**Пентоксифиллин способствует повышению *in vitro* противоопухолевой цитотоксичности Т-клеток больных раком молочной железы**

**Pentoxifylline enhances in vitro T-cell antitumor response in breast cancer patients**

**Abstract**

The NF-κB transcription factor controls the expression of genes responsible for cell cycle, apoptosis, and other immunoregulatory functions. Some nonspecific NF-κB inhibitors were found after discovering the possibility of blocking tumor growth through suppression of NF-κB activity, but their use was complicated by multiple side effects, such as interleukin-1β-related systemic inflammation or non-immune-related complications, which may be due to inhibition of the p65 NF-κB subunit that plays a central role in organogenesis and inflammation. Inhibition of the c-Rel subunit leads to tumor growth restriction by modulating the T-regulatory cell activity.

In 2017, Grinberg-Bleyer and co-authors checked the hypothesis that selective inhibition of the c-Rel subunit can be performed using pentoxifylline and will effectively regulate Treg activity during tumor growth. The authors showed that pentoxphylline, an FDA-approved drug, could indeed induce selective degradation of c-Rel without affecting p65, and suggested that such an effect could be effective in suppressing tumor growth. In this regard, **we aimed** to investigate *in vitro* how pentoxifylline affect the functional activity and antitumor cytotoxic potential of T cells in cancer patients.

The objects of the study were peripheral blood mononuclear cells from 25 patients with primary breast cancer (no metastases), 15 patients with metastatic breast cancer, and 25 healthy women without breast pathology. Informed consent was obtained from all donors and patients. The study was approved by the local ethics committee.

Here we showed that pentoxifylline treatment *in vitro* enhances the pro-apoptotic and cytotoxic antitumor response via increasing the expression of TRAIL on T-lymphocytes, mainly in healthy donors and patients with metastatic breast cancer, both on intact T-cells and in response to the cells of the tumor line of human breast carcinoma ZR-75-1. In healthy donors, in the presence of pentoxifylline, a population of highly expressing TRAIL CD4 and CD8 T cells appears.

**Резюме**

Транскрипционный фактор NF-κB контролирует экспрессию генов, ответственных за реализацию клеточного цикла, апоптоза и ряда других иммунорегуляторных функций. После обнаружения возможности блокирования опухолевого роста через подавление активности NF-κB был обнаружен ряд неспецифических ингибиторов NF-κB, применение которых однако было осложнено множественными побочными эффектами, такими как системное воспаление, вызванное чрезмерной экспрессией интерлейкина-1β, или не связанными с иммунитетом осложнениями, которые могут быть следствием ингибирования субъединицы p65 NF-κB, играющей центральную роль в органогенезе и воспалении. Ингибирование же субъединицы c-Rel приводит к ограничению роста опухоли за счет модуляции свойств Т-регуляторных клеток.

В 2017 году Grinberg-Bleyer и соавторы проверили гипотезу о том, что субъединицу c-Rel можно избирательно ингибировать пентоксифиллином, регулируя тем самым активность Treg в ходе опухолевого роста. Авторы показали, что пентоксфиллин действительно может вызывать избирательную деградацию c-Rel, не влияя на p65, и предположили, что подобное воздействие может быть эффективным для подавления опухолевого роста. В связи этим нами была поставлена **цель** исследовать *in vitro* влияние пентоксифиллина на функции и противоопухолевый цитотоксический потенциал Т-клеток пациентов со злокачественными опухолями.

В качестве объекта исследования использовались мононуклеарные клетки периферической венозной крови 25 пациенток с первичным РМЖ (отсутствие метастаз), 15 пациенток с прогрессирующим РМЖ (наличие метастаз), а также 25 условно-здоровых женщин без диагностированной патологии молочных желез. Исследование проводилось с добровольного информированного согласия доноров и пациентов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИФКИ.

В результате исследования было показано, что использование пентоксифиллина для ингибирования транскрипционного фактора NF-κB *in vitro* усиливает проапоптотический и цитотоксический противоопухолевый ответ, приводя к повышению экспрессии TRAIL на Т-лимфоцитах, в основном у здоровых доноров и пациентов с метастатическим раком молочной железы, как на интактных Т-клетках, так и в ответ на клетки опухолевой линии карциномы молочной железы человека ZR-75-1. У здоровых доноров в присутствии пентоксифиллина появляется популяция высокоэкспрессирующих TRAIL CD4 и CD8 Т-клеток.