedegebuure, S.P., and Linehan, D.C. (2016) Targeting tumor-associated macrophages with CCR2 inhibition in combination with FOLFIRINOX in patients with borderline resectable and locally advanced pancreatic cancer: a single-centre, open-label, dose-finding, non-randomised, phase 1b trial, *Lancet Oncol.*, **17**, 651–662, doi: 10.1016/S1470-2045(16)00078-4.
34. Pienta, K.J., Machiels, J.-P., Schrijvers, D., Alekseev, B., Shkolnik, M., Crabb, S.J., Li, S., Seetharam, S., Puchalski, T.A., Takimoto, C., Elsayed, Y., Dawkins, F., and de Bono, J.S. (2013) Phase 2 study of carlumab (CNTO 888), a human monoclonal antibody against CC-chemokine ligand 2 (CCL2), in metastatic castration-resistant prostate cancer, *Invest. New Drug.*, **31**, 760–768, doi: 10.1007/s10637-012-9869-8.
35. Sandhu, S.K., Papadopoulos, K., Fong, P.C., Patnaik, A., Messiou, C., Olmos, D., Wang, G., Tromp, B.J., Puchalski, T.A., Balkwill, F., Berns, B., Seetharam, S., de Bono, J.S., and Tolcher, A.W. (2013) A first-in-human, first-in-class, phase I study of carlumab (CNTO 888), a human monoclonal antibody against CC-chemokine ligand 2 in patients with solid tumors, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **71**, 1041–1050, doi: 10.1007/s00280-013-2099-8.
36. Brana, I., Calles, A., LoRusso, P.M., Yee, L.K., Puchalski, T.A., Seetharam, S., Zhong, B., de Boer, C.J., Tabernero, J., and Calvo, E. (2015) Carlumab, an anti-C-C chemokine ligand 2 monoclonal antibody, in combination with four chemotherapy regimens for the treatment of patients with solid tumors: an open-label, multicenter phase 1b study, *Target. Oncol.*, **10**, 111–123, doi: 10.1007/s11523-014-0320-2.
37. Pyonteck, S.M., Akkari, L., Schuhmacher, A.J., Bowman, R.L., Sevenich, L., Quail, D.F., Olson, O.C., Quick, M.L., Huse, J.T., Teijeiro, V., Setty, M., Leslie, C.S., Oei, Y., Pedraza, A., Zhang, J., Brennan, C.W., Sutton, J.C., Holland, E.C., Daniel, D., and Joyce, J.A. (2013) CSF-1R inhibition alters macrophage polarization and blocks glioma progression, *Nat. Med.*, **19**, 1264–1272, doi: 10.1038/nm.3337.
38. Pyonteck, S.M., Gadea, B.B., Wang, H.-W., Gocheva, V., Hunter, K.E., Tang, L.H., and Joyce, J.A. (2012) Deficiency of the macrophage growth factor CSF-1 disrupts pancreatic neuroendocrine tumor development, *Oncogene*, **31**, 1459–1467, doi: 10.1038/onc.2011.337.
39. Beatty, G.L., Chiorean, E.G., Fishman, M.P., Saboury, B., Teitelbaum, U.R., Sun, W., Huhn, R.D., Song, W., Li, D., Sharp, L.L., Torigian, D.A., O'Dwyer, P.J., and Vonderheide, R.H. (2011) CD40 agonists alter tumor stroma and show efficacy against pancreatic carcinoma in mice and humans, *Science*, **331**, 1612–1616, doi: 10.1126/science.1198443.
40. Ruffell, B., Chang-Strachan, D., Chan, V., Rosenbusch, A., Ho, C.M.T., Pryer, N., Daniel, D., Hwang, E.S., Rugo, H.S., and Coussens, L.M. (2014) Macrophage IL-10 blocks CD8⁺ T cell-dependent responses to chemotherapy by suppressing IL-12 expression in intratumoral dendritic cells, *Cancer Cell*, **26**, 623–637, doi: 10.1016/j.ccell.2014.09.006.
41. Su, Z., Yang, R., Zhang, W., Xu, L., Zhong, Y., Yin, Y., Cen, J., DeWitt, J.P., and Wei, Q. (2015) The synergistic interaction between the calcineurin B subunit and IFN- γ enhances macrophage antitumor activity, *Cell Death Dis.*, **6**, e1740–e1740, doi: 10.1038/cddis.2015.92.
42. Yang, L., Wang, F., Wang, L., Huang, L., Wang, J., Zhang, B., and Zhang, Y. (2015) CD163⁺ tumor-associated macrophage is a prognostic biomarker and is associated with therapeutic effect on malignant pleural effusion of lung cancer patients, *Oncotarget*, **6**, 10592–10603, doi: 10.18632/oncotarget.3547.
43. Hussain, S.F., Kong, L.-Y., Jordan, J., Conrad, C., Madden, T., Fokt, I., Priebe, W., and Heimberger, A.B. (2007) A novel small molecule inhibitor of signal transducers and activators of transcription 3 reverses immune tolerance in malignant glioma patients, *Cancer Res.*, **67**, 9630–9636, doi: 10.1158/0008-5472.can-07-1243.
44. Seya, T., Shime, H., and Matsumoto, M. (2012) TAMable tumor-associated macrophages in response to innate RNA sensing, *Oncoimmunology*, **1**, 1000–1001, doi: 10.4161/onci.19894.
45. Guiducci, C., Vicari, A.P., Sangaletti, S., Trinchieri, G., and Colombo, M.P. (2005) Redirecting *in vivo* elicited tumor infiltrating macrophages and dendritic cells towards tumor rejection, *Cancer Res.*, **65**, 3437–3446, doi: 10.1158/0008-5472.can-04-4262.

46. Sato, T., Shimosato, T., Ueda, A., Ishigatsubo, Y., and Klinman, D.M. (2015) Intrapulmonary delivery of CpG microparticles eliminates lung tumors, *Mol. Cancer Ther.*, **14**, 2198–2205, doi: 10.1158/1535-7163.mct-15-0401.
47. Eriksson, F., Tsagozis, P., Lundberg, K., Parsa, R., Mangsbo, S.M., Persson, M.A.A., Harris, R.A., and Pisa, P. (2009) Tumor-specific bacteriophages induce tumor destruction through activation of tumor-associated macrophages, *J. Immunol.*, **182**, 3105–3111, doi: 10.4049/jimmunol.0800224.
48. Shi, Y., Felder, M.A.R., Sondel, P.M., and Rakhmievich, A.L. (2015) Synergy of anti-CD40, CpG and MPL in activation of mouse macrophages, *Mol. Immunol.*, **66**, 208–215, doi: 10.1016/j.molimm.2015.03.008.
49. Sica, A., Saccani, A., Bottazzi, B., Polentarutti, N., Vecchi, A., van Damme, J., and Mantovani, A. (2000) Autocrine production of IL-10 mediates defective IL-12 production and NF- κ B activation in tumor-associated macrophages, *J. Immunol.*, **164**, 762–767, doi: 10.4049/jimmunol.164.2.762.
50. Chan, G., Chan, W., and Sze, D. (2009) The effects of β -glucan on human immune and cancer cells, *J. Hematol. Oncol.*, **2**, 25, doi: 10.1186/1756-8722-2-25.
51. Huang, Z., Yang, Y., Jiang, Y., Shao, J., Sun, X., Chen, J., Dong, L., and Zhang, J. (2013) Anti-tumor immune responses of tumor-associated macrophages via toll-like receptor 4 triggered by cationic polymers, *Biomaterials*, **34**, 746–755, doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.09.062.
52. Kushner, B.H., Cheung, I.Y., Modak, S., Kramer, K., Ragupathi, G., and Cheung, N.K.V. (2014) Phase I trial of a bivalent gangliosides vaccine in combination with β -glucan for high-risk neuroblastoma in second or later remission, *Clin. Cancer Res.*, **20**, 1375–1382, doi: 10.1158/1078-0432.ccr-13-1012.
53. Segal, N.H., Gada, P., Senzer, N., Gargano, M.A., Patchen, M.L., and Saltz, L.B. (2016) A phase 2 efficacy and safety, open-label, multicenter study of imprime PGG injection in combination with cetuximab in patients with stage IV *KRAS*-mutant colorectal cancer, *Clin. Colorectal Cancer*, **15**, 222–227, doi: 10.1016/j.clcc.2016.02.013.
54. Garaci, E., Pica, F., Serafino, A., Balestrieri, E., Matteucci, C., Moroni, G., Sorrentino, R., Zonfrillo, M., Pierimarchi, P., and Sinibaldi-Vallebona, P. (2012) Thymosin α 1 and cancer: action on immune effector and tumor target cells, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1269**, 26–33, doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06697.x.
55. Beug, S.T., Beauregard, C.E., Healy, C., Sanda, T., St-Jean, M., Chabot, J., Walker, D.E., Mohan, A., Earl, N., Lun, X., Senger, D.L., Robbins, S.M., Staeheli, P., Forsyth, P.A., Alain, T., LaCasse, E.C., and Korneluk, R.G. (2018) Publisher correction: Smac mimetics synergize with immune checkpoint inhibitors to promote tumour immunity against glioblastoma, *Nat. Commun.*, **9**, 16231, doi: 10.1038/ncomms16231.
56. Gul, N., and van Egmond, M. (2015) Antibody-dependent phagocytosis of tumor cells by macrophages: a potent effector mechanism of monoclonal antibody therapy of cancer, *Cancer Res.*, **75**, 5008–5013, doi: 10.1158/0008-5472.can-15-1330.
57. Zhao, X.W., van Beek, E.M., Schornagel, K., Van der Maaden, H., Van Houdt, M., Otten, M.A., Finetti, P., Van Egmond, M., Matozaki, T., Kraal, G., Birnbaum, D., van Elsas, A., Kuijpers, T.W., Bertucci, F., and van den Berg, T.K. (2011) CD47-signal regulatory protein- α (SIRP- α) interactions form a barrier for antibody-mediated tumor cell destruction, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 18342–18347, doi: 10.1073/pnas.1106550108.
58. Wang, Y., Lin, Y.-X., Qiao, S.-L., An, H.-W., Ma, Y., Qiao, Z.-Y., Rajapaksha, R.P., and Wang, H. (2017) Polymeric nanoparticles promote macrophage reversal from M2 to M1 phenotypes in the tumor microenvironment, *Biomaterials*, **112**, 153–163, doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.09.034.
59. Zhu, L., Zhou, Z., Mao, H., and Yang, L. (2017) Magnetic nanoparticles for precision oncology: theranostic magnetic iron oxide nanoparticles for image-guided and targeted cancer therapy, *Nanomedicine*, **12**, 73–87, doi: 10.2217/nmm-2016-0316.
60. Shi, J., Kantoff, P.W., Wooster, R., and Farokhzad, O.C. (2017) Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities, *Nat. Rev. Cancer*, **17**, 20–37, doi: 10.1038/nrc.2016.108.
61. Lee, H., Shields, A.F., Siegel, B.A., Miller, K.D., Krop, I., Ma, C.X., LoRusso, P.M., Munster, P.N., Campbell, K., Gaddy, D.F., Leonard, S.C., Geretti, E., Blocker, S.J., Kirpotin, D. B., Moyo, V., Wickham, T.J., and Hendriks, B.S. (2017) ^{64}Cu -MM-302 positron emission tomography quantifies variability of enhanced permeability and retention of nanoparticles in relation to treatment response in patients with metastatic breast cancer, *Clin. Cancer Res.*, **23**, 4190–4202, doi: 10.1158/1078-0432.ccr-16-3193.
62. Ramanathan, R.K., Korn, R.L., Raghunand, N., Sachdev, J.C., Newbold, R.G., Jameson, G., Fetterly, G.J., Prey, J., Klinz, S.G., Kim, J., Cain, J., Hendriks, B.S., Drummond, D.C., Bayever, E., and Fitzgerald, J.B. (2017) Correlation between ferumoxytol uptake in tumor lesions by MRI and response to nanoliposomal irinotecan in patients with advanced solid tumors: a pilot study, *Clin. Cancer Res.*, **23**, 3638–3648, doi: 10.1158/1078-0432.ccr-16-1990.
63. Nakamura, Y., Mochida, A., Choyke, P.L., and Kobayashi, H. (2016) Nanodrug delivery: is the enhanced permeability and retention effect sufficient for curing cancer? *Bioconjug. Chem.*, **27**, 2225–2238, doi: 10.1021/acs.bioconjugchem.6b00437.
64. Lazarovits, J., Chen, Y.Y., Sykes, E.A., and Chan, W.C.W. (2015) Nanoparticle–blood interactions: the implications on solid tumour targeting, *Chem. Commun.*, **51**, 2756–2767, doi: 10.1039/c4cc07644c.
65. Wilhelm, S., Tavares, A.J., Dai, Q., Ohta, S., Audet, J., Dvorak, H.F., and Chan, W.C.W. (2016) Analysis of nanoparticle delivery to tumours, *Nat. Rev. Mater.*, **1**, 16014, doi: 10.1038/natrevmats.2016.14.
66. Miller, M.A., Gadde, S., Pfirschke, C., Engblom, C., Sprachman, M.M., Kohler, R.H., Yang, K.S., Laughney, A.M., Wojtkiewicz, G., Kamaly, N., Bhonagiri, S., Pittet, M.J., Farokhzad, O.C., and Weissleder, R. (2015) Predicting therapeutic nanomedicine efficacy using a companion magnetic resonance imaging nanoparticle, *Sci. Transl. Med.*, **7**, 314ra183, doi: 10.1126/scitranslmed.aac6522.
67. Miller, M.A., Zheng, Y.-R., Gadde, S., Pfirschke, C., Zope, H., Engblom, C., Kohler, R.H., Iwamoto, Y., Yang, K.S., Askevold, B., Kolishetti, N., Pittet, M., Lippard, S.J., Farokhzad, O.C., and Weissleder, R. (2015) Tumour-associated macrophages act as a slow-release reservoir of nano-therapeutic Pt(IV) pro-drug, *Nat. Commun.*, **6**, 8692, doi: 10.1038/ncomms9692.
68. Mikhaylov, G., Mikac, U., Magaeva, A.A., Itin, V.I., Naiden, E.P., Psakhye, I., Babes, L., Reinheckel, T., Peters, C., Zeiser, R., Bogoy, M., Turk, V., Psakhye, S.G., Turk, B., and Vasiljeva, O. (2011) Ferri-liposomes as an MRI-visible drug-delivery system for targeting tumours and their microenvironment, *Nat. Nanotechnol.*, **6**, 594–602, doi: 10.1038/nnano.2011.112.
69. Daldrop-Link, H.E., Golovko, D., Ruffell, B., DeNardo, D.G., Castaneda, R., Ansari, C., Rao, J., Tikhomirov, G.A., Wendland, M.F., Corot, C., and Coussens, L.M.

- (2011) MRI of tumor-associated macrophages with clinically applicable iron oxide nanoparticles, *Clin. Cancer Res.*, **17**, 5695–5704, doi: 10.1158/1078-0432.ccr-10-3420.
70. Ilkow, C.S., Marguerie, M., Batenchuk, C., Mayer, J., Ben Neriah, D., Cousineau, S., Falls, T., Jennings, V.A., Boileau, M., Bellamy, D., Bastin, D., de Souza, C.T., Alkayyal, A., Zhang, J., Le Boeuf, F., Arulanandam, R., Stubbert, L., Sampath, P., Thorne, S.H., Paramanathan, P., Chatterjee, A., Strieter, R.M., Burdick, M., Addison, C.L., Stojdl, D.F., Atkins, H.L., Auer, R.C., Diallo, J.-S., Lichty, B.D., and Bell, J.C. (2015) Reciprocal cellular cross-talk within the tumor microenvironment promotes oncolytic virus activity, *Nat. Med.*, **21**, 530–536, doi: 10.1038/nm.3848.
 71. Arulanandam, R., Batenchuk, C., Angarita, F.A., Ottolino-Perry, K., Cousineau, S., Mottashed, A., Burgess, E., Falls, T.J., De Silva, N., Tsang, J., Howe, G.A., Bourgeois-Daigneault, M.-C., Conrad, D.P., Daneshmand, M., Breitbart, C.J., Kirn, D.H., Raptis, L., Sad, S., Atkins, H., Huh, M.S., Diallo, J.-S., Lichty, B.D., Ilkow, C.S., Le Boeuf, F., Addison, C.L., McCart, J.A., and Bell, J.C. (2015) VEGF-mediated induction of PRD1-BF1/Blimp1 expression sensitizes tumor vasculature to oncolytic virus infection, *Cancer Cell*, **28**, 210–224, doi: 10.1016/j.ccell.2015.06.009.
 72. Hoppstadter, J., Seif, M., Dembek, A., Cavelius, C., Huwer, H., Kraegeloh, A., and Kiemer, A.K. (2015) M2 polarization enhances silica nanoparticle uptake by macrophages, *Front. Pharmacol.*, **6**, 55, doi: 10.3389/fphar.2015.00055.
 73. Qie, Y., Yuan, H., von Roemeling, C.A., Chen, Y., Liu, X., Shih, K.D., Knight, J.A., Tun, H.W., Wharen, R.E., Jiang, W., and Kim, B.Y.S. (2016) Erratum: corrigendum: surface modification of nanoparticles enables selective evasion of phagocytic clearance by distinct macrophage phenotypes, *Sci. Rep.*, **6**, 26269, doi: 10.1038/srep30663.
 74. Jones, S.W., Roberts, R.A., Robbins, G.R., Perry, J.L., Kai, M.P., Chen, K., Bo, T., Napier, M.E., Ting, J.P.Y., DeSimone, J.M., and Bear, J.E. (2013) Nanoparticle clearance is governed by Th1/Th2 immunity and strain background, *J. Clin. Invest.*, **123**, 3061–3073, doi: 10.1172/jci66895.
 75. Binnemars-Postma, K.A., ten Hoopen, H.W., Storm, G., and Prakash, J. (2016) Differential uptake of nanoparticles by human M1 and M2 polarized macrophages: protein corona as a critical determinant, *Nanomedicine*, **11**, 2889–2902, doi: 10.2217/nnm-2016-0233.
 76. Thaiss, C.A., Zmora, N., Levy, M., and Elinav, E. (2016) The microbiome and innate immunity, *Nature*, **535**, 65–74, doi: 10.1038/nature18847.
 77. Lonez, C., Bessodes, M., Scherman, D., Vandenbranden, M., Escriou, V., and Ruyschaert, J.-M. (2014) Cationic lipid nanocarriers activate Toll-like receptor 2 and NLRP3 inflammasome pathways, *Nanomedicine*, **10**, 775–782, doi: 10.1016/j.nano.2013.12.003.
 78. Lebel, M.-E., Daudelin, J.-F., Chartrand, K., Tarrab, E., Kalinke, U., Savard, P., Labrecque, N., Leclerc, D., and Lamarre, A. (2014) Nanoparticle adjuvant sensing by TLR7 enhances CD8⁺ T cell-mediated protection from *Listeria monocytogenes* infection, *J. Immunol.*, **192**, 1071–1078, doi: 10.4049/jimmunol.1302030.
 79. Rioux, G., Carignan, D., Russell, A., Bolduc, M., Gagne, M.-E.L., Savard, P., and Leclerc, D. (2016) Influence of PapMV nanoparticles on the kinetics of the antibody response to flu vaccine, *J. Nanobiotechnol.*, **14**, 43, doi: 10.1186/s12951-016-0200-2.
 80. Yen, H.-J., Hsu, S., and Tsai, C.-L. (2009) Cytotoxicity and immunological response of gold and silver nanoparticles of different sizes, *Small*, **5**, 1553–1561, doi: 10.1002/sml.200900126.
 81. Nishanth, R.P., Jyotsna, R.G., Schlager, J.J., Hussain, S.M., and Reddanna, P. (2011) Inflammatory responses of RAW 264.7 macrophages upon exposure to nanoparticles: role of ROS-NFκB signaling pathway, *Nanotoxicology*, **5**, 502–516, doi: 10.3109/17435390.2010.541604.
 82. Hashimoto, M., Toshima, H., Yonezawa, T., Kawai, K., Narushima, T., Kaga, M., and Endo, K. (2014) Responses of RAW264.7 macrophages to water-dispersible gold and silver nanoparticles stabilized by metal-carbon σ-bonds, *J. Biomed. Mater. Res. A*, **102**, 1838–1849, doi: 10.1002/jbm.a.34854.
 83. Bancos, S., Stevens, D.L., and Tyner, K.M. (2014) Effect of silica and gold nanoparticles on macrophage proliferation, activation markers, cytokine production, and phagocytosis *in vitro*, *Int. J. Nanomedicine*, **10**, 183–206, doi: 10.2147/ijn.s72580.
 84. Zhang, Q., Hitchins, V.M., Schrand, A.M., Hussain, S.M., and Goering, P.L. (2011) Uptake of gold nanoparticles in murine macrophage cells without cytotoxicity or production of pro-inflammatory mediators, *Nanotoxicology*, **5**, 284–295, doi: 10.3109/17435390.2010.512401.
 85. Giovanni, M., Yue, J., Zhang, L., Xie, J., Ong, C.N., and Leong, D.T. (2015) Pro-inflammatory responses of RAW264.7 macrophages when treated with ultralow concentrations of silver, titanium dioxide, and zinc oxide nanoparticles, *J. Hazard. Mater.*, **297**, 146–152, doi: 10.1016/j.jhazmat.2015.04.081.
 86. Lucarelli, M., Gatti, A.M., Savarino, G., Quattroni, P., Martinelli, L., Monari, E., and Boraschi, D. (2004) Innate defence functions of macrophages can be biased by nanosized ceramic and metallic particles, *Eur. Cytokine Netw.*, **15**, 339–346.
 87. Yang, R., Sarkar, S., Yong, V.W., and Dunn, J.F. (2018) *In vivo* MR imaging of tumor-associated macrophages: the next frontier in cancer imaging, *Magn. Reson. Insights*, **11**, 1178623X1877197, doi: 10.1177/1178623x18771974.
 88. Zanganeh, S., Hutter, G., Spittler, R., Lenkov, O., Mahmoudi, M., Shaw, A., Pajarinen, J.S., Nejadnik, H., Goodman, S., Moseley, M., Coussens, L.M., and Daldrup-Link, H.E. (2016) Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues, *Nat. Nanotechnol.*, **11**, 986–994, doi: 10.1038/nnano.2016.168.
 89. Laskar, A., Eilertsen, J., Li, W., and Yuan, X.-M. (2013) SPION primes THP1 derived M2 macrophages towards M1-like macrophages, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **441**, 737–742, doi: 10.1016/j.bbrc.2013.10.115.
 90. Ma, J., Liu, R., Wang, X., Liu, Q., Chen, Y., Valle, R.P., Zuo, Y.Y., Xia, T., and Liu, S. (2015) Crucial role of lateral size for graphene oxide in activating macrophages and stimulating pro-inflammatory responses in cells and animals, *ACS Nano*, **9**, 10498–10515, doi: 10.1021/acsnano.5b04751.
 91. Doshi, N., and Mitragotri, S. (2010) Macrophages recognize size and shape of their targets, *PLoS One*, **5**, e10051, doi: 10.1371/journal.pone.0010051.
 92. Vinogradov, S., Warren, G., and Wei, X. (2014) Macrophages associated with tumors as potential targets and therapeutic intermediates, *Nanomedicine*, **9**, 695–707, doi: 10.2217/nnm.14.13.
 93. Bartneck, M., Ritz, T., Keul, H.A., Wambach, M., Bornemann, J., Gbureck, U., Ehling, J., Lammers, T., Heymann, F., Gassler, N., Ludde, T., Trautwein, C., Groll, J., and Tacke, F. (2012) Peptide-functionalized gold nanorods increase liver injury in hepatitis, *ACS Nano*, **6**, 8767–8777, doi: 10.1021/nn302502u.
 94. Su, L., Zhang, W., Wu, X., Zhang, Y., Chen, X., Liu, G., Chen, G., and Jiang, M. (2015) Glycocalyx-mimicking nanoparticles for stimulation and polarization of

- macrophages via specific interactions, *Small*, **11**, 4191–4200, doi: 10.1002/smll.201403838.
95. Fuchs, A.-K., Syrovets, T., Haas, K.A., Loos, C., Musyanovych, A., Mailander, V., Landfester, K., and Simmet, T. (2016) Carboxyl- and amino-functionalized polystyrene nanoparticles differentially affect the polarization profile of M1 and M2 macrophage subsets, *Biomaterials*, **85**, 78–87, doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.01.064.
 96. Wei, M., Chen, N., Li, J., Yin, M., Liang, L., He, Y., Song, H., Fan, C., and Huang, Q. (2012) Polyvalent immunostimulatory nanoagents with self-assembled CpG oligonucleotide-conjugated gold nanoparticles, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **51**, 1202–1206, doi: 10.1002/anie.201105187.
 97. Kim, J.H., Noh, Y.-W., Heo, M.B., Cho, M.Y., and Lim, Y.T. (2012) Multifunctional hybrid nanoconjugates for efficient *in vivo* delivery of immunomodulating oligonucleotides and enhanced antitumor immunity, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **51**, 9670–9673, doi: 10.1002/anie.201204989.
 98. Ruiz-de-Angulo, A., Zabaleta, A., Gomez-Vallejo, V., Llop, J., and Mareque-Rivas, J.C. (2016) Microdosed lipid-coated ⁶⁷Ga-magnetite enhances antigen-specific immunity by image tracked delivery of antigen and CpG to lymph nodes, *ACS Nano*, **10**, 1602–1618, doi: 10.1021/acsnano.5b07253.
 99. Kim, S.-Y., Heo, M.B., Hwang, G.-S., Jung, Y., Choi, D.Y., Park, Y.-M., and Lim, Y.T. (2015) Multivalent polymer nanocomplex targeting endosomal receptor of immune cells for enhanced antitumor and systemic memory response, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **54**, 8139–8143, doi: 10.1002/anie.201501380.
 100. Li, A.V., Moon, J.J., Abraham, W., Suh, H., Elkhader, J., Seidman, M.A., Yen, M., Im, E.-J., Foley, M.H., Barouch, D.H., and Irvine, D.J. (2013) Generation of effector memory T cell-based mucosal and systemic immunity with pulmonary nanoparticle vaccination, *Sci. Transl. Med.*, **5**, 204ra130, doi: 10.1126/scitranslmed.3006516.
 101. Ultimo, A., Gimenez, C., Bartovsky, P., Aznar, E., Sancenon, F., Marcos, M.D., Amoros, P., Bernardo, A.R., Martinez-Manez, R., Jimenez-Lara, A.M., and Murguia, J.R. (2016) Targeting innate immunity with dsRNA-conjugated mesoporous silica nanoparticles promotes antitumor effects on breast cancer cells, *Chem.-Eur. J.*, **22**, 1582–1586, doi: 10.1002/chem.201504629.
 102. Fox, C.B., Sivanathan, S.J., Duthie, M.S., Vergara, J., Guderian, J.A., Moon, E., Coblenz, D., Reed, S.G., and Carter, D. (2014) A nanoliposome delivery system to synergistically trigger TLR4 and TLR7, *J. Nanobiotechnology*, **12**, 17, doi: 10.1186/1477-3155-12-17.
 103. Ghoneum, M., Ghoneum, A., and Gimzewski, J. (2010) Nanodiamond and nanoplatinum liquid, DPV576, activates human monocyte-derived dendritic cells *in vitro*, *Anticancer Res.*, **30**, 4075–4079.
 104. Zheng, D.-W., Chen, J.-L., Zhu, J.-Y., Rong, L., Li, B., Lei, Q., Fan, J.-X., Zou, M.-Z., Li, C., Cheng, S.-X., Xu, Z., and Zhang, X.-Z. (2016) Highly integrated nano-platform for breaking the barrier between chemotherapy and immunotherapy, *Nano Lett.*, **16**, 4341–4347, doi: 10.1021/acs.nanolett.6b01432.
 105. Manish, M., Rahi, A., Kaur, M., Bhatnagar, R., and Singh, S. (2013) A single-dose PLGA encapsulated protective antigen domain 4 nanoformulation protects mice against *Bacillus anthracis* spore challenge, *PLoS One*, **8**, e61885, doi: 10.1371/journal.pone.0061885.
 106. Guha, M. (2012) Anticancer TLR agonists on the ropes, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **11**, 503–505, doi: 10.1038/nrd3775.
 107. Lin, A.Y., Almeida, J.P., Bear, A., Liu, N., Luo, L., Foster, A.E., and Drezek, R.A. (2013) Gold nanoparticle delivery of modified CpG stimulates macrophages and inhibits tumor growth for enhanced immunotherapy, *PLoS One*, **8**, e63550, doi: 10.1371/journal.pone.0063550.
 108. Zhang, X., Wu, F., Men, K., Huang, R., Zhou, B., Zhang, R., Zou, R., and Yang, L. (2018) Modified Fe₃O₄ magnetic nanoparticle delivery of CpG inhibits tumor growth and spontaneous pulmonary metastases to enhance immunotherapy, *Nanoscale Res. Lett.*, **13**, 240, doi: 10.1186/s11671-018-2661-8.
 109. Mejias, R., Perez-Yague, S., Gutierrez, L., Cabrera, L.I., Spada, R., Acedo, P., Serna, C.J., Lazaro, F.J., Villanueva, A., Morales Mdel, P., and Barber, D.F. (2011) Dimercaptosuccinic acid-coated magnetite nanoparticles for magnetically guided *in vivo* delivery of interferon gamma for cancer immunotherapy, *Biomaterials*, **32**, 2938–2952, doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.01.008.
 110. Egilmez, N.K., Jong, Y.S., Sabel, M.S., Jacob, J.S., Mathiowitz, E., and Bankert, R.B. (2000) *In situ* tumor vaccination with interleukin-12-encapsulated biodegradable microspheres: induction of tumor regression and potent antitumor immunity, *Cancer Res.*, **60**, 3832–3837.
 111. Song, M., Liu, T., Shi, C., Zhang, X., and Chen, X. (2016) Correction to bioconjugated manganese dioxide nanoparticles enhance chemotherapy response by priming tumor-associated macrophages toward M1-like phenotype and attenuating tumor hypoxia, *ACS Nano*, **10**, 3872, doi: 10.1021/acsnano.5b06779.
 112. Rayahin, J.E., Buhman, J.S., Zhang, Y., Koh, T.J., and Gemeinhart, R.A. (2015) High and low molecular weight hyaluronic acid differentially influence macrophage activation, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, **1**, 481–493, doi: 10.1021/acsbomaterials.5b00181.
 113. Alieva, I.B., Kireev, I.I., Garanina, A.S., Alyabyeva, N., Ruyter, A., Strelkova, O.S., Zhironkina, O.A., Cherepaninets, V.D., Majouga, A.G., Davydov, V.A., Khabashesku, V.N., Agafonov, V., and Uzbekov, R.E. (2016) Magnetocontrollability of Fe₇C₃@C superparamagnetic nanoparticles in living cells, *J. Nanobiotechnology*, **14**, 67–79, doi: 10.1186/s12951-016-0219-4.
 114. Hattori, Y., Yamashita, J., Sakaida, C., Kawano, K., and Yonemochi, E. (2015) Evaluation of antitumor effect of zoledronic acid entrapped in folate-linked liposome for targeting to tumor-associated macrophages, *J. Liposome Res.*, **25**, 131–140, doi: 10.3109/08982104.2014.954128.
 115. Shmeeda, H., Amitay, Y., Tzemach, D., Gorin, J., and Gabizon, A. (2013) Liposome encapsulation of zoledronic acid results in major changes in tissue distribution and increase in toxicity, *J. Control. Release*, **167**, 265–275, doi: 10.1016/j.jconrel.2013.02.003.
 116. Tang, X., Mo, C., Wang, Y., Wei, D., and Xiao, H. (2013) Anti-tumour strategies aiming to target tumour-associated macrophages, *Immunology*, **138**, 93–104, doi: 10.1111/imm.12023.
 117. Zeng, Y., Ma, J., Zhan, Y., Xu, X., Zeng, Q., Liang, J., and Chen, X. (2018) Hypoxia-activated prodrugs and redox-responsive nanocarriers, *Int. J. Nanomedicine*, **13**, 6551–6574, doi: 10.2147/ijn.s173431.
 118. Andon, F.T., Digifico, E., Maeda, A., Erreni, M., Mantovani, A., Alonso, M.J., and Allavena, P. (2017) Targeting tumor associated macrophages: the new challenge for nanomedicine, *Semin. Immunol.*, **34**, 103–113, doi: 10.1016/j.smim.2017.09.004.
 119. Downey, C.M., Aghaei, M., Schwendener, R.A., and Jirik, F.R. (2014) DMXAA causes tumor site-specific vascular disruption in murine non-small cell lung cancer, and like the endogenous non-canonical cyclic dinucleotide STING agonist, 2'3'-cgamp, induces M2 macrophage repolariza-

- tion, *PLoS One*, **9**, e99988, doi: 10.1371/journal.pone.0099988.
120. Jassar, A.S., Suzuki, E., Kapoor, V., Sun, J., Silverberg, M.B., Cheung, L., Burdick, M.D., Strieter, R.M., Ching, L.-M., Kaiser, L.R., and Albelda, S.M. (2005) Activation of tumor-associated macrophages by the vascular disrupting agent 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid induces an effective CD8⁺ T-cell-mediated antitumor immune response in murine models of lung cancer and mesothelioma, *Cancer Res.*, **65**, 11752–11761, doi: 10.1158/0008-5472.can-05-1658.
121. Conlon, J., Burdette, D.L., Sharma, S., Bhat, N., Thompson, M., Jiang, Z., Rathinam, V.A.K., Monks, B., Jin, T., Xiao, T.S., Vogel, S.N., Vance, R.E., and Fitzgerald, K.A. (2013) Mouse, but not human STING, binds and signals in response to the vascular disrupting agent 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid, *J. Immunol.*, **190**, 5216–5225, doi: 10.4049/jimmunol.1300097.
122. Binnemars Postma, K., Storm, G., and Prakash, J. (2017) Nanomedicine strategies to target tumor-associated macrophages, *Int. J. Mol. Sci.*, **18**, 979, doi: 10.3390/ijms18050979.

ADVANCES AND CHALLENGES OF NANOPARTICLE-BASED MACROPHAGE REPROGRAMMING FOR CANCER IMMUNOTHERAPY

**K. S. Kapitanova¹, V. A. Naumenko^{2*}, A. S. Garanina²,
P. A. Melnikov³, M. A. Abakumov^{2,4}, and I. B. Alieva^{5*}**

¹ *Lomonosov Moscow State University, Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, 119991 Moscow, Russia*

² *National University of Science and Technology «MISIS», 119049 Moscow, Russia*

³ *Serbysky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of the Russian Federation, 119034 Moscow, Russia*

⁴ *Pirogov Russian National Research Medical University, 117997 Moscow, Russia*

⁵ *Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, 119991 Moscow, Russia*

Received November 8, 2018

Revised February 12, 2019

Accepted February 13, 2019

Despite the progress of modern medicine, oncological diseases are still among the most common causes of death in adult populations of developed countries. Severe side effects of the current therapeutic approaches, the lack of personalized strategies, and the high mortality of oncological patients force seeking new approaches to therapy of malignant tumors. During the last decade, immunotherapy of tumors, an approach that relies on activation of the host anti-tumor immune response, has been actively developing. One of the key tasks of immunotherapy of tumors is the restoration of the pathologically altered tumor microenvironment, in particular, the reprogramming of tumor macrophages from the immunosuppressive M2-phenotype into the proinflammatory M1-phenotype is pivotal for eliciting antitumor response. This review describes the current knowledge about macrophage classification, mechanisms of their polarization, their role in formation of the tumor microenvironment, and strategies for changing the functional activity of M2-macrophages, as well as problems of targeted delivery of immunostimulatory signals to tumor macrophages using nanoparticles.

Keywords: tumor microenvironment, M1/M2-macrophages, cancer immunotherapy, nanoparticles, intravital imaging