

© Коллектив авторов, 2019

Ганцев Ш.Х., Рустамханов Р.А., Ганцев К.Ш., Кзыргалин Ш.Р.

Третичные лимфоидные структуры (лимфоидный неогенез)

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 450000, г. Уфа, Россия

Вторичные (периферические) лимфоидные органы (ВЛО) являются неотъемлемой частью инициализации и реализации адаптивных иммунных реакций. Эти органы создают условия для взаимодействия антигенспецифических лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток из очагов инфекции или воспаленных тканей. Развитие вторичных лимфоидных органов во время эмбриогенеза является генетически обусловленным процессом. Следует отметить, что органогенез вторичных лимфоидных тканей может повторно реализовываться в организме взрослого человека во время лимфоидного неогенеза третичных лимфоидных структур. Эти эктопические лимфоидные структуры формируются в воспаленных тканях как часть какого-либо патологического процесса: онкологического заболевания, аутоиммунной реакции, инфицирования или отторжения аллотрансплантата. Проведенные исследования проливают свет на функции таких структур при различных заболеваниях и их роль в прогрессировании патологического процесса или разрешении заболевания. Данные подтверждают связь между присутствием опухолеспецифических (опухолеассоциированных) третичных лимфоидных структур (ТЛС) и благоприятным прогнозом у пациентов с различными онкологическими заболеваниями, что позволяет предположить участие ТЛС в эффективных локальных противоопухолевых иммунных реакциях. Однако определяющих доказательств в пользу содействия ТЛС иммунным процессам *in vivo* на данный момент нет, а имеющиеся сведения носят главным образом коррелятивный характер. В данном обзоре исследованы сходства и различия неогенеза ТЛС с развитием ВЛО лимфатических узлов. В обсуждении приведены имеющиеся на текущий момент знания о функции ТЛС, в частности при онкологических заболеваниях. Для поиска необходимой литературы использованы базы данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, КиберЛенинка, РИНЦ.

Ключевые слова: обзор; вторичные лимфоидные органы; третичные лимфоидные структуры; лимфоидный неогенез

Статья поступила 20.11.2018. Принята в печать 16.02.2019.

Для цитирования: Ганцев Ш.Х., Рустамханов Р.А., Ганцев К.Ш., Кзыргалин Ш.Р. Третичные лимфоидные структуры (лимфоидный неогенез). Иммунология. 2019; 40 (2): 58–63. doi: 10.24411/0206-4952-2019-12008.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Gantsev Sh.Kh., Rustamkhanov R.A., Gantsev K.Sh., Kzyrgalin Sh.R.

Tertiary lymphoid structures (lymphoid neogenesis)

Bashkir State Medical University, 450000, Ufa, Russia

Secondary lymphoid organs are integral to initiation and execution of adaptive immune responses. These organs provide a setting for interactions between antigen-specific lymphocytes and antigen-presenting cells recruited from local infected or inflamed tissues. Secondary lymphoid organs develop as a part of a genetically preprogrammed process during embryogenesis. However, organogenesis of secondary lymphoid tissues can also be recapitulated in adulthood during *de novo* lymphoid neogenesis of tertiary lymphoid structures (TLSs). These ectopic lymphoid-like structures form in the inflamed tissues afflicted by various pathological conditions, including cancer, autoimmunity, infection, or allograft rejection. Studies are beginning to shed light on the function of such structures in different disease settings, raising important questions regarding their contribution to progression or resolution of disease. Data show an association between the tumor-associated TLSs and a favorable prognosis in various types of human cancer, attracting the speculation that TLSs support effective local antitumor immune responses. However, definitive evidence for the role for TLSs in fostering immune responses *in vivo* are lacking, with current data remaining largely correlative by nature. In this review, we will compare and contrast TLS neogenesis with the development of a prototypic SLO, the LN. Importantly,

Для корреспонденции
Рустамханов Расул Айдарович –
ассистент кафедры онкологии
с курсами онкологии
и патологической анатомии, Институт
дополнительного профессионального
образования «Башкирский
государственный медицинский
университет» Минздрава России,
Уфа, Россия
E-mail: weather86@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2047-963X>

For correspondence
Rustamkhanov Rusul A. –
Assistant of the Department of Oncology
with Oncology Courses Institute
of Continuing Professional Education,
Bashkir State Medical University,
Ufa, Russia
E-mail: weather86@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2047-963X>

we will discuss current knowledge surrounding the function of TLSs, specifically within cancer. Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, RISC were used to search for the required literature.

Keywords: review; secondary lymphoid organs; tertiary lymphoid structures; lymphoid neogenesis

Received 20.11.2018. **Accepted** 16.02.2019.

For citation: Gantsev Sh.Kh., Rustamkhanov R.A., Gantsev K.Sh., Kzyrgalin Sh.R. Tertiary lymphoid structures (lymphoid neogenesis). *Immunologiya*. 2019; 40 (2): 58–63. doi: 10.24411/0206-4952-2019-12008. (in Russian)

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Центральные и периферические органы иммунной системы

Органы иммунной системы разделяются на первичные (центральные) и вторичные (периферические). Существуют два первичных органа иммунной системы – это красный костный мозг, в котором происходит образование функционально зрелых В-лимфоцитов, и тимус, в котором образуются функционально зрелые Т-лимфоциты. К вторичным лимфоидным органам (ВЛО) относятся селезенка и лимфатические узлы (ЛУ), а также миндалины (парные небные и трубные, непарные глоточная и язычная), пейеровы бляшки в тонком кишечнике и червеобразный отросток, представляющие собой агрегаты лимфоидных фолликулов. Кроме того, в слизистых оболочках пищеварительного, респираторного, мочеполового трактов и в коже имеются одиночные лимфоидные фолликулы и диффузно расположенные лимфоциты. В связи с этим выделяют лимфоидную ткань, ассоциированную с кожей (*skin-associated lymphoid tissue* – SALT), и лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистыми оболочками (*mucosa-9 associated lymphoid tissue* – MALT). Лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками, разделяется на лимфоидную ткань, ассоциированную с кишечником (*gut-associated lymphoid tissue* – GALT) и лимфоидную ткань, связанную с бронхами (*bronchus-associated lymphoid tissue* – BALT), и другие виды лимфоидной ткани [1].

Особенности органогенеза вторичных лимфоидных органов и третичных лимфоидных структур

ВЛО стратегически размещены в строго определенных местах организма, в совокупности образуя сложную сеть, обеспечивающую непрерывное иммунное наблюдение внутренних органов, слизистых оболочек и крови. Отдельно взятые ВЛО имеют высокоорганизованную конфигурацию (структуру, форму), способствующую взаимодействию клеток иммунной системы и формированию иммунного ответа [2–4].

Процесс формирования ВЛО генетически обусловлен и происходит в период эмбриогенеза. Хотя ЛУ и пейеровы бляшки формируются пренатально, органогенез лимфоидной ткани слизистых оболочек, такой как бронхиальная лимфоидная ткань (BALT), и более

пластичных лимфоидных тканей, включая GALT, реализуется постнатально. Таким образом, существует континуум лимфоидной ткани, от основных (элементарнообразующих) ВЛО, предопределенных (детерминированных) во время онтогенеза, до высокопластичных, индуцируемых и переходных (неустойчивых) лимфатических структур, возникающих в более поздний (постнатальный) период жизни живого организма [2, 5].

Следует отметить, что органогенез вторичных лимфоидных тканей может повторно реализовываться в организме взрослого человека во время лимфоидного неогенеза. Эти эктопические лимфоидные структуры формируются в воспаленных тканях как часть определенного патологического процесса – онкологического заболевания, аутоиммунной реакции, инфицирования или отторжения аллотрансплантата. Третичные лимфоидные структуры (ТЛС) – эктопические лимфоидные агрегаты, появляющиеся в результате неолимфогенеза, возникающего при хроническом воспалении. В частности, ТЛС обнаруживаются в опухолях, где они генерируют локальные и системные противоопухолевые реакции [6].

Термин «третичные лимфоидные структуры» может относиться к структурам различной организации – от простого скопления лимфоцитов до сложных сегрегированных структур, в значительной степени напоминающих ВЛО [7–12].

Формирование ТЛС начинается от простых агрегатов В- и Т-лимфоцитов до образования высокоупорядоченных лимфоидных фолликулов [13–15]. Результаты неолимфогенеза зависят как от характера заболевания, вызвавшего этот процесс, так и от особенностей иммунного ответа [16].

Роль третичных лимфоидных структур в иммунных реакциях

Проведенные исследования проливают свет на функции таких структур при различных заболеваниях и их роль в прогрессировании патологического процесса или разрешения заболевания. Данные одних ученых подтверждают взаимосвязь между присутствием опухолеспецифических (опухолеассоциированных) ТЛС и благоприятным прогнозом у пациентов с различными онкологическими заболеваниями, что позволяет предположить участие ТЛС в эффективных локальных противоопухолевых иммунных реакциях. Однако определяющих доказательств в пользу содействия ТЛС

иммунным процессам *in vivo* на данный момент нет, а имеющиеся в настоящее время сведения носят главным образом коррелятивный характер [6, 17].

Следует особо подчеркнуть, что клиническая значимость ТЛС колеблется от разрушительной до защитной, что свидетельствует о необходимости более четкого понимания структуры и функции этих структур, отличающихся в зависимости от конкретной ситуации, до проведения клинического таргетинга [17].

Различия вторичных лимфоидных органов и третичных лимфоидных структур

Ряд авторов описывают феномен нелимфогенеза с образованием групп лимфоидных узелков (фолликулов), являющихся прообразом ЛУ [18, 19].

Значительным различием между ЛУ и ТЛС является тот факт, что ЛУ заключены в капсулу, а ТЛС – это скопление иммунных и стромальных клеток в пределах органа или ткани. Принципиально важно, что, в отличие от развития ВЛО, которое является генетически обусловленным процессом индивидуального развития, ТЛС образуются в ответ на хронические раздражители, индуцируемые воспалительным процессом. Более того, хотя ВЛО образуются в predetermined специфических анатомических зонах, ТЛС образуются, как правило, в нелимфоидных органах и обладают динамичностью развития и широкой вариативностью проявления, т. е. могут временно существовать и исчезать после устранения антигена [4, 17]. Развитие ТЛС описаны практически во всех органах в условиях хронического воспаления, включая сердце, почки, легкие, кишечник, сосудистую систему, центральную нервную систему и костный мозг. Клинические проявления заболеваний и экспериментальные модели, в которых описаны ТЛС, подробно рассматриваются в указанных публикациях [7].

Патоморфологи пользуются специфическими критериями при определении ТЛС. Согласно им ТЛС содержат обособленные участки Т- и В-лимфоцитов, есть фибробластические ретикулярные клетки и *peripheral node addressins* – PNAAds) + наружные эндотелиальные вены в Т-клеточной области, фолликулярные дендритные клетки (ФДК), факт переключения класса подтверждает наличие иммуноглобулинов и реактивных герминативных центров (ГЦ) в В-клеточной области, а также доказывает экспрессию цитидиндезаминазы, индуцируемой активацией, присутствие фермента в В-лимфоцитах ГЦ, необходимого для начала соматической гипермутации и переключения класса иммуноглобулинов [8, 24]. Доказано, что, подобно ЛУ, ТЛС имеют лимфатические сосуды, хотя на данный момент не изучены роль этих сосудов и их сходство с афферентными либо эфферентными лимфатическими сосудами ЛУ [3, 4, 20]. Ряд критериев, отличающих полноценные ТЛС, недавно были предложены группой исследователей под руководством Фридман [5].

Возможно, наблюдаемая разнородность архитектуры и организации ТЛС отражает стадию заболевания, на которой проведена биопсия, и потому является выбо-

рочным исследованием на различных стадиях развития, зрелости и/или разрешения ТЛС. Кроме того, некоторые ученые считают, что потенциальное функциональное сходство ТЛС с ВЛО, вероятно, более значимо по сравнению с точной анатомической структурой: данные структуры связаны либо с отрицательным исходом, либо с защитными клиническими эффектами у людей, вышесказанное наталкивает на мысль о том, что ТЛС могут порождать функциональные адаптивные иммунные реакции, влияющие на прогрессирование заболевания [7].

Первоначально ТЛС описывались в контексте неопухлевых хронических воспалительных заболеваний, включая аутоиммунные заболевания, инфекции и идиопатические заболевания [4, 8, 11]. Неопластические злокачественные новообразования во многих своих свойствах сходны со средой хронического воспаления, в том числе с хроническим течением самого воспаления. Тем не менее злокачественные опухоли отличаются от хронического воспаления по одному существенному признаку, который, как считают некоторые ученые, может предотвратить образование ТЛС: высокоиммуносупрессивное микроокружение опухоли [21, 22]. Однако, согласно последним исследованиям независимых ученых по всему миру, ТЛС различных степеней организации встречается у пациентов с различными видами первичных и метастазирующих опухолей [23–45].

Лимфоидный неогенез (нелимфогенез)

Феномен нелимфогенеза при раке впервые описан в работах Ш.Х. Ганцева [46]. Нелимфогенез – это формирование новых ЛУ упрощенного строения при утрате функций, ранее существовавших из-за их метастатического поражения опухолью. Авторы данного обзора детально изучили процесс формирования постнатально индуцированных ЛУ у человека. Вновь образованные ЛУ имеют типичное гистологическое строение, но отличаются единым афферентным и эфферентным лимфатическим сосудом.

Дальнейшие исследования доказали, что постнатально сформированные ЛУ могут служить источником биологических сигналов, активирующих противоопухолевые реакции иммунитета и подавляющих распространение метастазирующих злокачественных клеток [46, 47]. Так, сравнение профиля РНК, содержащихся в ткани гистологически нормальных и третичных ЛУ, которые были обнаружены при исследовании операционного материала у больных раком молочной железы, показало повышенную экспрессию в постнатально индуцированных лимфатических узлах (ПНИЛУ) генов, кодирующих рецепторы XCR1 и CYFIP2, цитокины TNFSF14 и CCL16, а также сниженную экспрессию лигандов хемокинов CXCL5 и CXCL12.

Стимуляцией нелимфогенеза можно добиться увеличения числа ЛУ на примере формирования перевиваемой опухоли (меланома B16, карцинома Эрлиха и др.) у экспериментальной белой мыши [48].

Есть предположения, что индукцию нелимфогенеза можно использовать для протезирования функции им-

мунной системы [49, 50], а воздействие на состояние этих структур с использованием лекарственных средств или методов биотерапии может послужить основой для создания новых подходов к лечению онкологических больных [51].

Заключение

Лимфоидный неогенез, возникающий на фоне распространенных форм злокачественных новообразований, представляет собой очень сложный процесс, который можно рассматривать как адаптационный ответ

на опухоль и ее развитие. Факты, приводимые различными исследователями, свидетельствуют о том, что эти явления могут приводить как к усилению противоопухолевого иммунитета, так и к иммуносупрессии, приводящей к прогрессированию заболевания. Интерес ученых к процессам неогенеза ежегодно возрастает, что, безусловно, приближает нас к пониманию природы возникновения новообразованных лимфоидных структур и механизмов эффективного иммунного опосредованного контроля опухоли.

Литература

1. Павленко В.И., Саяпина И.Ю. Клетки и органы иммунной системы : учебное пособие. Благовещенск, 2017.
2. Van de Pavert S.A., Mebius R.E. New insights into the development of lymphoid tissues. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10: 664–74. doi: 10.1038/nri2832.
3. Randall T.D., Carragher D.M., Rangel-Moreno J. Development of secondary lymphoid organs. *Annu. Rev. Immunol.* 2008; 26: 627–50. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090257.
4. Drayton D.L., Liao S., Mounzer R.H., Ruddle N.H. Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis. *Nat. Immunol.* 2006; 7: 344–53. doi: 10.1038/ni1330.
5. Dieu-Nosjean M.-C., Goc J., Giraldo N.A., Sautès-Fridman C. et al. Tertiary lymphoid structures in cancer and beyond. *Trends Immunol.* 2014; 35: 571–80. doi: 10.1016/j.it.2014.09.006.
6. Sautès-Fridman C., Lawand M., Giraldo N.A. et al. Tertiary lymphoid structures in cancers: prognostic value, regulation, and manipulation for therapeutic intervention. *Front. Immunol.* 2016; 7: 407. doi: 10.3389/fimmu.2016.00407.
7. Pitzalis C., Jones G.W., Bombardieri M., Jones S.A. Ectopic lymphoid-like structures in infection, cancer and autoimmunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2014; 14: 447–62. doi: 10.1038/nri3700.
8. Neyt K., Perros F., GeurtsvanKessel C.H., Hammad H. et al. Tertiary lymphoid organs in infection and autoimmunity. *Trends Immunol.* 2012; 33: 297–305. doi: 10.1016/j.it.2012.04.006.
9. Lu T.T., Browning J.L. Role of the lymphotoxin/LIGHT system in the development and maintenance of reticular networks and vasculature in lymphoid tissues. *Front. Immunol.* 2014; 5: 47. doi: 10.3389/fimmu.2014.00047.
10. Stranford S., Ruddle N.H. Follicular dendritic cells, conduits, lymphatic vessels, and high endothelial venules in tertiary lymphoid organs: parallels with lymph node stroma. *Front. Immunol.* 2012; 3: 350. doi: 10.3389/fimmu.2012.00350.
11. Aloisi F., Pujol-Borrell R. Lymphoid neogenesis in chronic inflammatory diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6: 205–17. doi: 10.1038/nri1786.
12. Carragher D.M., Rangel-Moreno J., Randall T.D. Ectopic lymphoid tissues and local immunity. *Semin. Immunol.* 2008; 20: 26–42. doi: 10.1016/j.smim.2007.12.004.
13. Takemura S., Braun A., Crowson C., Kurtin P.J. et al. Lymphoid neogenesis in rheumatoid synovitis. *J. Immunol.* 2001; 167: 1072–80. doi: 10.4049/jimmunol.167.2.1072.
14. Manzo A., Paoletti S., Carulli M., Blades M.C. et al. Systematic microanatomical analysis of CXCL13 and CCL21 in situ production and progressive lymphoid organization in rheumatoid synovitis. *Eur. J. Immunol.* 2005; 35: 1347–59. doi: 10.1002/eji.200425830.
15. Cantaert T., Kolln J., Timmer T., van der Pouw Kraan T.C. et al. B lymphocyte autoimmunity in rheumatoid synovitis is independent of ectopic lymphoid neogenesis. *J. Immunol.* 2008; 181: 785–94. doi: 10.4049/jimmunol.181.1.785.
16. Guo J., Qian J., Zhang R. The pathological features of ectopic lymphoid neogenesis in idiopathic dacryoadenitis. *BMC Ophthalmol.* 2016; 16: 66. doi: 10.1186/s12886-016-0250-0.
17. Colbeck E.J., Ager A., Gallimore A., Jones G.W. Tertiary Lymphoid Structures in Cancer: Drivers of Antitumor Immunity, Immunosuppression, or Bystander Sentinels in Disease? *Front. Immunol.* 2017; 8: 1830. doi: 10.3389/fimmu.2017.01830.
18. Коленков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С. Лимфология. Новосибирск : Манускрипт, 2012. 1096 с.
19. Aloisi F., Borrell P.-R. Lymphoid neogenesis in chronic inflammatory diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6: 205–17.
20. Lee J.-W., Epardaud M., Sun J., Becker J.E. et al. Peripheral antigen display by lymph node stroma promotes T cell tolerance to intestinal self. *Nat. Immunol.* 2007; 8: 181–90. doi: 10.1038/ni1427.
21. Goc J., Fridman W.-H., Sautès-Fridman C., Dieu-Nosjean M.-C. Characteristics of tertiary lymphoid structures in primary cancers. *Oncoimmunology.* 2013; 2: e26836. doi: 10.4161/onci.26836.
22. Joyce J.A., Fearon D.T. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science.* 2015; 348: 74–80. doi: 10.1126/science.aaa6204.
23. Martinet L., Garrido I., Filleron T., Le Guellec S. et al. Human solid tumors contain high endothelial venules: association with T- and B-lymphocyte infiltration and favorable prognosis in breast cancer. *Cancer Res.* 2011; 71: 5678–87. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0431.
24. de Chaisemartin L., Goc J., Damotte D., Validire P. et al. Characterization of chemokines and adhesion molecules associated with T cell presence in tertiary lymphoid structures in human lung cancer. *Cancer Res.* 2011; 71: 6391–9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0952.
25. Goc J., Germain C., Vo-Bourgais T.K.D., Lupo A. et al. Dendritic cells in tumor-associated tertiary lymphoid structures signal a Th1 cytotoxic immune contexture and license the positive prognostic value of infiltrating CD8+ T cells. *Cancer Res.* 2014; 74: 705–15. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1342.
26. Bento D.C., Jones E., Junaid S., Tull J. et al. High endothelial venules are rare in colorectal cancers but accumulate in extra-tumoral areas with disease progression. *Oncoimmunology.* 2015; 4: e974374. doi: 10.4161/2162402X.2014.974374.
27. Di Caro G., Bergomas F., Grizzi F., Doni A. et al. Occurrence of tertiary lymphoid tissue is associated with T-cell infiltration and predicts better prognosis in early-stage colorectal cancers. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20: 2147–58. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2590.
28. Coppola D., Nebozhyn M., Khalil F., Dai H. et al. Unique ectopic lymph node-like structures present in human primary colorectal carcinoma are identified by immune gene array profiling. *Am. J. Pathol.* 2011; 179: 37–45. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.03.007.
29. Remark R., Alifano M., Cremer I., Lupo A. et al. Characteristics and clinical impacts of the immune environments in colorectal and renal cell carcinoma lung metastases: influence of tumor origin. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19: 4079–91. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3847.
30. Gu-Trantien C., Loi S., Garaud S., Equeter C. et al. CD4+ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival. *J. Clin. Invest.* 2013; 123: 2873–92. doi: 10.1172/JCI67428.
31. Martinet L., Filleron T., Le Guellec S., Rochaix P. et al. High endothelial venule blood vessels for tumor-infiltrating lymphocytes are associated with lymphotoxin β -producing dendritic cells in human breast cancer. *J. Immunol.* 2013; 191: 2001–8. doi: 10.4049/jimmunol.1300872.
32. Figenschau S.L., Fismen S., Fenton K.A., Fenton C. et al. Tertiary lymphoid structures are associated with higher tumor grade in primary operable breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2015; 15: 101. doi: 10.1186/s12885-015-1116-1.

33. Song I.H., Heo S.-H., Bang W.S., Park H.S. et al. Predictive value of tertiary lymphoid structures assessed by high endothelial venule counts in the neoadjuvant setting of triple-negative breast cancer. *Cancer Res Treat.* 2017; 49: 399–407. doi: 10.4143/crt.2016.215.

34. Martinet L., Le Guellec S., Filleron T., Lamant L. et al. High endothelial venules (HEVs) in human melanoma lesions: major gateways for tumor-infiltrating lymphocytes. *Oncoimmunology.* 2012; 1: 829–39. doi: 10.4161/onci.20492.

35. Messina J.L., Fenstermacher D.A., Eschrich S., Qu X. et al. 12-Chemokine gene signature identifies lymph node-like structures in melanoma: potential for patient selection for immunotherapy? *Sci. Rep.* 2012; 2: 765. doi: 10.1038/srep00765.

36. Avram G., Sánchez-Sendra B., Martín J.M., Terrádez L. et al. The density and type of MECA-79-positive high endothelial venules correlate with lymphocytic infiltration and tumour regression in primary cutaneous melanoma. *Histopathology.* 2013; 63: 852–61. doi: 10.1111/his.12235.

37. García-Hernández M.L., Uribe-Uribe N.O., Espinosa-González R., Kast W.M. et al. A unique cellular and molecular microenvironment is present in tertiary lymphoid organs of patients with spontaneous prostate cancer regression. *Front. Immunol.* 2017; 8: 563. doi: 10.3389/fimmu.2017.00563.

38. Cipponi A., Mercier M., Seremet T., Baurain J.-F. et al. Neogenesis of lymphoid structures and antibody responses occur in human melanoma metastases. *Cancer Res.* 2012; 72: 3997–4007. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1377.

39. Nielsen J.S., Sahota R.A., Milne K., Kost S.E. et al. CD20+ tumor-infiltrating lymphocytes have an atypical CD27- memory phenotype and together with CD8+ T cells promote favorable prognosis in ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18: 3281–92. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0234.

40. Kroeger D.R., Milne K., Nelson B.H. Tumor-infiltrating plasma cells are associated with tertiary lymphoid structures, cytolytic T-cell responses, and superior prognosis in ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 2016; 22: 3005–15. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2762.

■ References

1. Pavlenko V.I., Sayapina I.Yu. Cells and organs of the immune system: manual. Blagoveshchensk, 2017. (in Russian)

2. Van de Pavert S.A., Mebius R.E. New insights into the development of lymphoid tissues. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10: 664–74. doi: 10.1038/nri2832.

3. Randall T.D., Carragher D.M., Rangel-Moreno J. Development of secondary lymphoid organs. *Annu. Rev. Immunol.* 2008; 26: 627–50. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090257.

4. Drayton D.L., Liao S., Mounzer R.H., Ruddle N.H. Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis. *Nat. Immunol.* 2006; 7: 344–53. doi: 10.1038/ni1330.

5. Dieu-Nosjean M.-C., Goc J., Giraldo N.A., Sautès-Fridman C., et al. Tertiary lymphoid structures in cancer and beyond. *Trends Immunol.* 2014; 35: 571–80. doi: 10.1016/j.it.2014.09.006.

6. Sautès-Fridman C., Lawand M., Giraldo N.A., et al. Tertiary lymphoid structures in cancers: prognostic value, regulation, and manipulation for therapeutic intervention. *Front. Immunol.* 2016; 7: 407. doi: 10.3389/fimmu.2016.00407.

7. Pitzalis C., Jones G.W., Bombardieri M., Jones S.A. Ectopic lymphoid-like structures in infection, cancer and autoimmunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2014; 14: 447–62. doi: 10.1038/nri3700.

8. Neyt K., Perros F., GeurtsvanKessel C.H., Hammad H., et al. Tertiary lymphoid organs in infection and autoimmunity. *Trends Immunol.* 2012; 33: 297–305. doi: 10.1016/j.it.2012.04.006.

9. Lu T.T., Browning J.L. Role of the lymphotoxin/LIGHT system in the development and maintenance of reticular networks and vasculature in lymphoid tissues. *Front. Immunol.* 2014; 5: 47. doi: 10.3389/fimmu.2014.00047.

10. Stranford S., Ruddle N.H. Follicular dendritic cells, conduits, lymphatic vessels, and high endothelial venules in tertiary lymphoid organs: parallels with lymph node stroma. *Front. Immunol.* 2012; 3: 350. doi: 10.3389/fimmu.2012.00350.

11. Aloisi F., Pujol-Borrell R. Lymphoid neogenesis in chronic inflammatory diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6: 205–17. doi: 10.1038/nri1786.

12. Carragher D.M., Rangel-Moreno J., Randall T.D. Ectopic lymphoid tissues and local immunity. *Semin. Immunol.* 2008; 20: 26–42. doi: 10.1016/j.smim.2007.12.004.

41. Hiraoka N., Ino Y., Yamazaki-Itoh R., Kanai Y. et al. Intratumoral tertiary lymphoid organ is a favourable prognosticator in patients with pancreatic cancer. *Br. J. Cancer.* 2015; 112: 1782–90. doi: 10.1038/bjc.2015.145.

42. Finkin S., Yuan D., Stein I., Taniguchi K. et al. Ectopic lymphoid structures function as microniches for tumor progenitor cells in hepatocellular carcinoma. *Nat. Immunol.* 2015; 16: 1235–44. doi: 10.1038/ni.3290.

43. Sakai Y., Hoshino H., Kitazawa R., Kobayashi M. High endothelial venule-like vessels and lymphocyte recruitment in testicular seminoma. *Andrology.* 2014; 2: 282–9. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00192.x.

44. Giraldo N.A., Becht E., Pagès F., Skliris G. et al. Orchestration and prognostic significance of immune checkpoints in the microenvironment of primary and metastatic renal cell cancer. *Clin. Cancer Res.* 2015; 21: 3031–40. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2926.

45. Low S., Sakai Y., Hoshino H., Hirokawa M. et al. High endothelial venule-like vessels and lymphocyte recruitment in diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. *Pathology.* 2016; 48: 666–74. doi: 10.1016/j.pathol.2016.08.002.

46. Ганцев Ш.Х. Новые технологии диагностики и лечения рака молочной железы. *Креативная хир. и онкология.* 2009; 1: 6–9.

47. Gantsev S.K., Umezawa K., Islimgulov D.V. et al. The role of inflammatory chemokines in lymphoid neoorganogenesis in breast cancer. *Biomed. Pharmacother.* 2013; 67 (5): 363–6.

48. Ганцев Ш.Х. Аксиллярный лимфатический аппарат при раке молочной железы : атлас М. : МИА, 2011. 194 с.

49. Ганцев Ш.Х. Новое к теории метастазирования рака и подходам к его лечению. *Креативная хир. и онкология.* 2010; 4: 5–11.

50. Бородин Ю.И., Горчакова О.В., Горчаков В.Н. Периферические лимфоидные структуры: образование и функция. *Морфология.* 2016; 4: 90–6.

51. Dieu-Nosjean M.C., Giraldo N.A., Kaplon H., Germain C. et al. Tertiary lymphoid structures, drivers of the anti-tumor responses in human cancers. *Immunol. Rev.* 2016; 271 (1): 260–75.

13. Takemura S., Braun A., Crowson C., Kurtin P.J., et al. Lymphoid neogenesis in rheumatoid synovitis. *J. Immunol.* 2001; 167: 1072–80. doi: 10.4049/jimmunol.167.2.1072.

14. Manzo A., Paoletti S., Carulli M., Blades M.C., et al. Systematic microanatomical analysis of CXCL13 and CCL21 in situ production and progressive lymphoid organization in rheumatoid synovitis. *Eur. J. Immunol.* 2005; 35: 1347–59. doi: 10.1002/eji.200425830.

15. Cantaert T., Kolln J., Timmer T., van der Pouw Kraan T.C., et al. B lymphocyte autoimmunity in rheumatoid synovitis is independent of ectopic lymphoid neogenesis. *J. Immunol.* 2008; 181: 785–94. doi: 10.4049/jimmunol.181.1.785.

16. Guo J., Qian J., Zhang R. The pathological features of ectopic lymphoid neogenesis in idiopathic dacryoadenitis. *BMC Ophthalmol.* 2016; 16: 66. doi: 10.1186/s12886-016-0250-0.

17. Colbeck E.J., Ager A., Gallimore A., Jones G.W. Tertiary Lymphoid Structures in Cancer: Drivers of Antitumor Immunity, Immunosuppression, or Bystander Sentinels in Disease? *Front. Immunol.* 2017; 8: 1830. doi: 10.3389/fimmu.2017.01830.

18. Kononkov V.I., Borodin Yu.I., Lyubarsky M.S. *Lymphology.* Novosibirsk: Manuscript, 2012: 1096 p. (in Russian)

19. Aloisi F., Borrell P.-R. Lymphoid neogenesis in chronic inflammatory diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6: 205–17.

20. Lee J.-W., Epardaud M., Sun J., Becker J.E., et al. Peripheral antigen display by lymph node stroma promotes T cell tolerance to intestinal self. *Nat. Immunol.* 2007; 8: 181–90. doi: 10.1038/ni1427.

21. Goc J., Fridman W.-H., Sautès-Fridman C., Dieu-Nosjean M.-C. Characteristics of tertiary lymphoid structures in primary cancers. *Oncoimmunology.* 2013; 2: e26836. doi: 10.4161/onci.26836.

22. Joyce J.A., Fearon D.T. T cell exclusion, immune privilege, and the tumor microenvironment. *Science.* 2015; 348: 74–80. doi: 10.1126/science.aaa6204.

23. Martinet L., Garrido I., Filleron T., Le Guellec S., et al. Human solid tumors contain high endothelial venules: association with T- and B-lymphocyte infiltration and favorable prognosis in breast cancer. *Cancer Res.* 2011; 71: 5678–87. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0431.

24. de Chaisemartin L., Goc J., Damotte D., Validire P., et al. Characterization of chemokines and adhesion molecules associated with T

cell presence in tertiary lymphoid structures in human lung cancer. *Cancer Res.* 2011; 71: 6391–9. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0952.

25. Goc J., Germain C., Vo-Bourgais T.K.D., Lupo A., et al. Dendritic cells in tumor-associated tertiary lymphoid structures signal a Th1 cytotoxic immune contexture and license the positive prognostic value of infiltrating CD8+ T cells. *Cancer Res.* 2014; 74: 705–15. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1342.

26. Bento D.C., Jones E., Junaid S., Tull J., et al. High endothelial venules are rare in colorectal cancers but accumulate in extra-tumoral areas with disease progression. *Oncoimmunology.* 2015; 4: e974374. doi: 10.4161/2162402X.2014.974374.

27. Di Caro G., Bergomas F., Grizzi F., Doni A., et al. Occurrence of tertiary lymphoid tissue is associated with T-cell infiltration and predicts better prognosis in early-stage colorectal cancers. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20: 2147–58. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2590.

28. Coppola D., Nebozhyn M., Khalil F., Dai H., et al. Unique ectopic lymph node-like structures present in human primary colorectal carcinoma are identified by immune gene array profiling. *Am. J. Pathol.* 2011; 179: 37–45. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.03.007.

29. Remark R., Alifano M., Cremer I., Lupo A., et al. Characteristics and clinical impacts of the immune environments in colorectal and renal cell carcinoma lung metastases: influence of tumor origin. *Clin. Cancer Res.* 2013; 19: 4079–91. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3847.

30. Gu-Trantien C., Loi S., Garaud S., Equeter C., et al. CD4+ follicular helper T cell infiltration predicts breast cancer survival. *J. Clin. Invest.* 2013; 123: 2873–92. doi: 10.1172/JCI67428.

31. Martinet L., Filleron T., Le Guellec S., Rochoix P., et al. High endothelial venule blood vessels for tumor-infiltrating lymphocytes are associated with lymphotoxin β -producing dendritic cells in human breast cancer. *J. Immunol.* 2013; 191: 2001–8. doi: 10.4049/jimmunol.1300872.

32. Figenschau S.L., Fismen S., Fenton K.A., Fenton C., et al. Tertiary lymphoid structures are associated with higher tumor grade in primary operable breast cancer patients. *BMC Cancer.* 2015; 15: 101. doi: 10.1186/s12885-015-1116-1.

33. Song I.H., Heo S.-H., Bang W.S., Park H.S., et al. Predictive value of tertiary lymphoid structures assessed by high endothelial venule counts in the neoadjuvant setting of triple-negative breast cancer. *Cancer Res Treat.* 2017; 49: 399–407. doi: 10.4143/crt.2016.215.

34. Martinet L., Le Guellec S., Filleron T., Lamant L., et al. High endothelial venules (HEVs) in human melanoma lesions: major gateways for tumor-infiltrating lymphocytes. *Oncoimmunology.* 2012; 1: 829–39. doi: 10.4161/onci.20492.

35. Messina J.L., Fenstermacher D.A., Eschrich S., Qu X., et al. 12-Chemokine gene signature identifies lymph node-like structures in melanoma: potential for patient selection for immunotherapy? *Sci. Rep.* 2012; 2: 765. doi: 10.1038/srep00765.

36. Avram G., Sánchez-Sendra B., Martín J.M., Terrádez L., et al. The density and type of MECA-79-positive high endothelial venules correlate with lymphocytic infiltration and tumour regression in primary cutaneous melanoma. *Histopathology.* 2013; 63: 852–61. doi: 10.1111/his.12235.

37. García-Hernández M.L., Uribe-Urbe N.O., Espinosa-González R., Kast W.M., et al. A unique cellular and molecular microenvironment

is present in tertiary lymphoid organs of patients with spontaneous prostate cancer regression. *Front. Immunol.* 2017; 8: 563. doi: 10.3389/fimmu.2017.00563.

38. Cipponi A., Mercier M., Seremet T., Baurain J.-F., et al. Neogenesis of lymphoid structures and antibody responses occur in human melanoma metastases. *Cancer Res.* 2012; 72: 3997–4007. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1377.

39. Nielsen J.S., Sahota R.A., Milne K., Kost S.E., et al. CD20+ tumor-infiltrating lymphocytes have an atypical CD27- memory phenotype and together with CD8+ T cells promote favorable prognosis in ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18: 3281–92. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0234.

40. Kroeger D.R., Milne K., Nelson B.H. Tumor-infiltrating plasma cells are associated with tertiary lymphoid structures, cytolytic T-cell responses, and superior prognosis in ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 2016; 22: 3005–15. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2762.

41. Hiraoka N., Ino Y., Yamazaki-Itoh R., Kanai Y., et al. Intratumoral tertiary lymphoid organ is a favourable prognosticator in patients with pancreatic cancer. *Br. J. Cancer.* 2015; 112: 1782–90. doi: 10.1038/bjc.2015.145.

42. Finkin S., Yuan D., Stein I., Taniguchi K., et al. Ectopic lymphoid structures function as microniches for tumor progenitor cells in hepatocellular carcinoma. *Nat. Immunol.* 2015; 16: 1235–44. doi: 10.1038/ni.3290.

43. Sakai Y., Hoshino H., Kitazawa R., Kobayashi M. High endothelial venule-like vessels and lymphocyte recruitment in testicular seminoma. *Andrology.* 2014; 2: 282–9. doi: 10.1111/j.2047-2927.2014.00192.x.

44. Giraldo N.A., Becht E., Pagès F., Skliris G., et al. Orchestration and prognostic significance of immune checkpoints in the microenvironment of primary and metastatic renal cell cancer. *Clin. Cancer Res.* 2015; 21: 3031–40. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2926.

45. Low S., Sakai Y., Hoshino H., Hirokawa M., et al. High endothelial venule-like vessels and lymphocyte recruitment in diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. *Pathology.*

46. Gantsev S.K. New technologies of diagnosis and treatment of breast cancer. *Creativnaya khirurgiya i onkologiya.* 2009; 1: 6–9. (in Russian)

47. Gantsev S.K., Umezawa K., Islamgulov D.V., et al. The role of inflammatory chemokines in lymphoid neoorganogenesis in breast cancer. *Biomed. Pharmacother.* 2013; 67 (5): 363–6.

48. Gantsev S.K. Axillary lymphatic apparatus in breast cancer: Atlas. Moscow: MIA, 2011: 194 p. (in Russian)

49. Gantsev S.K. New to the theory of cancer metastasis and approaches to its treatment. *Creativnaya khirurgiya i onkologiya.* 2010; 4: 5–11. (in Russian)

50. Borodin Yu.I., Gorchakova O.V., Gorchakov V.N. Peripheral lymphoid structures: formation and function. *Morfologiya.* 2016; 4: 90–6. (in Russian)

51. Dieu-Nosjean M.C., Giraldo N.A., Kaplon H., Germain C., et al. Tertiary lymphoid structures, drivers of the anti-tumor responses in human cancers. *Immunol. Rev.* 2016; 271 (1): 260–75.