

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет»

Медицинский факультет. Кафедра онкологии.

Орлова Р.В., Малкова А.М., Шаройко В.В., Жукова Н.В.

ОНКОИММУНОЛОГИЯ В ТАБЛИЦАХ И СХЕМАХ

Учебно-методическое пособие

Санкт-Петербург

2024

УДК 616-006 + 616-01/09

ББК 52.7 + 55.6

Орлова Р.В., Малкова А.М., Шаройко В.В., Жукова Н.В.

Онкоиммунология в таблицах и схемах. Учебно-методическое пособие

ISBN 978-5-89091-596-2

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов начальных курсов медицинских вузов. В представленных методических рекомендациях разобраны основные патогенетические механизмы онкогенеза и противоопухолевого иммунного ответа, особенности взаимодействия опухолевых клеток и клеток иммунной системы, а также возможные подходы усиления адаптивного иммунного ответа в терапии. В конце содержится раздел контроля знаний в виде тестовых задач.

Авторский коллектив

Орлова Рашида Вахидовна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой онкологии медицинского факультета СПбГУ, главный специалист по клинической онкологии и реабилитации СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Малкова Анна Михайловна, младший научный сотрудник лаборатории Мозаики Аутоиммунитета СПбГУ, аспирант кафедры онкологии медицинского факультета СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

Шаройко Владимир Владимирович, PhD, д.б.н., профессор кафедры общей и биоорганической химии Первого Санкт-Петербурга государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Жукова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры онкологии медицинского факультета СПбГУ, заведующая отделением СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», медицинский факультет ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Рецензенты:

Проценко Светлана Анатольевна, д.м.н, профессор, заведующая отделением химиотерапии и инновационных технологий, ведущий научный сотрудник, врач-онколог НМИЦ онкологии им. Проф. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

Беляк Наталья Петровна, к.м.н., ассистент кафедры онкологии медицинского факультета СПбГУ, врач-онколог СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург, Россия

Утверждено в качестве учебного пособия

на заседании и учебно-методической комиссии ФГБУ ВО СПбГУ

№ 05/2.1/30-03-13-115 от 20.12.2021.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Список аббревиатур	6
Глава 1.	
Появление раковых клеток	7
Глава 2.	
Противоопухолевый иммунитет	10
Глава 3.	
Паранеопластические реакции	13
Глава 4.	
Избегание иммунного ответа опухолевыми клетками	15
Глава 5.	
Влияние опухолевых клеток на микроокружение	17
Глава 6.	
Влияние опухолевых клеток на лимфоциты.....	21
Глава 7.	
Методы воздействия на иммунную систему	23
Тестовые задания для самоконтроля	29
Ответы к тестовым заданиям	35
Список литературы	38

Введение

Онкогенез представляет собой сложный многоэтапный процесс, результатом которого является образование автономной системы, представленной самими опухолевыми клетками с измененным геномом, клетками, формирующими сосуды, соединительную ткань и иммунокомпетентными клетками. Между всеми участниками системы происходит постоянный обмен медиаторами, цитокинами, продуктами метаболизма, за счет чего они регулируют друг друга.

Роль иммунной системы в онкогенезе до сих пор остается малоизученным и спорным вопросом. С одной стороны, иммунная система обнаруживает и уничтожает опухолевые клетки на уровне врожденного и приобретенного иммунитета. С другой стороны, клетки врожденного иммунитета, составляющие часть микроокружения опухоли, способствуют росту, инвазии и метастазированию злокачественных клеток.

При этом и клетки самой опухоли воздействуют на иммунную систему, продуцируя медиаторы-ингибиторы или способствуя дифференциации лимфоцитов и макрофагов в клетки с противовоспалительными функциями. Интересным феноменом являются паранеопластические реакции, при которых опухолевые антигены наоборот стимулируют иммунную систему, что сопровождается развитием аутоиммунных реакций.

В представленных методических рекомендациях разобраны основные патогенетические механизмы онкогенеза и противоопухолевого иммунного ответа, особенности взаимодействия опухолевых клеток и клеток иммунной системы, а также возможные подходы усиления адаптивного иммунного ответа в терапии.

Список аббревиатур

ARG1 - аргиназа 1

CAR - Химерный рецептор антигена

CTLA-4 - лиганд рецептора, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами

HLA - Человеческий лейкоцитарный антиген

ICAM-1- молекула межклеточной адгезии-1

IDO - индоламин-2,3-диоксигеназа

IFN - интерферон

IL- интерлейкин

LAG3 - белок, кодируемый, геном активации лимфоцитов-3

MAPK митоген-активированной протеинкиназы

MDSCs - миелоидные клетки-супрессоры

MHC – молекулы гистосовместимости

PD-1 - рецептор запрограммированной гибели клеток-1

PD-L1- лиганд рецептора запрограммированной гибели клеток-1

RCAS1- рецептор-связывающий поверхностный антиген, связанный с раком

TGF- β трансформирующий фактор- β

TIGIT - иммуноглобулин Т-клеток и домен ITIM

TIL – лимфоциты, инфильтрирующие опухоль

TIM3- муциновый домен -3

TNF – фактор некроза опухоли

VCAM-1 - молекула сосудистой адгезии-1

VEGF - Факторы роста эндотелия сосудов

АГ - антиген

АПК – антигенпрезентирующие клетки

ДНК - Дезоксирибонуклеиновая кислота

ИКТ – ингибиторы контрольных точек

ИОНЯ - иммунно-опосредованные нежелательные явления

иоПНС иммунно-опосредованные паранеопластические синдромы

ЛФ - лимфоциты

МАБ - моноклональные антитела

МФ - макрофаги

НК – натуральные киллеры

ЦНС – центральная нервная система

ЦШ - цитокиновый шторм

Глава 1. Появление раковых клеток

Появление новообразований является естественным процессом в организме. Одной из основных причин возникновения таких клеток считается повреждение ДНК, обусловленное эндогенными и экзогенными факторами.

Большинство повреждений ДНК подвергается восстановлению ДНК, однако данный процесс не всегда является эффективным. В этом случае в не реплицирующихся клетках, таких как клетки мозга или мышц взрослых млекопитающих нереставрированные повреждения ДНК накапливаются и могут вызывать старение [1], а в реплицирующихся клетках, в частности эпителиоцитах, эти ошибки могут привести к мутациям или эпигенетическим изменениям [2], которые могут быть воспроизведены и переданы последующим поколениям клеток. Эти изменения могут изменить функцию кодируемых белков или регуляцию экспрессии генов, что может привести к развитию рака.

Экзогенные факторы усиливают повреждения ДНК или нарушают процессы восстановления, например, табачный дым [3], ультрафиолетовый свет от солнечного излучения [4], высокие уровни активных форм кислорода при инфекции *Helicobacter pylori* [5] и др. При вирусных инфекциях происходит вставка промоторов или других генов, активирующих экспрессию прото- и онкогенов.

Повышенная мутационная активность из-за разрушений ДНК была показана при хронических воспалениях. Постоянное воздействие чужеродных антигенов ведет к длительной активации генов провоспалительных факторов и NF-κB комплекса белков у окружающих клеток [6,7]. Стимулируется функция белка МКК4, который запускает неканонический путь системы NF-κB (p52/RELB белки). В результате происходит не только усиление экспрессии провоспалительных факторов за счет активации классического пути, но и изменение пролиферативных свойств клеток и процесса дифференциации [8]. Механизм активации NF-κB системы по классическому и альтернативному пути представлен на рисунке 1.

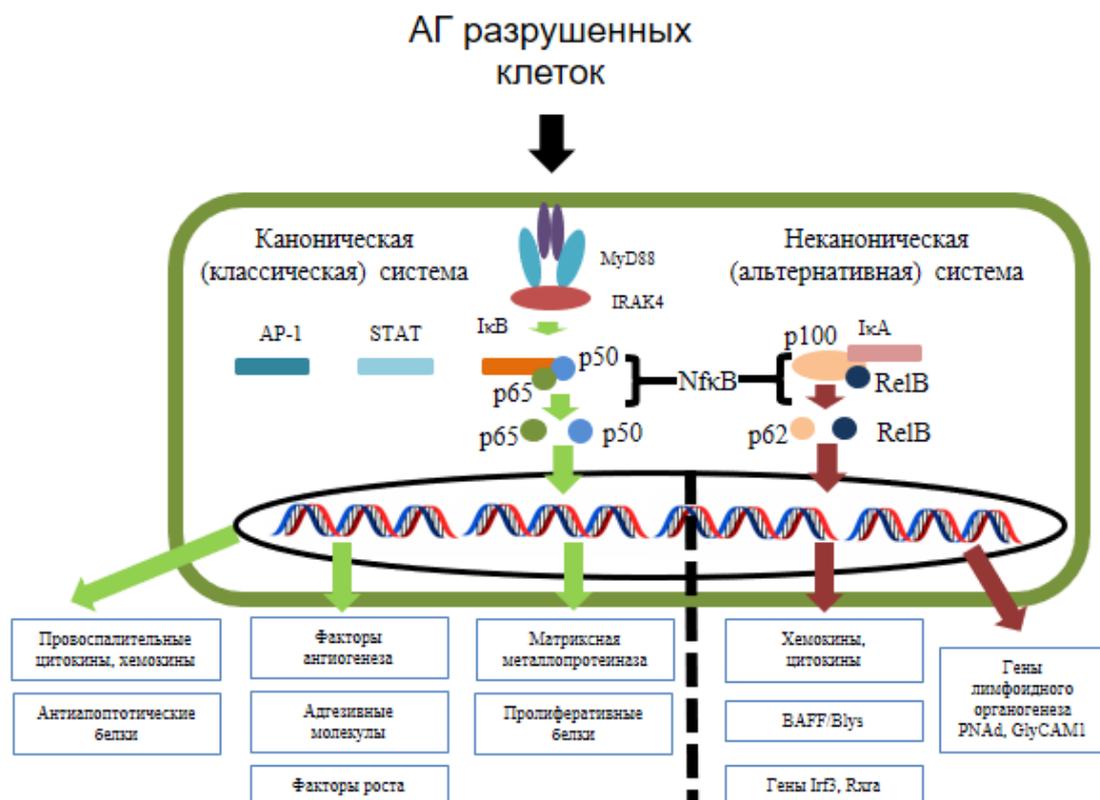


Рисунок 1. Активация NF-κB системы при воздействии антигенов разрушенных клеток.

В результате генетических или эпигенетических факторов в клетке может происходить изменение экспрессии или возникновение мутаций определенных генов:

- Увеличение экспрессии онкогенов (напр., Ras), регулирующих деление и рост, и прото-онкогенов, регулирующих экспрессию онкогенов (напр., H-Ras, N-Ras and K-Ras),
- Уменьшение экспрессии генов-супрессоров (напр., p53), регулирующих апоптоз.

Таким образом потеря способности исправлять генетические ошибки приводит к увеличению скорости появления мутаций (геномной нестабильности), что ускоряет все другие изменения. В результате произошедших изменений клетка приобретает следующие характеристики (Рис. 2):

1. Неконтролируемый рост

- Потеря чувствительности к сигналам, препятствующим росту

2. Бессмертие

- Потеря способности к апоптозу, позволяющая расти, несмотря на генетические ошибки и внешние сигналы, препятствующие росту.
- Потеря способности к старению, ведущая к безграничному репликативному потенциалу (бессмертие)

3. Способность регулировать окружающую среду для усиления роста и распространения

- Приобретение устойчивого ангиогенеза, позволяющего опухоли расти за пределы ограничений пассивной диффузии питательных веществ
- Приобретение способности проникать в соседние ткани, определяющее свойство инвазивности
- Приобретение способности метастазировать в отдаленные места

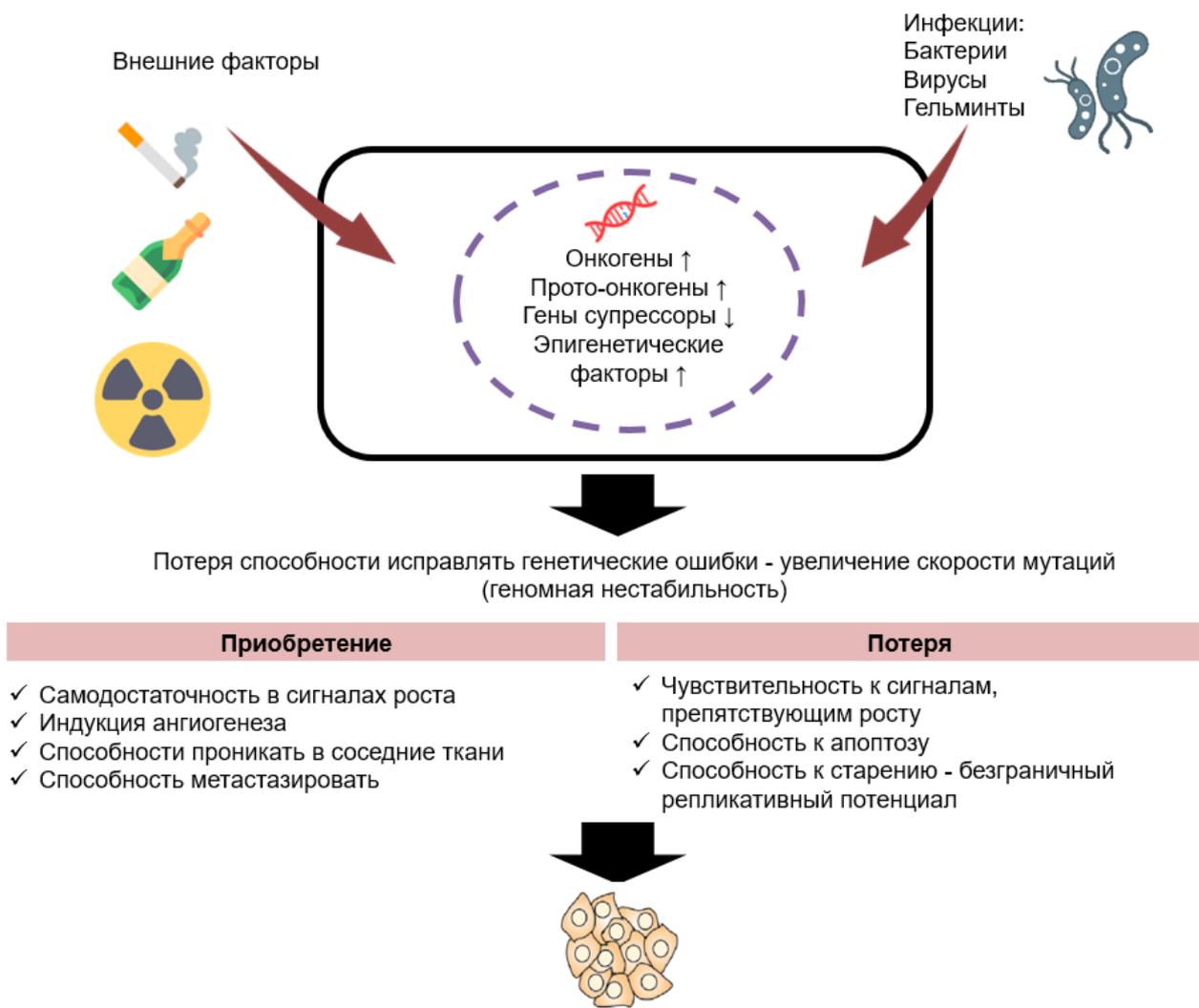


Рисунок 2. Схема канцерогенеза, индуцированного экзо- и эндогенными факторами, нарушающими процессы восстановления ДНК или способствующими появлению мутаций

Глава 2. Противоопухолевый иммунитет

Изменение жизненного цикла клетки сопровождается появлением антигенов, не свойственных здоровым клеткам. Их можно классифицировать согласно их происхождению (Рис.3):

- Продукты мутировавших генов
- Продукты генов при измененной экспрессии
- Вирусные антигены
- Продукты генов при аномальной экспрессии

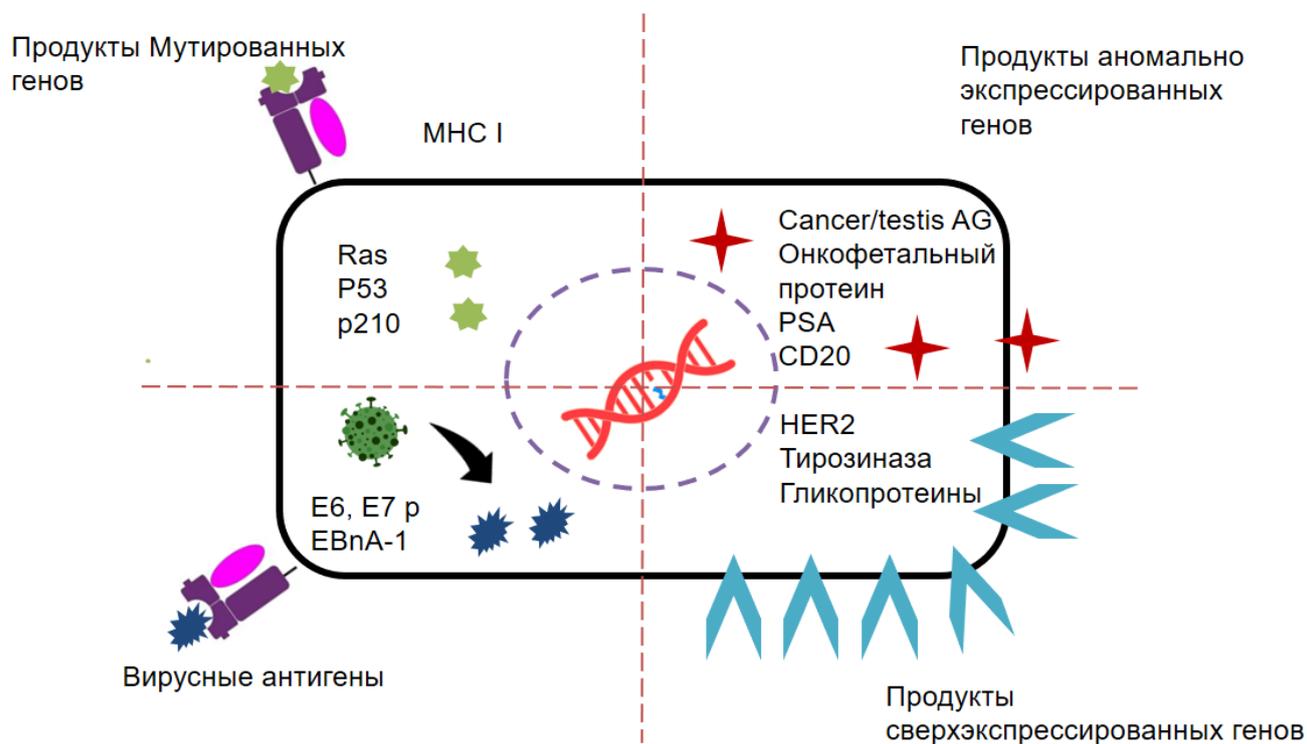


Рисунок 3. Виды опухолевых антигенов

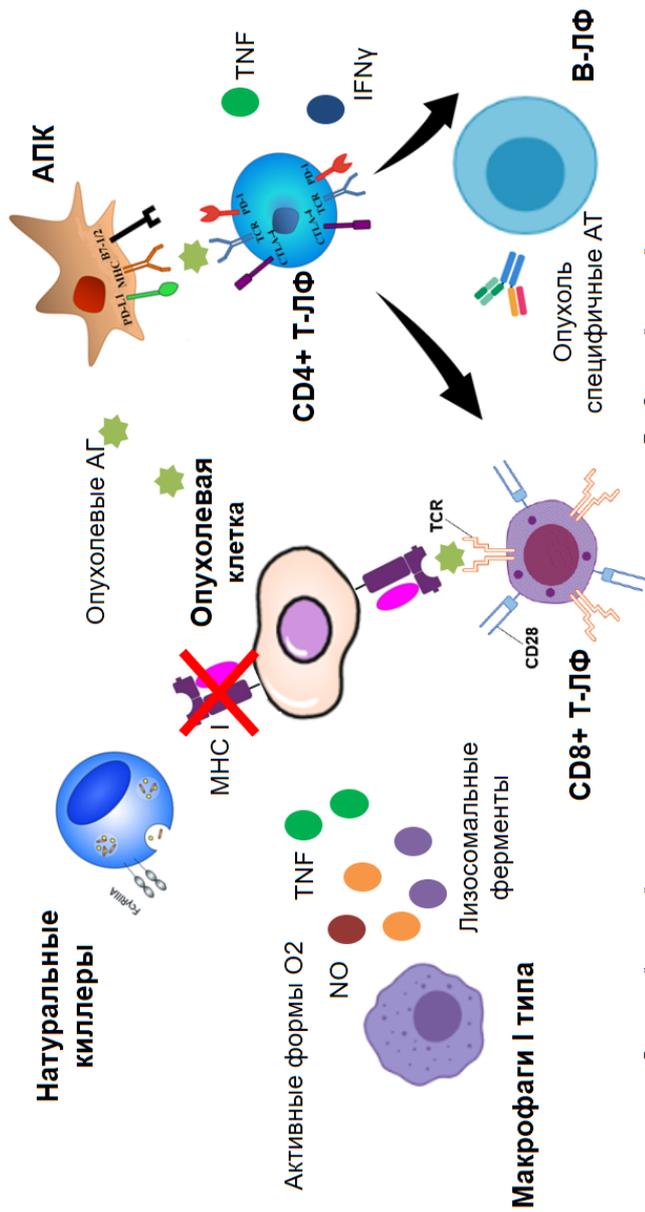
Более подробное описание антигенов с примерами представлено в таблице 1.

Таблица 1. Классификация опухолевых антигенов

	Тип генных изменений	Гены/ продукты генов
Мутировавшие гены	Продукты мутировавших онкогенов, генов-супрессоров	Онкогены:
		- мутации Ras (~10% карцином) - продукт p210 Bcr/Abl перегруппировки (CmL) Супрессоры: мутированный p53 (~ 50%)

		карцином)
	Мутировавшие гены, не участвующие в туморогенезе	Различные мутировавшие белки в меланомах, распознаваемые лимфоцитами
Сверхэкспрессия	Немутантные, но сверхэкспрессированные продукты онкогенов	HER2/neu (рак молочной железы и другие карциномы)
	Нормальные белки сверхэкспрессированные в опухолевых клетках	Тирозиназа, gp100, mART (меланома)
Вирусные антигены	Продукты онкогенных вирусов	Белки папилломавируса Е6 и Е7 (карцинома шейки матки) ЕВnА-1 белок EBV (EBV-ассоциированные лимфомы, карцинома носоглотки)
Аномальная экспрессия	Продукты генов, сайленсированных в большинстве нормальных тканей	Cancer/testis antigens в норме в яичках и плаценте (меланома и многие карциномы)
	Онкофетальные антигены	Карциноэмбриональный антиген (фетопротеин) при воспалении в печени и других тканях (многие карциномы)
	Антигены дифференцировки	Простатоспецифический антиген (рак простаты) CD20 (В-клеточные лимфомы)

Появление аномальных антигенов является сигналом для клеток иммунной системы, свидетельствующим о возникновении опухолевых клеток. Происходит активация как врожденного, так и приобретенного иммунного ответа (Рис. 4).



клетки	Врожденный иммунный ответ действие	клетки	Приобретенный иммунный ответ действие
Натуральные киллеры	Осуществляют цитотоксические реакции при отсутствии активации рецептора NKG2D, который в норме взаимодействует с молекулами MHC 1, MIC-A, MIC-B, and ULB. У опухолевых клеток данные молекулы низко экспрессированы	CD4+ Т-лимфоциты	Активируют CD8+ Т-лимфоциты
Макрофаги 1 типа	Осуществляют цитотоксические реакции за счет выброса лизосомальных ферментов, активных форм кислорода, NO, TNF	CD8+ Т-лимфоциты	Узнают опухолевые АГ в комплексе с MHC I у АПК, дифференцируются в ЦТЛ. За счет данного механизма ЦТЛ не нуждаются в кофакторах при взаимодействии с MHC I опухолевых клеток. Секретируют TNF and IFN, которые усиливают экспрессию MHC I у опухолевых клеток и активируют МФ
Антигенпрезентирующие клетки	фагоцитируют и обрабатывают антигены опухоли. Презентируют антигенные эпитопы через MHC I и II класса. Таким образом, Т CD4+ распознают АГ опухоли и активируются	В-лимфоциты	Активируются Т- CD4+ лимфоцитами и дифференцируются в плазматиды, продуцирующие противоопухолевые антитела. АТ активируют реакции цитотоксичности за счет системы комплемента, макрофагов или натуральных киллеров через Fc рецептор

Рисунок 4. Участники и этапы иммунного противоопухолевого ответа

Глава 3. Паранеопластические реакции

У генетически предрасположенных индивидуумов могут развиваться иммуноопосредованные паранеопластические синдромы (иоПНС). Это редкие аутоиммунные воспалительные заболевания, обусловленные изменениями в иммунной системе при наличии злокачественных новообразований. Обзор литературы показывает, что паранеопластический синдром встречается у 8% больных раком, чаще всего легких, предстательной железы, щитовидной железы, молочной железы и гематологических злокачественных новообразованиях [9].

Считается, что антигены опухоли способны инициировать аутоиммунное поражение здоровых тканей предположительно за счет молекулярного сходства опухолевых антигенов и белков здоровых клеток. В результате противоопухолевого иммунного ответа антигены опухоли высвобождаются в межклеточную среду и активируют выработку антител антигенспецифическими В-клетками и цитотоксическое повреждение ткани CD8 + Т-клетками [10] (Рис. 5).

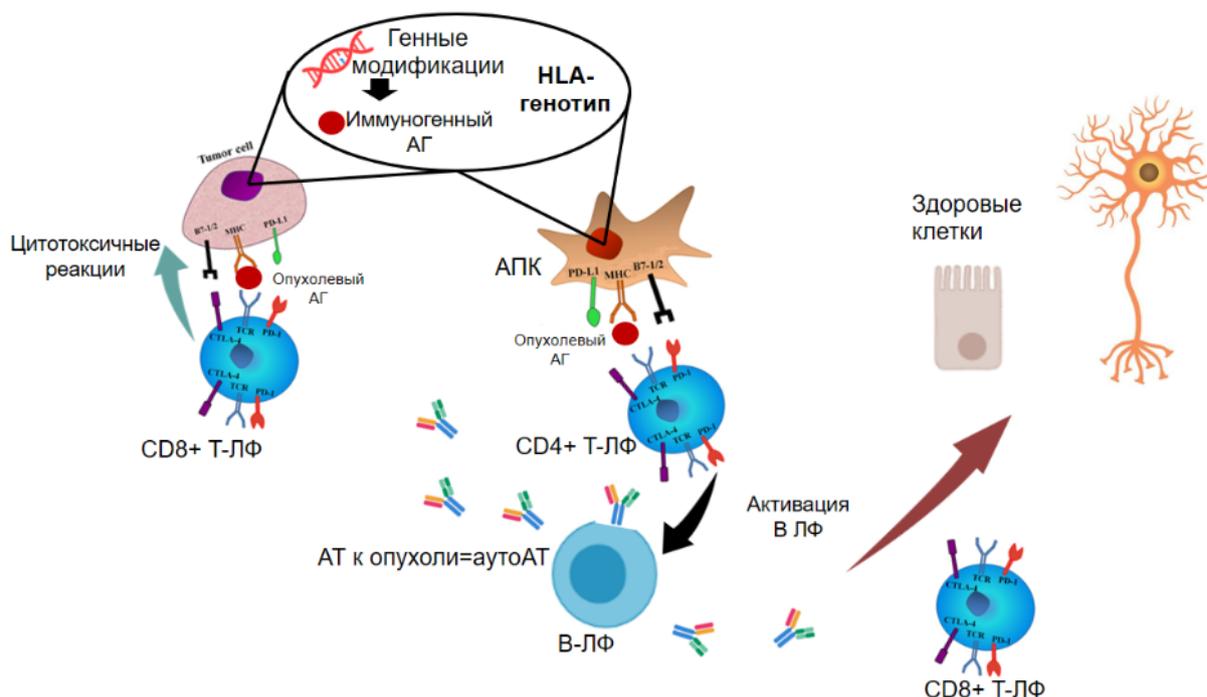


Рисунок 5. Схема возможного патогенеза развития паранеопластических реакций

Чаще всего при аутоиммунных паранеопластических осложнениях поражается нервная ткань, что характеризуется развитием энцефалитов и нейропатий, кожа и опорно-двигательная система.

Следует отметить, что возникновение паранеопластических синдромов, которые по сути характеризуют гиперактивность иммунного ответа, связано с положительным прогностическим фактором. Пациенты с ПНС имеют более благоприятный прогноз, чем пациенты с гистологически идентичными опухолями без развития ПНС [11]. Эта связь может быть объяснена наличием гиперинfiltrации опухолевых тканей лимфоцитами, которые могут обеспечить эффективный противоопухолевый иммунный ответ [12].

На данный момент аутоантитела обнаружены не для всех проявлений ПНС. Большинство диагностически значимых антител описано для неврологических синдромов, например, при раке легкого – анти-Hu (анти-нейрональные ядерные антитела типа 1), анти-Ma2 +/- анти-Ma1 (анти-Ma2 / анти-Ta), анти-CV2 / CRMP5 (белок 5, опосредованный анти-кроссвенальным-2/коллапсиновым ответом), анти-амфифизин, анти-Ri (анти-нейрональные ядерные антитела типа 2), анти-VGKC (анти-потенциал-зависимый калиевый канал), анти-VGCC (потенциал-зависимый кальциевый канал анти-P / Q-типа), ассоциированных с развитием большого спектра неврологических осложнений, таких как лимбический энцефалит, паранеопластическая дегенерация мозжечка, подострая сенсорная нейропатия, синдром Ламберта-Итонуса-опсоклонуса-миоклонуса, миастенический синдром, стволовой энцефалит, синдром приобретенной периферической нервной системы. При тимоме чаще всего обнаруживают появление антител к рецептору анти-ацетилхолина, что обуславливает развитие *Myasthenia gravis* [13]. Также аутоантитела были обнаружены в паранеопластическом пемфигоиде: к белкам, происходящих из кератиноцитов, а именно десмоплакину I, антигену буллезного пемфигоида, энвоплакину, периплакину [14]. Среди ревматологических проявлений описаны аутоантитела для паранеопластических синдромов, подобных волчанке: положительные антинуклеарные и антифосфолипидные антитела [15], аутоантитела против ядерных белков и двухцепочечной ДНК (дц-ДНК) [16].

Глава 4. Избегание иммунного ответа опухолевыми клетками

Опухолевые клетки способны избегать иммунного ответа за счет следующих механизмов [17] (Рис. 6):

- Пониженная экспрессия собственных антигенов
- Закрытие антигенов молекулами гликокаликса, такими как мукополисахариды, содержащими сиаловую кислоту.
- Пониженная экспрессия МНС класса I
Нарушение экспрессии МНС класса I обусловлено различными мутациями, как в генах, кодирующих сами молекулы, так и в других генах, ассоциированных с регуляцией иммунных процессов [18]. При этом была отмечена обратная корреляция уровня экспрессии МНС класса I и длительности развития опухолевого процесса, что может быть объяснено увеличением количества мутаций со временем [19].
- Отсутствие экспрессии костимуляторов или молекул МНС класса II.
Помимо снижения экспрессии молекул, презентующих антигены, опухолевые клетки способны регулировать уровень экспрессии костимулирующих рецепторов, таких как CD80(B7-1), CD86 (B7-2), CD45, способствующих активации Т-клеточного иммунного ответа, что было показано для В-клеточных неоплазий, легочной и ректальной аденокарцином [17].
- Повышенная экспрессия ингибиторных рецепторов
Было обнаружено, что некоторые опухолевые клетки гиперэкспрессируют молекулы ко-ингибиторы, что в норме предотвращает развитие аутоиммунных реакций. На данный момент известны молекулы PD-L1, лиганд рецептора запрограммированной гибели клеток-1 (PD-1) у Т-лимфоцитов, и B7H1, лиганд рецептора, ассоциированного с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4) [20,21].
- Индукция апоптоза у Т-лимфоцитов
Опухолевые клетки способны гиперэкспрессировать лиганды, необходимые в норме для устранения ауто-специфичных Т-лимфоцитов, например, лиганда Fas (FasL) [22]. Также был обнаружен рецептор-связывающий поверхностный антиген, связанный с раком (RCAS1), гиперэкспрессия которого оказалась ассоциирована с апоптозом лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TIL) [23].
- Повышенная секреция веществ, способных подавлять противоопухолевые иммунные ответы.

Опухолевые клетки продуцируют различные цитокины и малые молекулы, ингибирующие дифференциацию и активность иммунных клеток. VEGF, IL-10 и TGF- β ингибируют созревание дендритных клеток, что нарушает презентацию опухолевых антигенов [24], индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO), аргиназа и ингибитор ядерного фактора каппа-В-киназа (ИКК) 2 способствуют развитию толерантности у Т-лимфоцитов [25,26]

- Нарушение регуляции сигнального пути рецептора IFN γ
 Различные мутации могут привести к нарушениям экспрессии одной или нескольких цепей рецептора IFN γ или тирозиновых киназ рецептора (Jak 1, Jak2 или Stat 1), что делает опухолевые клетки резистентными к механизмам врожденного противоопухолевого иммунного ответа [27].

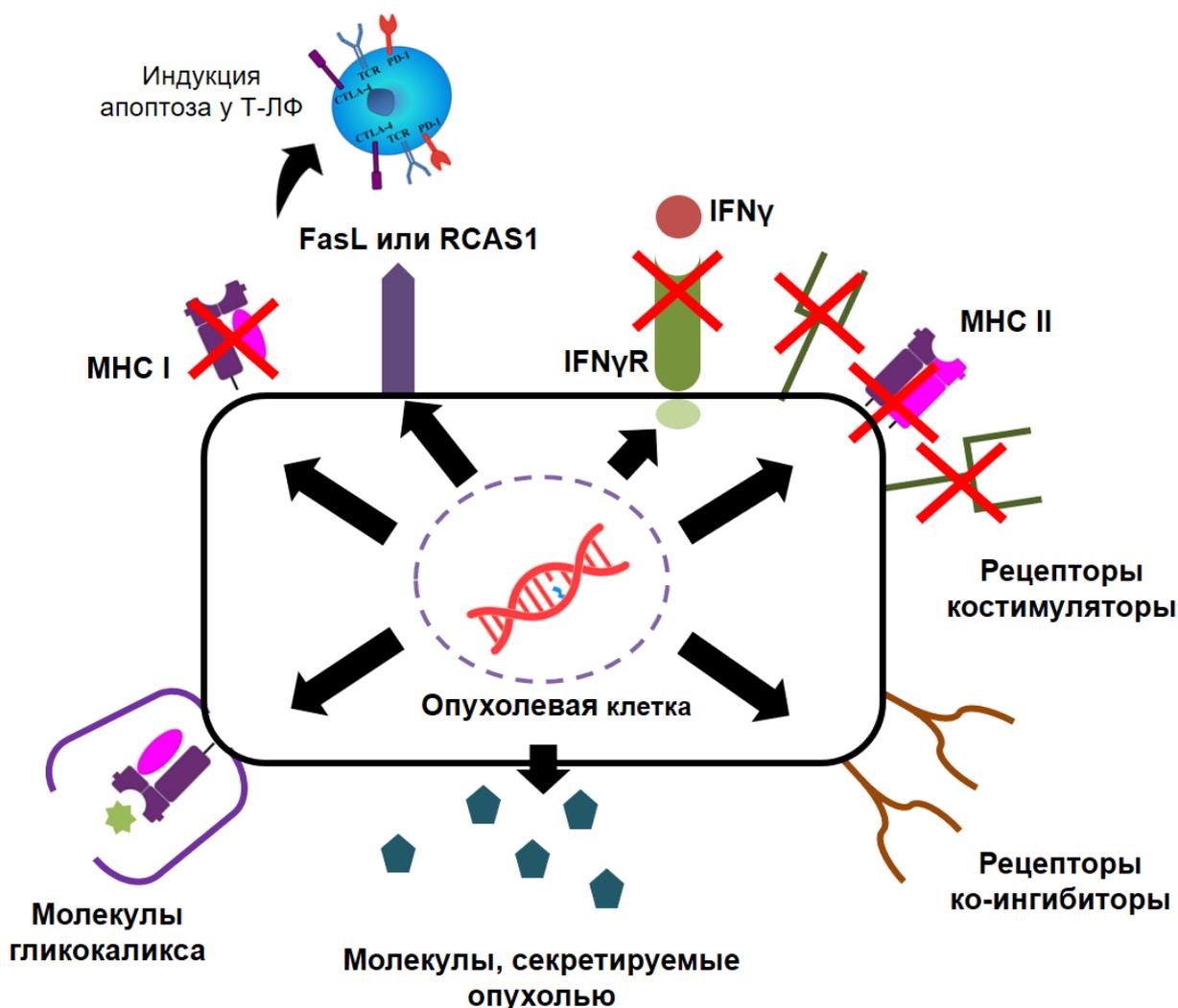


Рисунок 6. Механизмы избегания иммунного противоопухолевого ответа раковой клеткой

Глава 5. Влияние опухолевых клеток на микроокружение

С течением развития опухоли в очаге воспаления развивается воспалительное микроокружение опухоли. Данная система представлена макрофагами (МФ) ассоциированными с опухолью, дендритными клетками, миелоидными клетками-супрессорами (MDSCs), нейтрофилами, тучными клетками, натуральными киллерами, Т и В лимфоцитами, опухоль-ассоциированными фибробластами, эндотелиальными клетками. Между клетками опухоли, миелоидными клетками и лимфоцитами происходит постоянный обмен метаболитами, цитокинами и др., за счет чего устанавливается автономная система, регулирующая рост опухоли [28–30] (Рис. 7).

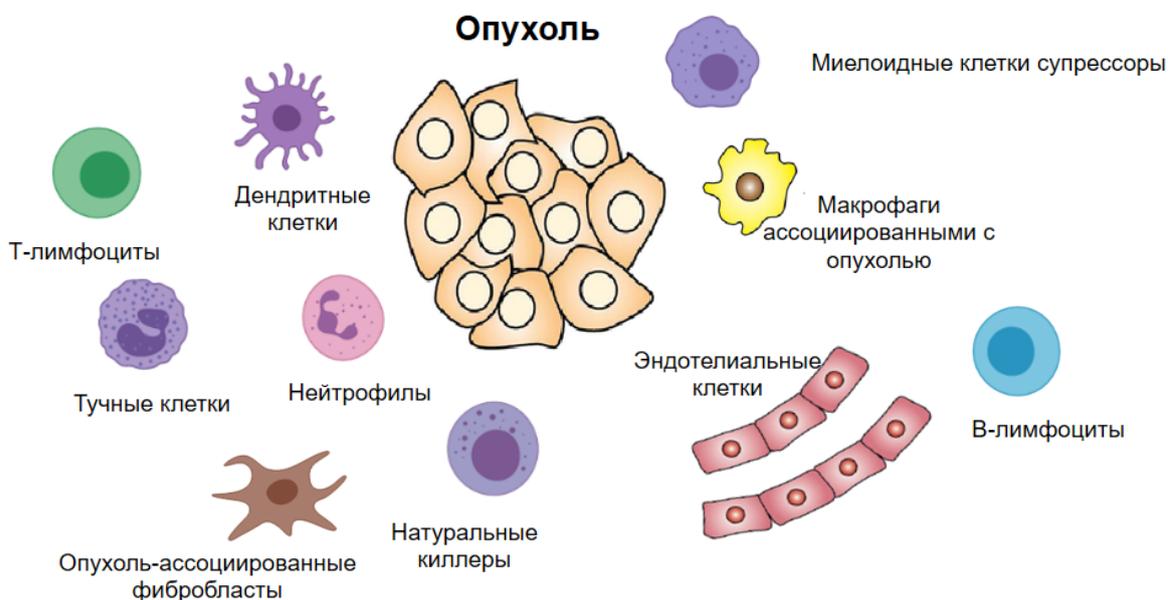


Рисунок 7. Воспалительное микроокружение опухоли.

Интерлейкин-1-бета ($IL-1\beta$) является важнейшим участником данного процесса, влияющим непосредственно на пролиферацию клеток самой опухоли и на процессы, способствующие ее прогрессированию, а именно иммуносупрессию, ангиогенез, метастазирование [31,32]. Цитокин продуцируется клетками самой опухоли, МФ ассоциированными с опухолью, дендритными клетками, миелоидными клетками-супрессорами (MDSCs) (Рис. 8).

- Ангиогенное действие

$IL-1\beta$ обладает прямым и косвенным влиянием на ангиогенез посредством индукции синтеза различных цитокинов и факторов ангиогенеза [33]. К прямым

воздействиям можно отнести активацию экспрессии в эндотелиоцитах FGF2 [34], VEGF и его рецепторов [35], что было показано в экспериментах *in vitro*. Важно отметить, что гены IL-1 β и VEGF обладают одинаковыми сайтами связывания для транскрипционных факторов, что обеспечивает их синергический эффект и взаимное усиление экспрессии [36], при этом для индукции ангиогенеза необходимы оба фактора [37]. Также оказалось, что IL-1 β , как и VEGF, регулирует функции клеток предшественниц эндотелиоцитов, таким образом способствуя неоваскуляризации [38].

К опосредованному влиянию IL-1 β на ангиогенез можно отнести индукцию экспрессии факторов ангиогенеза клетками микроокружения опухоли. В различных экспериментах *in vitro* было показано влияние IL-1 β на секрецию V β 8, CCL2, CCL3, что усиливало синтез VEGF, PlGF, bFGF эндотелиоцитами, самого фактора VEGF миелоидными клетками, экспрессирующими CD34 или Flk-1 [39], FGF1 мононуклеарами [40], IL-8 макрофагами [41]. Более того IL-1 β может изменять дифференциацию клеток, в результате чего клетки будут синтезировать либо провоспалительные факторы, либо факторы ангиогенеза [30].

- Иммуносупрессивное действие

IL-1 β стимулирует МФ ассоциированные с опухолью и миелоидные клетки-супрессоры, которые ингибируют противоопухолевый иммунитет, синтезируя противовоспалительные факторы (IL 10, трансформирующий фактор- β (TGF- β), аргиназа 1 (ARG1), тем самым нарушая активность Т-клеток и МФ 1 типа [42].

Гиперэкспрессия IL-1 β , провоцирующая усиление неканонического пути NF- κ B, ведет к изменению противоопухолевого иммунитета у Т-регуляторных клеток в сторону иммуносупрессии [43].

- Прометастатическое действие

Метастазирование представляет собой сложный процесс, в котором участвуют как сами клетки опухоли, так и окружающие их ткани (клетки соединительной ткани, сосуды), и ткани органа, куда попадают метастазы [44].

В процессе метастазирования, особенно этапе пре-метастазирования основную роль играют клетки микроокружения опухоли. Миелоидные клетки, синтезируя IL-1 β , способствуют росту сосудов и изменению состава интегринов на поверхности эндотелиальных клеток. Также гранулоциты из миелоидных клеток-супрессоров синтезируют протеазы MMP2 и MMP9, разрушающие внеклеточный матрикс и облегчающие инвазию опухолевых клеток [45].

Миелоидные клетки создают условия для распространения опухоли не только в самом очаге, но и в органе мишени, индуцируя там экспрессию адгезионных молекул у эндотелиоцитов, например E-селектин, молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекула сосудистой адгезии-1 (VCAM-1), благодаря которым клетки опухоли остаются в органе мишени [46,47].

Глава 6. Влияние опухолевых клеток на лимфоциты

Одной из причин снижения эффективности противоопухолевого ответа является наличие истощенных Т-ЛФ, у которых снижена функциональная способность к делению и производству цитокинов. Истощенные Т-клетки характеризуются гиперэкспрессией ингибиторных рецепторов: PD-1, CTLA-4, муциновый домен -3 (TIM3), белок, кодируемый, геном активации лимфоцитов-3 (LAG3), иммуноглобулин Т-клеток и домен ITIM (TIGIT), CD160, CD244 и др [48] (Рис.9).

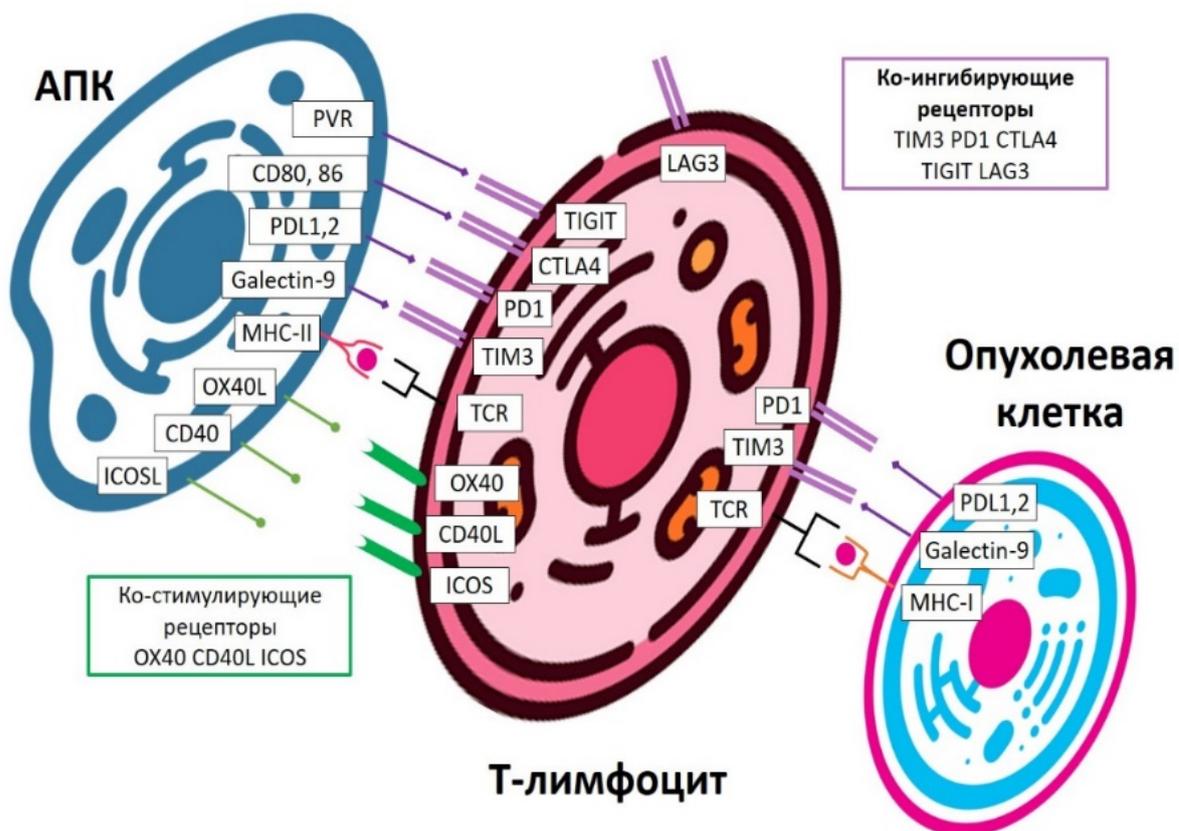


Рисунок 9. Ко-ингибирующие и ко-стимулирующие рецепторы Т-лимфоцитов

Причинами, стимулирующими подобную гиперэкспрессию ингибиторных молекул, могут быть:

- повышенная антигенная нагрузка [49]. С ростом опухоли антигенная нагрузка растет, а значит размер опухоли может отражать вероятность наличия истощенных Т-клеток.
- повышение уровня Т-регуляторных клеток, синтезирующих иммунодепрессивные молекулы: IL-10, IL-35, TGF- β , IDO, аденозин [34,35]. Т-рег активируют несколько

ингибирующих рецепторов, включая PD-1, CTLA-4, TIM-3 и TIGIT [34,36–38]. Они также активируют молекулы, участвующие в дисфункции Т-клеток: CD39, CD73 и CCR4 [39].

- нарушение распознавания антигенов CD4-Т-клетками
- конкуренция с костимулирующими рецепторами за связывание с их лигандами, препятствующие образованию микрокластеров и липидных рафтов [40].
- отрицательная передача сигналов для нарушения активации Т-клеток через TCR или костимулирующие рецепторы [40,41].
- усиление экспрессии ингибиторных генов, например, при активации генов BATF при связывании с PD-1 [42].
- дисбаланс ингибиторных рецепторов и костимулирующего рецептора, конкурирующих за один и тот же лиганд, например, лиганды, активирующие TIGIT и ингибирующие CD226 [43].

Глава 7. Методы воздействия на иммунную систему

Иммунотерапия является одним из главнейших достижений в противоопухолевом лечении. Возможность усиливать собственный иммунитет организма против опухолевых клеток, что позволяет не только уничтожить опухоль, но и сохранить клетки памяти, действительно вывела противоопухолевую терапию на новый уровень и весьма улучшило прогноз для многих пациентов.

К видам иммунотерапии относят противоопухолевые вакцины, ингибиторы контрольных точек (ИКТ), клеточную терапию (TIL, CAR-T), различные препараты моноклональных антител, и иммуномодуляторы [50, 51] (таблица 2).

Таблица 2. Виды иммунной терапии

Противоопухолевые вакцины		
Профилактические	Онкогенные вирусы	Вакцины против вируса гепатита В (гепатоцеллюлярная карцинома) и вируса папилломы человека (рак шейки матки)
		Метастатическая меланома
Терапевтические	Вакцины на основе неоантигенов (синтетические пептиды, мРНК, вирусные и ДНК-плазмиды) Дендритные клетки, нагруженные антигеном	
Клеточная терапия		
Лимфоциты, инфильтрирующие опухоль (TILs)	Лимфоциты, выделенные при биопсии опухоли, увеличивают в количестве с IL-2, а затем повторно вводят внутривенно тому же пациенту с большим болюсом IL-2	Метастатическая меланома

		Лимфолейкоз
	CAR содержат	В-клеточный острый лимфобластный лейкоз
Т-клетки с химерным антигенным рецептором (CARs)	антигенсвязывающий домен, чаще всего из переменных областей антител, связанный с сигнальными доменами TCR или различными костимулирующими молекулами (IL-2, IL-4).	Диффузная В-клеточная лимфома В настоящее время проводится фаза I клинических испытаний пациентов с раком яичников, матки или первичным раком брюшины
Препараты моноклональных антител		
Ритуксимаб, Офатумумаб (анти-CD20) Элотузумаб (анти-SLAMF7) Алемтузумаб (анти-CD52)	Механизм действия основан на антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности или активации комплемента	Неходжкинская лимфома В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз Множественная миелома Кожная Т-клеточная лимфома Периферическая Т-клеточная лимфома Т-клеточная пролимфоцитарная лейкемия
Ипилимумаб (анти-CTLA-4) Ниволумаб, Пембролизумаб (анти-PD-1) Дурвалумаб, Атезолизумаб, Авелумаб (анти-PD-L1)	Ингибиторы контрольных точек CTLA-4, PD-1, PD-L1	Меланома Рак легких Рак молочной железы Рак мочевого пузыря Рак шейки матки Рак толстой кишки Рак головы и шеи Лимфома Ходжкина Рак печени Почечно-клеточный рак Рак кожи Рак желудка

Рак прямой кишки		
Иммуномодуляторы		
IL-2	Способствует развитию как эффекторных Т-клеток, так и Т-регуляторных клеток	Злокачественная меланома Ренальная карцинома
INF α	Усиливает противоопухолевые эффекты иммунной системы	Волосатоклеточный лейкоз Саркома Капоши при СПИД Фолликулярная лимфома Хронический миелоидный лейкоз Злокачественная меланома.

CAR-T терапия является наиболее сложным методом, включающим в себя выделение Т-лимфоцитов из биологического материала пациента или донора, интеграцию химерного антигенного рецептора (CAR) и инъекцию полученных клеток пациенту (рис. 10). Антигенсвязывающий домен чаще всего представлен вариабельными цепями антител и ассоциирован с сигнальными доменами TCR или различными костимулирующими молекулами (IL-2, IL-4). Благодаря описанным манипуляциям Т-клетки приобретают специфичность к антигенам опухоли пациента, что обеспечивает высокую эффективность противоопухолевого ответа. Однако пока CAR-T терапия показала наилучший результат при гемобластозах, оценка применения клеточной терапии при солидных опухолях находится на стадии клинических исследований.

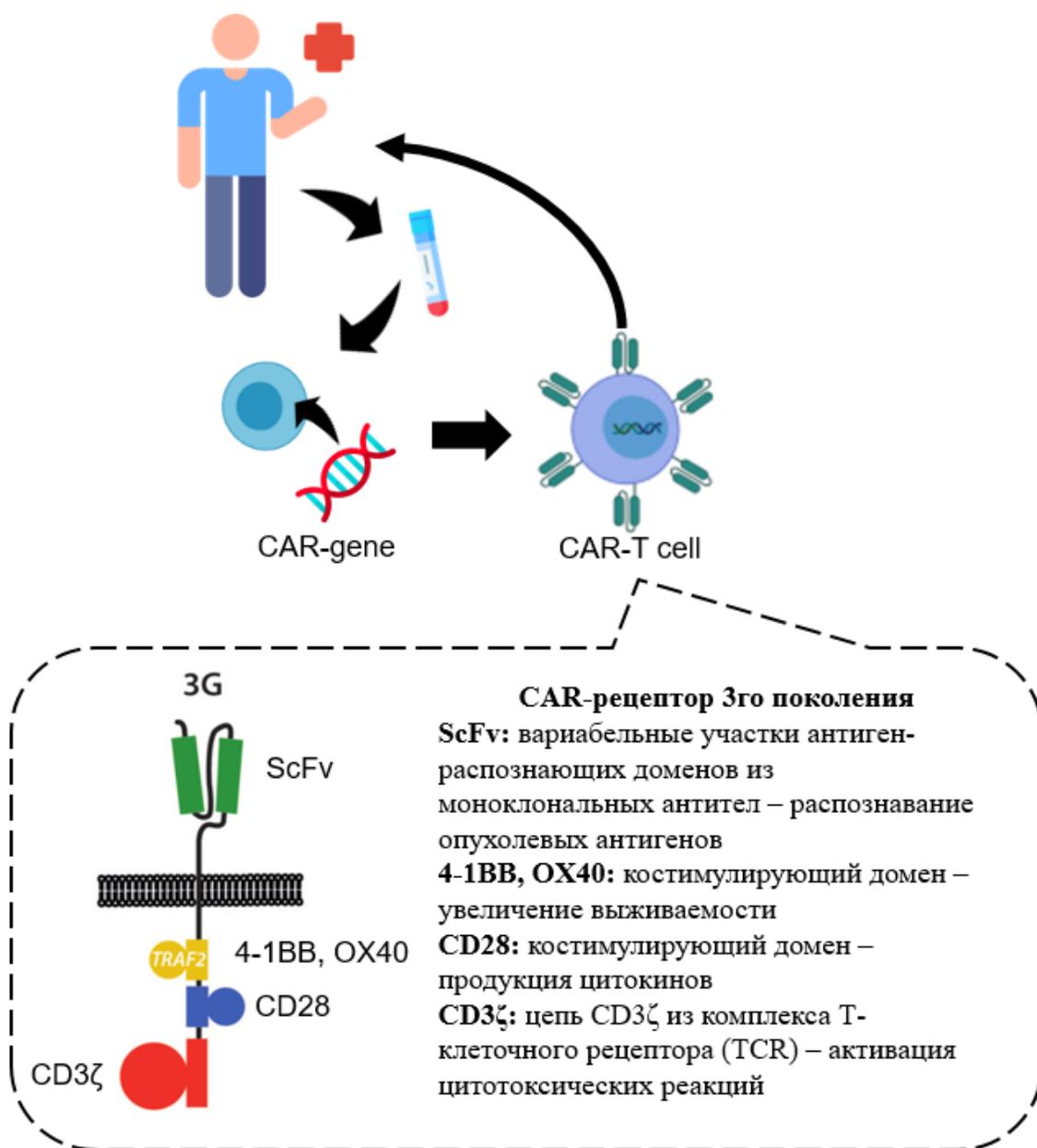


Рисунок 10. Принцип CAR-T терапии и строение химерного рецептора 3го поколения

Наиболее эффективным и доступным методом оказалось применение ингибиторов контрольных точек, представляющих собой препараты моноклональных антител (МАБ), ингибирующих иммунные контрольные точки CTLA-4, PD-1 и PD-L1 (Рис.11).

	Вид терапии	Плюсы	Минусы
	Ингибиторы контрольных точек	Таргетный подход Индукция иммунного ответа Дифференциация клеток памяти	Иммуногенны Аутоиммунные осложнения
	Т-клеточная терапия (Til, CAR T)	Таргетный подход Усиление собственного иммунного ответа	Дороговизна, длительность Малая эффективность для солидных опухолей
	Противоопухолевые вакцины	Таргетный подход Индукция иммунного ответа Дифференциация клеток памяти	Дороговизна, длительность Малая эффективность для солидных опухолей
	Моноклональные антитела к рецепторам опухоли	Таргетный подход Активация лимфоцитов	Нет дифференциации клеток памяти Иммуногенны
	Иммуномодуляторы	Вспомогательная терапия, усиливающая Т-клеточный иммунный ответ	

Рисунок 11. Сравнение различных видов иммунотерапии

В норме данные рецепторы необходимы для предотвращения аутоиммунной агрессии против собственных тканей, однако опухолевые клетки способны гиперэкспрессировать описанные молекулы и таким образом избегать иммунного ответа [52] (Рис. 12).

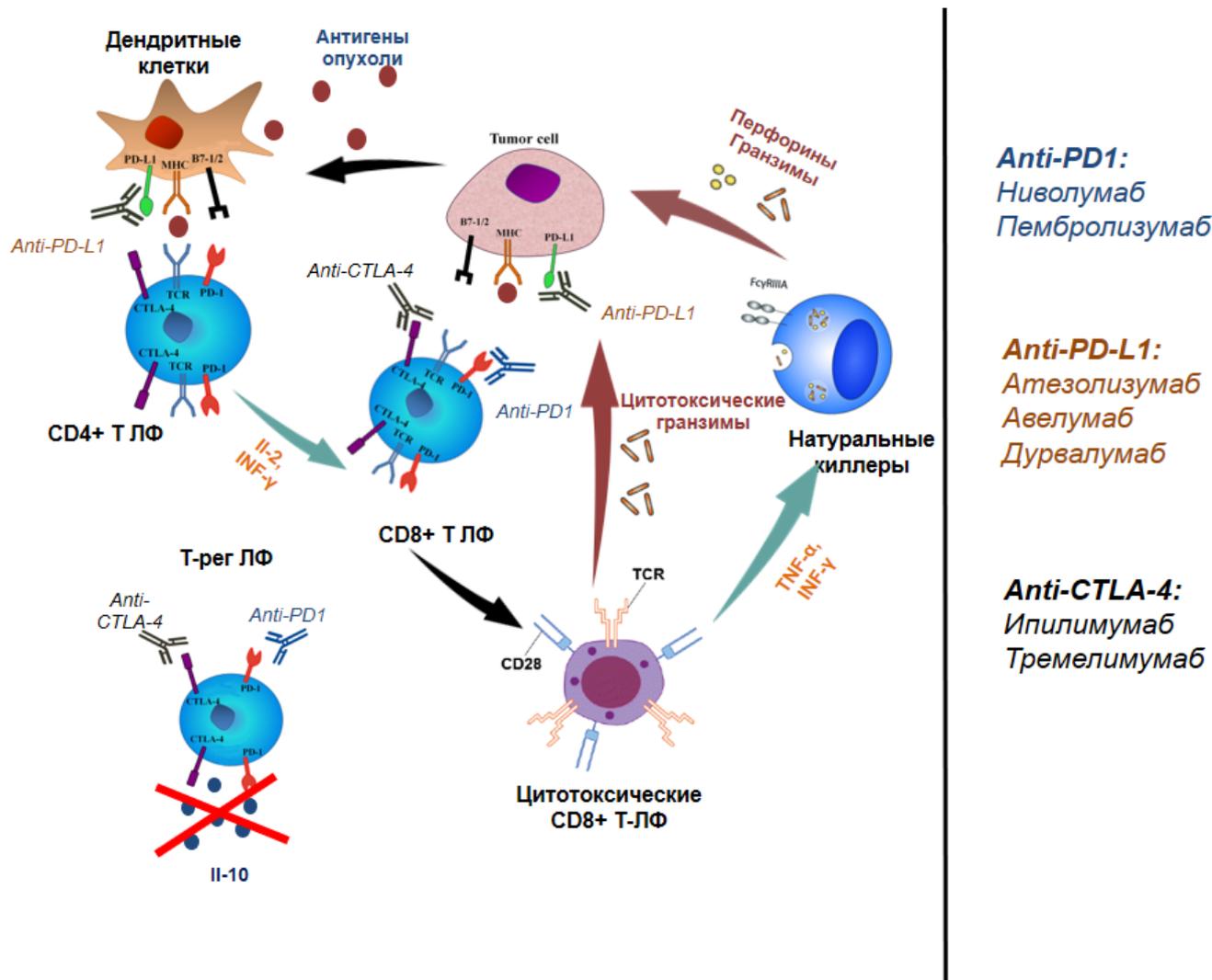


Рисунок 12. Схема противоопухолевого действия ингибиторов контрольных точек

Все типы иммунной терапии могут вызывать иммуно-опосредованные нежелательные явления (ИОНЯ), причиной которых является гиперстимуляция иммунной системы, в частности адаптивного иммунитета [53].

Подавление функции Т-лимфоцитов с помощью ИКТ может привести к целому ряду ИОНЯ. Было предложено множество механизмов для объяснения развития аутоиммунных осложнений, хотя точная патофизиология полностью не изучена. Трансляционные исследования показывают, что ИОНЯ могут развиваться посредством комбинации патологических процессов с участием аутореактивных Т-клеток, аутоантител и цитокинов. Частота ИОНЯ любой степени в исследованиях с участием пациентов с множественными типами солидных опухолей составила 72% при монотерапии ипилимумабом [54] и 66% при монотерапии анти-PD-1/анти-PD-L1 [55], наиболее частыми являются дерматиты, колиты, пневмониты, нейротоксичность [56].

При CAR-T терапии наиболее частым осложнением является развитие цитокинового шторма (ЦШ) в результате активации T-клеток после их взаимодействия с опухолевыми клетками. Активированные T-клетки продуцируют цитокины и хемокины, такие как IL-2, растворимый IL-2R- α , IFN- γ , IL-6, растворимый IL-6R и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [57]. Окружающие иммунные клетки, включая моноциты, макрофаги и дендритные клетки, также вырабатывают цитокины, способствующие генерализованному воспалению. Развитие ЦШ обычно отмечается на 1-14 сутки после инфузии и проявляется появлением лихорадки, в некоторых случаях недомогания, миалгии, утомляемости и кожных высыпаний [58]. ЦШ может быть купирован с помощью поддерживающей терапии, однако у некоторых пациентов может развиваться сосудистый коллапс, полиорганная недостаточность, что является жизнеугрожающими осложнениями [59]. Другим осложнением CAR-T терапии является синдром нейротоксичности, ассоциированный с иммунными эффекторными клетками (сНТ). Было предложено два потенциальных механизма для объяснения развития сНТ, хотя точная физиология, ведущая к его развитию, неизвестна. С одной стороны, нейротоксичность может возникать из-за диффузии цитокинов в центральную нервную систему (ЦНС) [57]. Также были описаны случаи обнаружения высоких концентраций CAR-T-клеток в спинномозговой жидкости у пациентов, у которых развилась нейротоксичность, по сравнению с теми, у кого этого не было [60]. Характерными симптомами сНТ являются тремор, дисграфия, легкая выраженная афазия, апраксия и нарушение внимания, что может развиваться в периоде от 1 дня до 3 или 4 недель после инфузии CAR-T [61].

Учитывая широкий спектр ингибиторных рецепторов, высокой способности опухолевых клеток к адаптации, можно предположить, что более эффективным подходом в противоопухолевой терапии является комбинация воздействий на различные сигнальные пути. Так, в ряде исследований *in vitro* и *in vivo* было показано, что комбинированное ингибирование ингибиторных рецепторов, более эффективно, чем однократное ингибирование за счет усиления опухоль-специфичной цитотоксической активности CD8⁺ T-клеток, что было описано при изучении комбинаций ингибиторов PD-1 и CTLA-4, PD-1 и Tim-3, PD-1 и LAG-3 и PD-1 и TIGIT, PD1 и CD137 [62,63].

В качестве стимулирующего воздействия изучалось воздействие агонистами рецепторов-индукторов T-лимфоцитов OX-40 [64]. Инъекция OX-40L:Ig или анти-OX-40R *in vivo* мышам с различными неоплазиями привела к активации противоопухолевого иммунного ответа CD4⁺ T-лимфоцитов даже при мало иммуногенных опухолях.

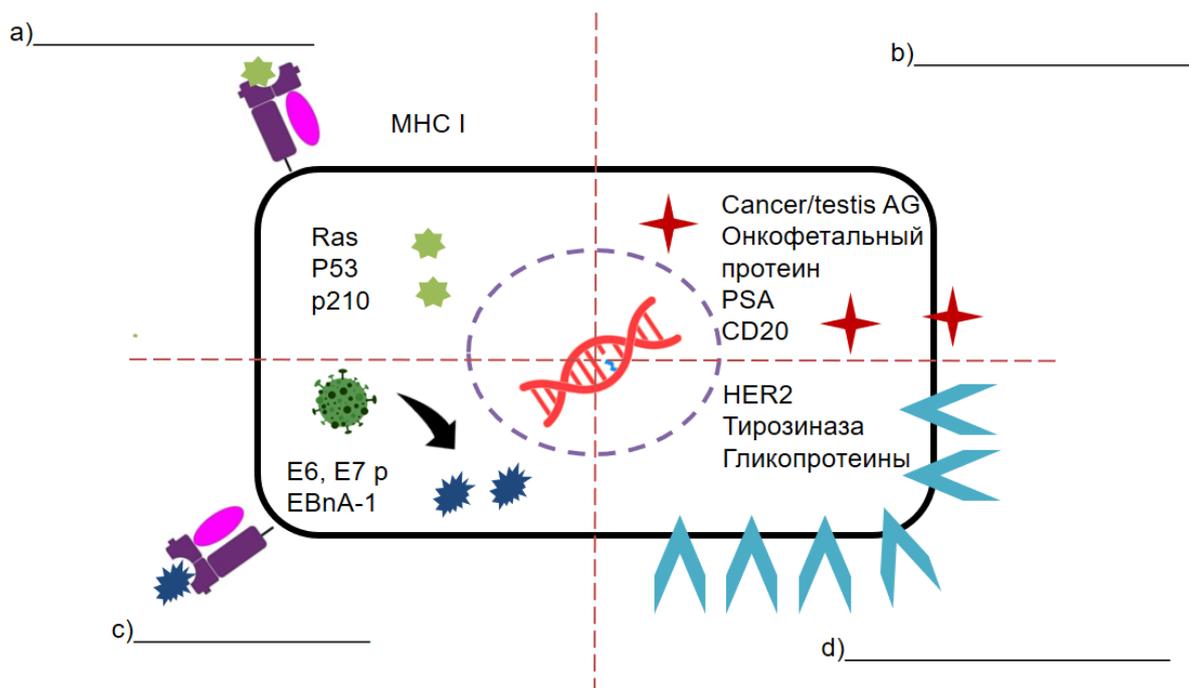
В клинической практике можно найти примеры применения иммуномодуляторов совместно с ИКТ. Rafei-Shamsabadi D et al. выявили стимулирующую роль IL-2 у пациентов с начальной резистентностью к терапии ингибиторами PD-1. После локального введения цитокина наблюдался полный или частичный ответ у 6 из 9 пациентов, а в биоптатах опухоли обнаружили образование воспалительного инфильтрата, включающего Т-лимфоциты и повышенный уровень эозинофилов [65].

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* была показана иммуностимулирующая функция D-изомера 1-метил-триптофана, ингибитора IDO, что усиливало противоопухолевый эффект в режимах химио-иммунотерапии с использованием циклофосфида, паклитаксела или гемцитабина на мышинных моделях трансплантируемой меланомы и трансплантируемого и аутохтонного рака молочной железы [66]. Клиническая эффективность двойной блокады IDO/PD-1 наблюдалась в ходе продолжающегося исследования эпикадостата (ингибитор IDO) в комбинации с пембролизумабом (моноклональные антитела к PD-1) у пациентов с запущенными формами рака, включая меланому [67].

Тестовые задания для самоконтроля

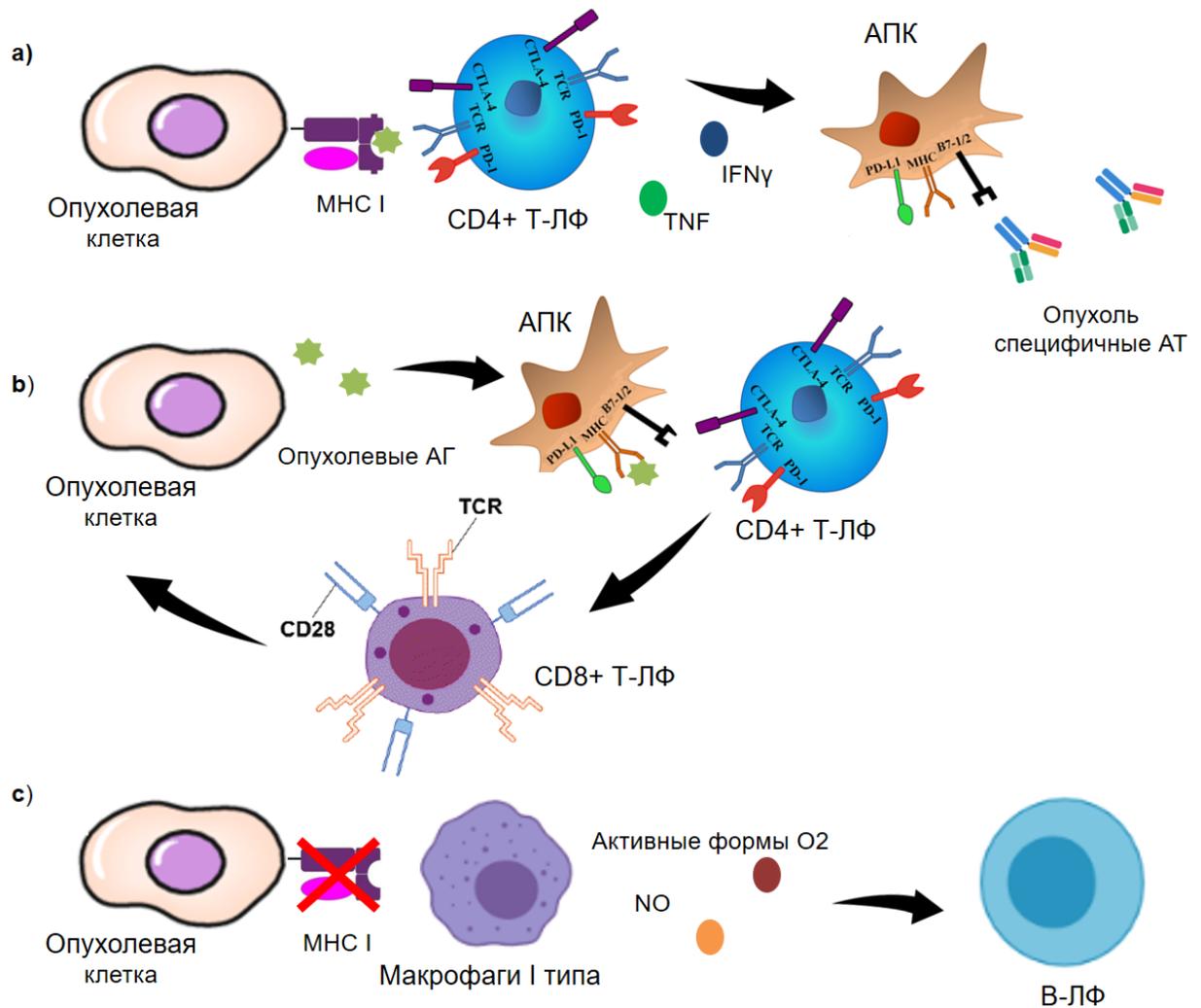
1. Выберите характеристики, приобретенные опухолевой клеткой
 - a) Ангиогенез
 - b) Контроль над пролиферацией В-лимфоцитов
 - c) Инвазивность
 - d) Продукция провоспалительных цитокинов
 - e) Метастазирование
2. Выберите свойства, утраченные опухолевой клеткой
 - a) Чувствительность к сигналам, препятствующим росту
 - b) Синтез малых активных молекул
 - c) Способность к апоптозу
 - d) Способность к старению
 - e) Неограниченная пролиферация
3. Какие микроорганизмы ассоциированы с развитием рака желудка
 - a) *H. pylori*
 - b) *Streptococcus bovis*
 - c) Вирус папилломы человека
4. Какие микроорганизмы ассоциированы с развитием рака печени
 - a) Вирус гепатита В
 - b) *Clostridium difficile*
 - c) Вирус гепатита С
 - d) *Escherichia coli*
5. Какие микроорганизмы ассоциированы с развитием шейки матки
 - a) Вирус папилломы человека
 - b) Вирус простого герпеса
 - c) *Neisseria gonorrhoeae*

6. Укажите на картинке онко-антигены



7. За что отвечают гены Ras (H-Ras, N-Ras and K-Ras)

8. Выберите правильную последовательность активации противоопухолевого иммунного ответа



9. Укажите определение паранеопластических реакций

10. Какие антитела обуславливают развитие Myasthenia gravis при тимоме?

- a) анти-Hu (анти-нейрональные ядерные антитела типа 1)
- b) анти-Ma2 +/- анти-Ma1 (анти-Ma2 / анти-Ta)
- c) анти-CV2 / CRMP5 (белок 5, опосредованный анти-кроссвенальным-2/коллапсиновым ответом)
- d) антитела к рецептору анти-ацетилхолина
- e) анти-амфифизин
- f) анти-Ri (анти-нейрональные ядерные антитела типа 2)
- g) анти-VGKC (анти-потенциал-зависимый калиевый канал)

h) анти-VGCC (потенциал-зависимый кальциевый канал анти-P / Q-типа)

11. Какие процессы НЕ способствуют избеганию иммунного ответа

- a) Гиперэкспрессия ко-ингибиторных рецепторов
- b) Усиление ангиогенеза
- c) Экспрессия антигенов опухолевыми клетками
- d) Активация апоптоза у Т-лимфоцитов

12. Какие клетки экспрессируют PD-1

- a) Т-лимфоциты
- b) Эпителиоциты
- c) В-лимфоциты
- d) Макрофаги
- e) Нейтрофилы

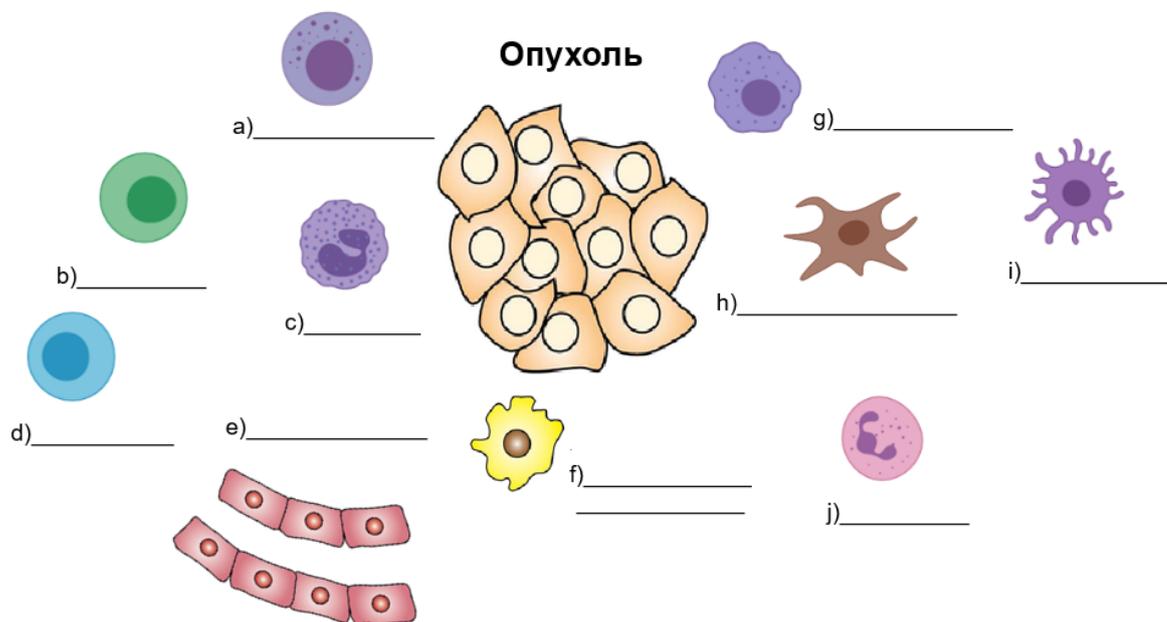
14. Какие клетки экспрессируют CTLA-4

- a) Т-лимфоциты
- b) Натуральные киллеры
- c) Антиген-презентирующие клетки
- d) Опухолевые клетки

15. Назовите проонкогенные свойства Интерлейкин-1-бета

- a) Индукция синтеза хемокинов
- b) Усиление ангиогенеза
- c) Ингибирование сигнальных путей с TCR
- d) Усиление метастазирования

16. Какие клетки входят в микроокружение опухоли. Подписать на картинке

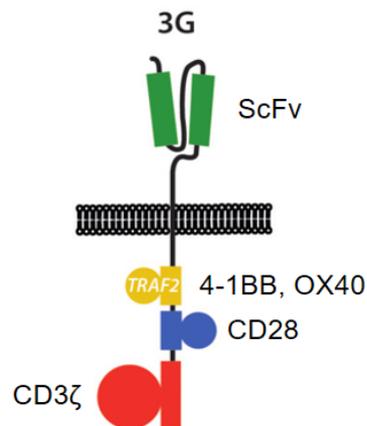


17. Выберите причины снижения активности Т-кл

- a) Снижение экспрессии опухолевых антигенов при большой длительности заболевания
- b) Повышение уровня натуральных киллеров
- c) Усиление экспрессии ингибиторных рецепторов

18. Опишите механизм действия терапевтических вакцин

19. Перед Вами схематическое строение CAR-рецептора 3го поколения. Опишите функции каждого домена рецептора



ScFv: _____

4-1BB, OX40: _____

CD28: _____

CD3ζ: _____

20. Осложнения при ИКТ, обусловленные механизмом их действия

- a) Апластическая анемия
- b) Аутоиммунные осложнения
- c) Алопеция

21. Для усиления т-кл иммунного ответа нужна стимуляция каких рецепторов

- a) ICOS
- b) OX40
- c) TIM3
- d) CD28

22. Для усиления т-кл иммунного ответа нужна блокада каких рецепторов

- a) PD-1
- b) CTLA-4
- c) CD40L
- d) LAG3
- e) TCR

Ответы на тестовые задания

1. Выберите характеристики, приобретенные опухолевой клеткой

- a) Ангиогенез
- с) Инвазивность
- е) Метастазирование

2. Выберите свойства, утраченные опухолевой клеткой

- a) Чувствительность к сигналам, препятствующим росту
- с) Способность к апоптозу
- d) Способность к старению

3. Какие микроорганизмы ассоциированы с развитием рака желудка

- a) *H. pylori*

4. Какие микроорганизмы ассоциированы с развитием рака печени

- a) Вирус гепатита В
- с) Вирус гепатита С

5. Какие микроорганизмы ассоциированы с развитием шейки матки

- a) Вирус папилломы человека

6. Укажите на картинке онко-антигены

- a) Продукты мутировавших генов
- b) Продукты генов при аномальной экспрессии
- с) Вирусные антигены
- d) Продукты генов при измененной экспрессии

7. За что отвечают гены Ras (H-Ras, N-Ras and K-Ras)

Ответ: Регуляция деления и роста, прото-онкогенов, регулирующих экспрессию онкогенов.

8. Выберите правильную последовательность активации противоопухолевого иммунного ответа

Ответ: b)

9. Укажите определение паранеопластических реакций

Ответ: редкие аутоиммунные воспалительные заболевания, опосредованные изменениями в иммунной системе при наличии злокачественных новообразований и поражающие различные органы

10. Какие антитела обуславливают развитие Myasthenia gravis при тимоме?

d) Антитела к рецептору анти-ацетилхолина

11. Какие процессы НЕ способствуют избеганию иммунного ответа

b) Усиление ангиогенеза

c) Экспрессия антигенов опухолевыми клетками

12. Какие клетки экспрессируют PD-1

a) Т-лимфоциты

c) В-лимфоциты

d) Макрофаги

14. Какие клетки экспрессируют CTLA-4

a) Т-лимфоциты

15. Назовите проонкогенные свойства Интерлейкин-1-бета

a) Усиление ангиогенеза

d) Усиление метастазирования

16. Какие клетки входят в микроокружение опухоли. Подписать на картинке

a) Натуральные киллеры

b) Т-лимфоциты

c) Тучные клетки

d) В-лимфоциты

e) Эндотелиоциты

f) Макрофаги, ассоциированные с опухолью

g) Миелоидные клетки супрессоры

h) Опухоль-ассоциированные фибробласты

i) Дендритные клетки

j) Нейтрофилы

17. Выберите причины снижения активности Т-клеток

с) Усиление экспрессии ингибиторных рецепторов

18. Опишите механизм действия терапевтических вакцин

Существует 2 механизма:

1. Введение пациенту опухолевых антигенов (в дендритных клетках и др) для стимуляции противоопухолевого иммунного ответа.

2. Ведение пациенту онколитических вирусов, например, *laterep herpes* (вариант вируса простого герпеса). С одной стороны, вирус индуцирует экспрессию иммуностимулирующего белка GM-CSF, с другой стороны происходит активация иммунного ответа на опухолевые антигены, высвобождаемые после лизиса клетки.

19. Перед Вами схематическое строение CAR-рецептора 3го поколения. Опишите функции каждого домена рецептора

ScFv: переменные участки антиген-распознающих доменов из моноклональных антител – распознавание опухолевых антигенов

4-1BB, OX40: костимулирующий домен – увеличение выживаемости

CD28: костимулирующий домен – продукция цитокинов

CD3 ζ : цепь CD3 ζ из комплекса Т-клеточного рецептора (TCR) – активация цитотоксических реакций

20. Осложнения при ИКТ, обусловленные механизмом их действия

б) Аутоиммунные осложнения

21. Для усиления Т-клеточного иммунного ответа нужна стимуляция каких рецепторов

а) ICOS

б) OX40

22. Для усиления Т-клеточного иммунного ответа нужна блокада каких рецепторов

а) PD-1

б) CTLA-4

д) LAG3

Список литературы

1. Freitas A.A., De Magalhães J.P. , A review and appraisal of the DNA damage theory of ageing. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*. 2011.
2. O'Hagan H.M., Mohammad H.P., Baylin S.B. , Double strand breaks can initiate gene silencing and SIRT1-dependent onset of DNA methylation in an exogenous promoter CpG island. , *PLoS Genet.* ,2008, .
3. Cunningham F.H., Fiebelkorn S., Johnson M., Meredith C. , A novel application of the Margin of Exposure approach: Segregation of tobacco smoke toxicants. *Food and Chemical Toxicology*. 2011.
4. Kanavy H.E., Gerstenblith M.R. , Ultraviolet radiation and melanoma. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2011.
5. Handa O., Naito Y., Yoshikawa T. , Redox biology and gastric carcinogenesis: The role of *Helicobacter pylori*. , *Redox Rep.* ,2011, .
6. Huang Y., Chen R., Zhou J. , E2F1 and NF- κ B: Key Mediators of Inflammation-associated Cancers and Potential Therapeutic Targets. , *Curr Cancer Drug Targets.* ,2016, .
7. Kim E.K., Choi E.J. , Compromised MAPK signaling in human diseases: an update. *Archives of Toxicology*. 2015.
8. Xia L., Tan S., Zhou Y., Lin J., Wang H., Oyang L., et al. , Role of the NF κ B-signaling pathway in cancer. , *Onco Targets Ther.* ,2018, .
9. Thapa B., Ramphul K. , Paraneoplastic Syndromes. , *StatPearls [Internet] Treasure Isl StatPearls Publ.* ,2020, .
10. Vogrig A., Muñoz-Castrillo S., Desestret V., Joubert B., Honnorat J. , Pathophysiology of paraneoplastic and autoimmune encephalitis: genes, infections, and checkpoint inhibitors. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2020.
11. Maddison P., Lang B., Mills K., Newsom-Davis J. , Long term outcome in Lambert-Eaton myasthenic syndrome without lung cancer. , *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* ,2001, .
12. Darnell R.B., Posner J.B. , Paraneoplastic Syndromes Involving the Nervous System. , *N Engl J Med.* ,2003, .
13. Gozzard P., Maddison P. , Which antibody and which cancer in which paraneoplastic

syndromes? Practical Neurology. 2010.

14. Wick M.R., Patterson J.W. , Cutaneous paraneoplastic syndromes. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2019.
15. Fam A.G. , Paraneoplastic rheumatic syndromes. , *Bailliere's Best Pract Res Clin Rheumatol*. ,2000, .
16. Omer F.Ş. , Paraneoplastic Rheumatic disorders. , *Turkish J Rheumatol*. ,2012, .
17. Vinay D.S., Ryan E.P., Pawelec G., Talib W.H., Stagg J., Elkord E., et al. , Immune evasion in cancer: Mechanistic basis and therapeutic strategies [Internet]. Vol. 35, *Seminars in Cancer Biology*. Academic Press; 2015 [cited 2021 Jun 2]. p. S185–98. available from: 10.1016/j.semcancer.2015.03.004
18. Marincola F.M., Jaffee E.M., Hickl D.J., Ferrone S. , Escape of human solid tumors from t-cell recognition: molecular mechanisms and functional significance. , *Adv Immunol* [Internet]. ,2000 [cited 2021 Jun 2], Vol 74, no 74, pp. 181–273. available from: 10.1016/s0065-2776(08)60911-6
19. Garcia-Lora A., Algarra I., Gaforio J.J., Ruiz-Cabello F., Garrido F. , Immunoselection by T lymphocytes generates repeated MHC class I-deficient metastatic tumor variants. , *Int J cancer*. ,2001, Vol 91, no 1, pp. 109–19.
20. Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M. , Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity [Internet]. Vol. 24, *Current Opinion in Immunology*. *Curr Opin Immunol*; 2012 [cited 2021 Jun 2]. p. 207–12. available from: 10.1016/j.coi.2011.12.009
21. Driessens G., Kline J., Gajewski T.F. , Costimulatory and coinhibitory receptors in anti-tumor immunity [Internet]. Vol. 229, *Immunological Reviews*. NIH Public Access; 2009 [cited 2021 Jun 2]. p. 126–44. available from: 10.1111/j.1600-065X.2009.00771.x
22. O'Connell J., Bennett M.W., O'Sullivan G.C., Collins J.K., Shanahan F. , The Fas counterattack: Cancer as a site of immune privilege [Internet]. Vol. 20, *Immunology Today*. *Immunol Today*; 1999 [cited 2021 Jun 2]. p. 46–52. available from: 10.1016/S0167-5699(98)01382-6
23. Giaginis C., Davides D., Zarros A., Noussia O., Zizi-Serbetzoglou A., Kouraklis G., et al. , Clinical significance of tumor-associated antigen RCAS1 expression in human pancreatic ductal adenocarcinoma. , *Dig Dis Sci* [Internet]. ,2008 [cited 2021 Jun 2], Vol

- 53, no 6, pp. 1728–34. available from: 10.1007/s10620-007-0035-7
24. Gabrilovich D. , Mechanisms and functional significance of tumour-induced dendritic-cell defects [Internet]. Vol. 4, Nature Reviews Immunology. Nat Rev Immunol; 2004 [cited 2021 Jun 2]. p. 941–52. available from: 10.1038/nri1498
 25. Muller A.J., Prendergast G.C. , Marrying immunotherapy with chemotherapy: Why say IDO? [Internet]. Vol. 65, Cancer Research. American Association for Cancer Research; 2005 [cited 2021 Jun 4]. p. 8065–8. available from: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2213
 26. Xia Y., Yeddu N., Leblanc M., Ke E., Zhang Y., Oldfield E., et al. , Reduced cell proliferation by IKK2 depletion in a mouse lung-cancer model. , Nat Cell Biol [Internet]. ,2012 [cited 2021 Jun 4], Vol 14, no 3, pp. 257–65. available from: 10.1038/ncb2428
 27. Dunn G.P., Bruce A.T., Ikeda H., Old L.J., Schreiber R.D. , Cancer immunoediting: From immunosurveillance to tumor escape [Internet]. Vol. 3, Nature Immunology. Nat Immunol; 2002 [cited 2021 Jun 4]. p. 991–8. available from: 10.1038/ni1102-991
 28. Apte R.N., Dotan S., Elkabets M., White M.R., Reich E., Carmi Y., et al. , The involvement of IL-1 in tumorigenesis, tumor invasiveness, metastasis and tumor-host interactions. Cancer and Metastasis Reviews. 2006.
 29. Apte R.N., Krelin Y., Song X., Dotan S., Recih E., Elkabets M., et al. , Effects of micro-environment- and malignant cell-derived interleukin-1 in carcinogenesis, tumour invasiveness and tumour-host interactions. , Eur J Cancer. ,2006, .
 30. Voronov E., Dotan S., Krelin Y., Song X., Elkabets M., Carmi Y., et al. , Unique versus redundant functions of IL-1 α and IL-1 β in the tumor microenvironment. Frontiers in Immunology. 2013.
 31. Fathima Hurmath K., Ramaswamy P., Nandakumar D.N. , IL-1 β microenvironment promotes proliferation, migration and invasion of human glioma cells. , Cell Biol Int. ,2014, .
 32. I S., Greten F.R., Karin M. , Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. , Cell. ,2010, .
 33. Hye W.K., Torres D., Wald L., Weissleder R., Bogdanov A.A. , Targeted imaging of human endothelial-specific marker in a model of adoptive cell transfer. , Lab Investig. ,2006, .
 34. Lee J.G., Kay E.D.P. , NF- κ B is the transcription factor for FGF-2 that causes endothelial

mesenchymal transformation in cornea. , *Investig Ophthalmol Vis Sci.* ,2012, .

35. Nasu K., Itoh H., Yuge A., Kawano Y., Yoshimatsu J., Narahara H. , Interleukin-1 β regulates vascular endothelial growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 secretion by human oviductal epithelial cells and stromal fibroblasts. , *Gynecol Endocrinol.* ,2006, .
36. Schweighofer B., Testori J., Sturtzel C., Sattler S., Mayer H., Wagner O., et al. , The VEGF-induced transcriptional response comprises gene clusters at the crossroad of angiogenesis and inflammation. , *Thromb Haemost.* ,2009, .
37. Voronov E., Carmi Y., Apte R.N. , The role IL-1 in tumor-mediated angiogenesis. *Frontiers in Physiology.* 2014.
38. Amano K., Okigaki M., Adachi Y., Fujiyama S., Mori Y., Kosaki A., et al. , Mechanism for IL-1 β -mediated neovascularization unmasked by IL-1 β knock-out mice. , *J Mol Cell Cardiol.* ,2004, .
39. Qin S.L., Li T.S., Takahashi M., Hamano K. , In Vitro assessment of the effect of interleukin-1 β on angiogenic potential of bone marrow cells. , *Circ J.* ,2006, .
40. Prudovsky I., Mandinova A., Soldi R., Bagala C., Graziani I., Landriscina M., et al. , The non-classical export routes: FGF1 and IL-1 α point the way. *Journal of Cell Science.* 2003.
41. Tannahill G.M., Curtis A.M., Adamik J., Palsson-Mcdermott E.M., McGettrick A.F., Goel G., et al. , Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α . , *Nature.* ,2013, .
42. Hagemann T., Lawrence T., McNeish I., Charles K.A., Kulbe H., Thompson R.G., et al. , “Re-educating” tumor-associated macrophages by targeting NF- κ B. , *J Exp Med.* ,2008, .
43. Oh H., Grinberg-Bleyer Y., Liao W., Maloney D., Wang P., Wu Z., et al. , An NF- κ B Transcription-Factor-Dependent Lineage-Specific Transcriptional Program Promotes Regulatory T Cell Identity and Function. , *Immunity.* ,2017, .
44. Seyfried T.N., Huysentruyt L.C. , On the origin of cancer metastasis. , *Crit Rev Oncog.* ,2013, .
45. Yan H.H., Pickup M., Pang Y., Gorska A.E., Li Z., Chytil A., et al. , Gr-1+CD11b+ myeloid cells tip the balance of immune protection to tumor promotion in the premetastatic lung. , *Cancer Res.* ,2010, .

46. Shi H., Zhang J., Han X., Li H., Xie M., Sun Y., et al. , Recruited monocytic myeloid-derived suppressor cells promote the arrest of tumor cells in the premetastatic niche through an IL-1 β -mediated increase in E-selectin expression. , *Int J Cancer.* ,2017, .
47. Carrascal M.T., Mendoza L., Valcárcel M., Salado C., Egilegor E., Tellería N., et al. , Interleukin-18 binding protein reduces B16 melanoma hepatic metastasis by neutralizing adhesiveness and growth factors of sinusoidal endothelium. , *Cancer Res.* ,2003, .
48. Fujii S.I., Shimizu K., Shimizu T., Lotze M.T. , Interleukin-10 promotes the maintenance of antitumor CD8 + T-cell effector function in situ. , *Blood.* ,2001, .
49. Gros A., Robbins P.F., Yao X., Li Y.F., Turcotte S., Tran E., et al. , PD-1 identifies the patient-specific CD8+ tumor-reactive repertoire infiltrating human tumors. , *J Clin Invest.* ,2014, .
50. Kruger S., Ilmer M., Kobold S., Cadilha B.L., Endres S., Ormanns S., et al. , Advances in cancer immunotherapy 2019 - Latest trends. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research.* 2019.
51. Waldman A.D., Fritz J.M., Lenardo M.J. , A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice [Internet]. Vol. 20, *Nature Reviews Immunology.* Nature Research; 2020 [cited 2021 Jun 4]. p. 651–68. available from: [10.1038/s41577-020-0306-5](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5)
52. Gonzalez H., Hagerling C., Werb Z. , Roles of the immune system in cancer: From tumor initiation to metastatic progression. *Genes and Development.* 2018.
53. Kennedy L.B., Salama A.K.S. , A review of cancer immunotherapy toxicity. , *CA Cancer J Clin* [Internet]. ,2020 [cited 2021 Jun 10], Vol 70, no 2, pp. 86–104. available from: [10.3322/caac.21596](https://doi.org/10.3322/caac.21596)
54. Bertrand A., Kostine M., Barnetche T., Truchetet M.E., Schaefferbeke T. , Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: Systematic review and meta-analysis. , *BMC Med* [Internet]. ,2015 [cited 2021 Jun 10], Vol 13, no 1. available from: [10.1186/s12916-015-0455-8](https://doi.org/10.1186/s12916-015-0455-8)
55. Wang Y., Zhou S., Yang F., Qi X., Wang X., Guan X., et al. , Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis [Internet]. Vol. 5, *JAMA Oncology.* American Medical Association; 2019 [cited 2021 Jun 10]. p. 1008–19. available from: [10.1001/jamaoncol.2019.0393](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0393)

56. Wang D.Y., Salem J.E., Cohen J. V., Chandra S., Menzer C., Ye F., et al. , Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. , JAMA Oncol [Internet]. ,2018 [cited 2021 Jun 10], Vol 4, no 12, pp. 1721–8. available from: 10.1001/jamaoncol.2018.3923
57. Neelapu S.S., Tummala S., Kebriaei P., Wierda W., Gutierrez C., Locke F.L., et al. , Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities [Internet]. Vol. 15, Nature Reviews Clinical Oncology. Nature Publishing Group; 2018 [cited 2021 Jun 10]. p. 47–62. available from: 10.1038/nrclinonc.2017.148
58. Lee D.W., Santomasso B.D., Locke F.L., Ghobadi A., Turtle C.J., Brudno J.N., et al. , ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells [Internet]. Vol. 25, Biology of Blood and Marrow Transplantation. Elsevier Inc.; 2019 [cited 2021 Jun 10]. p. 625–38. available from: 10.1016/j.bbmt.2018.12.758
59. Frey N., Porter D. , Cytokine Release Syndrome with Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy [Internet]. Vol. 25, Biology of Blood and Marrow Transplantation. Elsevier Inc.; 2019 [cited 2021 Jun 10]. p. e123–7. available from: 10.1016/j.bbmt.2018.12.756
60. Lee D.W., Kochenderfer J.N., Stetler-Stevenson M., Cui Y.K., Delbrook C., Feldman S.A., et al. , T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: A phase 1 dose-escalation trial. , Lancet [Internet]. ,2015 [cited 2021 Jun 10], Vol 385, no 9967, pp. 517–28. available from: 10.1016/S0140-6736(14)61403-3
61. Turtle C.J., Hanafi L.A., Berger C., Gooley T.A., Cherian S., Hudecek M., et al. , CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. , J Clin Invest [Internet]. ,2016 [cited 2021 Jun 10], Vol 126, no 6, pp. 2123–38. available from: 10.1172/JCI85309
62. Chen S., Lee L.F., Fisher T.S., Jessen B., Elliott M., Evering W., et al. , Combination of 4-1BB agonist and PD-1 antagonist promotes antitumor effector/memory CD8 T cells in a Poorly Immunogenic Tumor Model. , Cancer Immunol Res. ,2015, Vol 3, no 2, pp. 149–60.
63. Fourcade J., Sun Z., Benallaoua M., Guillaume P., Luescher I.F., Sander C., et al. , Upregulation of Tim-3 and PD-1 expression is associated with tumor antigen-specific CD8+ T cell dysfunction in melanoma patients. , J Exp Med. ,2010, .

64. Weinberg A.D., Rivera M.-M., Prell R., Morris A., Ramstad T., Vetto J.T., et al. , Engagement of the OX-40 Receptor In Vivo Enhances Antitumor Immunity. , *J Immunol.* ,2000, .
65. Rafei-Shamsabadi D., Lehr S., von Bubnoff D., Meiss F. , Successful combination therapy of systemic checkpoint inhibitors and intralesional interleukin-2 in patients with metastatic melanoma with primary therapeutic resistance to checkpoint inhibitors alone. , *Cancer Immunol Immunother.* ,2019, .
66. Hou D.Y., Muller A.J., Sharma M.D., DuHadaway J., Banerjee T., Johnson M., et al. , Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase in dendritic cells by stereoisomers of 1-methyl-tryptophan correlates with antitumor responses. , *Cancer Res.* ,2007, .
67. Gangadhar T.C., Hamid O., Smith D.C., Bauer T.M., Wasser J.S., Luke J.J., et al. , Preliminary results from a Phase I/II study of epacadostat (incb024360) in combination with pembrolizumab in patients with selected advanced cancers. , *J Immunother cancer* [Internet]. ,2015, Vol 3, no Suppl 2, pp. O7—O7. available from: 10.1186/2051-1426-3-s2-o7

Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский
государственный университет»

Медицинский факультет.

Кафедра онкологии.

Учебно-методическое пособие

Санкт-Петербург