

ФГБУ «Национальный  
медицинский  
исследовательский центр  
онкологии  
им. Н.Н. Блохина»  
Минздрава России  
(Москва, Россия)

ФНМО «Российский  
университет  
дружбы народов»  
(Москва, Россия)

## РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ИММУНОТЕРАПИИ – ПОИСК РЕШЕНИЙ

М.Ю. Федянин

### IMMUNOTHERAPY RESISTANCE – FINDING SOLUTIONS

**М.Ю. Федянин**

*Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник онкологического  
отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) № 2 ФГБУ  
«НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;  
доцент кафедры онкологии и гематологии ФНМО РУДН.  
115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.  
SPIN-code: 4381-5628.  
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>.*

**М. Yu. Fedyanin**

*Doctor of Medicine, Senior Researcher, Medical oncologist, Department  
of chemotherapy #2. Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin;  
Associate Professor, Department of Oncology and Hematology, Faculty of Continuing  
Medical Education, Peoples' Friendship University of Russia.  
115478, Moscow, Kashirskoe sh., 24.  
SPIN-code: 4381-5628.  
<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>.*

И пациенты, и онкологи всегда с нетерпением ждут результатов исследований по применению иммунотерапии при злокачественных опухолях, так как это вселяет надежду, что рано или поздно можно будет справиться с этим серьезным заболеванием. Однако несмотря на то, что ингибиторы иммунных контрольных точек вошли в стандарты лечения многих опухолей, к ним также развивается резистентность, как и к химио- и таргетной терапии. Причем у значимого числа резистентность может быть первичной, тем более остается еще большое число нозологий вообще не чувствительных к иммунотерапевтическому воздействию. В данном обзоре литературы представлены данные по основным, известным к настоящему времени, механизмам резистентности к ингибиторам иммунных контрольных точек и рассмотрена реальная эффективность методов преодоления данной устойчивости.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли, иммунотерапия, химиотерапия, резистентность.

Both patients and oncologists are always eagerly awaiting the results of studies on the use of immunotherapy for malignant tumors, as this gives rise to hope that sooner or later it will be possible to cure this serious disease. However, even though inhibitors of immune checkpoints have entered the standard of treatment for many tumors, resistance to them also develops, as well as to chemotherapy and targeted therapy. Moreover, a significant number of patients resistance may be primary, and there is still many oncological diseases generally not sensitive to immunotherapeutic approaches. This literature review presents data on the main currently known mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors and examines the real effectiveness of methods for overcoming this resistance.

**Key words:** cancer, chemotherapy, immunotherapy, resistance.

## Введение

Успешная работа Т-клеточного иммунного ответа по элиминации неоантигенов определяется, но не ограничена следующими шагами:

1. захват и процессинг антигенов антиген-презентирующими клетками;
2. миграция антиген-презентирующих клеток в лимфоидные органы;
3. активация Т-лимфоцитов посредством взаимодействия антиген-презентирующих клеток посредством ко-стимулирующих и ко-ингибирующих сигналов, после чего Т-лимфоциты становятся эффекторными лимфоцитами;
4. выход опухолево-специфичных Т-эффекторных клеток из лимфоидных структур в периферический кровотока и миграция их к опухолевым тканям;
5. распознавание неоантигенов и лизис опухолевых клеток;
6. гибель Т-эффекторных клеток и образование опухоле-специфических Т-клеток памяти.

Понимание клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе данных клеточных взаимодействий и определило развитие различных типов иммунотерапии, при которых стимул в активации иммунной системы посредством модуляции общих регуляторных и/или активирующих механизмов должен был качественно и количественно усилить иммунный противоопухолевый ответ. Этот общий подход имеет целью активировать и усилить иммунный ответ, в связи с чем, получил название – «иммуностимулирующего» лечения. Однако, опухоль прогрессирует не просто в виде гонки с процессом распознаванием иммунной системой, но применяет и различные тактики в отсрочке, противодействию и остановки противоопухолевого иммунного ответа. Данная реакция опухоли получила название – ускользание от иммунного ответа. Выделяют внутренние, опосредованные самой опухолевой клеткой и внешние механизмы резистентности к иммунотерапии. Эти механизмы определяют и постепенное прогрессирование опухоли, становясь более сложными и разнообразными на поздних стадиях.

Современные иммунотерапевтические подходы основаны на воздействии именно на механизмы ускользания от противоопухолевого иммунного ответа – блокирование PD-1 рецепторов или лиганда к нему, или рецептора CTLA-4 на лимфоцитах [1]. Таким образом, происходит не усиление иммунного ответа, а устранение «дефекта», то есть нормализация иммунного ответа. Однако, если «дефект» не ограничен только наличием экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках, то настоящие иммунотерапевтические подходы зачастую будут не эффективны. Такая гетерогенность в механизмах защиты от иммунного воздействия [2] наблюдается не только между пациентами с различными опухолями, но и между различными участками

одной опухоли у одного пациента. И, ключевой проблемой является выявление доминирующего механизма ускользания от иммунного надзора в каждой конкретной ситуации.

Целью данной работы явилось рассмотрение основных механизмов ускользания от иммунного надзора в процессе иммунотерапевтического лечения и насколько далеко продвинулись исследования в преодолении данной устойчивости.

## Опухолевая клетка

### *Транскриптомные панели*

Так как имеющиеся в арсенале иммунопрепараты действуют на межклеточное взаимодействие, резистентность может определяться различными клетками и их взаимодействием в опухолевом микроокружении. Полноэкзомное секвенирование и транскриптомное профилирование позволило в некоторой степени определить резистентные к иммунотерапии опухоли [3–5], но имеет ограниченную способность к выявлению межклеточных взаимодействий между опухолевыми клетками и клетками иммунной системы. При этом, хотя и инфильтрация опухоли Т-лимфоцитами зачастую ассоциирована с благоприятным прогнозом и ответом на ингибиторы иммунных контрольных точек [6], все больше данных, что сами опухолевые клетки участвуют в оркестрировании микроокружения. Однако, при транскриптомных анализах, получающие в итоге панели, ассоциированные с резистентностью или чувствительностью к иммунотерапии, содержат данные и клеток микроокружения. Таким образом, мы не можем выявить истинные причины резистентности. Секвенирование РНК одной клетки может преодолевать данные ограничения, так как исключает примесь данных от клеток микроокружения [7].

Jerby-Arnon с соавторами провели РНК-секвенирование одной опухолевой клетки и Т-лимфоцита из микроокружения и сравнили с данными по секвенированию участка опухоли 33 пациентов с меланомой, и с помощью компьютерного моделирования определили состояния, ассоциированные с ускользанием от иммунной системы и дефицитом Т-лимфоцитов в опухоли. Выявленные модели резистентности были валидированы проспективно у 112 пациентов с меланомой пред началом терапии анти-PD-1 антителами. Выявленная модель поддержания резистентности, основанная на активности CDK4/6 в опухоли, встречалась в 24% опухолевых клетках 80% меланом. Оказалось, что ингибирование CDK4/6 в процессе иммунотерапии определяет подавление резистентности отдельных опухолевых клеток, индуцируя биологическое старение и замедляя рост опухоли в мышинных моделях. Авторы данной работы также сравнили 6 опубликованных ранее опухолевых сигнатур, ассоциированных с резистентностью к иммунотерапии. В 4 из них были распознаны сигнала

туры Т-лимфоцитов, то есть отражающих опухолевое микроокружение, а не состояние злокачественных клеток. При этом оригинальная сигнатура по индуцированию резистентности не встречалась ни в одной из опубликованных. Оценка «холодных» опухолей выявила транскрипционные особенности, касаемые макрофагов, но не лимфоцитов: недостаточная экспрессия PDL-2 и компонентов главного комплекса гистосовместимости II класса, белков ответа на IFN- $\gamma$ , повышенный уровень экспрессии генов гипоксии и IL-8. Однако, в отличии от транскриптомных данных опухолевых клеток, данные изменения, как считают авторы статьи, не были связаны непосредственно с резистентностью к иммунотерапии [8]. Данная работа подчёркивает, что резистентность в первую очередь запускается сколько не микроокружением, а непосредственно индуцирована самой опухолью.

#### Неоантигены

Также ко внутренним механизмам резистентности к ингибиторам иммунных контрольных точек можно отнести и потерю опухолевых антигенов и внутриопухолевую гетерогенность. Неоантигены – это антигены, которые кодируются мутантными генами опухолевых клеток. Некоторые авторы, уточняют, что в основе должны лежать несинонимичные *de novo* возникающие соматические мутации [9]. Именно неоантигены должны представляться антиген-презентирующими клетками с целью промоции размножения и созревания активированных Т-лимфоцитов, специфически распознающих неоантигены. Это доказывается и частой, хотя и не во всех исследованиях, корреляцией между уровнем мутационной нагрузки и чувствительностью опухоли к иммунотерапии. С другой стороны, потеря неоантигенов, может являться и причиной резистентности к ингибиторам иммунных контрольных точек. Так секвенирование 42 образцов немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) показало, что резистентность к ингибиторам PD-1/PD-L1 с анти-CTLA-4 антителам была связана именно с потерей неоантигенов. При этом, не только с элиминированием клонов, но и с потерей основных хромосомных нарушений [10]. У пациентов, которые отвечали на ингибиторы иммунных контрольных точек, полноэкзомное секвенирование выявило, что неоантиген-специфичный CD8 Т клеточный ответ развивался параллельно с уменьшением опухоли, – это подтверждает тот факт, что эффект терапии анти-PD-1 антителом усиливает неоантиген-специфичный Т-клеточный ответ [11].

Опухоли с микросателлитной нестабильностью (MSI), за счет нарушения в системе репарации неспаренных оснований, имеют большое количество мутаций, а следовательно, и неоантигенов, что должно определять высокую чувствительность к иммунотерапии. Однако объективный эффект реализуется только у 30–60% пациентов. Анализ результатов лечения пем-

бролизумабом 22 больных метастатическим раком толстой кишки и MSI, показал, что при уровне мутационной нагрузки менее 42 мутаций на мегабазу, не зарегистрировано ни одного объективного эффекта, а медиана выживаемости без прогрессирования не превышала 2,5 месяцев [12]. Похожие данные были получены и Mandal с соавторами [13].

Если брать опухоли со стабильным фенотипом, то не всегда наличие высокой мутационной нагрузки и, как следствие, наличие большого количества неоантигенов, будет определять ответ на иммунотерапию, при этом наблюдаются эффекты на ингибиторы иммунных контрольных точек и в опухолях с низкой мутационной нагрузкой. Анализ базы TCGA с данными пациентов с меланомой, не позволил подтвердить, что мутационная нагрузка и число копий генов является предиктором ответа в качестве независимого фактора. При этом выживаемость пациентов с низким уровнем гетерогенности была значимо лучше, наихудшая выживаемость наблюдалась в группе высокого уровня гетерогенности и низким уровнем мутационной нагрузки. Интересными оказались результаты эксперимента, когда исследователи облучали клеточную линию меланомы ультрафиолетом-B, что увеличивало мутационную нагрузку и гетерогенность, эти клетки в дальнейшем на животных моделях были резистентны к ингибиторам PD-1 [14].

Litchfield с соавторами провели мета-анализ исследований, посвященных причинам чувствительности к ингибиторам иммунных контрольных точек, как со стороны опухоли, так и Т-клеток. Исследователи собрали данные экзомного и транскриптомного анализа различных опухолей 1008 пациентов из различных исследований. В качестве дистрактора чувствительности к иммунотерапии выступало достижение объективного эффекта. В качестве когорты для валидации найденных предикторов ответа выступали данные 1600 пациентов, которым проводилась иммунотерапия и были доступны данные по выживаемости, а профилирование проведено панелью MSK-IMPACT [15]. Найденные предикторы работали независимо от гистотипа опухоли, то есть рассматриваются как нозологически агностичные. Авторы выявили, что мутационная нагрузка за счет субклонов действительно не имеет значимого влияния на ответ к иммунотерапии, тогда как клональная мутационная нагрузка является сильным предиктором чувствительности к ингибиторам иммунных контрольных точек. Если рассматривать маркеры микроокружения опухоли, то наиболее сильным предиктором чувствительности к иммунотерапии выступала экспрессия CXCL9 (хемоаттрактант для CD8+ лимфоцитов), превосходя уровень инфильтрации CD8 лимфоцитами и воспалительные сигнатуры. В тоже время авторы подчеркивают, что, если тот или иной предиктор провалились во всей когорте пациентов, то они могут оставаться значимыми в отдельных нозологиях. Тем не менее

более 80% предикторов были активны как в отдельных нозологиях, так и во всей группе пациентов. Но несмотря на агностический принцип действия предикторов, тот же уровень клональной мутационной нагрузки был менее силен при меланоме, но занимал первое ранговое место при уротелиальном раке. Чувствительность комплекса маркеров чувствительности на валидационной когорте составила AUC 0,86, тогда как только для мутационной нагрузки – 0,68. К описанным маркерам чувствительности также авторы добавили и мутационные сигнатуры АРОВЕС, курения и ультрафиолетового воздействия. Тем самым подчеркивается, что, если уже и заниматься предсказанием эффективности к иммунотерапии это должны быть полноэкзомные технологии, а не панели [16].

#### *Альтернативный сплайсинг*

Еще одним механизмом развития внутренней резистентности может являться альтернативный сплайсинг [17]. Последний представляет собой механизм процессинга пре-мРНК с образованием нескольких вариантов мРНК различных структурно и функционально. Порядка 95% экспрессии генома регулируется альтернативным сплайсингом [18, 19]. Описаны сотни таких событий и при онкологических заболеваниях, лежащих в основе прогрессирования и развития резистентности [20, 21]. Альтернативный сплайсинг вовлечен в регуляцию экспрессии генов, продукты которых участвуют во взаимодействиях между опухолевыми и иммунными клетками. Кроме этого, благодаря этому механизму опухолевые клетки могут образовывать различные варианты неоантигена, который будет отличаться от первоначального, к которому уже сформировался иммунный ответ [22]. Также могут образовываться белки, которые связывают экстрацеллюлярно ингибиторы иммунных контрольных точек [23–25].

Известно о формировании сплайс-вариантов PD-L1, которые секретируются опухолевыми клетками и накапливаются в межклеточном пространстве, при этом они отличны от PD-L1 на мембране клеток [26]. К примеру, мутации в гене TAR ДНК связывающего белка (TDP-53), который влияет на альтернативный сплайсинг пре-мРНК PD-L1, приводят к формированию двух новых сплайс-вариантов PD-L1 (PD-L1 v242 и PD-L1 v229). Оба накапливаются в межклеточном пространстве, так как лишены трансмембранного домена. Именно они могут определять иммунорезистентность, связывая рецептор на лимфоцитах, что доказано на модели НМКРЛ [27]. Описан и другой аналогичный сплайс-вариант PD-L1 (1 из 5), лишенный трансмембранного домена – PD-1 $\Delta$ ex3, который также экстрацеллюлярно и конкурентно может связывать PD-1, однако его формирование происходит не в следствии мутации, а в результате работы продукта гена Matrin 3 (MATR3) [28]. Также описано 2 сплайс-варианта ингибиторного рецептора – CTLA-4 – связанный с

мембранной (mCTLA-4) и, лишенный трансмембранного домена – секретирующая форма (sCTLA-4) [29].

Альтернативный сплайсинг может лежать в основе и резистентности к CAR-T терапии. Адоптивные Т-лимфоциты, которые экспрессируют химерные рецепторы к специфическим опухолевым антигенам, созданные путем генной инженерии, применяются с успехом при некоторых гематологических заболеваниях и не требуют представления неоантигена с компонентами главного комплекса гистосовместимости [30, 31]. При В-клеточных лимфолифферативных заболеваниях чаще применяются CAR-T к CD19 антигенам [32], однако у некоторых пациентов не наблюдается ответа. Вероятно, это связано с потерей эпитопов на опухолевых клетках, – уменьшением полнотранскриптных вариантов CD19 и превалированием сплайс-вариантов CD19  $\Delta$ ex2, которые не распознаются CART-19 [33].

#### *Презентация неоантигенов*

Кроме недостатка или изменении структуры неоантигенов резистентность к ингибиторам иммунных контрольных точек может быть обусловлена нарушениями из презентации, например, за счет мутации в генах белков человеческого антилейкоцитарного антигена (HLA), особенно I класса. Возможна потеря белков главного комплекса гистосовместимости и опухолевыми клетками. Так при анализе когорты пациентов с 1535 различными опухолями, которым проводилась иммунотерапия, среди пациентов с потерей гетерозиготности хотя бы в одном локусе HLA-I отмечалось снижением выживаемости (ОР 1,4, 95% ДИ 1,02-1,9,  $p=0,036$ ; в валидационной когорте – ОР 1,31, 95% ДИ 1,03-1,7,  $p=0,028$ ). Число же соматических мутаций в опухоли статистически не различалось между группой гомозиготных и гетерозиготных пациентов. Гомозиготность HLA-I была независимым негативным фактором в отношении выживаемости при учете и клинических факторов. Исследователи выявили, что наличие подтипа HLA – HLAB44 и высокий уровень мутационной нагрузки ассоциированы с увеличением выживаемости пациентов [34]. Потеря гетерозиготности человеческого лейкоцитарного антигена при НМКРЛ обнаружена у 40% пациентов, они также плохо отвечали на иммунотерапию [35, 36]. Однако это подтверждается не во всех исследованиях.

В презентации антигенов участвует и белок b2 микроглобулин (B2M). При биопсии 4 образцов меланомы при прогрессировании на терапии анти-PD-1 антителами были выявлены инактивирующие мутации в гене B2M. В итоге эти мутации приводили к потере экспрессии белка главного комплекса гистосовместимости I класса на поверхности клеток [37].

Основываясь на способности неоантигенов запускать иммунный противоопухолевый ответ была разработана математическая модель, предсказывающая эффект иммунотерапии. Авторы идеи исходили

из допущения, что ответ на ингибиторы иммунных контрольных точек складывается из вероятности презентации неоантигена с компонентами главного комплекса гистосовместимости и последующего распознавания Т лимфоцитами. *Исследователи учитывали относительную аффинность главного комплекса гистосовместимости к каждому неоантигену и нелинейную зависимость между сходством последовательностей неоантигенов к известным антигенам. Чтобы описать эволюцию гетерогенной опухоли, проводилась оценка применимости модели по взвешенному эффекту превалирующих неоантигенов в субклонах опухоли. Созданная модель предсказывала выживаемость у пациентов с меланомой, которым проводилась терапия анти-CTLA антителами [38] и у пациентов, с метастатическим раком легкого, которым проводилось лечение анти-PD-1 антителами [39]. Авторы работы отметили, что неоантигены с низкой пригодностью, которые идентифицировала разработанная модель, могут быть использованы для создания новых иммунотерапевтических подходов. Также в процессе создания данной модели, исследователи обнаружили сходство между эволюцией опухолей и быстро размножающимися инфекционными патогенами [40, 41].*

Несмотря на наличие большой неоантигенной нагрузки, гетерогенность опухоли может определять наличие неоантигенов только для определенных субклонов опухолевых клеток. Терапия, которая направлена в данных условиях только на определенную часть опухоли, приводит к нарушению баланса между соревнующимися в эволюционном процессе субклонами опухолевых клеток и разрастанию не-таргетированного клона [42].

#### *Сигнальные пути опухолевых клеток*

Ко внутренним механизмам резистентности можно отнести и потенциальную устойчивость опухолевых стволовых клеток, которые обладают не только уникальными молекулярными свойствами поддерживать рост опухоли, но и определять резистентность к противоопухолевому лечению. Ряд исследователей связывают наличие стволовых опухолевых клеток, как и выраженного ангиогенеза с ухудшением распознавания неоантигенов Т-лимфоцитами [43–45]; другие исследователи – с гиперэкспрессией PD-1 [46], и созданием иммуносупрессивного фенотипа микроокружения [47, 48]. Miao с соавторами пошли дальше и на модели стволовых опухолевых клеток плоскоклеточного рака кожи доказали, что данные клетки, чувствительные к TGF- $\beta$  воздействию, резистентны к действию цитотоксических Т-лимфоцитов. При этом описываемые стволовые опухолевые клетки экспрессируют CD80. Последний является лигандом к рецептору CTLA4 и CD28 на лимфоцитах, и если его взаимодействие с CD28 обуславливает активирующий эффект, то взаимодействие с CTLA4 – инги-

бирующего характера. Причем аффинность CTLA4 к CD80 выше, чем CD28 к CD80 [49]. Интересно, что активированные CD8 лимфоциты, после выхода из лимфоузлов и инфильтрации опухоли показывают значимо более высокий уровень экспрессии CTLA4 [50]. Соответственно, наличие CD80 позитивных стволовых опухолевых клеток имеют больший шанс проконтактировать с CTLA4 рецептором опухолеинфильтрирующих цитотоксических лимфоцитов, что позволит ускользнуть клетке от иммунного ответа [51]. Также, рецептор CD80 стволовых опухолевых клеток может взаимодействовать с CD28 рецепторами Т регуляторных лимфоцитов, тем самым приводя к их активации [52]. Последние обладают мощным подавляющим эффектом в отношении цитотоксических лимфоцитов, и таким образом реализуется еще один путь ускользания от иммунного надзора.

Исследователи подчеркивают, что экспрессия CD80 стволовыми опухолевыми клетками наблюдалась только, в случаях чувствительности данных клеток к воздействию TGF- $\beta$ . Так как экспрессия TGF- $\beta$  повышается со степенью васкуляризации опухолевой ткани [53], то можно предположить, что и появление CD80 положительных стволовых клеток в процессе роста опухоли может динамично изменяться, и опухоль может менять свою резистентность к иммунотерапии. На других опухолевых моделях, в частности раке толстой кишки и уротелиальном раке, также показана зависимость экспрессии TGF- $\beta$  и резистентностью к ингибиторам иммунных контрольных точек [54–56]. Тем не менее, ингибирование TGF- $\beta$  не приводит к полному упразднению CD80 положительных стволовых опухолевых клеток, что говорит о наличии и альтернативных путей поддержания их популяции в опухоли [57].

В опухолевых клетках может наблюдаться активация патогенных онкогенных сигнальных путей, что в некоторых работах ассоциировано с резистентностью к иммунотерапии [58]. Так на модели метастатической меланомы активация Wnt/ $\beta$ -катенин сигнального пути приводила к ингибированию CCL4, что ограничивало рекрутмент VAF3 $\alpha$ <sup>+</sup> дендритных клеток; также ограничивалась секреция CXCL9/10 CD103<sup>+</sup> дендритными клетками. Это в совокупности приводило к уменьшению инфильтрации цитотоксическими CD8 Т-лимфоцитами опухоли [59, 60]. На генно-модифицированных мышинных моделях гепатоцеллюлярного рака активация  $\beta$ -катенина также за счет подавления активности Т-лимфоцитов и рекрутмента дендритных клеток, была ассоциирована с резистентностью к анти-PD-1 терапии [61].

Изменения в работе PI3K-Akt-mTOR пути также может приводить к ускользанию от иммунного ответа. Например, у пациентов с меланомой делеция в гене PTEN, и как следствие, активация молекулы PI3KCA, сопровождалась повышенной экспрессией иммуносупрессивных цитокинов, низкой инфильтрацией опухоли Т-лимфоцитами и меньшей эффективностью

анти-PD-1 антител [62]. В случае подавления функции PTEN при меланоме – добавление к терапии анти-PD-1 и анти-CTLA4 антителам селективных PI3Kb ингибиторов – улучшало эффект лечения, по крайней мере на мышинных моделях. В клинических исследованиях у пациентов с глиомами число прогрессирований на ниволумабе или пембролизумабе было выше среди пациентов с потерей PTEN в опухоли [63].

Активация MAPK сигнального пути также может приводить к ускользанию от иммунного надзора. Например, меньшая эффективность пембролизумаба в первой линии при метастатическом раке толстой кишки при сочетании MSI и мутации в генах RAS в сравнении с опухолями без мутаций. Вероятно, это связано с повышением экспрессии цитокинов иммуносупрессивного действия – IL-6 и IL-10 [64].

Сигнальный путь MAPK также участвует в активации миозина II, а активация пути ROCK-миозин II на мышинных моделях меланомы была ассоциирована с резистентностью к иммунотерапии. Orgaz с соавторами применив ингибиторы ROCK повысили тем самым, предклинически, чувствительность опухоли к ингибиторам иммунных контрольных точек [65].

Ингибирование активности белка FBXW7, например при фосфорилировании ERK (компонента MAPK пути), также может являться причиной иммунорезистентности. Могут наблюдаться и делеции в гене FBXW7, что на мышинных моделях приводит к уменьшению инфильтрации опухоли лимфоцитами и снижению активности интерферонового сигнального пути. Восстановление же функции гена повышает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости и усиливает чувствительность модели к анти-PD-1 воздействию [66].

Мутации в гене STK11 являются основным драйвером резистентности к ингибиторам иммунных контрольных точек при раке легкого с мутацией в гене KRAS [67]. Реализуется эта резистентность посредством увеличения инфильтрации нейтрофилами опухоли и создания иммуносупрессивного фенотипа микроокружения, что сопровождается появлением маркеров истощения T-лимфоцитов и цитокинов роста опухоли [68].

Наиболее приближенными к клинике были попытки комбинировать MEK ингибиторы и ингибиторы иммунных контрольных точек. И если предклинические эксперименты и исследования II фазы были многообещающими [69], то, например, в рандомизированном исследовании III фазы по сочетанию атезолизумаба и кобиметиниба при химиорефрактерном раке толстой кишки с MSS фенотипом не отмечено улучшения общей выживаемости в сравнении с регорафенибом (ОР 1,19, 95% ДИ 0,83–1,19,  $p=0,34$ ) [70]. С другой стороны, комбинация пембролизумаба и цетуксимаба при платино-резистентном плоскоклеточном раке головы и шеи привела к объективным эффектам у 45% пациентов, при условии, что моно-

терапия пембролизумабом в аналогичной популяции больных приводит лишь к 20% [71].

Применение же одновременно BRAF, MEK ингибиторов и анти-PD-1 антител при метастатической меланоме с мутацией в гене BRAF, в 3 исследованиях также показало спорные результаты: если добавление пембролизумаба к дабрафенибу и траметинибу во II фазе исследования, увеличило частоту объективных эффектов (63,3% в группе плацебо против 71,7%), выживаемость без прогрессирования (ОР 0,53, 95% ДИ 0,34–0,83), но не общую выживаемость (ОР 0,64, 95% ДИ 0,38–1,06) [72], вероятно за счет недостаточного количества пациентов в работе, то добавление спартализумаба к аналогичной схеме уже в III фазе исследования не увеличивало ни частоту объективных эффектов (64,2% в группе плацебо против 68,5%), ни выживаемость без прогрессирования (ОР 0,82, 95% ДИ 0,655–1,027), ни общую выживаемость (ОР 0,785, 95% ДИ 0,589–1,047) [73]. Аналогичные результаты получены и в исследовании III фазы по комбинации атезолизумаба с кобиметинибом и вемурафенибом (ОР 0,85, 95% ДИ 0,67–1,07, – для выживаемости без прогрессирования и ОР 0,85, 95% ДИ 0,64–1,11 – для общей выживаемости) [74]. Возможно, это связано с недостаточной медианой наблюдения за пациентами в последних 2 исследованиях, а возможно, что, если эффект и есть, он не синергетический, а просто аддитивный.

Активация семафорина 4D, который может присутствовать и на мембране опухолевых клеток, приводит к формированию иммуносупрессивного фенотипа микроокружения, за счет ограничения инфильтрации дендритными клетками и цитотоксическими T-лимфоцитами, рекрутинга миелоидных клеток супрессоров и M2 макрофагов [75, 76]. Пепинемаб – первое моноклональное антитело, которое связывает семафорин 4D (SEMA4D) и в сочетании с ингибиторами иммунных контрольных точек показывает синергетический эффект на предклинических моделях. В 1b/2 фазе исследования комбинации авелумаба с пепинемабом среди 21 пациента с распространенным НМКРЛ, ранее не получавших иммунотерапии, у 5 больных был зарегистрирован объективный эффект, контроль болезни – у 81%. Среди 29 пациентов, которым ранее проводилась иммунотерапия, частичный эффект был зарегистрирован у 2 пациентов, контроль болезни – у 59%. Эффективность лечения не коррелировала с экспрессией PD-L1 [77].

#### *Эпигенетические изменения*

Эпигенетические изменения в виде метилирования CpG островков ДНК являются наиболее распространенными изменениями в геноме опухолевых клеток. Гиперметилирование также может ограничивать эффективность иммунотерапии посредством подавления ответа на действие интерферона. С другой стороны, общее гипометилирование может изменять

экспрессию PD-L1 на опухолевых клетках, что также сказывается на эффективности анти-PD-1 антител [78].

Эпигенетические изменения на уровне гистонов, например за счет действия гистон лизин N-метилтрансферазы (EZH2), также может приводить к изменениям экспрессии ряда генов, участвующих в процессинге антигенов. Выключение EZH2 приводит к повышению экспрессии компонентов главного комплекса гистосовместимости и антиген-презентирующей функции опухолевых клеток, повышает пролиферацию антиген-специфичных CD8 T-лимфоцитов и продукцию INF- $\gamma$  [79].

В клетках меланомы с высокой экспрессией белка, ассоциированного с ожирением (FTO), N-метиладенозин деметилазы, анти-PD-1 антитела оказываются также не эффективны [80].

## Микроокружение

### *Ко-ингибирующие и ко-стимулирующие рецепторы*

Потеря функции или истощение цитотоксических лимфоцитов, также является причиной устойчивости к действию ингибиторов иммунных контрольных точек. Такое состояние T-лимфоциты приобретают, когда связываются своими PD-1 рецепторами с лигандами к нему или при действии ко-ингибирующих взаимодействий через такие рецепторы, как CTLA-4, TIM-3, TIGIT и LAG-3 [81].

T-клеточный иммуноглобулин и домен содержащий муцин 3 (Tim-3) – трансмембранный белок I типа, который встречается на поверхности T-клеток, NK клеток, дендритных клеток и макрофагов [85]. Tim-3 является маркером истощения T-лимфоцитов и часто коэкспрессируется с PD-1 на поверхности CD8 лимфоцитов [86]; снижается продукция INF- $\gamma$  и повышается иммуносупрессивная активность Foxp3 Treg лимфоцитов [87]. Таким образом, Tim-3 является привлекательной опцией для ингибирования. В разработке находится порядка 8 ингибиторов Tim-3 [88].

Еще одним рецептором на T-лимфоцитах с ингибирующей функцией является T-клеточный иммунорецептор с иммуноглобулином и ITIM доменом (TIGIT). Он обнаруживается на активированных CD8 и CD4 T клетках, NK клетках, Treg лимфоцитах и T-фолликулярных клетках [89]. Предполагается его роль в истощении T-лимфоцитов. Монотерапия ингибиторами TIGIT на животных моделях рака толстой кишки оказалась не эффективной, однако комбинация с анти-PD-1 антителами привела к замедлению опухолевого роста и увеличению процента опухолей инфильтрирующих INF $\gamma$ +CD8+ T клеток [90]. Наиболее близко к клинике находится моноклональное антитело к TIGIT – тираголумаб, которое в сочетании с атезолизумабом в рандомизированном исследовании II фазы у пациентов с PDL1 (TPS  $\geq$ 1%) позитивным НМКРЛ в первой линии лечения привело к частоте объективных эффектов в 37% против 21% в группе комбинации атезолизумаба и плацебо (ОШ 2,57, 95%

ДИ 1,07–6,14), также увеличилась и выживаемость без прогрессирования – ОР 0,57, 95% ДИ 0,37–0,9. В группе же TPS  $\geq$ 50% – ОР для выживаемости без прогрессирования составило 0,3, 95% ДИ 0,15–0,61, а частота объективных эффектов – 66% против 24% в группе плацебо [91]. За что получило статус от FDA прорывной технологии.

Еще один рецептор с ингибирующими свойствами получил название – V-домен Ig- содержащий супрессор T клеточной активации (VISTA). Он гомологичен членам семейства рецепторов CD28, к которым относится и PD-1 [92]. Разработаны и исследуются в клинике как моноклональные антитела к нему, так и молекулы, одновременно блокирующие и VISTA и PD-1 [93].

Монолизумаб – антитело к NKG2A – рецептору на NK клетках с ингибирующими в отношении CD8c T-лимфоцитов действием. Комбинирование монолизумаба с ингибиторами иммунных контрольных точек обладает приемлемым терапевтическим индексом по результатам предклинических экспериментов и по результатам II фазы исследования при плоскоклеточном раке головы и шеи привело к достижению объективного эффекта у 31% пациентов [94, 95].

Еще один препарат (COM701), стимулирующий активность NK клеток, путем подавления ингибирующего сигнала лиганда PVRL2 с рецептора PVRIG был изучен в рамках I фазы. В монотерапии наблюдался 1 объективный эффект при первичном раке брюшины, с длительностью эффекта 14+ месяцев, в комбинации с ниволумабом – 1 полный эффект при рефрактерном раке анального канала, длительностью 18 месяцев, который ранее прогрессировал на ниволумабе. В большинстве своем регистрировались стабилизации – у 72% пациентов [96].

Другая стратегия активации противоопухолевого иммунного ответа – действие на ко-стимулирующие рецепторы иммунных клеток с помощью агонистов, с или без параллельного ингибирования PD-1. К таким рецепторам относятся CD28, OX40, CD27, 4-1BB, GITR, они представлены на T-лимфоцитах и противодействуют негативному сигналингу с рецепторов PD-1 и CTLA-4 [97]. Однако результаты клинических испытаний такого подхода довольно неоднозначны.

CD-28 это T-клеточная ко-стимулирующая молекула, блокируя CD-28-B7 взаимодействие подавляется пролиферация и активация опухолево-специфичных CD8-T лимфоцитов, что отражается на эффекте анти-PD-1/PD-L1 антител [82]. При раке яичников, где иммунотерапевтические подходы оказались не эффективными, PD-L1 не значимо экспрессируется на опухолевых клетках и клетках микроокружения, зато высока экспрессия молекулы B7-H3, что ассоциировано с истощением T-лимфоцитов. Блокирование B7-H3 на мышинных моделях рака яичников увеличивает сроки жизни животных [83, 84].

По результатам исследований I фазы применение монотерапии агониста OX40 MEDI0562 привело лишь

к 1 частичному эффекту [98], а GSK998 – лишь к стабилизации в монорежиме и в комбинации с пембролизумабом – всего в 9,2% объективных эффектов [99]. Монотерапия и комбинация BMS986178 с ниволумабом или ипилимумабом и ниволумабом ассоциирована с 0-13% эффектов в зависимости от когорты [100]. Но исследователи не сдаются и создают агонисты OX40 следующего поколения, которые в процессе лечения не приводят к уменьшению экспрессии данного типа рецепторов на поверхности Т-клеток. Создаются биспецифические антитела и к OX40 и еще к одному костимулирующему рецептору на лимфоцитах 4-1BB (CD137). Однако такая комбинация сопровождалась гепатотоксичностью [101]. Изучаются биспецифические антитела к OX40 и PD-1. Созданы инкапсулированные в липидные наночастицы с мРНК-2416 и мРНК-2752 лиганда OX40, последний еще и кодирует провоспалительные цитокины IL-23 и IL-36-γ. Комбинация мРНК-2416 с дурвалумабом опять же привела к достижению – максимально – стабилизаций [103]. Комбинация мРНК-2752 с дурвалумабом привела к развитию только 1 частичного эффекта [104].

В качестве относительно удачного опыта применения агониста костимулирующего рецептора ICOS Т-лимфоцитов (феладилумаба) приведем результаты исследования INDUCE-1 при рефрактерном распространенном уротелиальном раке. При монотерапии частота объективных эффектов составила 8% (в том числе и у пациентов резистентных к иммунотерапии) с медианой длительности эффекта – 6,1 месяца и медианой общей выживаемости 14,5 месяцев. В группе комбинации с пембролизумабом – 22%, 8,3 месяцев и 10,7 месяцев, соответственно [102].

Ген активации лимфоцитов – 3 (LAG-3 или CD233) относится к I типу мембранных рецепторов, активированных Т-лимфоцитов, Т-reg, NK-клеток и плазмочитарных дендритных клеток [105]. Может связываться с главным комплексом гистосовместимости II. Экспрессия LAG-3 на Т-лимфоцитах повышается при антигенной стимуляции, и часто коэкспрессируется с PD-1 и TIGIT [106]. Известна и растворимая форма LAG-3, правда с неутонченной функциональной активностью [107]. Основная функция LAG-3 – иммуносупрессивная: снижает пролиферацию CD4+ лимфоцитов и секрецию таких провоспалительных цитокинов, как IL-2, INF-γ и TNF-α, прототирует супрессивную активность Treg [108, 109]. Опуская результаты предклинических и ранних фаз исследований по комбинации ингибиторов LAG-3 и ингибиторов иммунных контрольных точек, сразу перейдем к результатам рандомизированного исследования III фазы RELATIVITY-047. В данной работе в первой линии терапии 714 пациентов метастатической меланомы сравнили ниволумаб с плацебо и комбинацию ниволумаба с релатлимабом (моноклональное антитело к LAG-3). Исследователям удалось улучшить выживаемость без прогрессирования (ОР 0,75, 95%

ДИ 0,6–0,9,  $p=0,0055$ ) при применении комбинации, но при этом значимо увеличив токсичность 3–4 степени (18,9% против 9,7%), [110]. Применение же данной комбинации в неoadьювантном назначении при III стадии или операбельных олигометастазах меланомы приводило к частоте полных патоморфологических изменений у 59% пациентов [111].

#### *Распознающие рецепторы*

Еще одним направлением преодоления иммунорезистентности является воздействие на группу распознающих рецепторов, как на начальный этап инициации иммунного ответа. К данной группе рецепторов относится семейство толл-подобных рецепторов (TLR). Их функция заключается в распознавании молекул антигенов, образующихся в процессе повреждения тканей, – представлены как на иммунных, так и на не иммунных клетках. Активация TLR приводит к увеличению продукции интерферонов и интерферон-зависимому клеточному ответу, как следствие, созреванию антиген-презентирующих клеток, презентации антигенов совместно с главным комплексом гистосовместимости и инициации адаптивного иммунного ответа [112]. При этом предклинические эксперименты показали, что стимуляция TLR может приводить к усилению пролиферации опухолевых клеток [113]. Тем не менее продолжают попытки применения агонистов TLR в клинических исследованиях.

Выделяют отдельную группу рецепторов, распознающих нуклеиновые кислоты – TLR3, TLR7, TLR8 и TLR9. Последний распознает двуцепочечные ДНК, обычно в виде CpG олигонуклеотидов, представленных в патогенах. Применение агонистов TLR9 после метастазэктомии при раке толстой кишки в качестве адьювантного лечения, ухудшало показатели выживаемости по результатам рандомизированного исследования II фазы [114]. Комбинированное применение другого агониста TLR9 (SD-101) совместно с пембролизумабом при внутриопухолевом введении первого в очаги меланомы, приводило к достижению скромного объективного эффекта – у 15% пациентов [115]. Аналогичное по режиму лечения исследование SMP-001 с пембролизумабом при меланоме показало 24% объективных эффектов, среди пациентов, у которых было зарегистрировано прогрессирование ранее на иммунотерапии [116]. Комбинация внутриопухолечевого введения SD-101 и системного введения пембролизумаба с паклитакселом с последующим назначением режима AC в неoadьювантной терапии операбельного Her-2 негативного рака молочной железы привела к регистрации полного патоморфологического эффекта RCB1 при люминальном подтипе у 51% женщин, однако на всей группе не достигло запланированных значений [117].

Еще один агонист TLR9 (тилсотолимоид – IMO-2125) в комбинации с ипилимумабом или пем-



бролизумабом при меланоме рефрактерной к анти-PD-1 ингибиторам в исследовании I/II фазе показал обнадеживающие результаты – до 22,4% объективных эффектов, с медианой длительности эффекта – до 11,4 месяцев [118]. Однако, как сообщила компания-производитель, в исследовании III фазы не обнаружено различий в частоте объективных эффектов между комбинацией ипилимумаба и тилсотолимода и монотерапии ипилимумабом (по 8,8% и 8,6%, соответственно) у пациентов с метастатической меланомой резистентной к анти-PD-1 антителам [119].

Вторая группа TLR участвует в распознавании компонентов бактерий – TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 и TLR6. При этом БЦЖ вакцина, которую применяют внутрипузырно при поверхностном раке мочевого пузыря, действует, индуцируя воспаление через TLR2 и TLR4 рецепторы [120]. Как и при других агонистах TLR, аналогичные препараты к TLR4 не стали исключением и оказались неэффективными в противоопухолевом назначении [121]. В тоже время – MRx0518 – агонист TLR5 в комбинации с пембролизумабом при солидных опухолях, которые прогрессировали на ингибиторах иммунных контрольных точек, привел к достижению объективного эффекта у 17% пациентов, а стабилизаций – у 83% [122].

К группе распознающих рецепторов относятся также RIG-1 подобные рецепторы (RLR), NOD-подобные рецепторы (NLR) и рецепторы лектина типа С (CLR). Сигналинг с первых приводит к секреции интерферона. Агонист RIG-1 – МК4651 – в монотерапии при внутриопухолевом введении показал хорошую переносимость, но отсутствие объективных эффектов [123]. В комбинации с пембролизумабом также отмечалась скромная эффективность лечения – 11% [124].

В группе NLR рецепторов наиболее изучены 2 подсемейства – NLRC и NLRD. Среди NLRC преобладают рецепторы NOD1 и NOD2, которые участвуют в распознавании компонентов бактерий, формировании инфламасом, продуцирующих IL-1 $\beta$ /IL-18 [125]. Агонист NOD2 рецептора зарегистрирован под названием мифамуртид в Европе для лечения остеосаркомы в сочетании с химиотерапией [126].

Среди рецепторов группы CLR, наиболее часто в качестве мишени агонистического действия лекарственных препаратов выступает молекула, находящаяся в эндоплазматическом ретикулуме – STING. Проводится большое число исследований как при применении в монотерапии, так и в сочетании с ингибиторами иммунных контрольных точек, химиотерапии, лучевой терапии, но пока без значимых результатов [127].

#### *TGF- $\beta$ и цитокины*

Еще одно направление в иммунотерапии – применение медиаторов иммунных сигнальных путей – цитокинов. Цитокины могут вырабатываться как инфильтрирующими клетками опухоли, так и клетка-

ми стромы и обладать как про-воспалительными, так анти-воспалительными свойствами [128]. Интерферон по-прежнему зарегистрирован в адьювантной терапии меланомы II стадии с изъязвлением, а также при хроническом миелолейкозе и MPN. Длительное время до внедрения в клиническую практику таргетной терапии в лечении метастатического рака почки применялся интерлейкин-2 (IL-2) [129], и даже в виде высокодозного варианта оставалась и позже для пациентов из группы неблагоприятного прогноза. Его высокая токсичность и скромная эффективность на фоне более удачных альтернатив лечения ограничило его применение. Однако, в настоящее время произошел ренессанс в изучении IL-2, в виде комбинации данного цитокина с анти-PD-1 антителами. Результаты ранних фаз комбинации интересны не только при раке почки, где частота объективных эффектов в первой линии доходит до 70% [130] и проходит уже исследование III фазы, но и при других локализациях [131]. Однако необходимо дождаться данных по выживаемости.

TGF- $\beta$  способен подавлять дифференцировку незрелых Т клеток в Th1 и Treg лимфоциты, антигенпрезентирующую функцию дендритных клеток, и следовательно, причастен также к ответу опухоли на иммунотерапию [138]. Применение ингибиторов TGF- $\beta$  усиливает инфильтрацию Т-лимфоцитами опухоли, а в сочетании с ингибиторами контрольных точек увеличивает продолжительность жизни ксенографтных опухолевых моделей [139]. В клинических исследованиях отсутствие эффективности атезолизумаба при метастатическом уротелиальном раке связывали с TGF- $\beta$  сигналингом в фибробластах, что было ассоциировано с уменьшением инфильтрации опухоли CD8 $\alpha$  Т-лимфоцитами. Исследователи на мышиных моделях данной опухоли показали эффективность комбинации ингибиторов TGF- $\beta$  и анти-PD-L1 антител [140].

В повышении активности TGF- $\beta$ , принимает активное участие и путь ангиотензина. Данные сигнальные пути делят на канонический SMAD зависимый и неканонической SMAD-независимый [132]. Канонический путь активен в клетках стромы и опухолево-ассоциированных фибробластах микроокружения, которые ассоциированы с опухолевым ростом, способностью опухолевых клеток к инвазии и резистентности к лечению [133, 134]. Поэтому и применение ингибиторов ангиотензина видится перспективным в плане преодоления резистентности к иммунотерапии. Ингибиторы ангиотензин-рениновой системы подавляют TGF- $\beta$ 1, что сопровождается снижением синтеза коллагена I типа стромы и гиалуроновой кислоты [135]. В работе Murphy с соавторами параллельный прием с химиолучевой терапией или химиотерапией лозартана при местно-распространенном раке поджелудочной железы приводило к значимому снижению стадии болезни [136]. В клинических же исследованиях иммунотерапии при раке мочевого пузыря – в группе

не ответивших на атезолизумаб чаще в фибробластах опухоли встречалась TGF- $\beta$ 1 сигнальная сигнатура [137]. Следовательно, можно предположить, что применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или ангиотензиновых рецепторов (АПФ/АР) может приводить к снижению уровня и VEGF and TGF- $\beta$  и, как следствие создавать условия для большей эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек. В ретроспективной работе Jain с соавторами было отобрано 178 пациентов с метастатическим уротелиальным раком, которым проводилась терапия ингибиторами иммунных контрольных точек, из них 18,5% проводилась терапия ингибиторами АПФ/АР по сопутствующей патологии. Многофакторный анализ среди признаков, влияющих на уменьшение в размерах опухоли показал, что терапия ингибиторами АПФ/АР обладала независимым значимым положительным действием (ОШ 2,69, 95% ДИ 1,15–6,3,  $p=0,022$ ). Аналогичная тенденция была получена и в валидационной когорте пациентов (ОР 3,28, 95% ДИ 0,98–10,99,  $p=0,054$ ) [147]. В другой наблюдательной работе, уже включавшем различные нозологические формы злокачественных опухолей, параллельный прием ингибиторов АР, но не ингибиторов АПФ был ассоциирован с лучшей эффективностью анти-PD-L1 антител [148].

Ли с соавторами представили результаты I фазы по применению биспецифического моноклонального антитела к PD-L1 и TGF- $\beta$  (SHR-1701) у пациентов с рефрактерными солидными опухолями. Нежелательные явления 3–4 степени, связанные с препаратом, зарегистрированы у 18,4%, частота объективных эффектов составила 17,8%, что при учете пациентов без раннего назначения иммунопрепаратов, довольно скромно [141].

К членам семейства TGF- $\beta$  относится и костный морфогенный белок 7 (BMP7), также известный как OP-1. Он участвует в пролиферации, дифференцировке и апоптозе различных клеток, отмечается в опухолях резистентных к анти-PD-1 антителам. Работая и как опухолевый супрессор, и как онкоген, в зависимости от контекста и типа опухоли, BMP7 способен подавлять иммунный ответ. Вероятно, за счет поляризации макрофагов в M2 фенотип, посредством подавления MAPK14 сигнального пути. [142, 143]. В ретроспективном исследовании показана ассоциация гиперэкспрессии BMP7 и резистентности в анти-PD-1 антителам. Применение же комбинации анти-PD-1 антитела с ингибитором BMP приводило к активации CD4+ и CD8+ T-лимфоцитов, снижению присутствия M2 макрофагов в опухоли и восстановлению чувствительности опухоли к иммунотерапевтическому воздействию [144].

Нарушения васкуляризации, сопровождающиеся гипоксией, ацидозом и некрозом в опухоли, также подавляют функцию эффекторных T-лимфоцитов. Основными проангиогенными факторами в опухоли

являются сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и ангиопоэтин-2 (ANG2). Применение антиангиогенной терапии нормализует сосудистое русло в опухоли, что также создает благоприятный фенотип микроокружения в отношении развития противоопухолевого иммунного ответа [145]. Действие иммунотерапии в условии антиангиогенного воздействия запускает петлю, в которой противоопухолевый эффект поддерживает и нормализацию микроциркуляции в опухоли, что, в свою очередь, поддерживает иммунный ответ [146]. К настоящему времени зарегистрированы комбинации атезолизумаба и бевацизумаба, кабозантиниба и ниволумаба, акситиниба и пембролизумаба, ленватиниба и пембролизумаба, которые зачастую эффективнее монотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек.

IFN- $\gamma$  сигнальный путь обычно активирует противовирусную иммунную защиту. Однако, интерферон также может и подавлять иммунный ответ. Интерферон- $\gamma$  вырабатывается опухолево-специфическими T-лимфоцитами, что позволяет им распознавать соответствующие рецепторы на опухолевых и антиген-презентирующих клетках для оказания эффективного противоопухолевого эффекта. IFN- $\gamma$  усиливает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости, а, следовательно, и презентацию неоантигенов. Кроме этого, он способен подавлять пролиферацию опухолевых клеток и индуцировать апоптоз; вызывая сосудистую дегенерацию, ограничивает кровоток в опухоли [149]. Именно сигнатура IFN- $\gamma$  сигнального пути зачастую представляется как фактор чувствительности к ингибиторам иммунных контрольных точек по результатам транскриптомного анализа опухолей. А потеря экспрессии ключевых генов IFN- $\gamma$  сигнального пути (IFNGR1, IRF1, JAK2, и IFNGR2) [150], или амплификация генов, продукты которых ингибируют IFN- $\gamma$  сигнальный путь (SOCS1 и PIAS4) ассоциирована, наоборот с резистентностью к иммунотерапии. Такая потеря необходимых генов, может наблюдаться при повышении числа копий генов в геноме [151]. С другой стороны, персистирующий интерфероновый сигналинг приводит к истощению T-лимфоцитов и иммуносупрессии. Накопление в опухоли INF- $\beta$  может индуцировать экспрессию PD-L1 и NOS-2, как в опухоли, так и дендритных клетках, что приводит к аккумуляции Treg лимфоцитов и миелоидных клеток в микроокружении, что наблюдается в опухолях не чувствительных к иммунотерапии [152]. При длительной стимуляции интерферонами II типа могут наблюдаться STAT-1 зависимые эпигенетические изменения, которые лежат в основе повышения экспрессии лигандов к различным рецепторам, ингибирующим T-лимфоциты [153]. Таким образом, интерферон может быть как полезным в активации иммунного ответа, так и может запускать обратную петлю по поддержанию иммуносупрессивного фенотипа микроокружения [154].

Фактор некроза опухоли (TNF), как и  $INF-\gamma$ , секретируется Т лимфоцитами. Считается, что именно TNF опосредованная гибель опухолевых клеток под действием Т лимфоцитов лежит в основе эффекта иммунотерапии при антиген-негативных опухолях. Следовательно, низкая чувствительность опухоли к TNF может определять резистентность к ингибиторам иммунных контрольных точек [155]. Применение ингибиторов TRAF2, который определяет низкую чувствительность к TNF, восстанавливает чувствительность клеток в иммунотерапии, по крайней мере на мышиных моделях [156].

IL-12 в предклинических экспериментах проявлял противоопухолевую активность [157], в клинических испытаниях показал значимую токсичность и привел к гибели 2 пациентов, в связи с чем его исследование было прекращено [158]. Предлагались альтернативные варианты дозировки и формуляции препарата [159]. Запущены исследования с комбинацией IL-12 с ингибиторами иммунных контрольных точек и CART конструкторов [160].

IL-15 участвует в активации НК-клеток и приводит к пролиферации Т-лимфоцитов, но в отличие от IL-2, на который он довольно похож, не вызывали, как считается, активацию Т-reg лимфоцитов. Рекомбинантные формы рецептора не приводили к эффектам при солидных опухолях по результатам многочисленных I фаз, при это отмечалась их значимая токсичность [161]. При острых миелоидных гемобластозах ремиссию удавалось достичь у 40% больных, ценой развития цитокинового шторма у 56% пациентов [162]. Чтобы избежать токсичности была разработана молекула суперагониста, представляющая из себя комплекс из IL-15 и растворимого рецептора к нему, объединенного с Fc фрагментом. Данный препарат (ALT-803) показал свою эффективность при внутривенном введении при поверхностном раке мочевого пузыря и у пациентов с рефрактерным НМКРЛ. В последнем случае эффект реализовался независимо от экспрессии PD-L в опухоли и в том числе у пациентов, которые ранее прогрессировали на ингибиторах иммунных контрольных точек [163]. Возможно, данная терапия будет эффективна, в ситуациях, когда иммунорезистентность обусловлена в основном за счет дисфункции антиген-презентирующих клеток, а также в опухолях с высокой экспрессией растворимой формы рецептора IL-15 – НМКРЛ, рак головы и шеи, плоскоклеточный рак головы и шеи, тройной-негативный рак молочной железы, меланома [164-166], особенно в комбинации с анти-PD-1 антителами.

Воздействие на IL-6 повышает активность опухолево-специфичных Th1 лимфоцитов и последующий противоопухолевый эффект в мышиных моделях. Блокирование IL-6 также повышает экспрессию PD-1 клетками меланомы. Одновременное ингибирование IL-6 и PD-1/PD-L1 сигналинга приводит к выработке хемоаттрактантов, привлекающих Т-лимфоциты, и, как

следствие, инфильтрации опухоли IFN- $\gamma$  продуцирующих CD-4 Т-клетками, оказывающих синергичный противоопухолевый эффект [167]. В эксперименте блокирование пути IL-6/JAK1 приводит к пролонгации иммунотерапевтического эффекта анти-PD-1 антител на моделях гепатоцеллюлярного рака.

Применение других цитокинов, или за счет своих двойственных эффектов на опухоль (интерферон) [168], или за счет токсичности или неэффективности (IL-21, IL-12) в настоящее время не рассматриваются в качестве опций в преодолении резистентности к ингибиторам иммунных контрольных точек [169].

#### *Клетки микроокружения*

Клетки микроокружения опухоли являются еще одним игроком в механизмах возникновения и поддержания иммунорезистентности. Так большое внимание уделяется макрофагам, ассоциированным с опухолью (TAM) и макрофагальному колоние-стимулирующему фактору (CSF-1). При этом TAM представляют собой одну из наиболее распространенных клеточных популяций в опухоли. При большинстве опухолевых нозологий наличие TAM ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и резистентностью к терапии, за счет активации ангиогенеза, способности опухолевых клеток к инвазии и миграции, подавления противоопухолевого иммунного ответа [170]. TAM представлены M1 и M2 субпопуляциями, последние обычно преобладают в опухоли. M1 макрофаги экспрессируют IL-12, IL-23, главный комплекс гистосовместимости и распознающие рецепторы семейства B7, – комплекс необходимый для запуска презентации антигенов и активации Th1 клеток, что способствует противоопухолевому иммунному ответу. M2 макрофаги секретируют IL-10 и трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), который подавляет активацию и пролиферацию CD4c/CD8c Т-лимфоцитов и способствует пролиферации и рекрутменту Treg клеток [171].

Опухолевые клетки, вырабатывая остеопонтин (OPN), стимулируют секрецию CSF1, который связывается с соответствующим рецептором на макрофагах. Дальнейший сигналинг по PI3K-AKT-NF- $\kappa$ B пути в итоге приводит к поляризации фенотипа макрофагов в M2 и ускользанию опухоли от иммунного воздействия. Применение ингибиторов рецептора к CSF-1 (CSF1-R) значимо снижает инфильтрацию опухоли TAM и увеличивает инфильтрацию и цитотоксическую активность CD8 Т-лимфоцитов в опухоли, что сопровождается повышением эффективности анти-PD-L1 антител на ксенографтных моделях гепатоцеллюлярного рака [172, 173].

Т-регуляторные лимфоциты можно разделить на 2 субпопуляции натуральных (nTreg) и индуцированных (iT-reg) клеток. В опухоли данная группа Т-лимфоцитов подавляет опосредованную через Т-специфические рецепторы активацию и пролифе-

рацию CD4/CD8c T-лимфоцитов, что лежит в основе ускользания опухоли от иммунного надзора [174]. Выделяют еще подгруппу T-reg лимфоцитов с транскрипционным фактором семейства forkhead box P3 (FOXP3). Данные транскрипционные факторы запускают экспрессию генов, ответственных за дифференцировку и пролиферацию T-reg клеток, что также сопровождается ускользанием от иммунного ответа [175, 176]. T-reg лимфоциты также экспрессируют поверхностный белок Nrp1. Последний необходим для поддержания функции и выживания T-reg клеток и подавления противоопухолевого иммунного ответа. Подавление в T-reg клетках специфического Nrp1 приводит к подавлению опухолевого роста. [177]. Попытки комбинации моноклональных антител к NRP1 и анти-VEGF антител в большинстве своем заканчивались выраженной токсичностью, хотя в предклинических экспериментах результаты выглядели обнадеживающими [178, 179]. В настоящий момент проводится исследования комбинации анти-NRP1 и анти-PD-1 антител.

Миелоидные клетки супрессоры (MDSC) гетерогенная группа клеток костного мозга, – предшественники дендритных клеток, макрофагов и/или гранулоцитов, также способны подавлять иммунный ответ [180]. Такое иммуносупрессивное действие реализуется посредством белка гомолога клеточного стресса (cellular stress sensor C/EBP homologous protein – CHOP). Делеция CHOP приводит к снижению иммуномодулирующей функции MDSC и активации T-клеток и индуцированию противоопухолевого ответа [181]. В предклинических работах было показано, что в процессе терапии анти-PD-1 антителами, CD8c T-лимфоциты, за счет формирования комплексов PD-L1 – NLRP3 активировали провоспалительный сигнальный путь в опухолевых клетках, действие которого приводило в итоге к рекрутменту MDSC в опухоль, что помогало подавлять иммунный ответ. При этом фармакологическое подавление NLRP3 приводит к повышению активности анти-PD-1 антител [182]. Аналогично, ингибируя FATP2 (транспортёр жирных кислот), подавляется активность MDSC, что также может повышать потенциально чувствительность опухоли в иммунотерапии [183].

Клиническое применение перорального CD11b модулятора (снижает число MDSC и M2 макрофагов) в рамках I фазы исследования в монотерапии оказалось малоэффективным – ни одного объективного эффекта и 31,6% стабилизаций. Да и в комбинации пембролизумабом зарегистрирован лишь 1 объективный эффект [184].

*Метаболизм опухолевых клеток и клеток микроокружения*

Некоторые особенности метаболизма опухолевой клетки, также могут приводить к формированию иммунорезистентного фенотипа микроокружения.

В большинстве опухолей, в отличие от нормальных тканей, работает анаэробный гликолиз, известный как эффект Варбурга. Запускает экспрессию генов данного пути получения клеткой энергии – транскрипционный фактор SIX1 [185]. В мышинных моделях тройного негативного рака молочной железы ограничение гликолиза приводит к экспрессии опухолью Г-КСФ и ГМ-КСФ, и как следствие, снижению инфильтрации MDSC и повышению эффективности иммунотерапии [186].

Аденозин – лиганд рецептора аденозина 2A (A2AR) на иммунных клетках, участвует также в формировании иммуносупрессивного фенотипа микроокружения опухоли. Показано, что в процессе лечения анти-PD-L1 антителами происходит выработка аденозина, что подавляет функцию CD8c T-клеток [187]. Применение у человека ингибитора A2AR в комбинации с анти-PD-L1 антителом приводит к противоопухолевому эффекту при рефракторном раке почки, что сопровождается инфильтрацией опухоли CD8c T-лимфоцитами [188].

Ряд исследований показали, что в дендритных клетках, макрофагах и MDSC накапливаются липиды. При чем в MDSC транспортер жирных кислот (FATP2) проводит к утилизации арахидовой кислоты и синтезу простагландина E2, с иммуносупрессивными функциями. Таким образом компоненты метаболизма жирных кислот и холестерина, также могут являться мишенями для терапевтического воздействия с целью преодоления иммунорезистентности. Липофермата – ингибитор FATP2, оказывает самостоятельный противоопухолевый эффект у иммунокомпетентных мышей с подкожными опухолями [189]. Также ингибирование эстерификации холестерина в T-лимфоцитах, повышало функциональную активность CD8c T-клеток. Авасимиб – ингибитор фермента эстерификации (ACAT1) в монотерапии привел к развитию противоопухолевых эффектов на моделях меланомы у мышей [190].

Последние 15 лет особое внимание уделялось катаболизму триптофана, как основе резистентности к иммунотерапии [191]. Триптофан довольно быстро деградирует в кинуренин посредством фермента индоламин-2,3 диоксигеназы (IDO-1). Это приводит к подавлению пролиферации T-лимфоцитов и активации Treg клеток, толерантных дендритных клеток и перитуморальному воспалению [192]. В норме экспрессия IDO1 ограничена плацентой, эндотелием в легких, клетками слизистой женских половых путей и миелоидными клетками лимфоидной ткани [193] и повышается под действием INF-γ в тканях с воспалением и опухолях [194]. Первоначальные положительные результаты исследования I/II фазы по применению комбинации пембролизумаба и ингибитора IDO1 – эпикадостата [195] определили инициацию сразу рандомизированного исследования III фазы (ECHO-301/KN-252). В данной работе провели

сравнение пембролизумаба с плацебо и пембролизумаба с эпикадостатом в первой линии лечения распространенной меланомы. Добавление IDO1 ингибитора не привело ни к увеличению выживаемости без прогрессирования (6-месячные показатели в обеих группах составили 45,8%), ни общей выживаемости (1 годичный показатель составил в обеих группах 74%), ни частоты объективных эффектов (34,2% против 31,5% в группе плацебо) [196]. Причиной таких результатов, как предполагается, является недостаточная эффективность в ингибировании IDO1 в выбранной концентрации, в следствие гепатотоксичности. Более потентные молекулы аналогичного механизма действия находятся в разработке [197]. Также в данной работе не получено достаточно биообразцов для трансляционных исследований и поиска возможных фармакодинамических биомаркеров [198].

### Альтернативные пути воздействия на иммунную систему

Лечебные подходы, основанные на доставке синтетических мутантных пептидов при онкологических заболеваниях, показали свою эффективность, но в крайне ограниченном варианте, и практически не касаются солидных опухолей [199–200]. Система CRISPRa использует каталитически инактивированную Cas9 (dCas9) [201], что позволяет просто и пластично регулировать экспрессию генов, через dCas9-транскрипционные активаторы в паре с одной из направляющих РНК (sgRNA) [202, 203]. С помощью CRISPRa, возможно мультиплексно увеличивать набор необходимых генов с помощью пула направляющих РНК. Исследователи пошли дальше и в 2019 году представили метод CRISPRa-mediated MAEGI, который действует путем прямого увеличения экспрессии и презентации эндогенных генов, которые кодируют потенциально иммуногенные антигены. MAEGI продемонстрировала терапевтическую эффективность в трех опухолевых моделях. Механистически, MAEGI определяет противоопухолевый иммунный ответ через рекрутмент эффекторных Т лимфоцитов ремодулируя микроокружение [204]. Таким образом, проведя высокопроизводительное секвенирование экзона опухоли, становится возможным с помощью библиотеки РНК совместно с CRISPRa-MAEGI таргетировать специфичные для пациента мутации [205].

Искусственное изменение микроокружения иммунорезистентной опухоли с помощью адоптивной клеточной терапии также показывает обнадеживающие результаты. Препарат Iffileucel, представляющий собой опухоль инфильтрирующие лимфоциты вводился пациентам с метастатической меланомой, которые прогрессировали на различных вариантах системной терапии. Частота объективных эффектов составила 36,4%, медиана длительности эффекта не достигнута при медиане наблюдения 28 месяцев.

При этом, в подгруппе пациентов, которые имели первичную резистентность к ингибиторам иммунных контрольных точек длительность эффекта на адоптивной клеточной терапии была значимо выше (ОР 0,263, 95% ДИ 0,075–0,921,  $p=0,0367$ ) [206].

Наночастицы по доставке ингибиторов иммунных контрольных точек могут позволить более эффективно проникать препаратам через гематоэнцефалический барьер, например в комплексе с poly( $\beta$ -L-malic acid) (PMLA). Данный подход увеличивает инфильтрацию лимфоцитами моделей глиобластом у мышей и повышает выживаемость животных [207]. Создание пегилированных липосомальных форм с анти-CTLA4 антителами позволяет увеличить степень проникновения антител в опухоль в 7 раз, и пролонгирует циркуляцию CTLA4 антител до 24 часов, что ассоциировано с большей эффективностью лечения [208]. Если продолжать тему липосомальных формулировок ингибиторов иммунных контрольных точек, то их сочетание возможно и с липосомальными формами химиопрепаратов. При этом эффективность терапии была выше, если липосомальная форма анти-CTLA4 антитела вводилась до химиопрепаратов [209]. Аналогичные данные получены и для пегилированных и липосомальных форм анти-PD-1 антител. При этом лечебный эффект на животных моделях реализовался при меньших дозах антител [210].

### Заключение

Первичная и приобретенная резистентность к ингибиторам иммунных контрольных точек – наиболее активно развивающаяся область экспериментальной и клинической онкологии. К настоящему времени описаны множество потенциальных механизмов развития устойчивости к иммунотерапии, что не позволяет ограничиться одной обзорной статьей. Тем не менее, как видится, все же в основе, лежат опухолевые клетки, именно они оркеструют свое микроокружение. Это доказывается, самим фактом появления вторичной резистентности, отсутствием или скромной эффективностью в большинстве исследований по применению различных компаньонов ингибиторов иммунных контрольных точек, воздействующих на микроокружение в клинических исследованиях, искусственного насыщения опухоли цитотоксическими лимфоцитами, низкой эффективностью CART терапии при солидных опухолях, большей эффективностью комбинации тирозинкиназных ингибиторов с анти-PD-1 опухолями, в сравнении с комбинациями бевацизумаба и иммунотерапии. Такое понимание говорит от необходимости концентрации внимания и экспериментов, где главной мишенью будут опухолевые клетки, – выявлению ключевых, превалирующих механизмов резистентности в каждом конкретном случае, и подбора комбинированной терапии с целью недопущения развития первичной или борьбы со вторичной резистентностью.

## Список литературы

1. *Sanmamed M.F., Chen L.* A Paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization cell // *Cell*. – 2018 Oct 4. – Vol. 175, № 2. – P. 313–326.
2. *Schalper K.A., Carvajal-Hausdorf D., McLaughlin J., et al.* Differential expression and significance of PD-L1, IDO-1, and B7-H4 in human lung cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2017. – Vol. 23. – P. 370–378. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0150.
3. *Hugo W., Zaretsky J.M., Sun L., et al.* Genomic and transcriptomic features of response to anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma // *Cell*. – 2016. – Vol. 165. – P. 35–44.
4. *Riaz N., Havel J.J., Makaro, V., et al.* Tumor and microenvironment evolution during immunotherapy with nivolumab // *Cell*. – 2017. – Vol. 171. – P. 34–949.
5. *Van Allen E.M., Miao D., Schilling B., et al.* Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma // *Science*. – 2015. – Vol. 350. – P. 207–211.
6. *Fridman W.H., Page`s F., Saute`s-Fridman C. and Galon J.* The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome // *Nat. Rev. Cancer*. – 2012. – Vol. 12. – P. 298–306.
7. *Tirosh I., Izar B., Prakadan S.M., et al.* Dissecting the multicellular ecosystem of metastatic melanoma by singlecell RNA-seq // *Science*. – 2016. – Vol. 352. – P. 189–196.
8. *Jerby-Arnon L., Shah P., Cuoco M.S., et al.* A cancer cell program promotes T cell exclusion and resistance to checkpoint blockade // *Cell*. – 2018 Nov 1. – Vol. 175, № 4. – P. 984–997.e24.
9. *Gubin M.M., Artyomov M.N., Mardis E.R., Schreiber R.D.* Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy // *J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol. 125. – P. 3413–3421.
10. *Anagnostou V., Smith K., Forde P., et al.* Evolution of neoantigen landscape during immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer // *Cancer Discov.* – 2017. – Vol. 7. – P. 264–276.
11. *Rizvi N., Hellmann M., Snyder A., et al.* Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer // *Science*. – 2015. – Vol. 348. – P. 124–128.
12. *Schrock A.B., Ouyang C., Sandhu J., et al.* Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer // *Ann. Oncol.* – 2019. – Vol. 30. – P. 1096–1103.
13. *Mandal R., Samstein R., Lee K., et al.* Genetic diversity of tumors with mismatch repair deficiency influences antiPD-1 immunotherapy response // *Science*. – 2019. – Vol. 364. – P. 485–491.
14. *Wolf Y., Bartok O., Patkar S., et al.* UVB-induced tumor heterogeneity diminishes immune response in melanoma // *Cell*. – 2019. – Vol. 179. – P. 219.e21–235.e21.
15. *Samstein R.M., Lee C.H., Shoushtari A.N., et al.* Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types // *Nat. Genet.* – 2019. – Vol. 51. – P. 202–206.
16. *Litchfield K., Reading J.L., Puttick C., et al.* Meta-analysis of tumor- and T cell-intrinsic mechanisms of sensitization to checkpoint inhibition // *Cell*. – 2021. Feb 4. – Vol. 184, № 3. – P. 596–614.e14.
17. *Deng K., Yao J., Huang J., et al.* Abnormal alternative splicing promotes tumor resistance in targeted therapy and immunotherapy // *Transl. Oncol.* – 2021. Jun. – Vol. 14, № 6. – P. 101077.
18. *Botto A.E.C., Muñoz J.C., Giono L.E., et al.* Reciprocal regulation between alternative splicing and the DNA damage response // *Genet. Mol. Biol.* – 2020. – Vol. 43 (1 suppl. 1). – P. e20190111.
19. *Kim H.K., Pham M.H.C., Ko K.S., et al.* Alternative splicing isoforms in health and disease // *Pflugers Arch.: Eur. J. Physiol.* – 2018. – Vol. 470, № 7. – P. 995–1016.
20. *Danan-Gotthold M., Golan-Gerstl R., Eisenberg E., et al.* Identification of recurrent regulated alternative splicing events across human solid tumors // *Nucleic Acids Res.* – 2015. – Vol. 43, № 10. – P. 5130–5144.
21. *Bonomi S., Gallo S., Catillo M., et al.* Oncogenic alternative splicing switches: role in cancer progression and prospects for therapy // *Int. J. Cell Biol.* – 2013. – P. 962038.
22. *Sotillo E., Barrett D.M., Black K.L., et al.* Convergence of acquired mutations and alternative splicing of CD19 enables resistance to CART-19 immunotherapy // *Cancer Discov.* – 2015. – Vol. 5, № 12. – P. 1282–1295.
23. *Gong B., Kiyotani K., Sakata S., et al.* Secreted PD-L1 variants mediate resistance to PD-L1 blockade therapy in non-small cell lung cancer // *J. Exp. Med.* – 2019. – Vol. 216, № 4. – P. 982–1000.
24. *Sun J., Bai J., Jiang T., et al.* Modulation of PDCD1 exon 3 splicing // *RNA Biol.* – 2019. – Vol. 16, № 12. – P. 1794–1805.
25. *Simpson T.R., Li F., Montalvo-Ortiz W., et al.* Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma // *J. Exp. Med.* – 2013. – Vol. 210, № 9. – P. 1695–1710.
26. *Hassounab N.B., Malladi V.S., Huang Y., et al.* Identification and characterization of an alternative cancerderived PD-L1 splice variant // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2019. – Vol. 68, № 3. – P. 407–420.
27. *Gong B., Kiyotani K., Sakata S., et al.* Secreted PD-L1 variants mediate resistance to PD-L1 blockade therapy in non-small cell lung cancer // *J. Exp. Med.* – 2019. – Vol. 216(4). – P. 982–1000.
28. *Sun J., Bai J., Jiang T., et al.* Modulation of PDCD1 exon 3 splicing // *RNA Biol.* – 2019. – Vol. 16, № 12. – P. 1794–1805.
29. *Oaks M.K., Hallett K.M., Penwell R.T., et al.* A native soluble form of CTLA-4 // *Cell. Immunol.* – 2000. – Vol. 201, № 2. – P. 144–153. doi: 10.1006/cimm.2000.1649.
30. *Mohanty R., Chowdhury C.R., Arega S., et al.* CAR T cell therapy: a new era for cancer treatment (Review) // *Oncol. Rep.* – 2019. – Vol. 42, № 6. – P. 2183–2195.
31. *Zhao Z., Chen Y., Francisco N.M., et al.* The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges // *Acta Pharm. Sin.* – 2018. – Vol. 8, № 4. – P. 539–551.

32. *Jasinski S., De Los Reyes F.A., Yametti G.C., et al.* Immunotherapy in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: advances and ongoing challenges // *Paediatr. Drugs.* – 2020. – Vol. 22, № 5. – P. 485–499.
33. *Sotillo E., Barrett D.M., Black K.L., et al.* Convergence of acquired mutations and alternative splicing of CD19 enables resistance to CART-19 immunotherapy // *Cancer Discov.* – 2015. – Vol. 5(12). – P. 1282–1295.
34. *Chowell D., Morris L. G. T., Grigg C. M., et al.* Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy // *Science.* – 2018. – Vol. 359. – P. 582–587.
35. *Gettinger S., Choi J., Hastings K., et al.* Impaired HLA class I antigen processing and presentation as a mechanism of acquired resistance to immune checkpoint inhibitors in lung cancer // *Cancer Discov.* – 2017. – Vol. 7. – P. 1420–1435.
36. *McGranahan N., Rosenthal R., Hiley C.T., et al.* Allele-specific HLA loss and immune escape in lung cancer evolution // *Cell.* – 2017. – Vol. 171. – P. 1259. e11–1271.e11.
37. *Zaretsky J.M., Garcia-Diaz A., Shin D.S., et al.* Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375. – P. 819–829.
38. *Van Allen E.M., Miao D., Schilling B., et al.* Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma // *Science.* – 2015. – Vol. 350. – P. 207–211.
39. *Rizvi, N. A., Hellmann M.D., Snyder A., et al.* Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer // *Science.* – 2015. – Vol. 348. – P. 124–128.
40. *Luksza M., Lässig M.* A predictive fitness model for influenza // *Nature.* – 2014. – Vol. 507. – P. 57–61.
41. *Nourmohammad A., Otwinowski J., Plotkin J.B.* Host–pathogen coevolution and the emergence of broadly neutralizing antibodies in chronic infections // *PLoS Genet.* – 2016. – Vol. 12. – P. e1006171.
42. *Anagnostou V., Smith KN, Forde PM, et al.* Evolution of neoantigen landscape during immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer // *Cancer Discov.* – 2017. – Vol. 7. – P. 264–276.
43. *Spranger S., Bao R., Gajewski T.F.* Melanoma-intrinsic beta-catenin signalling prevents anti-tumour immunity // *Nature.* – 2015. – Vol. 523. – P. 231–235.
44. *Hugo W., Zaretsky J.M., Sun L., et al.* Genomic and transcriptomic features of response to anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma // *Cell.* – 2016. – Vol. 165. – P. 35–44.
45. *Hsu J.-M., Xia W., Hsu Y.-H., et al.* STT3-dependent PD-L1 accumulation on cancer stem cells promotes immune evasion // *Nat. Commun.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1908.
46. *Wu Y., Chen C., Xu Z.P., Gu W.* Increased PD-L1 expression in breast and colon cancer stem cells // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2017. – Vol. 44. – P. 602–604.
47. *Sorrentino C., Ciuffo S.L., Cipollone G., et al.* Interleukin-30/IL27p28 shapes prostate cancer stem-like cell behavior and is critical for tumor onset and metastasization // *Cancer Res.* – 2018. – Vol. 78. – P. 2654–2668.
48. *Szaryńska M., Olejniczak A., Kobiela J., et al.* Cancer stem cells as targets for DC-based immunotherapy of colorectal cancer // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8. – P. 12042.
49. *van der Merwe P.A., Bodian D.L., Daenke S., et al.* CD80 (B7-1) binds both CD28 and CTLA-4 with a low affinity and very fast kinetics // *J. Exp. Med.* – 1997. – Vol. 185. – P. 393–403.
50. *Alegre M.L., Frauwirth K.A., Thompson C.B.* T-cell regulation by CD28 and CTLA-4 // *Nat. Rev. Immunol.* – 2001. – Vol. 1. – P. 220–228.
51. *Miao Y., Yang H., LeVorse J., et al.* Adaptive immune resistance emerges from tumor-initiating stem cells // *Cell.* – 2019 May 16. – Vol. 177, № 5. – P. 1172–1186.e14.
52. *Zhang R., Huynh A., Whitcher G., et al.* An obligate cell-intrinsic function for CD28 in Tregs // *J. Clin. Invest.* – 2013. – Vol. 123. – P. 580–593.
53. *Oshimori N., Oristian D., Fuchs E.* TGF- $\beta$  promotes heterogeneity and drug resistance in squamous cell carcinoma // *Cell.* – 2015. – Vol. 160. – P. 963–976.
54. *Ganesh K., Massague J.* TGF- $\beta$  inhibition and immunotherapy: checkmate // *Immunity.* – 2018. – Vol. 48. – P. 626–628.
55. *Mariathasan S., Turley S.J., Nickles D., et al.* TGF $\beta$  attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells // *Nature.* – 2018. – Vol. 554. – P. 544–548.
56. *Tauriello D.V.F., Palomo-Ponce S., Stork D., et al.* TGF $\beta$  drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis // *Nature.* – 2018. – Vol. 554. – P. 538–543.
57. *Miao Y., Yang H., LeVorse J., et al.* Adaptive immune resistance emerges from tumor-initiating stem cells // *Cell.* – 2019 May 16. – Vol. 177, № 5. – P. 1172–1186.e14.
58. *Spranger S., Gajewski T.F.* Impact of oncogenic pathways on evasion of antitumour immune responses // *Nat. Rev. Cancer.* – 2018. – Vol. 18. – P. 139–147.
59. *Spranger S., Bao R., Gajewski T.F.* Melanoma-intrinsic b-catenin signalling prevents anti-tumour immunity // *Nature.* – 2015. – Vol. 523. – P. 231–235.
60. *Spranger S., Dai D., Horton B., Gajewski T.F.* Tumor-residing Batf3 dendritic cells are required for effector T cell trafficking and adoptive T cell therapy // *Cancer Cell.* – 2017. – Vol. 31. – P. 711. – P. e4–723.e4.
61. *de Galarreta R.M., Bresnahan E., Molina-Sánchez P., et al.* b-Catenin activation promotes immune escape and resistance to Anti-PD-1 therapy in hepatocellular carcinoma // *Cancer Discov.* – 2019. – Vol. 9. – P. 1124–1141.
62. *Trujillo J.A., Luke J.J., Zha Y., et al.* Secondary resistance to immunotherapy associated with b-catenin pathway activation or PTEN loss in metastatic melanoma // *J. Immunother. Cancer.* – 2019. – Vol. 7. – P. 295.
63. *Zhao J., Chen A.X., Gartrell R.D., et al.* Immune and genomic correlates of response to anti-PD-1 immunotherapy in glioblastoma // *Nat. Med.* – 2019. – Vol. 25. – P. 462–469.

64. Sumimoto H., Imabayashi F., Iwata T., Kawakami Y. The BRAF MAPK signaling pathway is essential for cancer-immune evasion in human melanoma cells // *J. Exp. Med.* – 2006. – Vol. 203. – P. 1651–1656.
65. Orgaz J.L., Crosas-Molist E., Sadok A., et al. Myosin II reactivation and cytoskeletal remodeling as a hallmark and a vulnerability in melanoma therapy resistance // *Cancer Cell.* – 2020. – Vol. 37. – P. e9–103.e9.
66. Gstalter C., Liu D., Miao D., et al. Inactivation of impairs dsRNA sensing and confers resistance to PD-1 blockade // *Cancer Discov.* – 2020. – Vol. 10. – P. 1296–1311.
67. Skoulidis F., Goldberg M. E., Greenawald D. M., et al. Mutations and PD-1 inhibitor resistance in – mutant lung adenocarcinoma // *Cancer Discov.* – 2018. – Vol. 8. – P. 822–835.
68. Koyama S., Akbay E.A., Li Y.Y., et al. STK11/LKB1 Deficiency promotes neutrophil recruitment and proinflammatory cytokine production to suppress T-cell activity in the lung tumor microenvironment // *Cancer Res.* – 2016. – Vol. 76. – P. 999–1008.
69. Hellmann M.D., Kim T.-W., Lee C.B., et al. Phase Ib study of atezolizumab combined with cobimetinib in patients with solid tumors // *Ann Oncol.* – 2019 Jul 1. – Vol. 30, № 7. – P. 1134–1142.
70. Eng C., Kim T.W., Bendell J., et al. IMblaze370 Investigators. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial // *Lancet Oncol.* – 2019 Jun. – Vol. 20, № 6. – P. 849–861.
71. Sacco A.G., Chen R., Worden F.P., et al. Pembrolizumab plus cetuximab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: an open-label, multi-arm, non-randomised, multicentre, phase 2 trial // *Lancet Oncol.* – 2021 May 11. – S1470-2045(21). – P. 00136-4.
72. Ferrucci P.F., Di Giacomo A.M., Del Vecchio M., et al. KEYNOTE-022 international team. KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in *BRAF*-mutant melanoma // *J. Immunother. Cancer.* – 2020 Dec. – Vol. 8, № 2. – P. e001806.
73. Nathan P., Dummer R., Long G.V., et al. Spaltalizumab plus dabrafenib and trametinib in patients with previously untreated *BRAF* V600-mutant unresectable or metastatic melanoma: Results from the randomized part 3 of the phase III COMBI-i trial // *Annals of Oncology.* – 2020. – Vol. 31(suppl\_4). – P. S1142-S1215.
74. Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H., et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced *BRAF* V600 mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // *Lancet.* – 2020 Jun 13. – Vol. 395, № 10240. – P. 1835–1844.
75. vans E.E., Jonason A.S., Jr., Bussler H., et al. Antibody blockade of semaphorin 4D promotes immune infiltration into tumor and enhances response to other immunomodulatory therapies // *Cancer Immunol. Res.* – 2015. – Vol. 3, № 6. – P. 689–701.
76. Clavijo P.E., Friedman J., Robbins Y., et al. Semaphorin4D inhibition improves response to immune checkpoint blockade via attenuation of MDSC recruitment and function // *Cancer Immunol. Res.* – 2019 Feb. – Vol. 7, № 2. – P. 282–291. doi 10.1158/2326-6066.CIR-18-0156.
77. Shafiq M.R., Fisher T.L., Evans E.E., et al. A phase Ib/II study of pepinmab in combination with avelumab in advanced non-small cell lung cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2021 Apr 5.
78. Jung H., Kim H.S., Kim J.Y., et al. DNA methylation loss promotes immune evasion of tumours with high mutation and copy number load // *Nat. Commun.* – 2019. – Vol. 10. – P. 4278.
79. Zhou L., Mudianto T., Ma X., et al. Targeting EZH2 enhances antigen presentation, antitumor immunity, and circumvents Anti-PD-1 resistance in head and neck cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2020. – Vol. 26. – P. 290–300.
80. Yang W., Bai Y., Xiong Y., et al. Potentiating the antitumor response of CD8(+) T cells by modulating cholesterol metabolism // *Nature.* – 2016. – Vol. 531. – P. 651–655.
81. Schnell A., Bod L., Madi A., Kuchbroo V. K. The yin and yang of coinhibitory receptors: toward anti-tumor immunity without autoimmunity // *Cell Res.* – 2020. – Vol. 30. – P. 285–299.
82. Hui E., Cheung J., Zhu J., et al. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition // *Science.* – 2017. – Vol. 355. – P. 1428–1433.
83. Verma V., Shrimali R., Ahmad S., et al. PD-1 blockade in subprimed CD8 cells induces dysfunctional PD-1CD38 cells and anti-PD-1 resistance // *Nat. Immunol.* – 2019. – Vol. 20. – P. 1231–1243.
84. Cai D., Li J., Liu D., et al. Tumor-expressed B7-H3 mediates the inhibition of antitumor T-cell functions in ovarian cancer insensitive to PD-1 blockade therapy // *Cell Mol. Immunol.* – 2020. – Vol. 17. – P. 227–236.
85. Monney L., Sabatos C.A., Gaglia J.L., et al. Th1-specific cell surface protein Tim-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease // *Nature.* 2002. – Vol. 415. – P. 536–41.
86. Fourcade J., Sun Z., Benallaoua M., 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. – Vol. 207. – P. 2175–86.
87. Sakuishi K., Ngiew S.F., Sullivan J.M., et al. TIM3+FOXP3+ regulatory T cells are tissue-specific promoters of T cell dysfunction in cancer // *Oncoimmunology.* – 2013. – Vol. 2.
88. Acharya N., Acharya N., Sabatos-Peyton C., et al. Tim-3 finds its place in the cancer immunotherapy landscape // *J. Immunother. Cancer.* – 2020. – Vol. 8. – P. 1–11.
89. Chauvin J.M., Zarour H.M. TIGIT in cancer immunotherapy // *J. Immunother. Cancer.* – 2020. – Vol. 8. – P. 1–7.
90. Johnston R.J., Comps-Agrar L., Hackney J., et al. The immunoreceptor TIGIT regulates antitumor and antiviral CD8+ T cell effector function // *Cancer Cell.* – 2014. – Vol. 26. – P. 923–37.



91. *Rodriguez-Abreu D., Johnson M.L., Hussein M.A., et al.* Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1- selected NSCLC (CITYSCAPE) // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 38. – P. 9503.
92. *Ascierto P.A., Bono P., Bhatia S., et al.* Efficacy of BMS-986016, a monoclonal antibody that targets lymphocyte activation gene-3 (LAG-3), in combination with nivolumab in pts with melanoma who progressed during prior anti-PD-1/PD-L1 therapy (mel prior IO) in all-comer and biomarker-enriched population // *Ann. Oncol.* – 2017. – Vol. 28. – P. v611–2.
93. *Zauderer M., Brody J., Marron T., et al.* First-in-class small molecule CA-170 targeting VISTA: a report on efficacy outcomes from a cohort of 12 malignant pleural mesothelioma (MPM) patients in study CA170-101 // *J. Immunother. Cancer.* – 2019. – Vol. 7. – P. 283.
94. *André P., Denis C., Soulas C., et al.* Anti-NKG2A mAb is a checkpoint inhibitor that promotes anti-tumor immunity by unleashing both T and NK cells // *Cell.* – 2018. – Vol. 175: 1731. – P. e13–1743.e13. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.01490.
95. *van Montfoort N., Borst L., Korner M., et al.* NKG2A blockade potentiates CD8 T cell immunity induced by cancer vaccines // *Cell.* – 2018. – Vol. 175. – P. 1744.e15–1755.e15.
96. *Vaena D.A., Fleming G.F., Chmielowski B., et al.* COM701 with or without nivolumab: Results of an ongoing phase 1 study of safety, tolerability and preliminary antitumor activity in patients with advanced solid malignancies // *AACR 2020 Virtual Oral Presentation.* – 2020 April 27–28. – Abstract #9757.
97. *Krummel B.M.F., Allison J.R.* CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation // *J. Exp. Med.* – 1995. – Vol. 182. – P. 459–65.
98. *Glisson B., Leidner R., Ferris R.L., et al.* Safety and clinical activity of MEDI0562, a humanized OX40 agonist monoclonal antibody, in adult patients with advanced solid tumors // *Ann. Oncol.* – 2018. – Vol. 29. – P. viii410.
99. *Postel-Vinay S., Lam V.K., Ros W., et al.* Abstract CT150: A first-in-human phase I study of the OX40 agonist GSK3174998 (GSK998) +/- pembrolizumab in patients (Pts) with selected advanced solid tumors (ENGAGE-1) // *Tumor Biol.* – 2020. – Vol. 3174998. – P. CT150–0.
100. *Gutierrez M., Moreno V., Heinhuis K.M., et al.* OX40 agonist BMS-986178 alone or in combination with nivolumab and/or ipilimumab in patients with advanced solid tumors // *Clin. Cancer Res.* – 2021 Jan 15. – Vol. 27, № 2. – P. 460–472.
101. *Segal N.H., He A.R., Doi T., et al.* Phase I study of single-agent utomilumab (PF-05082566), a 4-1bb/cd137 agonist, in patients with advanced cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2018. – Vol. 24. – P. 1816–23.
102. *Balar A.V., Moreno V., Angevin E., et al.* Inducible T-cell co-stimulatory (ICOS) receptor agonist, feladilimab (fela), alone and in combination (combo) with pembrolizumab (P): Results from INDUCE-1 urothelial carcinoma (UC) expansion cohorts (ECs) // *J. Clin. Oncol.* – 2021. – Vol. 39 (suppl 15; abstr. 4519).
103. *Jimeno A., Gupta S., Sullivan R., et al.* A phase 1/2, open-label, multicenter, dose escalation and efficacy study of mRNA-2416, a lipid nanoparticle encapsulated mRNA encoding human OX40L, for intratumoral injection alone or in combination with durvalumab for patients with advanced malignancies // Paper presented at: American Association for Cancer Research Virtual Annual Meeting I. – 2020 April 27-28.
104. *Patel M.R., Bauer T.M., Jimeno A., et al.* A phase I study of mRNA-2752, a lipid nanoparticle encapsulating mRNAs encoding human OX40L, IL-23, and IL-36γ, for intratumoral (iTU) injection alone and in combination with durvalumab // *J. Clin. Oncol.* – 2020. – Vol. 38 (suppl 15). – P. 3092.
105. *Workman C.J., Rice D.S., Dugger K.J., et al.* Phenotypic analysis of the murine CD4-related glycoprotein, CD223 (LAG-3) // *Eur. J. Immunol.* – 2002. – Vol. 32. – P. 2255–63. doi: 10.1002/1521-4141(200208)32:8<2255::AID-IMMU2255>3.0.CO;2-A.
106. *Wherry E.J., Ha S.J., Kaech S.M., et al.* Molecular signature of CD8+ T cell exhaustion during chronic viral infection // *Immunity.* – 2007. – Vol. 27. – P. 670–84.
107. *Li N., Wang Y., Forbes K., et al.* Metalloproteases regulate T-cell proliferation and effector function via LAG-3 // *EMBO J.* – 2007. – Vol. 26. – P. 494–504.
108. *Huard B., Tournier M., Hercend T., et al.* Lymphocyte-activation gene 3/major histocompatibility complex class II interaction modulates the antigenic response of CD4+ T lymphocytes // *Eur. J. Immunol.* – 1994. – Vol. 24. – P. 3216– 21.
109. *Durham N.M., Nirschl C.J., Jackson C.M., et al.* Lymphocyte activation gene 3 (LAG-3) modulates the ability of CD4 T-cells to be suppressed In Vivo // *PloS One.* – 2014. – Vol. 9. – P. 1–13.
110. *Lipson E.J., Tawbi H.A.H., Schadendorf D., et al.* Relatlimab (RELA) plus nivolumab (NIVO) versus NIVO in first-line advanced melanoma: Primary phase III results from RELATIVITY-047 (CA224-047) // *J. Clin. Oncol.* – 2021. – Vol. 39 (suppl. 15; abstr. 9503).
111. *Amaria R.N., Postow M.A., Tetzlaff M.T., et al.* Neoadjuvant and adjuvant nivolumab (nivo) with anti-LAG3 antibody relatlimab (rela) for patients (pts) with resectable clinical stage III melanoma // *J. Clin. Oncol.* – 2021. – Vol. 39 (suppl 15; abstr 9502).
112. *Robatgi A., Kirkwood J.M.* Beyond PD-1: The next frontier for immunotherapy in melanoma // *Front. Oncol.* – 2021 Mar 1. – Vol. 11. – P. 640314.
113. *Pinto A., Morello S., Sorrentino R.* Lung cancer and toll-like receptors // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2011. – Vol. 60. – P. 1211–20.
114. *Cunningham D., Salazar R., Sobrero A., et al.* Leflotolimod vs standard of care (SOC) for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) responding to first-line standard treatment: Results from the randomized phase 3 IMPALA trial // *Annals of Oncology.* – 2019. – Vol. 30 (suppl\_5). – P. v851-v934.
115. *Ribas A., Medina T., Kummar S., et al.* Sd-101 in combination with pembrolizumab in advanced melanoma: Results of a phase Ib, multicenter study // *Cancer Discovery.* – 2018. – Vol. 8. – P. 1250–7.

116. *Milbem M., Zakbaria Y., Davar D., et al.* Durable responses in anti-PD-1 refractory melanoma following intratumoral injection of a Toll-like receptor 9 (TLR9) agonist, CMP-001, in combination with pembrolizumab // SITC 2019 Annu Meet. – 2019. – O85.
117. *Chien A.J., Soliman H.H., Ewing C.A., et al.* Evaluation of intra-tumoral (IT) SD-101 and pembrolizumab (Pb) in combination with paclitaxel (P) followed by AC in high-risk HER2-negative (HER2-) stage II/III breast cancer: Results from the I-SPY 2 trial // J. Clin. Oncol. – 2021. – Vol. 39 (suppl. 15; abstr. 508).
118. <https://ir.iderapharma.com/news-releases/news-release-details/idera-pharmaceuticals-announces-final-clinical-safety-and>.
119. <https://ir.iderapharma.com/news-releases/news-release-details/idera-pharmaceuticals-announces-results-illuminate-301-trial>.
120. *Méndez-Samperio P., Belmont L., Miranda E.* Mycobacterium bovis BCG Toll-like receptors 2 and 4 cooperation increases the innate epithelial immune response // Arch. Med. Res. – 2008. – Vol. 39. – P. 33–9.
121. *Isambert N., Fumoleau P., Paul C., et al.* Phase I study of OM-174, a lipid A analogue, with assessment of immunological response, in patients with refractory solid tumors // BMC Cancer. – 2013. – Vol. 13. – P. 1–10.
122. *Pant S., Shab A., Msaouel P., et al.* Safety and efficacy signals in the complete phase I study of live biotherapeutic MRx0518 in combination with pembrolizumab in patients refractory to immune checkpoint inhibitors (ICIs) // J. Immunother. Cancer. – 2020. – Vol. 8 (Suppl 3). – P. A1–A559.
123. *Middleton M.R., Wermke M., Calvo E., et al.* Phase I/II, multicenter, open-label study of intratumoral/intralesional administration of the retinoic acid-inducible gene I (RIG-I) activator MK-4621 in patients with advanced or recurrent tumors // Ann. Oncol. 2018. – Vol. 29. – P. viii712.
124. *Moreno V., Gaudy-Marqueste C., Wermke M., et al.* Safety and efficacy results from a phase 1/1b study of intratumoral MK-4621, a retinoic acid-inducible gene I (RIG-I) agonist, plus intravenous pembrolizumab in patients with advanced solid tumors // J. Immunother. Cancer. – 2020. – Vol. 8 (Suppl 3). – P. A1–A559.
125. *Saxena M., Yeretsian G.* NOD-like receptors: master regulators of inflammation and cancer // Front. Immunol. – 2014. – Vol. 5. – P. 327.
126. *Chou A.J., Kleiner E.S., Krailo M.D., et al.* Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group // Cancer. – 2009. – Vol. 115. – P. 5339–48.
127. *Le Naour J., Zitvogel L., Galluzzi L., et al.* Trial watch: STING agonists in cancer therapy // Oncoimmunology. – 2020. – Vol. 9. – P. 1–12.
128. *Dranoff G.* Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy // Nat. Rev. Cancer. – 2004. – Vol. 4. – P. 11–22.
129. *Fyfe G., Fisher R.L., Rosenberg S.A., et al.* Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy // J. Clin. Oncol. – 1995. – Vol. 13. – P. 688–96.
130. *Rouanne M., Zitvogel L., Marabelle A.* Pegylated engineered IL2 plus anti-PD-1 monoclonal antibody: The Nectar comes from the combination // Cancer Discov. – 2020 Aug. – Vol. 10, № 8. – P. 1097–1099. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0786.
131. *Kleef R., Nagy R., Baierl A., et al.* Low-dose ipilimumab plus nivolumab combined with IL-2 and hyperthermia in cancer patients with advanced disease: exploratory findings of a case series of 131 stage IV cancers – a retrospective study of a single institution // Cancer Immunol. Immunother. – 2021 May. – Vol. 70, № 5. – P. 1393–1403.
132. *Chauban V.P., Chen I.X., Tong R., et al.* Reprogramming the microenvironment with tumor-selective angiotensin blockers enhances cancer immunotherapy // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2019. – Vol. 116. – P. 10674–10680.
133. *Sonpavde G., Manitz J., Gao C., et al.* Five-factor prognostic model for survival of post-platinum patients with metastatic urothelial carcinoma receiving PD-L1 inhibitors // J. Urol. – 2020 Dec. – Vol. 204, № 6. – P. 1173–1179.
134. *Nassar A.H., Mouw K.W., Jegede O., et al.* A model combining clinical and genomic factors to predict response to PD-1/PD-L1 blockade in advanced urothelial carcinoma // Br. J. Cancer. – 2020. – Vol. 122. – P. 555–563.
135. *Pinter M., Jain R.K.* Targeting the renin-angiotensin system to improve cancer treatment: Implications for immunotherapy // Sci. Transl. Med. – 2017. – Vol. 9.
136. *Murphy J.E., Wo J.Y., Ryan D.P., et al.* Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX in combination with Losartan followed by chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: A phase 2 clinical trial // JAMA Oncol. – 2019. – Vol. 5. – P. 1020–1027.
137. *Mariathasan S., Turley S.J., Nickles D., et al.* TGFbeta attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells // Nature. – 2018. – Vol. 554. – P. 544–548.
138. *Baille E., and Massagué J.* Transforming growth factor- $\beta$  signaling in immunity and cancer // Immunity. – 2019. – Vol. 50. – P. 924–940.
139. *Tauriello D., Palomo-Ponce S., Stork D., et al.* TGFb drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis // Nature. – 2018. – Vol. 554. – P. 538–543.
140. *Mariathasan S., Turley S., Nickles D., et al.* TGFb attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells // Nature. – 2018. – Vol. 554. – P. 544–548.
141. *Liu D., Gong J., Liu T., et al.* Phase 1 study of SHR-1701, a bifunctional fusion protein targeting PD-L1 and TGF- $\beta$ , in patients with advanced solid tumors // J. Clin. Oncol. – 2021. – Vol. 39 (suppl. 15; abstr. 2503).
142. *Liu, Y., Chen, J., Yang, Y., et al.* Molecular impact of bone morphogenetic protein 7, on lung cancer cells and its clinical significance // Int. J. Mol. Med. – 2012. – Vol. 29. – P. 016–1024.

143. *Chen W., Ten Dijke P.* Immunoregulation by members of the TGFbeta superfamily // *Nat. Rev. Immunol.* – 2016. – Vol. 16. – P. 723–740.
144. *Cortez M.A., Masrorpour F., Ivan C.M et al.* Bone morphogenetic protein 7 promotes resistance to immunotherapy // *Nat. Commun.* – 2020 Sep 24. – Vol. 11, № 1. – P. 4840.
145. *Fukumura D., Kloepper J., Amoozgar Z., et al.* Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 15. – P. 325–340.
146. *Lui Y., Davis S.J.* LAG-3: a very singular immune checkpoint // *Nat. Immunol.* – 2018. – Vol. 19. – P. 1278–1279.
147. *Jain R.K., Skelton IV W.P., Pond G.R., et al.* Angiotensin blockade modulates the activity of PD1/L1 inhibitors in metastatic urothelial carcinoma // *Clinical Genitourinary Cancer.* – 2021 Apr.
148. *Strauss J., Madan R., Bilusic M., et al.* 456 Impact of angiotensin II pathway inhibition on tumor response to anti PD(L)1 based therapy // *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* – 2020. – Vol. 8. – P. A276–A277.
149. *Kammertoens T., Friese C., Arina A., et al.* Tumour ischaemia by interferon-g resembles physiological blood vessel regression // *Nature.* – 2017. – Vol. 45. – P. 98–102.
150. *Shin D.S., Zaretsky J.M., Escuin-Ordinas H., et al.* Primary resistance to PD-1 blockade mediated by JAK1/2 mutations // *Cancer Discov.* – 2017. – Vol. 7. – P. 188–201.
151. *Gao J., Shi L.Z., Zhao H., et al.* Loss of IFN-g pathway genes in tumor cells as a mechanism of resistance to Anti-CTLA-4 therapy // *Cell.* – 2016. – Vol. 167. – P. 397.e9–404.e9.
152. *Jacquelot N., Yamazaki T., Roberti M.P., et al.* Sustained type I interferon signaling as a mechanism of resistance to PD-1 blockade // *Cell Res.* – 2019. – Vol. 29. – P. 846–861.
153. *Benci J.L., Xu B., Qiu Y., et al.* Tumor interferon signaling regulates a multigenic resistance program to immune checkpoint blockade // *Cell.* – 2016. – Vol. 167. – P. 1540.e12–1554.e12.
154. *Benci J.L., Johnson L.R., Choa R., et al.* Opposing functions of interferon coordinate adaptive and innate immune responses to cancer immune checkpoint blockade // *Cell.* – 2019. – Vol. 178. – P. 933.e14–948.e14.
155. *Kearney C., Vervoort S., Hogg S., et al.* Tumor immune evasion arises through loss of TNF sensitivity // *Sci. Immunol.* – 2018. – Vol. 3. – P. eaar3451.
156. *Vredevoogd D., Kuilman T., Ligtenberg M., et al.* Augmenting immunotherapy impact by lowering tumor tnf cytotoxicity threshold // *Cell.* – 2019. – Vol. 178. – P. 585.e15–599.e15.
157. *Lasek W., Zagodzón R., Jakobisiak M.* Interleukin 12: Still a promising candidate for tumor immunotherapy? // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2014. – Vol. 63. – P. 419–35.
158. *Leonard J.P., Sherman M.L., Fisher G.L., et al.* Effects of single-dose Interleukin-12 exposure on Interleukin-12-associated toxicity and Interferon-g production // *Blood.* 1997. – Vol. 90. – P. 2541–8.
159. *Strauss J., Heery C.R., Kim J.W., et al.* First-in-human phase I trial of a tumor-targeted cytokine (NHS-IL12) in subjects with metastatic solid tumors // *Clin. Cancer Res.* – 2019. – Vol. 25. – P. 99–109.
160. *Ma A., Koka R., Burkett P.* Diverse functions of IL-2, IL-15, and IL-7 in lymphoid homeostasis // *Annu. Rev. Immunol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 657–79.
161. *Miller J.S., Morishima C., McNeel D.G., et al.* A first-in-human phase I study of subcutaneous outpatient recombinant human IL15 (rhIL15) in adults with advanced solid tumors // *Clin. Cancer Res.* – 2018. – Vol. 24. – P. 1525–35.
162. *Cooley S., He F., Bachanova V., et al.* First-in-human trial of rhIL-15 and haploidentical natural killer cell therapy for advanced acute myeloid leukemia // *Blood Adv.* – 2019. – Vol. 3. – P. 1970–80. doi: 10.1182/bloodadvances.201802833.
163. *Wrangle J.M., Velcheti V., Patel M.R., et al.* ALT-803, an IL-15 superagonist, in combination with nivolumab in patients with metastatic non-small cell lung cancer: a non-randomised, open-label, phase 1b trial // *Lancet Oncol.* – 2018. – Vol. 19. – P. 694–704.
164. *Badoual C., Bouchaud G., Agueznay N.E.H., et al.* The soluble alpha chain of interleukin-15 receptor: a proinflammatory molecule associated with tumor progression in head and neck cancer // *Cancer Res.* – 2008 May 15. – Vol. 68, №10. – P. 3907–14.
165. *Isvoranu G., Surcel M., Munteanu A.N., et al.* Therapeutic potential of interleukin-15 in cancer (Review) // *Exp. Ther. Med.* – 2021 Jul. – Vol. 22, №1. – P. 675.
166. *Bergamaschi C., Bear J., Rosati M., et al.* IL-15 exists as heterodimeric complex with soluble IL-15R $\alpha$  in human and mouse serum // *Blood.* – 2012 Jul 5. – Vol. 120, №1. – P. e1–8.
167. *Tsukamoto H., Fujieda K., Miyashita A., et al.* Combined blockade of IL6 and PD-1/PD-L1 signaling abrogates mutual regulation of their immunosuppressive effects in the tumor microenvironment // *Cancer Res.* – 2018. – Vol. 78. – P. 5011–5022.
168. *Burke J.D., Young H.A.* IFN-G: A cytokine at the right time, is in the right place // *Semin. Immunol.* – 2019. – Vol. 43. – P. 101280.
169. *Conlon K.C., Miljkovic M.D., Waldmann T.A.* Cytokines in the treatment of cancer // *J. Interf. Cytokine Res.* – 2019. – Vol. 39. – P. 6–21.
170. *Cassetta L., Pollard J.W.* Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2018. – Vol. 17. – P. 887–904.
171. *Vitale I., Manic G., Coussens L., et al.* Macrophages and metabolism in the tumor microenvironment // *Cell Metab.* – 2019. – Vol. 30. – P. 36–50.
172. *Ramesh A., Kumar S., Nandi D., Kulkarni A.* CSF1R- and SHP2-inhibitor-loaded nanoparticles enhance cytotoxic activity and phagocytosis in tumor-associated macrophages // *Adv. Mater.* – 2019. – Vol. 31. – P. e1904364.

173. *Zhu Y., Yang J., Xu D., et al.* Disruption of tumour-associated macrophage trafficking by the osteopontin-induced colonystimulating factor-1 signalling sensitises hepatocellular carcinoma to anti-PDL1 blockade // *Gut*. – 2019. – Vol. 68. – P. 1653–1666. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318419.
174. *Li M., Rudensky A. Y.* T cell receptor signalling in the control of regulatory T cell differentiation and function // *Nat. Rev. Immunol.* – 2016. – Vol. 16. – P. 220–233.
175. *Sakaguchi S., Mikami N., Wing J., et al.* Regulatory T cells and human disease // *Annu. Rev. Immunol.* – 2020. – Vol. 38. – P. 541–566.
176. *Savage P., Klawon D., Miller C.H.* Regulatory T cell development // *Annu. Rev. Immunol.* – 2020. – Vol. 38. – P. 421–453.
177. *Mariathasan S., Turley S., Nickles D., et al.* TGF $\beta$  attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells // *Nature*. – 2018. – Vol. 554. – P. 544–548.
178. *Leclerc M., Voilin E., Gros G., et al.* Regulation of antitumour CD8 T-cell immunity and checkpoint blockade immunotherapy by Neuropilin-1 // *Nat. Commun.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1–14.
179. *Weekes C.D., LoRusso P., Ramakrishnan V., et al.* A phase Ib study for MNRP1685A (anti-NRP1) administered intravenously with bevacizumab with or without paclitaxel to patients with advanced solid tumors // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 3050.
180. *Talmadge J., Gabrilovich D.I.* History of myeloid-derived suppressor cells // *Nat. Rev. Cancer*. – 2013. – Vol. 13. – P. 739–752.
181. *Thevenot P., Sierra R., Raber P., et al.* The stress-response sensor chop regulates the function and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in tumors // *Immunity*. – 2014. – Vol. 41. – P. 389–401.
182. *Theivantbiran B., Evans K., DeVito N., et al.* A tumor-intrinsic PD-L1/NLRP3 inflammasome signaling pathway drives resistance to anti-PD-1 immunotherapy // *J. Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 130. – P. 2570–2586.
183. *Veghja F., Tyurin V., Blasi M., et al.* Fatty acid transport protein 2 reprograms neutrophils in cancer // *Nature*. – 2019. – Vol. 569. – P. 73–78.
184. *Park H., Bendell J.C., Messersmith W.A., et al.* Preliminary clinical and biologic results of GB1275, a first-in-class oral CD11b modulator, alone and with pembrolizumab, in advanced solid tumors (KEYNOTE A36) // *J. Clin. Oncol.* – 2021. – Vol. 39(suppl. 15; abstr. 2505).
185. *Li L., Lian Y., Kang L., et al.* Transcriptional regulation of the warburg effect in cancer by SIX1 // *Cancer Cell*. – 2018. – Vol. 33. – P. 368.e7–385.e7.
186. *Li W., Tanikawa T., Kryczek I., et al.* Aerobic glycolysis controls myeloid-derived suppressor cells and tumor immunity via a specific CEBPB isoform in triple-negative breast cancer // *Cell Metab.* – 2018. – Vol. 28. – P. 87.e6–103.e6.
187. *Chen L., Diao L., Yang Y., et al.* CD38-mediated immunosuppression as a mechanism of tumor cell escape from PD-1/PD-L1 blockade // *Cancer Discov.* – 2018. – Vol. 8. – P. 1156–1175.
188. *Fong L., Holson A., Powderly J., et al.* Adenosine 2A receptor blockade as an immunotherapy for treatment-refractory renal cell cancer // *Cancer Discov.* – 2020. – Vol. 10. – P. 40–53.
189. *Wellenstein M., de Visser K.* Fatty acids corrupt neutrophils in cancer // *Cancer Cell*. – 2019. – Vol. 35. – P. 827–829.
190. *Yang W., Bai Y., Xiong Y., et al.* Potentiating the antitumour response of CD8(+) T cells by modulating cholesterol metabolism // *Nature*. – 2016. – Vol. 531. – P. 651–655.
191. *van Baren N., Van den Eynde B.J.* Tumoral immune resistance mediated by enzymes that degrade tryptophan // *Cancer Immunol. Res.* – 2015. – Vol. 3. – P. 978–85.
192. *Munn D.H., Mellor A.L.* IDO in the tumor microenvironment: inflammation, counter-regulation, and tolerance // *Trends Immunol.* – 2016. – Vol. 37. – P. 193–207.
193. *Theate I., van Baren N., Pilotte L., et al.* Extensive profiling of the expression of the indoleamine 2,3-dioxygenase 1 protein in normal and tumoral human tissues // *Cancer Immunol. Res.* – 2015. – Vol. 3. – P. 161–72.
194. *Uyttenbove C., Pilotte L., Theate I., et al.* Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9. – P. 1269–74.
195. *Mitchell T.C., Hamid O., Smith D.C., et al.* Epacadostat plus pembrolizumab in patients with advanced solid tumors: phase I results from a multicenter, open-label phase I/II trial (ECHO- 202/KEYNOTE-037) // *J. Clin. Oncol.* – 2018. – Vol. 36. – P. 3223–30.
196. *Long G.V., Dummer R., Hamid O., et al.* Epacadostat plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252): a phase 3, randomised, double-blind study // *Lancet Oncol.* – 2019 Aug. – Vol. 20, № 8. – P. 1083–1097.
197. *Platten M., Nollen E.A.A., Robrig U.F., et al.* Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2019. – Vol. 18. – P. 379–401.
198. *Van den Eynde B.J., van Baren N., Baurain J.-F.* Is there a clinical future for IDO1 inhibitors after the failure of epacadostat in melanoma? // *Annu. Rev. Cancer Biol.* – 2020. – Vol. 4. – P. 241–56.
199. *Hilf N., Kuttruff-Coqui S., Frenzel K., et al.* Actively personalized vaccination trial for newly diagnosed glioblastoma // *Nature*. – 2019. – Vol. 565. – P. 240–245.
200. *Keskin D.B., Anandappa A.J., Sun J., et al.* Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ib glioblastoma trial // *Nature*. – 2019. – Vol. 565. – P. 234–239.
201. *Konermann S., Brigham M.D., Trevino A.E., et al.* Genome-scale transcriptional activation by an engineered CRISPR-Cas9 complex // *Nature*. – 2015. – Vol. 517. – P. 583–588.

202. Chavez A., Scheiman J., Vora S., et al. Highly efficient Cas9-mediated transcriptional programming // *Nat. Methods.* – 2015. – Vol. 12. – P. 326–328.
203. Tanenbaum M.E., Gilbert L.A., Qi L.S., et al. A protein-tagging system for signal amplification in gene expression and fluorescence imaging // *Cell.* – 2014. – Vol. 159. – P. 635–646.
204. Wang G., Chow R.D., Bai Z., et al. Multiplexed activation of endogenous genes by CRISPRa elicits potent antitumor immunity // *Nat. Immunol.* – 2019 Nov. – Vol. 20, № 11. – P. 1494–1505.
205. Robbins P.F., Lu Y.-C., El-Gamil M., et al. Mining exomic sequencing data to identify mutated antigens recognized by adoptively transferred tumor-reactive T cells // *Nat. Med.* – 2013. – Vol. 19. – P. 747–752.
206. Larkin J., Sarnaik A., Chesney J.A., et al. Lifileucel (LN-144), a cryopreserved autologous tumor infiltrating lymphocyte (TIL) therapy in patients with advanced melanoma: Evaluation of impact of prior anti-PD-1 therapy // *J. Clin. Oncol.* – 2021. – Vol. 39 (suppl. 15; abstr. 9505).
207. Galstyan A., Markman J.L., Sbatulova E.S., et al. Blood-brain barrier permeable nano immunoconjugates induce local immune responses for glioma therapy // *Nat. Commun.* – 2019. – Vol. 10. – P. 3850.
208. Nikpoor A.R., Tavakkol-Afsbari J., Sadri K., et al. Improved tumor accumulation and therapeutic efficacy of CTLA-4-blocking antibody using liposome-encapsulated antibody: In vitro and in vivo studies // *Nanomedicine.* – 2017. – Vol. 13. – P. 2671–2682.
209. Alimohammadi R., Alibeigi R., Nikpoor A.R., et al. Encapsulated checkpoint blocker before chemotherapy: The optimal sequence of anti-CTLA-4 and doxil combination therapy // *Int. J. Nanomed.* – 2020. – Vol. 15. – P. 5279–5288.
210. Schmid D., Park C.G., Hartl C.A., et al. T cell-targeting nanoparticles focus delivery of immunotherapy to improve antitumor immunity // *Nat. Commun.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1747.

## References

1. Sanmamed M.F., Chen L. A Paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization cell. *Cell.* 2018 Oct 4; 175(2): 313-326. doi: 10.1016/j.cell.2018.09.035.
2. Schalper K.A., Carvajal-Hausdorf D., McLaughlin J., et al. Differential expression and significance of PD-L1, IDO-1, and B7-H4 in human lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2017; 23: 370-378. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0150.
3. Hugo W., Zaretsky J.M., Sun L., et al. Genomic and transcriptomic features of response to anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Cell.* 2016; 165: 35-44. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.065.
4. Riaz N., Havel J.J., Makaro V., et al. Tumor and microenvironment evolution during immunotherapy with nivolumab. *Cell.* 2017; 171: 34-949. doi: 10.1016/j.cell.2017.09.028.
5. Van Allen E.M., Miao D., Schilling B., et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science.* 2015; 350: 207-211. doi: 10.1126/science.aad0095.
6. Fridman W.H., Page's F., Saute's-Fridman C. and Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat. Rev. Cancer.* 2012; 12: 298-306. doi: 10.1038/nrc3245.
7. Tirosb I., Izar B., Prakadan S.M., et al. Dissecting the multicellular ecosystem of metastatic melanoma by singlecell RNA-seq. *Science.* 2016; 352: 189-196. doi: 10.1126/science.aad0501.
8. Jerby-Arnon L., Shab P., Cuoco M.S., et al. A cancer cell program promotes T cell exclusion and resistance to checkpoint blockade. *Cell.* 2018 Nov 1; 175(4): 984-997.e24. doi: 10.1016/j.cell.2018.09.006.
9. Gubin M.M., Artyomov M.N., Mardis E.R. & Schreiber R.D. Tumor neoantigens: building a framework for personalized cancer immunotherapy. *J. Clin. Invest.* 2015; 125: 3413–3421. doi: 10.1172/JCI80008.
10. Anagnostou V., Smith K., Forde P., et al. Evolution of neoantigen landscape during immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov.* 2017; 7: 264-276. doi: 10.1158/2159-8290.Cd-16-0828.
11. Rizvi N., Hellmann M., Snyder A., et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015; 348: 124-128. doi: 10.1126/science.aaa1348.
12. Schrock A.B., Ouyang C., Sandhu J., et al. Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 2019; 30: 1096-1103. doi: 10.1093/annonc/mdz134.
13. Mandal R., Samstein R., Lee K., et al. Genetic diversity of tumors with mismatch repair deficiency influences antiPD-1 immunotherapy response. *Science.* 2019; 364: 485-491. doi: 10.1126/science. aau0447.
14. Wolf Y., Bartok O., Patkar S., et al. UVB-induced tumor heterogeneity diminishes immune response in melanoma. *Cell.* 2019; 179, 219.e21-235.e21. doi: 10.1016/j.cell.2019.08.032.
15. Samstein R.M., Lee C.H., Shousbtari A.N., et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat. Genet.* 2019; 51:202–206.
16. Litchfield K., Reading J.L., Puttick C., et al. Meta-analysis of tumor- and T cell-intrinsic mechanisms of sensitization to checkpoint inhibition. *Cell.* 2021 Feb 4; 184(3): 596-614.e14. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.002.
17. Deng K., Yao J., Huang J., et al. Abnormal alternative splicing promotes tumor resistance in targeted therapy and immunotherapy. *Transl. Oncol.* 2021 Jun; 14(6): 101077. doi: 10.1016/j.tranon.2021.101077.
18. Botto A.E.C., Muñoz J.C., Giono L.E., et al. Reciprocal regulation between alternative splicing and the DNA damage response. *Genet. Mol. Biol.* 2020; 43 (1 suppl. 1): e20190111. doi: 10.1590/1678-4685-gmb-2019-0111.
19. Kim H.K., Pham M.H.C., Ko K.S., et al. Alternative splicing isoforms in health and disease. *Pflugers Arch.: Eur. J. Physiol.* 2018; 470 (7): 995-1016. doi: 10.1007/s00424-018-2136-x.
20. Danan-Gotthold M., Golan-Gerstl R., Eisenberg E., et al. Identification of recurrent regulated alternative splicing events across human solid tumors. *Nucleic Acids Res.* 2015; 43(10): 5130-5144. doi: 10.1093/nar/gkv210.

21. *Bonomi S., Gallo S., Catillo M., et al.* Oncogenic alternative splicing switches: role in cancer progression and prospects for therapy. *Int. J. Cell Biol.* 2013; 96:2038. doi: 10.1155/2013/962038.
22. *Sotillo E., Barrett D.M., Black K.L., et al.* Convergence of acquired mutations and alternative splicing of CD19 enables resistance to CART-19 immunotherapy. *Cancer Discov.* 2015; 5(12): 1282-1295. doi: 10.1158/2159-8290.Cd-15-1020.
23. *Gong B., Kiyotani K., Sakata S., et al.* Secreted PD-L1 variants mediate resistance to PD-L1 blockade therapy in non-small cell lung cancer. *J. Exp. Med.* 2019; 216(4): 982-1000. doi: 10.1084/jem.20180870.
24. *Sun J., Bai J., Jiang T., et al.* Modulation of PDCD1 exon 3 splicing. *RNA Biol.* 2019; 16(12): 1794-1805. doi: 10.1080/15476286.2019.1659080.
25. *Simpson T.R., Li F., Montalvo-Ortiz W., et al.* Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. *J. Exp. Med.* 2013; 210(9): 1695-1710. doi: 10.1084/jem.20130579.
26. *Hassounab N.B., Malladi V.S., Huang Y., et al.* Identification and characterization of an alternative cancer-derived PD-L1 splice variant. *Cancer Immunol. Immunother.* 2019; 68(3): 407-420. doi: 10.1007/s00262-018-2284-z.
27. *Gong B., Kiyotani K., Sakata S., et al.* Secreted PD-L1 variants mediate resistance to PD-L1 blockade therapy in non-small cell lung cancer. *J. Exp. Med.* 2019; 216(4): 982-1000. doi: 10.1084/jem.20180870.
28. *Sun J., Bai J., Jiang T., et al.* Modulation of PDCD1 exon 3 splicing. *RNA Biol.* 2019; 16(12): 1794-1805. doi: 10.1080/15476286.2019.1659080.
29. *Oaks M.K., Hallett K.M., Penwell R.T., et al.* Tector, A native soluble form of CTLA-4. *Cell. Immunol.* 2000; 201(2): 144-153. doi: 10.1006/cimm.2000.1649.
30. *Mobanty R., Chowdhury C.R., Arega S., et al.* CAR T cell therapy: a new era for cancer treatment (Review). *Oncol. Rep.* 2019; 42(6): 2183-2195. doi: 10.3892/or.2019.7335.
31. *Zhao Z., Chen Y., Francisco N.M., et al.* The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. *Acta Pharm. Sin.* 2018; 8(4): 539-551. doi: 10.1016/j.apsb.2018.03.001.
32. *Jasinski S., De Los Reyes F.A., Yametti G.C., et al.* Immunotherapy in pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: advances and ongoing challenges. *Paediatr. Drugs.* 2020; 22(5): 485-499. doi: 10.1007/s40272-020-00413-3.
33. *Sotillo E., Barrett D.M., Black K.L., et al.* Convergence of acquired mutations and alternative splicing of CD19 enables resistance to CART-19 immunotherapy. *Cancer Discov.* 2015; 5(12): 1282-1295. doi: 10.1158/2159-8290.Cd-15-1020.
34. *Chowell D., Morris L. G. T., Grigg C. M., et al.* Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science.* 2018; 359: 582-587. doi: 10.1126/science.aao4572.
35. *Gettinger S., Choi J., Hastings K., et al.* Impaired HLA class I antigen processing and presentation as a mechanism of acquired resistance to immune checkpoint inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov.* 2017; 7: 1420-1435. doi: 10.1158/2159-8290.CD-17-0593.
36. *McGranahan N., Rosenthal R., Hiley C.T., et al.* Allele-specific HLA loss and immune escape in lung cancer evolution. *Cell.* 2017; 171: 1259.e11-1271.e11. doi: 10.1016/j.cell.2017.10.001.
37. *Zaretsky J.M., Garcia-Diaz A., Shin D.S., et al.* Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 819-829. doi: 10.1056/NEJMoa1604958.
38. *Van Allen E.M., Miao D., Schilling B., et al.* Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science.* 2015; 350: 207-211.
39. *Rizvi, N. A., Hellmann M.D., Snyder A., et al.* Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015; 348: 124-128. doi: 10.1126/science.aaa1348.
40. *Luksza M., Lässig M.* A predictive fitness model for influenza. *Nature.* 2014; 507: 57-61. doi: 10.1038/nature13087.
41. *Nourmohammad A., Otwinowski J., & Plotkin J.B.* Host-pathogen coevolution and the emergence of broadly neutralizing antibodies in chronic infections. *PLoS Genet.* 2016; 12: e1006171. doi: 10.1371/journal.pgen.1006171.
42. *Anagnostou V., Smith KN, Forde PM, et al.* Evolution of neoantigen landscape during immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov.* 2017; 7: 264-276. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-0828.
43. *Spranger S., Bao R., Gajewski T.F.* Melanoma-intrinsic beta-catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature.* 2015; 523: 231-235. doi: 10.1038/nature14404.
44. *Hugo W., Zaretsky J.M., Sun L., et al.* Genomic and transcriptomic features of response to anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Cell.* 2016; 165: 35-44. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.010.
45. *Hsu J.-M., Xia W., Hsu Y.-H., et al.* STT3-dependent PD-L1 accumulation on cancer stem cells promotes immune evasion. *Nat. Commun.* 2018; 9: 1908. doi: 10.1038/s41467-018-04313-6.
46. *Wu Y., Chen C., Xu Z.P., Gu W.* Increased PD-L1 expression in breast and colon cancer stem cells. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2017; 44: 602-604. doi: 10.1111/1440-1681.12732.
47. *Sorrentino C., Ciullo S.L., Cipollone G., et al.* Interleukin-30/IL27p28 shapes prostate cancer stem-like cell behavior and is critical for tumor onset and metastasization. *Cancer Res.* 2018; 78: 2654-2668. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-3117.
48. *Szarynska M., Olejniczak A., Kobiela J., et al.* Cancer stem cells as targets for DC-based immunotherapy of colorectal cancer. *Sci. Rep.* 2018; 8: 12042. doi: 10.1038/s41598-018-30525-3.
49. *van der Merwe P.A., Bodian D.L., Daenke S., et al.* CD80 (B7-1) binds both CD28 and CTLA-4 with a low affinity and very fast kinetics. *J. Exp. Med.* 1997; 185: 393-403. doi: 10.1084/jem.185.3.393.
50. *Alegre M.L., Frauwirth K.A., and Thompson C.B.* T-cell regulation by CD28 and CTLA-4. *Nat. Rev. Immunol.* 2001; 1: 220-228. doi: 10.1038/35105024.
51. *Miao Y., Yang H., LeVorse J., et al.* Adaptive immune resistance emerges from tumor-initiating stem cells. *Cell.* 2019 May 16; 177(5): 1172-1186.e14. doi: 10.1016/j.cell.2019.03.025.

52. Zhang R., Huynh A., Whitcher G., et al. An obligate cell-intrinsic function for CD28 in Tregs. *J. Clin. Invest.* 2013; 123: 580-593. doi: 10.1172/JCI65013.
53. Osbimori N., Oristian D., and Fuchs E. TGF- $\beta$  promotes heterogeneity and drug resistance in squamous cell carcinoma. *Cell.* 2015; 160: 963-976. doi: 10.1016/j.cell.2015.01.043.
54. Ganesh K., and Massague' J. TGF- $\beta$  inhibition and immunotherapy: checkmate. *Immunity.* 2018; 48: 626-628. doi: 10.1016/j.immuni.2018.03.037.
55. Mariathasan S., Turley S.J., Nickles D., et al. TGF $\beta$  attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature.* 2018; 554: 544-548. doi: 10.1038/nature25501.
56. Tauriello D.V.F., Palomo-Ponce S., Stork D., et al. TGF $\beta$  drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis. *Nature.* 2018; 554: 538-543. doi: 10.1038/nature25492.
57. Miao Y., Yang H., Levrise J., et al. Adaptive immune resistance emerges from tumor-initiating stem cells. *Cell.* 2019 May 16; 177(5): 1172-1186.e14. doi: 10.1016/j.cell.2019.03.025.
58. Spranger S., Gajewski T.F. Impact of oncogenic pathways on evasion of antitumour immune responses. *Nat. Rev. Cancer.* 2018; 18: 139-147. doi: 10.1038/nrc.2017.117.
59. Spranger S., Bao R., and Gajewski T.F. Melanoma-intrinsic b-catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature.* 2015; 523: 231-235. doi: 10.1038/nature14404.
60. Spranger S., Dai D., Horton B., Gajewski T.F. Tumor-residing Batf3 dendritic cells are required for effector T cell trafficking and adoptive T cell therapy. *Cancer Cell.* 2017; 31: 711.e4-723.e4. doi: 10.1016/j.ccell.2017.04.003.
61. de Galarreta R.M., Bresnaban E., Molina-Sánchez P., et al. b-Catenin activation promotes immune escape and resistance to Anti-PD-1 therapy in hepatocellular carcinoma. *Cancer Discov.* 2019; 9: 1124-1141. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-0074.
62. Trujillo J.A., Luke J.J., Zha Y., et al. Secondary resistance to immunotherapy associated with b-catenin pathway activation or PTEN loss in metastatic melanoma. *J. Immunother. Cancer.* 2019; 7: 295. doi: 10.1186/s40425-019-0780-0.
63. Zhao J., Chen A.X., Gartrell R.D., et al. Immune and genomic correlates of response to anti-PD-1 immunotherapy in glioblastoma. *Nat. Med.* 2019; 25: 462-469. doi: 10.1038/s41591-019-0349-y.
64. Sumimoto H., Imabayashi F., Iwata T., Kawakami Y. The BRAF MAPK signaling pathway is essential for cancer-immune evasion in human melanoma cells. *J. Exp. Med.* 2006; 203: 1651-1656. doi: 10.1084/jem.20051848.
65. Orgaz J. L., Crosas-Molist E., Sadok A., et al. Myosin II reactivation and cytoskeletal remodeling as a hallmark and a vulnerability in melanoma therapy resistance. *Cancer Cell.* 2020; 37: 85.e9-103.e9. doi: 10.1016/j.ccell.2019.12.003.
66. Gstalder C., Liu D., Miao D., et al. Inactivation of impairs dsRNA sensing and confers resistance to PD-1 blockade. *Cancer Discov.* 2020; 10: 1296-1311. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-1416.
67. Skoulidis F., Goldberg M. E., Greenawald D. M., et al. Mutations and PD-1 inhibitor resistance in -mutant lung adenocarcinoma. *Cancer Discov.* 2018; 8: 822-835. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0099.
68. Koyama S., Akbay E.A., Li Y.Y., et al. STK11/LKB1 Deficiency promotes neutrophil recruitment and proinflammatory cytokine production to suppress T-cell activity in the lung tumor microenvironment. *Cancer Res.* 2016; 76: 999-1008. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1439.
69. Hellmann M.D., Kim T.-W., Lee C.B., et al. Phase Ib study of atezolizumab combined with cobimetinib in patients with solid tumors. *Ann Oncol.* 2019 Jul 1; 30(7): 1134-1142. doi: 10.1093/annonc/mdz113.
70. Eng C., Kim T.W., Bendell J., et al. IMblaze370 Investigators. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jun; 20(6): 849-861. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30027-0.
71. Sacco A.G., Chen R., Worden F.P., et al. Pembrolizumab plus cetuximab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: an open-label, multi-arm, non-randomised, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021 May 11; S1470-2045(21)00136-4. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00136-4.
72. Ferrucci P.F., Di Giacomo A.M., Del Vecchio M., et al. KEYNOTE-022 international team. KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma. *J. Immunother. Cancer.* 2020 Dec; 8(2): e001806. doi: 10.1136/jitc-2020-001806.
73. Nathán P., Dummer R., Long G.V., et al. Spartalizumab plus dabrafenib and trametinib in patients with previously untreated BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma: Results from the randomized part 3 of the phase III COMBI-i trial. *ESMO Virtual Congress 2020. Abstract LBA43. Annals of Oncology.* 2020; 31(suppl\_4): S1142-S1215. doi: 10.1016/annonc/annonc325.
74. Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogas H., et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced BRAF<sup>V600</sup> mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 Jun 13; 395(10240): 1835-1844. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30934-X.
75. Vans E.E., Jonason A.S., Jr., Bussler H., et al. Antibody blockade of semaphorin 4D promotes immune infiltration into tumor and enhances response to other immunomodulatory therapies. *Cancer Immunol. Res.* 2015; 3(6): 689-701 doi: 2326-6066.CIR-140171.
76. Clavijo P.E., Friedman J., Robbins Y., et al. Semaphorin4D inhibition improves response to immune checkpoint blockade via attenuation of MDSC recruitment and function. *Cancer Immunol. Res.* 2019 Feb; 7(2): 282-291. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0156.
77. Sbaifiqué M.R., Fisher T.L., Evans E.E., et al. A phase Ib/II study of pepinmab in combination with avelumab in advanced non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2021 Apr 5. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4792.

78. Jung H., Kim H.S., Kim J.Y., et al. DNA methylation loss promotes immune evasion of tumours with high mutation and copy number load. *Nat. Commun.* 2019; 10: 4278. doi: 10.1038/s41467-019-12159-9.
79. Zhou L., Mudianto T., Ma X., et al. TargetingEZH2 enhances antigen presentation, antitumor immunity, and circumvents Anti-PD-1 resistance in head and neck cancer. *Clin. Cancer Res.* 2020; 26: 290-300. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1351.
80. Yang W., Bai Y., Xiong Y., et al. Potentiating the antitumor response of CD8(+) T cells by modulating cholesterol metabolism. *Nature.* 2016; 531: 651-655. doi: 10.1038/nature17412.
81. Schnell A., Bod L., Madi A., Kuchbroo V.K. The yin and yang of coinhibitory receptors: toward anti-tumor immunity without autoimmunity. *Cell Res.* 2020; 30: 285-299. doi: 10.1038/s41422-020-0277-x.
82. Hui E., Cheung J., Zhu J., et al. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition. *Science.* 2017; 355: 1428-1433. doi: 10.1126/science.aaf1292.
83. Verma V., Shrimali R., Abmad S., et al. PD-1 blockade in subprimed CD8 cells induces dysfunctional PD-1CD38 cells and anti-PD-1 resistance. *Nat. Immunol.* 2019; 20: 1231-1243. doi: 10.1038/s41590-019-0441-y.
84. Cai D., Li J., Liu D., et al. Tumor-expressed B7-H3 mediates the inhibition of antitumor T-cell functions in ovarian cancer insensitive to PD-1 blockade therapy. *Cell Mol. Immunol.* 2020; 17: 227-236. doi: 10.1038/s41423-019-0305-2.
85. Monney L., Sabatos C.A., Gaglia J.L., et al. Th1-specific cell surface protein Tim-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease. *Nature.* 2002; 415: 536-41. doi: 10.1038/415536a.
86. Fourcade J., Sun Z., Benallaoua M., 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; 207: 2175-86. doi: 10.1084/jem.20100637.
87. Sakuishi K., Ngiew S.F., Sullivan J.M., et al. TIM3+FOXP3+ regulatory T cells are tissue-specific promoters of T cell dysfunction in cancer. *Oncoimmunology.* 2013; 2: doi: 10.4161/onci.23849.
88. Acharya N., Acharya N., Sabatos-Peyton C., et al. Tim-3 finds its place in the cancer immunotherapy landscape. *J. Immunother. Cancer.* 2020; 8: 1-11. doi: 10.1136/jitc-2020-000911.
89. Chauvin J.M., Zarour H.M. TIGIT in cancer immunotherapy. *J. Immunother. Cancer.* 2020; 8: 1-7. doi: 10.1136/jitc-2020-000957.
90. Johnston R.J., Comps-Agrar L., Hackney J., et al. The immunoreceptor TIGIT regulates antitumor and antiviral CD8+ T cell effector function. *Cancer Cell.* 2014; 26: 923-37. doi: 10.1016/j.ccell.2014.10.018.
91. Rodriguez-Abreu D., Johnson M.L., Hussein M.A., et al. Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1- selected NSCLC (CITYSCAPE). *J. Clin. Oncol.* 2020; 38: 9503. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.9503.
92. Ascierto P.A., Bono P., Bhatia S., et al. Efficacy of BMS-986016, a monoclonal antibody that targets lymphocyte activation gene-3 (LAG-3), in combination with nivolumab in pts with melanoma who progressed during prior anti-PD-1/PD-L1 therapy (mel prior IO) in all-comer and biomarker-enriched population. *Ann. Oncol.* 2017; 28: v611-2. doi: 10.1093/annonc/mdx440.011.
93. Zauderer M., Brody J., Marron T., et al. First-in-class small molecule CA-170 targeting VISTA: a report on efficacy outcomes from a cohort of 12 malignant pleural mesothelioma (MPM) patients in study CA170-101. *J. Immunother. Cancer.* 2019; 7: 283. doi: 10.1186/s40425-019-0764-0.
94. André P., Denis C., Soulas C., et al. Anti-NKG2A mAb is a checkpoint inhibitor that promotes anti-tumor immunity by unleashing both T and NK cells. *Cell.* 2018; 175: 1731.e13-1743.e13. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.01490.
95. van Montfoort N., Borst L., Korner M., et al. NKG2A blockade potentiates CD8 T cell immunity induced by cancer vaccines. *Cell.* 2018; 175: 1744.e15-1755.e15. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.028.
96. Vaena D.A., Fleming G.F., Chmielowski B., et al. COM701 with or without nivolumab: Results of an ongoing phase 1 study of safety, tolerability and preliminary antitumor activity in patients with advanced solid malignancies. *AACR 2020 Virtual Oral Presentation.* 2020 April 27-28; Abstract #9757.
97. Krummel B.M.F., Allison J.R. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J. Exp. Med.* 1995; 182: 459-65. doi: 10.1084/jem.182.2.459.
98. Glisson B., Leidner R., Ferris R.L., et al. Safety and clinical activity of MEDI0562, a humanized OX40 agonist monoclonal antibody, in adult patients with advanced solid tumors. *Ann. Oncol.* 2018; 29: viii410. doi: 10.1093/annonc/mdy288.025.
99. Postel-Vinay S., Lam V.K., Ros W., et al. Abstract CT150: A first-in-human phase I study of the OX40 agonist GSK3174998 (GSK998) +/- pembrolizumab in patients (Pts) with selected advanced solid tumors (ENGAGE-1). *Tumor Biol.* 2020; 3174998: CT150-0. doi: 10.1158/1538-7445.AM2020-CT150.
100. Gutierrez M., Moreno V., Heinhuis K.M., et al. OX40 agonist BMS-986178 alone or in combination with nivolumab and/or ipilimumab in patients with advanced solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 2021 Jan 15; 27(2): 460-472. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1830.
101. Segal N.H., He A.R., Doi T., et al. Phase I study of single-agent utomilumab (PF-05082566), a 4-1bb/cd137 agonist, in patients with advanced cancer. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24: 1816-23. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1922.
102. Balar A.V., Moreno V., Angevin E., et al. Inducible T-cell co-stimulatory (ICOS) receptor agonist, feladilimab (fela), alone and in combination (combo) with pembrolizumab (P): Results from INDUCE-1 urothelial carcinoma (UC) expansion cohorts (ECs). *J. Clin. Oncol.* 2021; 39:(suppl 15; abstr. 4519). doi: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.4519.
103. Jimeno A., Gupta S., Sullivan R., et al. A phase 1/2, open-label, multicenter, dose escalation and efficacy study of mRNA-2416, a lipid nanoparticle encapsulated mRNA encoding human OX40L, for intratumoral injection alone or in combination with durvalumab for patients with advanced malignancies. Paper presented at: American Association for Cancer Research Virtual Annual Meeting I; April 27-28, 2020.



104. Patel M.R., Bauer T.M., Jimeno A., et al. A phase I study of mRNA-2752, a lipid nanoparticle encapsulating mRNAs encoding human OX40L, IL-23, and IL-36γ, for intratumoral (iTu) injection alone and in combination with durvalumab. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38(suppl 15): 3092. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.3092.
105. Workman C.J., Rice D.S., Dugger K.J., et al. Phenotypic analysis of the murine CD4-related glycoprotein, CD223 (LAG-3). *Eur. J. Immunol.* 2002; 32: 2255-63. doi: 10.1002/1521-4141(200208)32:8<2255::AID-IMMU2255>3.0.CO;2-A.
106. Wherry E.J., Ha S.J., Kaech S.M., et al. Molecular signature of CD8+ T cell exhaustion during chronic viral infection. *Immunity.* 2007; 27: 670-84. doi: 10.1016/j.immuni.2007.09.006.
107. Li N., Wang Y., Forbes K., et al. Metalloproteases regulate T-cell proliferation and effector function via LAG-3. *EMBO J.* 2007; 26: 494-504. doi: 10.1038/sj.emboj.7601520.
108. Huard B., Tournier M., Hercend T., et al. Lymphocyte-activation gene 3/major histocompatibility complex class II interaction modulates the antigenic response of CD4+ T lymphocytes. *Eur. J. Immunol.* 1994; 24: 3216-21. doi: 10.1002/eji.1830241246.
109. Durham N.M., Nirschl C.J., Jackson C.M., et al. Lymphocyte activation gene 3 (LAG-3) modulates the ability of CD4 T-cells to be suppressed In Vivo. *PloS One.* 2014; 9: 1-13. doi: 10.1371/journal.pone.0109080.
110. Lipson E.J., Tawbi H.A.H., Schadendorf D., et al. Relatlimab (RELA) plus nivolumab (NIVO) versus NIVO in first-line advanced melanoma: Primary phase III results from RELATIVITY-047 (CA224-047). *J. Clin. Oncol.* 2021; 39(suppl. 15; abstr. 9503).
111. Amaria R.N., Postow M.A., Tetzlaff M.T., et al. Neoadjuvant and adjuvant nivolumab (nivo) with anti-LAG3 antibody relatlimab (rela) for patients (pts) with resectable clinical stage III melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2021; 39(suppl 15; abstr 9502). doi: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.9502.
112. Robatgi A., Kirkwood J.M. Beyond PD-1: The next frontier for immunotherapy in melanoma. *Front. Oncol.* 2021 Mar 1; 11: 640314. doi: 10.3389/fonc.2021.640314.
113. Pinto A., Morello S., Sorrentino R. Lung cancer and toll-like receptors. *Cancer Immunol. Immunother.* 2011; 60: 1211-20. doi: 10.1007/s00262-011-1057-8.
114. Cunningham D., Salazar R., Sobrero A., et al. Leflotolimod vs standard of care (SOC) for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) responding to first-line standard treatment: Results from the randomized phase 3 IMPALA trial. *Annals of Oncology.* 2019; 30 (suppl\_5): v851-v934. 10.1093/annonc/mdz394.
115. Ribas A., Medina T., Kummar S., et al. Sd-101 in combination with pembrolizumab in advanced melanoma: Results of a phase Ib, multicenter study. *Cancer Discovery.* 2018; 8: 1250-7. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0280.
116. Milhem M., Zakbaria Y., Davar D., et al. Durable responses in anti-PD-1 refractory melanoma following intratumoral injection of a Toll-like receptor 9 (TLR9) agonist, CMP-001, in combination with pembrolizumab. *SITC 2019 Annu Meet (2019) O85.* doi: 10.1136/LBA2019.4.
117. Chien A.J., Soliman H.H., Ewing C.A., et al. Evaluation of intra-tumoral (IT) SD-101 and pembrolizumab (Pb) in combination with paclitaxel (P) followed by AC in high-risk HER2-negative (HER2-) stage II/III breast cancer: Results from the I-SPY 2 trial. *J. Clin. Oncol.* 2021; 39(suppl. 15; abstr. 508). doi: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.508.
118. <https://ir.iderapharma.com/news-releases/news-release-details/idera-pharmaceuticals-announces-final-clinical-safety-and-illuminate-301-trial>.
119. <https://ir.iderapharma.com/news-releases/news-release-details/idera-pharmaceuticals-announces-results-illuminate-301-trial>.
120. Méndez-Samperio P., Belmont L., Miranda E. Mycobacterium bovis BCG Toll-like receptors 2 and 4 cooperation increases the innate epithelial immune response. *Arch. Med. Res.* 2008; 39: 33-9. doi: 10.1016/j.arcmed.2007.06.019.
121. Isambert N., Fumoleau P., Paul C., et al. Phase I study of OM-174, a lipid A analogue, with assessment of immunological response, in patients with refractory solid tumors. *BMC Cancer.* 2013; 13: 1-10. doi: 10.1186/1471-2407-13-172.
122. Pant S., Shab A., Msaouel P., et al. Safety and efficacy signals in the complete phase I study of live biotherapeutic MRx0518 in combination with pembrolizumab in patients refractory to immune checkpoint inhibitors (ICIs). *J. Immunother. Cancer.* 2020; 8(Suppl 3): A1-A559. doi: 10.1136/jitc-2020-SITC2020.0283.
123. Middleton M.R., Wermke M., Calvo E., et al. Phase I/II, multicenter, open-label study of intratumoral/intralesional administration of the retinoic acid-inducible gene I (RIG-I) activator MK-4621 in patients with advanced or recurrent tumors. *Ann. Oncol.* 2018; 29: viii712. doi: 10.1093/annonc/mdy424.016.
124. Moreno V., Gaudy-Marqueste C., Wermke M., et al. Safety and efficacy results from a phase 1/1b study of intratumoral MK-4621, a retinoic acid-inducible gene I (RIG-I) agonist, plus intravenous pembrolizumab in patients with advanced solid tumors. *J. Immunother. Cancer.* 2020; 8(Suppl 3): A1-A559. doi: 10.1136/jitc-2020-SITC2020.0794.
125. Saxena M., Yeretssian G. NOD-like receptors: master regulators of inflammation and cancer. *Front. Immunol.* 2014; 5: 327. doi: 10.3389/fimmu.2014.00327.
126. Chou A.J., Kleinerman E.S., Krailo M.D., et al. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer.* 2009; 115: 5339-48. doi: 10.1002/cncr.24566.
127. Le Naour J., Zitvogel L., Galluzzi L., et al. Trial watch: STING agonists in cancer therapy. *Oncoimmunology.* 2020; 9: 1-12. doi: 10.1080/2162402X.2020.1777624.
128. Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer.* 2004; 4: 11-22. doi: 10.1038/nrc1252.
129. Fyfe G., Fisher R.I., Rosenberg S.A., et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 688-96. doi: 10.1200/JCO.1995.13.3.688.

130. Rouanne M., Zitvogel L., Marabelle A. Pegylated engineered IL2 plus anti-PD-1 monoclonal antibody: The Nectar comes from the combination. *Cancer Discov.* 2020 Aug; 10(8): 1097-1099. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0786.
131. Kleef R., Nagy R., Baierl A., et al. Low-dose ipilimumab plus nivolumab combined with IL-2 and hyperthermia in cancer patients with advanced disease: exploratory findings of a case series of 131 stage IV cancers – a retrospective study of a single institution. *Cancer Immunol. Immunother.* 2021 May; 70(5): 1393-1403. doi: 10.1007/s00262-020-02751-0.
132. Chauban V.P., Chen I.X., Tong R., et al. Reprogramming the microenvironment with tumor-selective angiotensin blockers enhances cancer immunotherapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019; 116: 10674-10680 doi: 10.1073/pnas.1819889116.
133. Sonpavde G., Manitz J., Gao C., et al. Five-factor prognostic model for survival of post-platinum patients with metastatic urothelial carcinoma receiving PD-L1 inhibitors. *J. Urol.* 2020; Dec; 204(6): 1173-1179. doi: 10.1097/JU.0000000000001199.
134. Nassar A.H., Mouw K.W., Jegede O., et al. A model combining clinical and genomic factors to predict response to PD-1/PD-L1 blockade in advanced urothelial carcinoma. *Br. J. Cancer.* 2020; 122: 555-563. doi: 10.1038/s41416-019-0686-0.
135. Pinter M., Jain R.K. Targeting the renin-angiotensin system to improve cancer treatment: Implications for immunotherapy. *Sci. Transl. Med.* 2017; 9. doi: 10.1126/scitranslmed.aan5616.
136. Murphy J.E., Wo J.Y., Ryan D.P., et al. Total neoadjuvant therapy with FOLFIRINOX in combination with Losartan followed by chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: A phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5: 1020-1027. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.0892.
137. Mariathasan S., Turley S.J., Nickles D., et al. TGFbeta attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature.* 2018; 554: 544-548. doi: 10.1038/nature25501.
138. Batlle E., and Massagué J. Transforming growth factor- $\beta$  signaling in immunity and cancer. *Immunity.* 2019; 50: 924-940. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.024.
139. Tauriello D., Palomo-Ponce S., Stork D., et al. TGF $\beta$  drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis. *Nature.* 2018; 554: 538-543. doi: 10.1038/nature25492.
140. Mariathasan S., Turley S., Nickles D., et al. TGF $\beta$  attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature.* 2018; 554: 544-548. doi: 10.1038/nature25501.
141. Liu D., Gong J., Liu T., et al. Phase 1 study of SHR-1701, a bifunctional fusion protein targeting PD-L1 and TGF- $\beta$ , in patients with advanced solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2021; 39:(suppl. 15; abstr. 2503). doi: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.2503.
142. Liu, Y., Chen, J., Yang, Y., et al. Molecular impact of bone morphogenetic protein 7, on lung cancer cells and its clinical significance. *Int. J. Mol. Med.* 2012; 29: 016-1024. doi: 10.3892/ijmm.2012.948.
143. Chen W., Ten Dijke P. Immunoregulation by members of the TGFbeta superfamily. *Nat. Rev. Immunol.* 2016; 16: 723-740. doi: 10.1038/nri.2016.112.
144. Cortez M.A., Masrorpour F., Ivan C., et al. Bone morphogenetic protein 7 promotes resistance to immunotherapy. *Nat. Commun.* 2020 Sep 24; 11(1): 4840. doi: 10.1038/s41467-020-18617-z.
145. Fukumura D., Kloepper J., Amoozgar Z., et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018; 15: 325-340. doi: 10.1038/nrclinonc.2018.29.
146. Lui Y., and Davis S.J. LAG-3: a very singular immune checkpoint. *Nat. Immunol.* 2018; 19: 1278-1279. doi: 10.1038/s41590-018-0257-1.
147. Jain R.K., Skelton IV W.P., Pond G.R., et al. Angiotensin blockade modulates the activity of PD1/L1 inhibitors in metastatic urothelial carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer.* Apr. 2021. doi: 10.1016/j.clgc.2021.04.002.
148. Strauss J., Madan R., Bilusic M., et al. 456 Impact of angiotensin II pathway inhibition on tumor response to anti PD(L)1 based therapy. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* 2020; 8: A276-A277.
149. Kammertoens T., Friese C., Arina A., et al. Tumour ischaemia by interferon-g resembles physiological blood vessel regression. *Nature.* 2017; 45: 98-102. doi: 10.1038/nature22311.
150. Shin D.S., Zaretsky J.M., Escuin-Ordinas H., et al. Primary resistance to PD-1 blockade mediated by JAK1/2 mutations. *Cancer Discov.* 2017; 7: 188-201. doi: 10.1158/2159-8290.CD-16-1223.
151. Gao J., Shi L.Z., Zhao H., et al. Loss of IFN-g pathway genes in tumor cells as a mechanism of resistance to Anti-CTLA-4 therapy. *Cell.* 2016; 167: 397.e9-404.e9. doi: 10.1016/j.cell.2016.08.069.
152. Jacquilot N., Yamazaki T., Roberti M.P., et al. Sustained type I interferon signaling as a mechanism of resistance to PD-1 blockade. *Cell Res.* 2019; 29: 846-861. doi: 10.1038/s41422-019-0224-x.
153. Benci J.L., Xu B., Qiu Y., et al. Tumor interferon signaling regulates a multigenic resistance program to immune checkpoint blockade. *Cell.* 2016; 167: 1540.e12-1554.e12. doi: 10.1016/j.cell.2016.11.022.
154. Benci J.L., Johnson L.R., Choa R., et al. Opposing functions of interferon coordinate adaptive and innate immune responses to cancer immune checkpoint blockade. *Cell.* 2019; 178: 933.e14-948.e14. doi: 10.1016/j.cell.2019.07.019.
155. Kearney C., Vervoort S., Hogg S., et al. Tumor immune evasion arises through loss of TNF sensitivity. *Sci. Immunol.* 2018; 3: eaar3451. doi: 10.1126/sciimmunol.aar3451.
156. Vredevoogd D., Kuilman T., Ligtenberg M., et al. Augmenting immunotherapy impact by lowering tumor tnf cytotoxicity threshold. *Cell.* 2019; 178: 585.e15-599.e15. doi: 10.1016/j.cell.2019.06.014.
157. Lasek W., Zagozdżon R., Jakobisiak M. Interleukin 12: Still a promising candidate for tumor immunotherapy? *Cancer Immunol. Immunother.* 2014; 63: 419-35. doi: 10.1007/s00262-014-1523-1.
158. Leonard J.P., Sherman M.L., Fisher G.L., et al. Effects of single-dose Interleukin-12 exposure on Interleukin-12-associated toxicity and Interferon-g production. *Blood.* 1997; 90: 2541-8. doi: 10.1182/blood.V90.7.2541.
159. Strauss J., Heery C.R., Kim J.W., et al. First-in-human phase I trial of a tumor-targeted cytokine (NHS-IL12) in subjects with metastatic solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 2019; 25: 99-109. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1512.

160. Ma A, Koka R, Burkett P. Diverse functions of IL-2, IL-15, and IL-7 in lymphoid homeostasis. *Annu. Rev. Immunol.* 2006; 24: 657-79. doi: 10.1146/annurev.immunol.24.021605.090727.
161. Miller J.S., Morishima C., McNeel D.G., et al. A first-in-human phase I study of subcutaneous outpatient recombinant human IL15 (rhIL15) in adults with advanced solid tumors. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24: 1525-35. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2451.
162. Cooley S, He F, Bachanova V, et al. First-in-human trial of rhIL-15 and haploidentical natural killer cell therapy for advanced acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 2019; 3: 1970-80. doi: 10.1182/bloodadvances.201802833.
163. Wrangle J.M., Velcheti V., Patel M.R., et al. ALT-803, an IL-15 superagonist, in combination with nivolumab in patients with metastatic non-small cell lung cancer: a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19: 694-704. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30148-7.
164. Badoual C., Bouchaud G., Agueznay N.E.H., et al. The soluble alpha chain of interleukin-15 receptor: a proinflammatory molecule associated with tumor progression in head and neck cancer. *Cancer Res.* 2008 May 15; 68(10): 3907-14. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6842.
165. Isvoranu G., Surcel M., Munteanu A.N., et al. Therapeutic potential of interleukin-15 in cancer (Review). *Exp. Ther. Med.* 2021 Jul; 22(1): 675. doi: 10.3892/etm.2021.10107.
166. Bergamaschi C., Bear J., Rosati M., et al. IL-15 exists as heterodimeric complex with soluble IL-15R $\alpha$  in human and mouse serum. *Blood.* 2012 Jul 5; 120(1): e1-8. doi: 10.1182/blood-2011-10-384362.
167. Tsukamoto H., Fujieda K., Miyashita A., et al. Combined blockade of IL6 and PD-1/PD-L1 signaling abrogates mutual regulation of their immunosuppressive effects in the tumor microenvironment. *Cancer Res.* 2018; 78: 5011-5022. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0118.
168. Burke J.D., Young H.A. IFN-G: A cytokine at the right time, is in the right place. *Semin. Immunol.* 2019; 43: 101280. doi: 10.1016/j.smim.2019.05.002.
169. Conlon K.C., Miljkovic M.D., Waldmann T.A. Cytokines in the Treatment of Cancer. *J. Interf. Cytokine Res.* 2019; 39: 6-21. doi: 10.1089/jir.2018.0019.
170. Cassetta L., Pollard J.W. Targeting macrophages: therapeutic approaches in cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2018; 17: 887-904. doi: 10.1038/nrd.2018.169.
171. Vitale I., Manic G., Coussens L., et al. Macrophages and metabolism in the tumor microenvironment. *Cell Metab.* 2019; 30: 36-50. doi: 10.1016/j.cmet.2019.06.001.
172. Ramesh A., Kumar S., Nandi D., Kulkarni A. CSF1R- and SHP2-inhibitor-loaded nanoparticles enhance cytotoxic activity and phagocytosis in tumor-associated macrophages. *Adv. Mater.* 2019; 31: e1904364. doi: 10.1002/adma.201904364.
173. Zhu Y., Yang J., Xu D., et al. Disruption of tumour-associated macrophage trafficking by the osteopontin-induced colonystimulating factor-1 signalling sensitises hepatocellular carcinoma to anti-PDL1 blockade. *Gut.* 2019; 68: 1653-1666. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318419.
174. Li M., Rudensky A. Y. T cell receptor signalling in the control of regulatory T cell differentiation and function. *Nat. Rev. Immunol.* 2016; 16: 220-233. doi: 10.1038/nri.2016.26.
175. Sakaguchi S., Mikami N., Wing J., et al. Regulatory T cells and human disease. *Annu. Rev. Immunol.* 2020; 38: 541-566. doi: 10.1146/annurev-immunol-042718-041717.
176. Savage P., Klawon D., Miller C.H. Regulatory T cell development. *Annu. Rev. Immunol.* 2020; 38: 421-453. doi: 10.1146/annurev-immunol-100219-020937.
177. Mariathasan S., Turley S., Nickles D., et al. TGF $\beta$  attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature.* 2018; 554: 544-548. doi: 10.1038/nature25501.
178. Leclerc M., Voilin E., Gros G., et al. Regulation of antitumour CD8 T-cell immunity and checkpoint blockade immunotherapy by Neuropilin-1. *Nat. Commun.* 2019; 10: 1-14. doi: 10.1038/s41467-019-11280-z.
179. Weekes C.D., LoRusso P., Ramakrishnan V., et al. A phase Ib study for MNRP1685A (anti-NRP1) administered intravenously with bevacizumab with or without paclitaxel to patients with advanced solid tumors. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 3050. doi: 10.1200/jco.2011.29.15\_suppl.3050.
180. Talmadge J., Gabrilovich D.I. History of myeloid-derived suppressor cells. *Nat. Rev. Cancer.* 2013; 13: 739-752. doi: 10.1038/nrc3581.
181. Thevenot P., Sierra R., Raber P., et al. The stress-response sensor chop regulates the function and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in tumors. *Immunity.* 2014; 41: 389-401. doi: 10.1016/j.immuni.2014.08.015.
182. Theivanthiran B., Evans K., DeVito N., et al. A tumor-intrinsic PD-L1/NLRP3 inflammasome signaling pathway drives resistance to anti-PD-1 immunotherapy. *J. Clin. Invest.* 2020; 130: 2570-2586. doi: 10.1172/jci133055.
183. Veglia F., Tyurin V., Blasi M., et al. Fatty acid transport protein 2 reprograms neutrophils in cancer. *Nature.* 2019; 569: 73-78. doi: 10.1038/s41586-019-1118-2.
184. Park H., Bendell J.C., Messersmith W.A., et al. Preliminary clinical and biologic results of GB1275, a first-in-class oral CD11b modulator, alone and with pembrolizumab, in advanced solid tumors (KEYNOTE A36). *J. Clin. Oncol.* 2021; 39(suppl. 15; abstr. 2505). doi: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.2505.
185. Li L., Lian Y., Kang L., et al. Transcriptional regulation of the warburg effect in cancer by SIX1. *Cancer Cell.* 2018; 33: 368.e7-385.e7. doi: 10.1016/j.ccell.2018.01.010.
186. Li W., Tanikawa T., Kryczek I., et al. Aerobic glycolysis controls myeloid-derived suppressor cells and tumor immunity via a specific CEBPB isoform in triple-negative breast cancer. *Cell Metab.* 2018; 28: 87.e6-103.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2018.04.022.

187. *Chen L., Diao L., Yang Y., et al.* CD38-mediated immunosuppression as a mechanism of tumor cell escape from PD-1/PD-L1 blockade. *Cancer Discov.* 2018; 8: 1156-1175. doi: 10.1158/2159-8290.Cd-17-1033.
188. *Fong L., Holson A., Powderly J., et al.* Adenosine 2A receptor blockade as an immunotherapy for treatment-refractory renal cell cancer. *Cancer Discov.* 2020; 10: 40-53. doi: 10.1158/2159-8290.Cd-19-0980.
189. *Wellenstein M., de Visser K.* Fatty acids corrupt neutrophils in cancer. *Cancer Cell.* 2019; 35: 827-829. doi: 10.1016/j.ccell.2019.05.007.
190. *Yang W., Bai Y., Xiong Y., et al.* Potentiating the antitumor response of CD8(+) T cells by modulating cholesterol metabolism. *Nature.* 2016; 531: 651-655. doi: 10.1038/nature17412.
191. *van Baren N., Van den Eynde B.J.* Tumoral immune resistance mediated by enzymes that degrade tryptophan. *Cancer Immunol. Res.* 2015; 3: 978-85. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0095.
192. *Munn D.H., Mellor A.L.* IDO in the tumor microenvironment: inflammation, counter-regulation, and tolerance. *Trends Immunol.* 2016; 37: 193-207. doi: 10.1016/j.it.2016.01.002.
193. *Theate I., van Baren N., Pilotte L., et al.* Extensive profiling of the expression of the indoleamine 2,3-dioxygenase 1 protein in normal and tumoral human tissues. *Cancer Immunol. Res.* 2015; 3: 161-72. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0137.
194. *Uyttenbove C., Pilotte L., Theate I., et al.* Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat. Med.* 2003; 9: 1269-74. doi: 10.1038/nm934.
195. *Mitchell T.C., Hamid O., Smith D.C., et al.* Epcadostat plus pembrolizumab in patients with advanced solid tumors: phase I results from a multicenter, open-label phase I/II trial (ECHO- 202/KEYNOTE-037). *J. Clin. Oncol.* 2018; 36: 3223-30. doi: 10.1200/JCO.2018.78.9602.
196. *Long G.V., Dummer R., Hamid O., et al.* Epcadostat plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252): a phase 3, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2019 Aug; 20(8): 1083-1097. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30274-8.
197. *Platten M., Nollen E.A.A., Robrig U.F., et al.* Tryptophan metabolism as a common therapeutic target in cancer, neurodegeneration and beyond. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2019; 18: 379-401. doi: 10.1038/s41573-019-0016-5.
198. *Van den Eynde B.J., van Baren N., Baurain J.-F.* Is there a clinical future for IDO1 inhibitors after the failure of epcadostat in melanoma? *Annu. Rev. Cancer Biol.* 2020; 4: 241-56. doi: 10.1146/annurev-cancerbio-030419-033635.
199. *Hilf N., Kutruff-Coqui S., Frenzel K., et al.* Actively personalized vaccination trial for newly diagnosed glioblastoma. *Nature.* 2019; 565: 240-245. doi: 10.1038/s41586-018-0810-y.
200. *Keskin D.B., Anandappa A.J., Sun J., et al.* Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ib glioblastoma trial. *Nature.* 2019; 565: 234-239. doi: 10.1038/s41586-018-0792-9.
201. *Konermann S., Brigham M.D., Trevino A.E., et al.* Genome-scale transcriptional activation by an engineered CRISPR-Cas9 complex. *Nature.* 2015; 517: 583-588. doi: 10.1038/nature14136.
202. *Chavez A., Scheiman J., Vora S., et al.* Highly efficient Cas9-mediated transcriptional programming. *Nat. Methods.* 2015; 12: 326-328. doi: 10.1038/nmeth.3312.
203. *Tanenbaum M.E., Gilbert L.A., Qi L.S., et al.* A protein-tagging system for signal amplification in gene expression and fluorescence imaging. *Cell.* 2014; 159: 635-646. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.039.
204. *Wang G., Chow R.D., Bai Z., et al.* Multiplexed activation of endogenous genes by CRISPRa elicits potent antitumor immunity. *Nat. Immunol.* 2019 Nov; 20(11): 1494-1505. doi: 10.1038/s41590-019-0500-4.
205. *Robbins P.F., Lu Y.-C., El-Gamil M., et al.* Mining exomic sequencing data to identify mutated antigens recognized by adoptively transferred tumor-reactive T cells. *Nat. Med.* 2013; 19: 747-752. doi: 10.1038/nm.3161.
206. *Larkin J., Sarnaik A., Chesney J.A., et al.* Lifileucel (LN-144), a cryopreserved autologous tumor infiltrating lymphocyte (TIL) therapy in patients with advanced melanoma: Evaluation of impact of prior anti-PD-1 therapy. *J. Clin. Oncol.* 2021; 39 (suppl. 15; abstr. 9505). doi: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.9505.
207. *Galstyan A., Markman J.L., Sbatulova E.S., et al.* Blood-brain barrier permeable nano immunoconjugates induce local immune responses for glioma therapy. *Nat. Commun.* 2019; 10: 3850. doi: 10.1038/s41467-019-11719-3.
208. *Nikpoor A.R., Tavakkol-Afshari J., Sadri K., et al.* Improved tumor accumulation and therapeutic efficacy of CTLA-4-blocking antibody using liposome-encapsulated antibody: In vitro and in vivo studies. *Nanomedicine.* 2017; 13: 2671-2682. doi: 10.1016/j.nano.2017.08.010.
209. *Alimobammadi R., Alibeigi R., Nikpoor A.R., et al.* Encapsulated checkpoint blocker before chemotherapy: The optimal sequence of anti-CTLA-4 and doxil combination therapy. *Int. J. Nanomed.* 2020; 15: 5279-5288. doi: 10.2147/IJN.S260760.
210. *Schmid D., Park C.G., Hartl C.A., et al.* T cell-targeting nanoparticles focus delivery of immunotherapy to improve antitumor immunity. *Nat. Commun.* 2017; 8: 1747. doi: 10.1038/s41467-017-01830-8.