

Для цитирования: Калинин А.Ю., Пацкан И.А., Вторушин С.В., Таширева Л.А. Транскриптомные характеристики макрофагов микроокружения опухоли у пациенток с трижды негативным раком молочной железы в зависимости от PD-L1 статуса опухоли. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(5): 64–71. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-64-71
For citation: Kalinchuk A.Yu., Patskan I.A., Vtorushin S.V., Tashireva L.A. Transcriptomic characteristics of tumor-associated macrophages in the microenvironment of triple-negative breast cancer depending on PD-L1 status. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(5): 64–71. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-5-64-71

ТРАНСКРИПТОМНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МАКРОФАГОВ МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ У ПАЦИЕНТОК С ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ PD-L1 СТАТУСА ОПУХОЛИ

А.Ю. Калинин, И.А. Пацкан, С.В. Вторушин, Л.А. Таширева

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

Аннотация

Цель исследования – охарактеризовать транскриптомные особенности кластеров CD68⁺ и CD163⁺ макрофагов в опухолевом микроокружении у пациенток с трижды негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) в зависимости от PD-L1 статуса опухоли. **Материал и методы.** В исследование включено 11 пациенток с ТНРМЖ. PD-L1 статус определяли методом иммуногистохимии. Пространственное транскриптомное профилирование выполняли с использованием платформы Visium 10x Genomics. Аннотацию CD68⁺ и CD163⁺ кластеров проводили в программе Loupe Browser 8.0.0. Дифференциальную экспрессию генов и обогащение биологических путей анализировали для CD68⁺ и CD163⁺ кластеров в группах с позитивным и негативным PD-L1 статусом. **Результаты.** В опухолях с позитивным PD-L1 статусом выявлен компенсаторный рекрутинг иммунных клеток при признаках их функционального истощения, в который вовлекаются CD68⁺ макрофаги. При негативном PD-L1 статусе микроокружение характеризовалось активным адаптивным иммунным ответом с участием CD68⁺ макрофагов как антиген-презентирующих клеток, но с выраженными элементами негативной регуляции воспаления, ассоциированной с CD163⁺ макрофагами. **Заключение.** Функциональное состояние макрофагов и клеточных компонентов микроокружения ТНРМЖ существенно различается в зависимости от PD-L1 статуса опухоли. Полученные данные могут способствовать идентификации биомаркеров ответа на иммунотерапию у данной категории пациенток.

Ключевые слова: макрофаги, опухолевое микроокружение, пространственное профилирование транскриптома, PD-L1, трижды негативный рак молочной железы.

TRANSCRIPTOMIC CHARACTERISTICS OF TUMOR-ASSOCIATED MACROPHAGES IN THE MICROENVIRONMENT OF TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER DEPENDING ON PD-L1 STATUS

A.Yu. Kalinchuk, I.A. Patskan, S.V. Vtorushin, L.A. Tashireva

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

Abstract

Objective: to characterize the transcriptomic features of CD68⁺ and CD163⁺ macrophage clusters within the tumor microenvironment of patients with triple-negative breast cancer (TNBC), depending on the PD-L1 status of the tumor. **Material and Methods.** Eleven patients with TNBC were included in the study. PD-L1

status was assessed by immunohistochemistry. Spatial transcriptomic profiling was performed using the Visium 10x Genomics platform. Cluster annotation for CD68⁺ and CD163⁺ cells was carried out in Loupe Browser 8.0.0. Differential gene expression and pathway enrichment analysis were performed for CD68⁺ and CD163⁺ clusters in PD-L1-positive and PD-L1-negative groups. **Results.** PD-L1-positive tumors showed compensatory recruitment of immune cells with features of functional exhaustion, in which CD68⁺ macrophages were involved. In contrast, PD-L1-negative tumors were characterized by an active adaptive immune response, with CD68⁺ macrophages functioning as antigen-presenting cells, together with evidence of negative regulation of inflammation associated with CD163⁺ macrophages. **Conclusion.** The functional state of macrophages and other cellular components of the TNBC microenvironment varies significantly with PD-L1 status. These results may contribute to the identification of biomarkers for predicting immunotherapy response in this patient group.

Key words: macrophages, tumor microenvironment, spatial transcriptomics, PD-L1, triple-negative breast cancer.

Введение

Трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) составляет около 15–20 % всех случаев рака молочной железы и характеризуется агрессивным клиническим течением, высокой гетерогенностью и неблагоприятным прогнозом [1]. Для данной категории опухолей отсутствует экспрессия рецепторов эстрогена, прогестерона и HER2, что ограничивает возможности системной терапии и делает актуальным поиск новых молекулярных и иммунологических мишеней.

В последние годы значительное внимание уделяется иммунному микроокружению опухоли, в частности опухолеассоциированным макрофагам (tumor-associated macrophages, TAMs), которые могут составлять до 50 % клеточной массы инфильтрата [2]. Опухолеассоциированные макрофаги обладают выраженной пластичностью: их функциональное состояние варьирует от провоспалительного (M1-подобного) фенотипа, способствующего противоопухолевому иммунному ответу, до иммуносупрессивного (M2-подобного), ассоциированного с прогрессированием и метастазированием опухоли [3].

Одним из перспективных направлений терапии ТНРМЖ является использование ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, в частности PD-1/PD-L1 блокаторов. Взаимодействие лиганда PD-L1 с рецептором PD-1 подавляет функциональную активность PD-1-позитивных клеток, что проявляется в снижении секреции ими цитокинов и может индуцировать их апоптоз, в конечном счете блокируя иммунный ответ. Этот механизм позволяет PD-L1-позитивным опухолевым клеткам избегать узнавания иммунной системой [4]. При этом известно, что экспрессия PD-L1 может наблюдаться не только на опухолевых клетках, но и на клетках микроокружения, включая макрофаги, и может быть ассоциирована с прогнозом и чувствительностью к иммунотерапии [5]. Однако экспрессионные особенности TAM при ТНРМЖ в зависимости от PD-L1 статуса до настоящего времени изучены недостаточно.

Транскриптомный анализ, основанный на исследовании полного набора мРНК, экспрессируемых

в клетке, позволяет проводить количественную оценку генной экспрессии, обеспечивая детальную характеристику функционального состояния клеток. Пространственное транскриптомное профилирование представляет собой современный метод, позволяющий одновременно оценивать экспрессию генов и учитывать топографический контекст клеточных популяций в опухоли. Данный подход открывает новые возможности для анализа функционального состояния макрофагов и их вклада в иммунные механизмы ТНРМЖ.

Цель исследования – охарактеризовать транскриптомные особенности кластеров CD68⁺ и CD163⁺ макрофагов в опухолевом микроокружении у пациенток с трижды негативным раком молочной железы (ТНРМЖ) в зависимости от PD-L1 статуса опухоли.

Материал и методы

В исследование включено 11 пациенток (T1–4N0–2M0) с гистологически верифицированным тройным негативным раком молочной железы. Большинство пациенток (n=7, 64 %) были моложе 50 лет; 4 (36 %) – старше 50 лет. Распределение по критерию T: T1 – 4 (36 %), T2 – 2 (18 %), T3 – 2 (18 %), T4 – 3 (27 %); по критерию N: N0 – 7 (64 %), N1 – 3 (27 %), N2 – 1 (9 %) больная. Распределение по стадиям заболевания было следующим: I стадия – 4 (36 %), IIA – 2 (18 %), IIB – 1 (9 %), IIIA – 1 (9 %), IIIB – 3 (27 %) пациентки. Все образцы опухолевой ткани были получены до начала системного лечения. Гистологический диагноз устанавливался в соответствии с классификацией ВОЗ (5-е издание). Все случаи представлены инвазивной карциномой неспецифического типа. По степени злокачественности опухоли преобладала II степень – 7 (64 %); III степень выявлена у 4 (36 %) больных.

Определение статуса PD-L1 выполняли методом иммуногистохимии с использованием моноклонального антитела к PD-L1 (клон SP142, Ventana, Roche). Оценку экспрессии проводили в соответствии с действующими международными рекомендациями для трижды негативного рака молочной железы. PD-L1-позитивным считался статус при наличии окрашивания не менее чем

в 1 % опухолеассоциированных иммунных клеток ($IC \geq 1$ %) в пределах опухолевой площади. В исследуемой группе PD-L1-положительный статус зарегистрирован у 5 (45 %), отрицательный – у 6 (55 %) пациентов.

Для изучения экспрессии генов в опухолевой ткани использовалась технология Visium Spatial Gene Expression (10x Genomics, США). Исследование было выполнено по методу, описанному авторами ранее [6]. Пространственное распределение транскриптомных данных визуализировалось и аннотировалось с помощью Loupe Browser 8.0.0 (10x Genomics, США).

Для идентификации макрофагов применялись маркерные гены CD68 и CD163 с использованием следующих порогов нормализованной экспрессии: CD68 ($\text{LogNorm} \geq 2$) – отбор CD68⁺(CD163⁻) спотов; CD163 ($\text{LogNorm} \geq 1,7$) – отбор CD163⁺(CD68^{+/}) спотов. Выбранные значения соответствовали

верхней трети распределения экспрессии и позволяли выделять споты со средней и высокой экспрессией маркерных генов. Стромальные споты определялись вручную на основании морфологических характеристик опухолевой ткани, окрашенной гематоксилином и эозином. Для дальнейшего анализа отобраны: 378 CD68⁺(CD163⁻) спотов (около 2 % от общего числа), 682 CD163⁺(CD68^{+/}) спота (около 3 % от общего числа). Все отобранные споты соответствовали клеткам микроокружения опухоли и были выявлены в образцах всех 11 пациентов, включенных в исследование (рис. 1).

Дифференциальный анализ экспрессии генов проводили отдельно для кластеров CD68⁺ и CD163⁺ у пациентов с положительным и отрицательным статусом PD-L1. Для идентификации маркерных генов применяли функцию FindAllMarkers пакета Seurat (R), используя тест Вилкоксона с коррекцией на множественные сравнения по методу

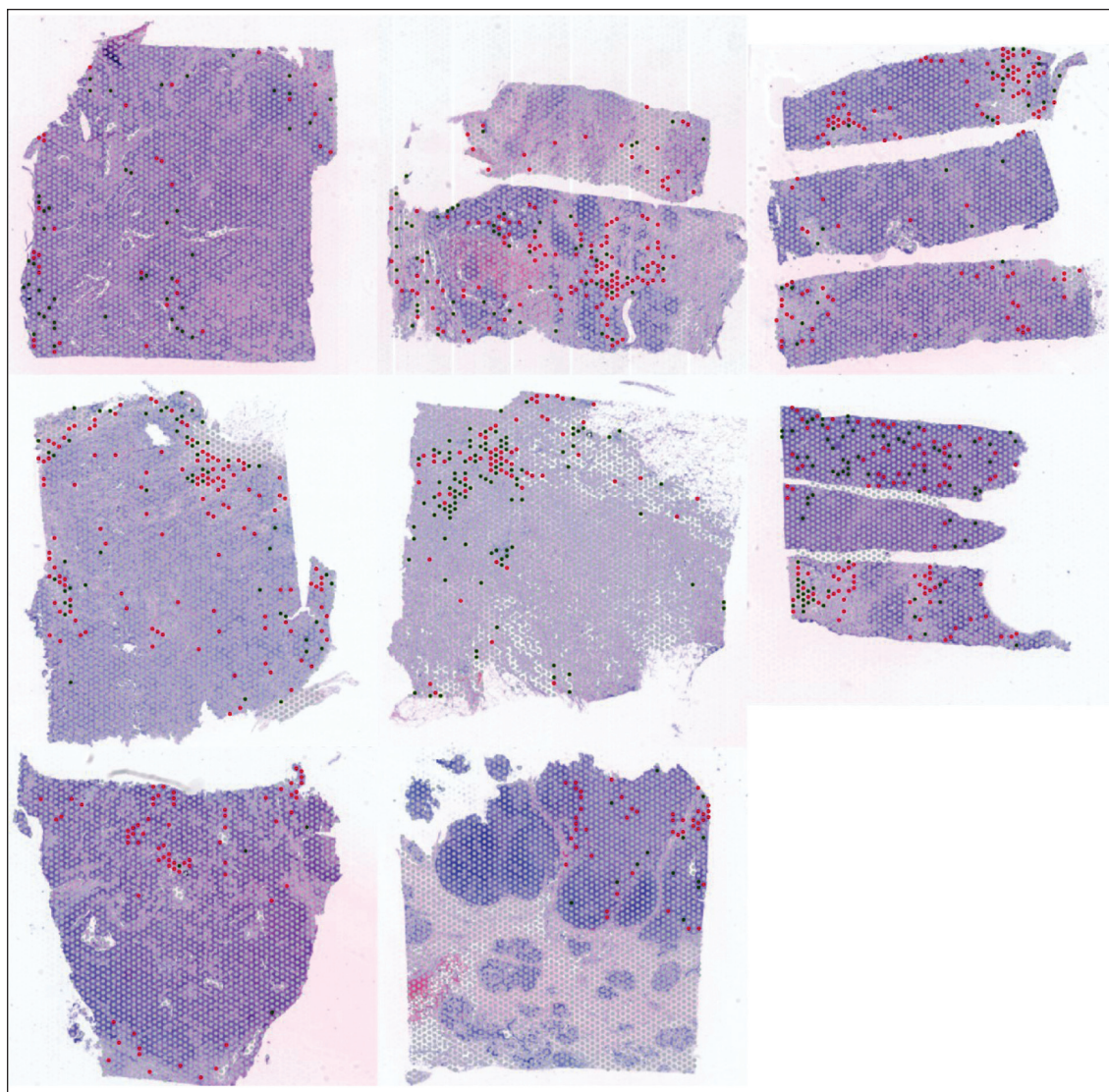


Рис. 1. Аннотация спотов в Loupe Browser (зеленые точки – стромальные CD68⁺ споты; красные точки – стромальные CD163⁺ споты). Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig 1. Spot annotation in Loupe Browser: green dots represent stromal CD68⁺ spots, red dots represent stromal CD163⁺ spots.

Note: created by the authors

Бенджамини–Хохберга. Гены считались дифференциально экспрессированными при следующих критериях: $|LFC| > 0,58$ и $p_{adj} < 0,05$ (LFC – log fold change, логарифмическое изменение кратности; p_{adj} – p adjusted, скорректированное значение p).

Визуализацию результатов выполняли с использованием встроенных инструментов пакета Seurat и пакета EnhancedVolcano (v1.24.0), что позволило формировать диаграммы рассеяния и «вулкан-плоты» для наглядного отображения профилей экспрессии. Анализ функционального обогащения биологических процессов выполняли с использованием пакета clusterProfiler (v4.16.0) в среде R. Проведенное исследование функционального обогащения позволило интерпретировать результат анализа дифференциально экспрессированных генов и показать, какие биологические процессы более активны в клетках опухолевой ткани одной группы пациенток в сравнении с другой. Для анализа применялись ранжированные списки генов, полученные по результатам дифференциальной экспрессии в кластерах CD68⁺ и CD163⁺ с учетом PD-L1 статуса опухоли. Оценку проводили по терминам онтологии генов (Gene Ontology, раздел Biological Process). Статистическую значимость различий определяли на уровне $p_{adj} < 0,05$, что обеспечивало строгий контроль за множественными сравнениями.

Результаты

Для оценки экспрессионных особенностей макрофагов опухолевого микроокружения был проведен сравнительный анализ кластеров CD68⁺ и CD163⁺ у пациенток с ТНРМЖ в зависимости от PD-L1 статуса опухоли. При этом определяли количество дифференциально экспрессированных генов и проводили анализ обогащения биологических процессов, связанных с иммунным ответом, воспалением и remodelированием стромы. На рис. 2 представлены результаты дифференциального анализа экспрессии генов в кластерах CD68⁺ и CD163⁺ при сравнении пациенток с положительным и отрицательным PD-L1 статусом. В кластере CD68⁺ обнаружено 324 гена со значимыми различиями в уровне экспрессии, в кластере CD163⁺ – 437 генов.

Биологические процессы, значимо обогащенные ($p_{adj} < 0,05$) в кластерах CD68⁺ и CD163⁺ у пациенток с различным PD-L1 статусом, определялись на основе анализа дифференциально экспрессированных генов. В кластере CD68⁺ у больных с PD-L1-положительными опухолями выявлено обогащение 84 процессов, тогда как при PD-L1-негативном статусе – 83 процессов. В кластере CD163⁺ у пациенток с положительным PD-L1 статусом идентифицирован 21 обогащенный процесс, а у пациенток с отрицательным PD-L1 статусом – 163 процесса.

Для последующего углубленного анализа были отобраны процессы, связанные с иммунным ответом и привлечением иммунных клеток, активацией

и рекрутированием фибробластов, а также с механизмами неоангиогенеза (рис. 3). При детальном анализе CD68⁺ кластера у пациенток с PD-L1-положительным статусом наблюдалось обогащение процессов, связанных с миграцией и хемотаксисом лимфоцитов ($p_{adj} = 0,0233$), миелоидных клеток ($p_{adj} = 0,0254$), а также с их регуляцией ($p_{adj} = 0,0309$). У пациенток с отрицательным PD-L1 статусом в этом же кластере преимущественно обогащались процессы, связанные со сборкой молекул МНС-II ($p_{adj} = 0,0044$), антиген-презентацией ($p_{adj} = 0,0063$), активацией лимфоцитов, включая Т-клетки ($p_{adj} = 0,0272$), функционированием сигнальных путей иммунных рецепторов ($p_{adj} = 0,0284$), реализацией гуморального иммунного ответа ($p_{adj} = 0,0259$), а также регуляцией воспалительных ($p_{adj} = 0,0131$) и репаративных процессов ($p_{adj} = 0,0278$). Для этой группы также отмечалось угнетение процессов, связанных с миграцией и хемотаксисом лейкоцитов.

Анализ CD163⁺ кластера показал, что у пациенток с позитивным PD-L1 статусом были обогащены только 4 значимых с точки зрения изучения иммунологических механизмов процесса: три из них связаны с ответом на хемокины ($p_{adj} = 0,0421$; $p_{adj} = 0,0461$; $p_{adj} = 0,0461$) и один – с миграцией гранулоцитов ($p_{adj} = 0,0461$). В CD163⁺ кластере у пациенток с негативным PD-L1 статусом были обогащены процессы, ассоциированные с гуморальным иммунным ответом ($p_{adj} = 0,0001$), активацией ($p_{adj} = 0,0147$) и супрессией иммунных клеток ($p_{adj} = 0,0366$), реакцией на TGF- β ($p_{adj} = 0,0349$), TNF ($p_{adj} = 0,0365$), регуляцией ангиогенеза ($p_{adj} = 0,0365$) и пролиферацией фибробластов ($p_{adj} = 0,0378$).

Обсуждение

Использование метода пространственного профилирования транскриптома Visium 10x позволило выбрать участки стромы опухоли, содержащие макрофаги, и сравнить функциональные особенности клеток, входящих в эти участки, в зависимости от PD-L1 статуса опухоли. В частности, были выявлены различия в иммунологических процессах, вовлекающих макрофаги, у пациенток с PD-L1-положительным и PD-L1-негативным ТНРМЖ.

Позитивный PD-L1 статус предполагает, что в микроокружении опухоли активно функционирует иммунная контрольная точка PD-1/PD-L1, что приводит к истощению Т-клеток и других иммунных клеток и ограничению противоопухолевого иммунного ответа [7]. На этом фоне возможно усиление привлечения иммунных клеток в опухоль для поддержания иммунного ответа. CD68⁺ макрофаги в данном механизме могут быть задействованы как клетки, секретирующие провоспалительные цитокины и хемокины, привлекающие Т-клетки и гранулоциты. При негативном PD-L1 статусе механизм PD-1/PD-L1 не активен и не ограничивает иммунный ответ против опухоли. В нашем

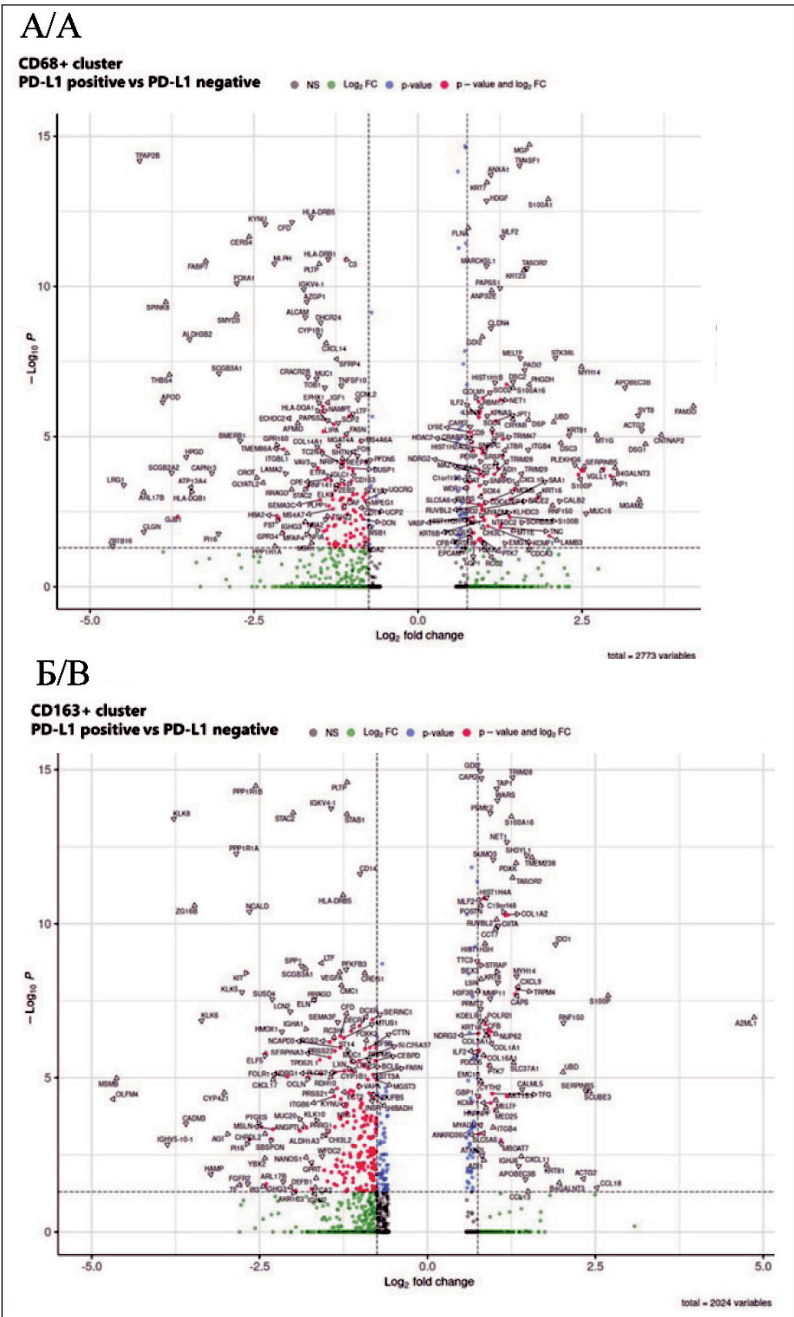


Рис. 2. Диаграмма рассеяния (volcano plot), иллюстрирующая результаты анализа дифференциальной экспрессии генов в кластере CD68⁺ клеток (А) и CD163⁺ кластере (Б) стромы опухоли у пациентов с положительным и отрицательным PD-L1 статусом.

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 2. Volcano plot illustrating the results of differential gene expression analysis in the CD68⁺ cell cluster (A) and the CD163⁺ cell cluster (B) within the tumor stroma of patients with positive and negative PD-L1 status.

Note: created by the authors

исследовании при негативном PD-L1 статусе наблюдаются процессы презентации антигенов с помощью МНС-II, активации иммунных клеток, присутствующих в опухоли, а также процессы, ограничивающие воспаление. CD68⁺ макрофаги в этих процессах могут участвовать как клетки, презентующие антигены Т-клеткам, секретирующие провоспалительные цитокины и факторы, стимулирующие ангиогенез. В исследовании J.W. Polania et al. была изучена роль антиген-презентирующих макрофагов в мышиных моделях различных опухолей. Было обнаружено, что презентация антигена опухоль-ассоциированными макрофагами переводит Т-клетки из состояния истощения предшественников в состояние терминального истощения. При этом истощение ТАМ увеличивало количество

истощенных предшественников Т-клеток в опухоли, уменьшая количество терминально истощенных Т-клеток, и усиливало чувствительность к анти-PD1 иммунотерапии [8]. Согласно нашим данным, при ТНРМЖ процесс презентации антигенов макрофагами более активен в PD-L1-негативных случаях, что указывает на то, что антиген-презентирующая функция макрофагов в данном контексте, вероятно, не приводит к эффективной активации Т-клеток, а скорее способствует их функциональному истощению, объясняя устойчивость таких опухолей к некоторым видам иммунотерапии.

Закономерности, обнаруженные нами в CD163⁺ кластере, имеют сходство с таковыми в CD68⁺ кластере. Однако, например, у PD-L1-негативных пациентов в CD163⁺ кластере не обнаруживалось

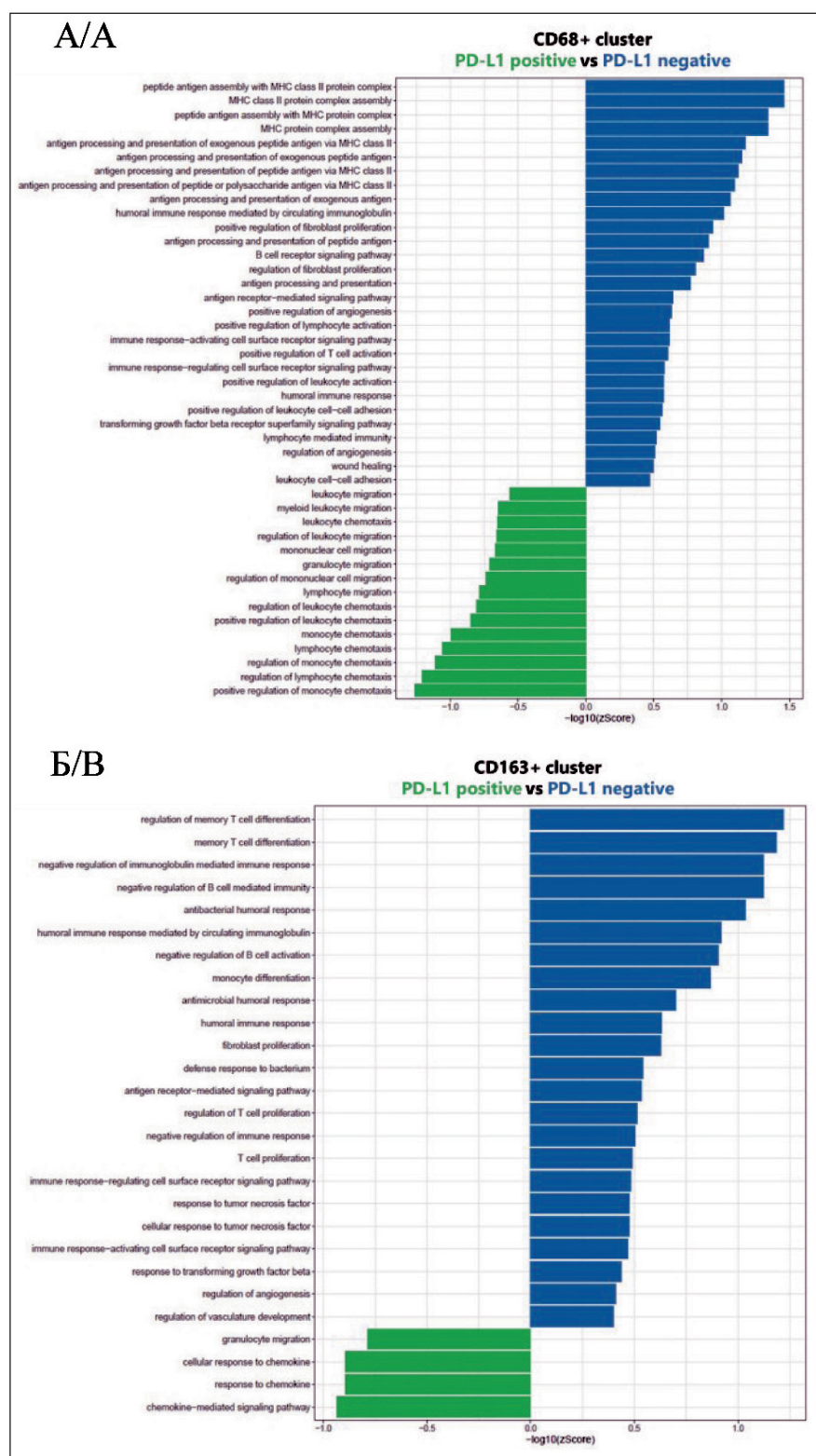


Рис. 3. Обогащенные биологические процессы в CD68⁺ кластере (А) и в CD163⁺ кластере (Б) в зависимости от PD-L1 статуса (зеленым цветом показаны процессы, обогащенные у пациенток с позитивным PD-L1 статусом, синим – у пациенток с негативным PD-L1 статусом).

Примечание: рисунок выполнен авторами

Fig. 3. Enriched biological processes in the CD68⁺ cluster (A) and the CD163⁺ cluster (B) depending on PD-L1 status. Green indicates processes enriched in patients with positive PD-L1 status, blue – in patients with negative PD-L1 status.

Note: created by the authors

активации процессов, связанных с презентацией антигенов. В то же время у PD-L1-позитивных пациенток в CD163⁺ кластере в меньшей степени были выражены процессы привлечения и хемотаксиса лейкоцитов, чем в CD68⁺ кластере. Полученные результаты согласуются с другими нашими данными – ранее мы показали, что PD-L1-позитивный ТНРМЖ демонстрирует сигнатуры клеточного

ответа на цитокины, а PD-L1-негативный – сигнатуры презентации антигена [6]. При раке легкого, согласно результатам полнотранскриптомного анализа, в областях с высокой экспрессией PD-L1 иммунные клетки микроокружения демонстрировали больше признаков, указывающих на иммуносупрессию и истощение, чем иммунные клетки в областях с низкой экспрессией PD-L1 [9].

При немелкоклеточном раке легкого обогащение микроокружения макрофагами связано с резистентностью к иммунотерапии независимо от PD-L1 статуса, повышением экспрессии генов CD27, ITGAM и CCL5 в опухолевом компартменте [10]. Кроме того, известно, что низкая эффективность иммунотерапии может объясняться внутриопухолевым накоплением PD-L1+ M2 макрофагов, у которых экспрессия PD-L1 была индуцирована через сигнальный путь IGFBP2-STAT3-PD-L1, и их существенным ингибирующим действием на пролиферацию и активацию Т-клеток [11]. Это может указывать на то, что блокада сигнальных путей макрофагов в опухоли может повысить эффективность ингибиторов PD-1/PD-L1.

Таким образом, изучение транскриптома макрофагов и соседних иммунных клеток микроокружения у пациенток с позитивным и негативным PD-L1 статусом – это шаг к системному пониманию иммунного ландшафта опухоли, что является ключом к преодолению резистентности к иммунотерапии и созданию персонализированных методов лечения рака.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Borri F, Granaglia A. Pathology of triple negative breast cancer. *Semin Cancer Biol.* 2021; 72: 136–45. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.06.005.
2. Stavrou M., Constantinidou A. Tumor associated macrophages in breast cancer progression: implications and clinical relevance. *Front Immunol.* 2024; 15: 1441820. doi: 10.3389/fimmu.2024.1441820.
3. Pan Y., Yu Y., Wang X., Zhang T. Tumor-Associated Macrophages in Tumor Immunity. *Front Immunol.* 2020; 11: 583084. doi: 10.3389/fimmu.2020.583084.
4. Han Y., Liu D., Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res.* 2020; 10(3): 727–42.
5. Debieu V., De Caluwé A., Wang X., Piccart-Gebhart M., Tuohy V.K., Romano E., Buisseret L. Immunotherapy in breast cancer: an overview of current strategies and perspectives. *NPJ Breast Cancer.* 2023; 9(1): 7. doi: 10.1038/s41523-023-00508-3.
6. Tashireva L.A., Kalinchuk A.Y., Gerashchenko T.S., Menyailo M., Khozyainova A., Denisov E.V., Perelmuter V.M. Spatial Profile of Tumor Microenvironment in PD-L1-Negative and PD-L1-Positive Triple-Negative Breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(2): 1433. doi: 10.3390/ijms24021433.
7. Schütz F., Stefanovic S., Mayer L., von Au A., Domschke C., Sohn C. PD-1/PD-L1 Pathway in Breast Cancer. *Oncol Res Treat.* 2017; 40(5): 294–97. doi: 10.1159/000464353.

Заключение

Применение метода пространственного транскриптоминого профилирования позволило выявить различия в функциональной активности макрофагов опухолевого микроокружения при трижды негативном раке молочной железы в зависимости от PD-L1 статуса. Для PD-L1-позитивных опухолей характерны процессы, связанные с миграцией и хемотаксисом иммунных клеток, что может отражать компенсаторное привлечение лимфоцитов и миелоидных клеток на фоне иммуносупрессии. Для PD-L1-негативных опухолей, напротив, отмечены процессы антиген-презентации, активации и регуляции иммунного ответа, а также ангиогенеза и ремоделирования стромы. Эти данные свидетельствуют о том, что PD-L1 статус не только определяет эффективность применения ингибиторов контрольных точек, но и отражает различные механизмы участия опухолеассоциированных макрофагов в формировании иммунного микроокружения. Полученные результаты могут послужить основой для поиска новых биомаркеров прогноза и разработки персонализированных подходов к иммунотерапии.

8. Waibl Polania J., Hoyt-Miggelbrink A., Tomaszewski W.H., Wachsmuth L.P., Lorrey S.J., Wilkinson D.S., Lerner E., Woroniecka K., Finlay J.B., Ayasoufi K., Fecci P.E. Antigen presentation by tumor-associated macrophages drives T cells from a progenitor exhaustion state to terminal exhaustion. *Immunity.* 2025; 58(1): 232–246.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2024.11.026.
9. Koh J., Lee D., Kim S., Song S.G., Han B., Jeong H., Kim Y.A., Keam B., Lee S.H., Kim K., Jeon Y.K., Chung D.H. Spatially Resolved Whole-Transcriptomic and Proteomic Profiling of Lung Cancer and Its Immune Microenvironment According to PD-L1 Expression. *Cancer Immunol Res.* 2024; 12(12): 1753–64. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-24-0071.
10. Larroquette M., Guegan J.P., Besse B., Cousin S., Brunet M., Le Moulec S., Le Loarer F., Rey C., Soria J.C., Barlesi F., Bessede A., Scoazec J.Y., Soubeyran L., Italiano A. Spatial transcriptomics of macrophage infiltration in non-small cell lung cancer reveals determinants of sensitivity and resistance to anti-PD1/PD-L1 antibodies. *J Immunother Cancer.* 2022; 10(5): e003890. doi: 10.1136/jitc-2021-003890.
11. Wen Z., Sun H., Zhang Z., Zheng Y., Zheng S., Bin J., Liao Y., Shi M., Zhou R., Liao W. High baseline tumor burden-associated macrophages promote an immunosuppressive microenvironment and reduce the efficacy of immune checkpoint inhibitors through the IGFBP2-STAT3-PD-L1 pathway. *Cancer Commun (Lond).* 2023; 43(5): 562–81. doi: 10.1002/cac2.12420.

Поступила/Received 01.10.2025

Одобрена после рецензирования/Revised 13.10.2025

Принята к публикации/Accepted 14.10.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Калинчук Анна Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной терапии рака, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3763-0291. Researcher ID (WOS): ABF-1277-2022. Author ID (Scopus): 57797359600. ORCID: 0000-0003-2106-3513.

Пацкан Иван Андреевич, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной терапии рака, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4880-3416. Researcher ID (WOS): OJU-3352-2025. Author ID (Scopus): 59384926800. ORCID: 0009-0008-4437-6583.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и трансляционной медицине, руководитель отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2442-4720. Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Таширева Любовь Александровна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной терапии рака, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 4371-5340. Researcher ID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400. ORCID: 0000-0003-2061-8417.

ВКЛАД АВТОРОВ

Калинчук Анна Юрьевна: сбор и обработка материала, написание текста статьи.

Пацкан Иван Андреевич: биоинформатическая обработка данных.

Вторушин Сергей Владимирович: планирование концепции статьи, редактирование и утверждение текста статьи.

Таширева Любовь Александровна: планирование концепции статьи, редактирование и утверждение текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке РФФ (грант 25-25-00345).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации, одобрено независимым этическим комитетом Научно-исследовательского института онкологии (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5), протокол № 4 от 03.03.25.

Информированное согласие

Все пациенты подписали письменное информированное согласие на публикацию данных в медицинском журнале, включая его электронную версию.

ABOUT THE AUTHORS

Anna Yu. Kalinchuk, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): ABF-1277-2022. Author ID (Scopus): 57797359600. ORCID: 0000-0003-2106-3513.

Ivan A. Patskan, Research Assistant, Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): OJU-3352-2025. Author ID (Scopus): 59384926800. ORCID: 0009-0008-4437-6583.

Sergey V. Vtorushin, MD, DSc, Professor, Deputy Director for Research and Translational Medicine, Head of the Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): S-3789-2016. Author ID (Scopus): 26654562300. ORCID: 0000-0002-1195-4008.

Liubov A. Tashireva, MD, DSc, Head of the Laboratory of Molecular Cancer Therapy, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8222-2012. Author ID (Scopus): 55234960400. ORCID: 0000-0003-2061-8417.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Anna Yu. Kalinchuk: data collection and processing, manuscript writing.

Ivan A. Patskan: bioinformatics data processing.

Sergey V. Vtorushin: manuscript concept planning, editing, and manuscript approval.

Liubov A. Tashireva: manuscript concept planning, editing, and manuscript approval.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study was supported by the Russian Science Foundation (grant 25-25-00345).

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.

Compliance with Ethical Standards

The study was conducted in accordance with ethical principles outlined in the Declaration of Helsinki approved by Ethics Committee of Cancer Research Institute (5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia), protocol No. 4 dated March 3, 2025.

Voluntary informed consent

Written informed voluntaries consents were obtained from the patients for the publication of data in medical journal.