

*Санкт-петербургский  
клинический  
научно-практический центр  
специализированных видов  
медицинской помощи  
(онкологический)  
(Санкт-Петербург, Россия)*

## НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ ПО МЕДИЦИНЕ 2018

Ф.В. Моисеенко, В.М. Моисеенко

### 2018 NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE

**Ф.В. Моисеенко**

*Доктор медицинских наук,  
Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр  
специализированных видов медицинской помощи (онкологический),  
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А.  
E-mail: moiseenkofv@gmail.com.*

**В.М. Моисеенко**

*Доктор медицинских наук, профессор, директор.*

**F.V. Moiseenko**

*Doctor of Medicine,  
St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of care (Oncology),  
197758, St. Petersburg, Leningradskaya st., 68A.  
E-mail: moiseenkofv@gmail.com.*

**V.M. Moiseyenko**

*Doctor of Medicine, Professor, Director.*

Нобелевская премия уже на протяжении более чем ста лет является признанием высочайшего социального и научного значения, сделанного ученым, открытия. В 2018 году премия была получена учеными, выявившими фундаментальные опухолевые механизмы, блокирующие реализацию противоопухолевого эффекта иммунной системы. Данная статья посвящена истории этого великого открытия, его роли для клинической онкологии, а также принципиальным вопросам, которые еще предстоит решить.

**Ключевые слова:** *рак, противоопухолевое лечение, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек.*

During more than one hundred years The Nobel Prize remains the recognition of the major advance of great social and fundamental importance. 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded for the discovery of cancer therapy by inhibition of negative immune regulation. This article describes the history of the discovery and its role for clinical oncology as far as the questions that should still be solved.

**Keywords:** *cancer, treatment, immunotherapy, checkpoint inhibitors.*

**Н**обелевская премия уже на протяжении более чем ста лет является признанием высочайшего социального и научного значения, сделанного ученым, открытия. Тем не менее, практически всегда, присуждение премии происходит тогда, когда сделанные выводы применены и получили практическую реализацию. Важно отметить, что кроме гениальных выводов, сделанных авторами, их формированию предшествовали поколения исследователей и огромный объем работы, без которой формирование правильного понимания новых законов природы было бы невозможно.

В 2018 году Нобелевская премия была присуждена за инновационный метод лечения рака, основанный на манипуляции механизмами торможения противоопухолевой активации иммунной системы.

Джеймс Аллисон (James Allison) был выдвинут на премию за идентификацию CTLA-4 – протеина функцией которого является торможение активированных Т-лимфоцитов на этапе клональной экспансии. Синтезированное при его участии антитело продемонстрировало уникальную эффективность на мышиных моделях и впоследствии было изучено у людей, где его эффективность была подтверждена. Независимо от него Тасуку Хонго (Tasuku Honjo) открыл на поверхности Т-лимфоцитов протеин названный PD-1, активация которого лигандами PD-L1 и PD-L2 инициирует торможение в активированных эффекторных лимфоцитах.

Любопытно, что иммунная система и возможности ее использования для борьбы со злокачественными опухолями притягивали внимание как клинических специалистов, так и экспериментаторов на протяжении многих десятков лет. В течение последних лет, когда довольно быстро по меркам клинической онкологии расширяется число показаний для «иммунотерапии», бесчисленное количество раз обращалось внимание на то, что эти манипуляции с иммунной системой является еще и самым старым подходом для системного воздействия на опухолевые клетки. Так, еще в конце XIX века Вильям Кули американский хирург, специализирующийся на костной патологии, во время изучения историй болезни пациентов со злокачественными опухолями, которые получали лечение в Нью-Йорке (США), обнаружил один интересный случай. У одного из пациентов с неоперабельной опухолью головы и шеи наблюдался полный регресс образований после появления рожистого воспаления. Со времени этого чудесного излечения к тому моменту прошло уже 7 лет, тем не менее, Вильям Коли смог разыскать этого пациента, проживавшего в то время на Манхэттене. Осмотр подтвердил отсутствие признаков опухоли – другими словами излечение от опухолевого процесса. Это наблюдение сподвигло врача на попытку лечения злокачественных новообразований введением живых стрептококковых бактерий. Одним из первых пациентов, получивших экспериментальное лечение, стал 30-летний пациент с саркомой. Результатом манипуляции также явилось излечение, что подтвердило гипотезу. К сожалению, дальнейшие попытки были далеко не всегда настолько же удачными, и часть пациентов погибала от активного системного воспаления, а часть от отсутствия уменьшения опухоли. За время своей работы Вильям Коли пролечил 898 пациентов. Наибольший резонанс получили представленные в 1935 году на собрании Королевской Коллегии Хирургов в Англии данные 5-летней выживаемости больных с неоперабельными карциномами. Для различных видов опухолей этот

показатель составил от 34% до 73%. Тем не менее, после смерти Коли применение его вакцины постепенно сошло на нет, что было связано в первую очередь не с появлением химио и радиотерапии, а с отсутствием понимания механизма действия вакцины у специалистов того времени.

Как уже отмечалось выше, взаимодействие иммунной системы и опухоли изучалось на протяжении довольно длительного времени. Первые предпосылки были получены еще в начале XX века Полом Эрлихом, идеи которого были развиты Люисом Томасом. Последний предположил, что вновь появляющиеся опухолевые клетки могут нести на своей поверхности специфические опухолевые нео-антигены, которые и являются маркерами уничтожения для иммунной системы. Эти и другие наблюдения легли в основу гипотезы иммунного надзора за опухолью, которую в 1957 году сформулировал сэр Ф.М. Бурнетт (Macfarlane Burnett 1899–1985). В своей гипотезе Бурнетт предположил, что большинство клеток с теми или иными мутациями уничтожаются иммунной системой сразу при их появлении. Тем не менее, отдельные клетки могут быть не замечены иммунной системой, что позволяет им существовать. Тем не менее, на протяжении нескольких десятилетий доминировала идея о том, что иммунная система не уничтожает опухолевые клетки, потому что они не являются для организма чужеродными. Надо сказать, что в середине прошлого века были наблюдения как подтверждающие, так и опровергающие эту теорию. Не углубляясь в детали, можно сказать, что ошибочное представление об отсутствии взаимодействия опухоли и иммунной системы являлось следствием несовершенства экспериментальных животных моделей, применявшихся для изучения этих взаимодействий. Наконец в начале XXI века была предложена современная теория взаимодействия опухоли и иммунной системы. Она постулировала, что это взаимодействие имеет три этапа. На первом, все клетки, распознающиеся как чужеродные, уничтожаются НК, CD4+ и СВ8+ клетками (1). Второй этап соответствует эквилибриуму между иммунными и опухолевыми клетками, когда иммунная система не может полностью уничтожить опухоль, но и уничтожает большую часть дочерних опухолевых клеток. И наконец, третий этап – этап ухода опухоли из-под надзора, соответствующий появлению клинического роста очагов. С клинической точки зрения, наибольшее значение имеет именно третий этап, на котором происходит селекция клонов, которые будут определять рост опухоли в будущем. При этом селекция этих вариантов направлена на снижение или потерю экспрессии неоантигенов, усиление механизмов защиты, а также формирование иммуносупрессивного микроокружения.

Формирование активирующего сигнала иммунной системе начинается с двух сигналов, которые должны были способствовать распознаванию своих и «чужих»

антигенов. Эта модель описывает активацию наивных Т-лимфоцитов при встрече с антигеном. В соответствии с этой моделью для эффективной активации требуется два сигнала от антиген-презентирующих клеток. Первый сигнал подтверждает специфичность иммунного ответа и вовлекает распознавание антигена обеспечиваемого взаимодействием комплекса антигенного пептида и комплекса гистосовместимости с Т-клеточным рецептором лимфоцита, обычно генерирующийся при соединении CD28 на поверхности Т-лимфоцита с B7-1/B7-2 лигандом на антиген-презентирующей клетке. Второй, независимый от антигена сигнал, является «костимуляторным», доставляется костимуляторными молекулами, экспрессируемыми на антигенпрезентирующих клетках вскоре после активации (обычно в течение 10 минут), в Т-лимфоците начинается синтез и экспрессия на поверхности CTLA-4, который связывает B7 с большей аффинностью, чем CD28. В случае, когда Т-лимфоцит получает только один сигнал, активации не происходит. Таким образом, CTLA-4 является эндогенным негативным регулятором активированных Т-клетками иммунных ответов – своеобразным «тормозом» иммунной системы, предназначенным для ограничения ее активности.

На ранних этапах изучения ипилимумаба были получены данные о результатах его одно- и многократного введения, комбинирования с лучевой терапией, пептидными вакцинами, цитостатической терапией [2, 3]. Были получены сигналы о его эффективности у больных диссеминированной меланомой, кастрационнорезистентным раком предстательной железы в комбинации с лучевой терапией. Любопытно, что для нового класса препаратов регистрировались доселе невиданные проявления токсичности, связанные с локальной неограниченной активацией иммунологического ответа. При этом эти события с различной частотой регистрировались в различных системах и органах, например, толстом кишечнике, печени, щитовидной железе, легких. Важно отметить, что в связи с принципиальной новизной данного класса препаратов, методы, которые использовались для исследования и регистрации эффективности цитостатических или таргетных препаратов оказались скомпрометированы. Так, в одном из выступлений, состоявшихся в рамках конгресса Американской ассоциации клинической онкологии, Д. Аллисон рассказал об одной из первых пациенток, включенных в исследование ипилимумаба на этапе субоптимальной дозы 0,1 мг/кг. После одного введения низкой дозы препарата у больной наблюдался полный регресс, который продолжался до момента выступления уже более 10-ти лет. Кроме того, на фоне расширения клинического применения терапии ипилимумабом накапливались примеры «парадоксальных» с точки зрения цитостатической терапии эффектов. Так, на фоне терапии ингибитором CTLA-4 у некоторых

больных регресс появлялся после начального увеличения размеров очагов или появления новых очагов, в других ситуациях регресс опухоли иногда регистрировался через 6–12 мес. после начала лечения; а у части больных наблюдались длительные (>1 года) стабилизации заболевания с постепенным уменьшением размеров очагов [4]. Это частное наблюдение, вне всякого сомнения, обозначает проблему чувствительности и резистентности, которая по-новому встает с появлением данных препаратов, направленных не на опухолевые клетки. Для адекватной регистрации объективных ответов классическая шкала RECIST 1.1 была адаптирована и получила несколько модификаций (irRC, iRECIST) [5].

Обсуждая клиническую эффективность ипилимумаба нельзя не затронуть его особенное влияние на показатели выживаемости больных. Именно появление значимой доли больных, проживших без прогрессирования болезни от 3–5 лет после терапии ипилимумабом, значимо отличало этот лечебный подход от существовавших ранее. Действительно, случаи длительных стабилизаций, длительных полных регрессов неоперабельных опухолей на фоне различных вариантов лечения, а также спонтанные регрессы образований без лечения описаны на протяжении последних десятилетий [6]. Применение направленного и обоснованного метода активации иммунной системы против опухоли позволяло достичь относительно стабильных результатов 3-летней выживаемости, которые, например, для злокачественной меланомы кожи, достигали 20–26% [7]. Можно предположить, что именно появление статистически значимого процента излечений ранее смертельного заболевания заставило больных поверить в этот метод противоопухолевого лечения.

Кроме описанных выше ранних исследований к настоящему моменту проведено большое число крупных рандомизированных работ по изучению роли ипилимумаба в лечении различных неоперабельных опухолей. В частности, комбинация с ингибиторами PD-1, о которых будет сказано позднее, показала существенно большую эффективность относительно монотерапии каждым из этих препаратов [8, 9].

Открытие CTLA-4 привело к важному переосмыслению концепции о возможности использования иммунотерапии для противоопухолевого лечения. На смену попыткам активации пришло понимание необходимости воздействия на сигналы дезактивирующие эффекторные клетки. Наряду с исследованием CTLA-4 в 90-х годах проводились параллельные исследования другого «пути» – PD-1/ PD-L1, взаимодействие на котором, как показали последующие исследования играет важнейшую роль в поддержании баланса между восприимчивостью и аутоиммунными механизмами, вирусной активацией.

Вторым участником Нобелевской премии по медицине 2018 стал профессор Хонью. При его

непосредственном участии был открыт один из механизмов, с помощью которого опухоль подавляет уже активированные лимфоциты непосредственно в микроокружении. В 1992 году PD-1 (programmed cell death 1 – рецептор программируемой смерти 1) был идентифицирован как молекула, участвующая в развитии апоптоза [10]. В университете Киото Тасуку Хонью с коллегами в попытке выделить молекулы важные для апоптоза методом субстративно-гибридизационного анализа выявили PD-1, которая присутствовала во всех исследованных клеточных линиях. Тем не менее, ее гиперэкспрессия не влияла на уровень апоптоза в исследованных клеточных линиях [11]. Спустя 7 лет, в 1999 году, эта же группа показала, что PD-1 является негативным регулятором иммунного ответа. Важно отметить, что в экспериментальных моделях дефицит CTLA-4 приводил к быстрому развитию системных аутоиммунных процессов, в то же время дефицит PD-1 также повышал вероятность системной красной волчанки, аутоиммунного гломерулонефрита и прочих состояний, которые, однако, носили спонтанный характер. Параллельно с основным открытием рецептора, несколько групп идентифицировали лиганд программируемой смерти 1 (PD-L1), который подавляет Т-лимфоцитарный иммунный ответ (Dong et al., 1999, #31127; Freeman et al., 2000, #49825; Greenwald et al., 2005, #87263). Нельзя не обратить внимание на то, что, несмотря на совершенно отличную локализацию в тканях, PD-1 идентичен CTLA-4 по структуре на 21–33%. Нарастание экспрессии PD-L1 и PD-L2 на поверхности антигенпрезентирующих клеток после экспозиции к интерферону-гамма, а также экспрессия PD-L1 на опухолевых клеточных линиях и первичных опухолевых культурах привели к гипотезе, что ингибирование PD-1: PD-L1/2 может индуцировать противоопухолевый эффект (Latchman et al., 2001, #35498). Эта гипотеза получила подтверждение в эксперименте с клеточной линией мышинной мастоцитомой, которая подавляла цитолитическую активность CD8+ Т-лимфоцитов за счет активации PD-1 [12].

Ингибиторы PD/PD-L1, появившиеся на горизонте клинического изучения несколько позднее ипилимумаба и тремелиумаба, оказались даже более удобными в клиническом применении.

Многочисленные исследования позволили FDA к текущему моменту зарегистрировать те или иные ингибиторы PD-1/ PD-L1 для 9-ти различных видов опухолей. Любопытно, что этот класс препаратов оставался эффективным даже в случае неэффективности антиCTLA4. Так, в исследовании KEYNOTE-001 частота объективных ответов в группе, не получавшей лечение, составила 45%, в то время как в группе с прогрессированием на фоне ипилимумаба – 34% [13]. Кроме того, пятилетняя выживаемость для больных, получивших терапию пембролизумабом, составила 29%.

В прямом сравнении, проведенном в рамках многоцентрового рандомизированного исследования KEYNOTE-006, анти-PD-1 подход на примере пембролизумаба оказался более эффективным нежели анти-CTLA-4 (ипилимумаб) [14].

### Предиктивные маркеры

Как уже отмечалось выше, сомнений в том, что иммунологический подход уже изменил и еще существенно повлияет на ландшафт лекарственной терапии злокачественных опухолей нет. Тем не менее, в равной степени не вызывает сомнений и то, что имеющиеся на сегодняшний день в арсенале препараты помогают далеко не всем пациентам, даже при тех опухолях, которые можно рассматривать как иммунокомпетентные (например, меланома и рак почки). В нескольких крупных исследованиях, проведенных в последнее время, выявлены подгруппы пациентов, нечувствительных к ингибиторам контрольных точек, равно как и эффект от их применения без селекции пациентов также оставляет желать лучшего [15, 16]. Существенным подспорьем в этой связи могли бы стать предиктивные маркеры, которые позволили бы выделить пациентов, чувствительных к имеющимся препаратам или наоборот исключить из этого лечения потенциально нечувствительных пациентов.

На сегодняшний день выделено несколько факторов, опираясь на которые можно лишь попытаться повысить эффективность препаратов.

Первым и наиболее распространенным предиктивным маркером является экспрессия PD-L1. На настоящий момент в мире для клинического использования одобрено 4 набора для ИГХ оценка уровня экспрессии PD-L1: Dako 28-8 для ниволюмаба при НМРЛ и меланоме, DAKO 22C3 для пембролизумаба при НМРЛ, Ventana SP142 для атезолизумаба при НМРЛ и уротелиальной карциноме и Ventana SP263 для дурвалумаба при уротелиальных опухолях [17]. Подобное разнообразие методов для оценки уровня искомого маркера на первом этапе было вполне объяснимо с коммерческой точки зрения, а также существенно облегчало продвижение конкретного препарата. Тем не менее, довольно скоро стало очевидно, что основную проблему представляет наличие опухолевого материала, и его трата на оценку одного и того же маркера различными тест-системами зачастую не представляется возможной. В связи с этим было инициировано сразу несколько исследований, направленных на «гармонизацию» тест-систем и различных диагностических антител. Одним из первых таких исследований стала работа BLUEPRINT, которая показала, что 22C3, 28-8, SP263 обладают сходным уровнем окрашивания опухолевых клеток, в то время как SP142 демонстрирует меньшую диагностическую чувствительность. Другим наблюдением, сделанным в работе, была существенно большая вариабельность

получаемых при исследовании окраски иммунокомпетентных клеток результатов.

Критика экспрессии PD-L1 как маркера основывается на том, что в случае спонтанной (вызванной мутациогенезом) или индуцированной изменениями внутриклеточных сигнальных каскадов данный маркер не будет отражать предсуществование реального противоопухолевого иммунитета, который был заблокирован индукцией экспрессии PD-L1 опухолевыми клетками. Клиническим примером того, что наличие экспрессии PD-L1 не всегда отражает реальную ситуацию, является значимая частота объективных ответов на фоне анти-PD-1 терапии у больных без экспрессии PD-L1 [18]. На этом фоне прямое исследование предсуществования активации иммунной системы, например, методом выделения субпопуляций лимфоцитов, оценки их активационного статуса и идентификации мишени на поверхности опухолевых клеток методом секвенирования Т-клеточного рецептора является крайне трудоемким, длительным и дорогостоящим методом. На основании теоретических предположений можно предположить, что на этапе ухода от иммунологического надзора опухолевые клетки как один из вариантов могут начинать использовать методы подавления активированных Т-лимфоцитов. Так или иначе, суррогатным маркером, позволяющим с определенной вероятностью предсказывать существование противоопухолевого иммунитета, может быть мутационная нагрузка. Первое сообщение о связи мутационной нагрузки и длительности эффекта от терапии ипилимумабом были получены для меланомы [19]. Одним из последних подтверждений роли мутационной нагрузки в реализации противоопухолевого иммунитета были получены в Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Нью Йорк, Нью Йорк, США). Мутационная нагрузка была оценена с помощью панели таргетного секвенирования следующего поколения MSK-IMPACT на когорте из 1 662 человек, получавших терапию ингибиторами контрольных точек [20, 21]. При этом, единственной локализацией, где наблюдалась противоположная закономерность стали глиобластомы. Важно отметить, что до настоящего момента в странах с ограниченными финансовыми ресурсами определение мутационной нагрузки, возможное лишь с использованием того или иного варианта секвенирования следующего поколения, практически невозможно. Поэтому крайне высокую роль приобретают методы детекции различных маркеров, ассоциированных с высоким числом мутаций. Одним из таких маркеров является микросателлитная нестабильность, возникновение которой определяется нарушениями работы системы коррекции неспаренных оснований, которая в свою очередь является пострепликативной системой, активируемой неправильным инкорпорированном нуклеотидов во вновь синтезируемую цепочку [22].

## Гиперпрогрессирование

Нет никаких сомнений, что анти-PD-1 и анти-PD-L1 терапия могут приводить к долгосрочным эффектам у пациентов с совершенно различными опухолями: от лимфомы Ходжкина до опухолей толстой кишки, ассоциированных с наличием нарушений в механизмах коррекции неспаренных оснований. Тем не менее, уже на протяжении нескольких лет на фоне большого числа пациентов, получающих различные варианты терапии ингибиторами контрольных точек, появлялись ранние сигналы о том, что скорость роста опухоли может резко увеличиваться после экспозиции к ингибиторам контрольных точек. На ранних этапах подобные сообщения носили единичный характер. Так, могло наблюдаться резкое ухудшение состояния больного в течение нескольких недель после начала терапии одним из PD-1 ингибиторов, несмотря на 10 линий лекарственной терапии в течение 7-ми лет до этого.

Постепенно, с ростом объема накопленного клинического материала о лечении различных опухолей данной группой препаратов, начали появляться более систематические данные о частоте и характеристиках этого феномена. Так, было установлено, что феномен гиперпрогрессирования может встречаться практически при всех злокачественных опухолях, а его частота колеблется от 8% до 29% для опухолей головы и шеи на фоне терапии ниволюмабом [23, 24]. Для больных с выявленным гиперпрогрессированием заболевания, в противоположность псевдопрогрессированию, отдаленные показатели выживаемости оказались очень плачевными – <3 мес. [25].

Подтверждения возможному ухудшению течения заболевания у части пациентов были выявлены также и в последующих крупных рандомизированных исследованиях для НМРЛ (Check Mate 057), опухолей головы и шеи (Check Mate 141) и уротелиальной карциномы (Keynote 045 bIMvigor 2011). В этих исследованиях наблюдался перекрест кривых выживаемости между группой иммунотерапии и цитостатической терапии, что, например, в исследовании KEYNOTE-010, включившем группы сравнения доцетаксела и ниволюмаба у больных НМРЛ, уже получивших первую линию терапии с препаратами платины, в течение первых 3–6 месяцев существенно меньше случаев прогрессирования и гибели от опухоли наблюдалось именно в группе доцетаксела. В равной степени, в нескольких последних исследованиях было установлено, что у небольшой части пациентов сразу после начал терапии ингибиторами контрольных точек может наблюдаться «вспышка опухолевого роста» – другими словами резкое ускорение деления опухолевых клеток [24, 26]. В этом контексте «гиперпрогрессирование» понимается как быстрое прогрессирование заболевания вскоре после начала терапии.

На настоящий момент окончательного понимания природы этого феномена не достигнуто. Тем не менее,

идентифицировано несколько биологических механизмов, которые могут участвовать в его реализации. Среди них механизмы первичной резистентности к иммунотерапии – потеря экспрессии антигенов, прекращение презентации антигенов, через потерю экспрессии HLA или других участников презентации антигенов, постоянная экспрессия продуктов гена, кодирующего PD-L1, или потеря восприимчивости Т-лимфоцитов к стимулирующим сигналам извне за счет альтераций молекул, составляющих сигнальный каскад IFN $\gamma$ , в частности JAK1/2 [27].

Одной из последних версий, объясняющих причины гиперпрогрессирования на фоне терапии ингибиторами контрольных точек, является гипотеза об активации опухолеассоциированных макрофагов при взаимодействии с Fc фрагментом анти-PD-1 лечебного антитела (Lo Russo et al., 2019, #45382)). Авторы исследовали когорту из 187 больных НМРЛ, которые получали лечение ингибиторами контрольных точек. Из них гиперпрогрессирование в соответствии с критериями, выбранными авторами, было выявлено у 25% пациентов. Опухоли больных с гиперпрогрессированием были обогащены опухолеассоциированными макрофагами M2, характеризующимися экспрессией CD163+CD33+PD-L1+, которые могли стимулироваться Fc фрагментами IgG2a анти-PD-1.

Однозначно можно констатировать, что определение механизмов и причин феномена гиперпрогрессирования еще далеко от окончания.

### Причины первичной и вторичной (приобретенной) резистентности

Как уже отмечалось выше, несмотря на невиданные ранее по длительности и «глубине» ответы, значимая часть больных не отвечает на существующие варианты иммунотерапевтического воздействия (первичная резистентность), а у части – происходит прогрессирование заболевания на фоне или после окончания лечения (приобретенная резистентность). Причин, которые определяют нечувствительность опухолевых клеток к цитотоксичности активированных лимфоцитов, которые и реализуют противоопухолевый эффект, уже сейчас идентифицировано достаточно много [28, 29]. Их условно разделяют на связанные с опухолевыми клетками и несвязанные. И те и другие могут присутствовать в ткани опухоли до начала лечения и определять первичную резистентность, а могут появляться после первоначально эффекта и опосредовать приобретенную резистентность.

Причины, лежащие внутри опухолевых клеток, представлены целым набором молекулярных нарушений, которые могут прямо или косвенно влиять на взаимодействие опухолевых клеток с иммунной системой. Так, активация сигнального каскада MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа) приводит к повышению продукции кроме прочих значимых субстанций, также и VEGF и ИЛ-8, которые снижают

рекрутинг и активность Т-лимфоцитов [30]. Вторым примером давно известных молекулярных нарушений, выявление которых приобретает новое значение в свете более низкой чувствительности опухолей их несущих к иммунотерапии, можно выделить потерю экспрессии PTEN, которая связана с активацией сигнального каскада PI3K. Данное нарушение выявлено с различной частотой практически при всех видах опухолей. Например, при меланомах подобные изменения, ассоциированные с резистентностью к ингибиторам контрольных точек, выявлены в 30% случаев [31]. Любопытно, что имеющиеся данные лишь говорят о более высокой частоте «невоспаленных» опухолей среди образований с делецией PTEN, а также более низком уровне инфильтрации CD8+ Т-лимфоцитами. Внутриклеточные сигнальные каскады могут взаимодействовать с эффективностью иммунотерапевтических препаратов и через Т-лимфоциты. Так, существенно более низкая чувствительность к иммунотерапии описана для опухолей, характеризующихся стабилизацией бета-катенина, который, не деградируя в силу определенных нарушений, приводит к постоянной активации WNT [32].

Опухолевые клетки, экспрессирующие на поверхности иммуносупрессивные лиганды, как, например, PD-L1, могут активно угнетать опосредованный Т-лимфоцитами иммунный ответ. Амплификация локуса 9-й хромосомы, который содержит два лиганда к PD-1 – PD-L1 и PD-L2, а также молекулы участников сигнального каскада интерферона-гамма JAK2, приводит к формированию так называемого PDJ ампликона [33, 34]. PDJ амплифицирован в клетках Рид-Березовского-Штернберга при лимфоме Ходжкина, где эффективность терапии ингибиторами PD-1 составляет более 80% даже у больных рефрактерных ко все возможным вариантам лечения, включая высокодозные режимы цитостатической терапии [33]. Установлены также и другие генетические нарушения, которые могут приводить к постоянной экспрессии PD-L1. Среди них делеции PTEN и/или мутации PI3K/AKT, мутации EGFR, гиперэкспрессия MYC и многие другие. На настоящий момент неизвестно, будет ли повышенная экспрессия PD-L1 в этих ситуациях предиктивным маркером чувствительности к терапии ингибиторами контрольных точек.

В первичной, адаптивной и приобретенной резистентности определенную роль играет также сигнальный каскад интерферона-гамма [35–37]. Любопытно, что данный сигнальный каскад имеет как положительное, так и негативное влияние на активацию противоопухолевого иммунного ответа.

Относительно недавно, как один из факторов резистентности был идентифицирован сигнальный каскад интерферона-гамма. Важно, что этот каскад с одной стороны стимулирует противоопухолевый иммунитет, а с другой – его подавляет. Так, интерферон-гамма, продуцируемый опухолеспецифичными

Т-лимфоцитами, активированными против антигена на опухолевых клетках, реализует эффективный противоопухолевый иммунитет через усиление антигенной презентации, которая происходит через усиление экспрессии в частности комплекса гистосовместимости, вовлеченного в презентацию антигенов; привлечение других иммунокомпетентных клеток, а также через прямой анти-пролиферативный и про-апоптотический эффект на опухолевые клетки (Benci et al., 2016, #29009; Plataniias, 2005, #81676; Shankaran et al., 2001, #75084). Одним из механизмов ухода от противоопухолевого влияния сигнального каскада интерферона-гамма является негативная регуляция молекул, вовлеченных в передачу сигнала, который идет от рецептора интерферона гамма, через JAK1/2 и другие молекулы. В равной мере к подобным событиям, негативно отражающимся на чувствительности опухолевых клеток к иммунокомпетентным клеткам, могут приводить и эпигенетическая модификация ДНК ((Karpf and Jones, 2002, #56282; Kim and Bae, 2011, #80622).

Среди факторов, которые определяют возможность ответа опухоли на иммунотерапевтическое воздействие, присутствуют и факторы, находящиеся в микроокружении опухоли. Наиболее важными из них является клеточный состав микроокружения. Так, присутствие регуляторных Т-клеток (Tregs), характеризующихся экспрессией FoxP3 транскрипционного фактора, играет ключевую роль в поддержании иммунного гомеостаза и предотвращении развития аутоиммунных реакций (Rudensky, 2011, #80648)). Более чем 40 лет назад было показано, что Т-регуляторные клетки могут подавлять эффекторные Т-лимфоциты секрецией отдельных блокирующих цитокинов, например, интерлейкина-10, интерлейкина-35, опухоленекротизирующего фактора-бета или прямым

межклеточным взаимодействием. Имеющиеся в литературе данные говорят о том, что многие опухоли, нечувствительные к терапии ингибиторами контрольных точек, обильно инфильтрированы Т-регуляторными клетками. Также в опухолевом микроокружении присутствуют опухолеассоциированные макрофаги, которые взаимодействуют с иммунным ответом. Макрофаги представлены двумя типами – М1, которые способствуют усилению противоопухолевого иммунитета, и М2, которые обладают проопухолевыми свойствами (Chanmee et al., 2014, #31522). Кроме многочисленных данных о влиянии макрофагов на течение заболевания, его химиочувствительность, отдельные результаты свидетельствуют о том, что макрофаги могут напрямую подавлять эффекторные Т-лимфоциты через PD-L1, в частности при гепатоцеллюлярной карциноме [38].

Суммируя все сказанное выше, нельзя не обратить внимание на то, что ни один из описанных механизмов не позволяет предсказать клинический ответ опухоли на терапию ингибиторами контрольных точек. Данное наблюдение подтверждает необходимость дальнейшего совершенствования наших представлений о механизмах, противодействующих противоопухолевому действию иммунной системы.

В заключение важно сказать, что открытие контрольных точек иммунного ответа и препаратов, позволяющих воздействовать на него, является, вне всякого сомнения, одним из важнейших открытий, сделанных в онкологии. Несмотря на то, что развитие этого направления находится еще в самом начале, присутствие большого числа неотвеченных вопросов, разблокирование иммунной системы против опухоли уже сейчас дает надежду многим пациентам на длительную ремиссию и возможно излечение от злокачественных опухолей.

## Список литературы

1. Gasser S., Raulet D.H. The DNA damage response arouses the immune system. // *Cancer Res.* – 2006. – № 66(8). – P. 3959–3962.
2. Weber J.S. et al. Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. // *J Clin Oncol.* – 2008. – № 26(36). – P. 5950–5956.
3. Phan G.Q. et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2003. – № 100(14). – P. 8372–8377.
4. Wolchok J.D. et al. Development of ipilimumab: a novel immunotherapeutic approach for the treatment of advanced melanoma. // *Ann N Y Acad Sci.* – 2013. – № 1291. – P. 1–13.
5. Wolchok J.D. et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. // *Clin Cancer Res.* – 2009. – № 15(23). – P. 7412–7420.
6. Brendan O., Caryle H. Spontaneous Remission. – 1993.
7. Schadendorf D. et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. // *J Clin Oncol.* – 2015. – № 33(17). – P. 1889–1894.
8. Wolchok J.D. et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. // *N Engl J Med.* – 2017. – № 377(14). – P. 1345–1356.
9. Hellmann M.D. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. // *N Engl J Med.* – 2018. – № 378(22). – P. 2093–2104.

10. *Isbida Y. et al.* Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. // *EMBO J.* – 1992. – № 11. – P. 3887–3895.
11. *Agata Y. et al.* Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. // *Int Immunol.* – 1996. – № 8(5). – P. 765–772.
12. *Iwai Y. et al.* Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2002. – № 99(19). – P. 12293–12297.
13. *Hamid O. et al.* Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. // *Ann Oncol.* – 2019.
14. *Robert C. et al.* Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. // *N Engl J Med.* – 2015. – № 372(26). – P. 2521–2532.
15. *Powles T. et al.* Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor 211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. // *Lancet.* – 2018. – № 391(10122). – P. 748–757.
16. *Carbone D.P. et al.* First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. // *N Engl J Med.* – 2017. – № 376(25). – P. 2415–2426.
17. *Hirsch F.R. et al.* PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. // *J Thorac Oncol.* – 2017. – № 12(2). – P. 208–222.
18. *Shen X., Zhao B.* Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis. // *BMJ.* – 2018. – № 362. – P. k3529.
19. *Snyder A. et al.* Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. // *N Engl J Med.* – 2014. – № 371(23). – P. 2189–2199.
20. *Cheng D.T. et al.* Memorial Sloan Kettering-Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets (MSK-IMPACT): A Hybridization Capture-Based Next-Generation Sequencing Clinical Assay for Solid Tumor Molecular Oncology. // *J Mol Diagn.* – 2015. – № 17(3). – P. 251–264.
21. *Samstein R.M. et al.* Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. // *Nat Genet.* – 2019. – № 51(2). – P. 202–206.
22. *Genschel J. et al.* Isolation of MutSbeta from human cells and comparison of the mismatch repair specificities of MutSbeta and MutSalpha. // *J Biol Chem.* – 1998. – № 273(31). – P. 19895–19901.
23. *Champiat S. et al.* Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. // *Clin Cancer Res.* – 2017. – № 23(8). – P. 1920–1928.
24. *Saâda-Bouzzid E. et al.* Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. // *Ann Oncol.* – 2017. – № 28(7). – P. 1605–1611.
25. *Ferrara R. et al.* Hyperprogressive Disease in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors or With Single-Agent Chemotherapy. // *JAMA Oncol.* – 2018. – № 4(11). – P. 1543–1552.
26. *Strannegård Ö., Thorén F.B.* Opposing effects of immunotherapy in melanoma using multisubtype interferon-alpha – can tumor immune escape after immunotherapy accelerate disease progression. // *Oncoimmunology.* – 2016. – № 5(3). – P. e1091147.
27. *Knorr D.A., Ravetch J.V.* Immunotherapy and Hyperprogression: Unwanted Outcomes, Unclear Mechanism. // *Clin Cancer Res.* – 2019. – № 25(3). – P. 904–906.
28. *Sharma P. et al.* Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. // *Cell.* – 2017. – № 168(4). – P. 707–723.
29. *Jenkins R.W., Barbie D.A., Flaherty K.T.* Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. // *Br J Cancer.* – 2018. – № 118(1). – P. 9–16.
30. *Liu C. et al.* BRAF inhibition increases tumor infiltration by T cells and enhances the antitumor activity of adoptive immunotherapy in mice. // *Clin Cancer Res.* – 2013. – № 19(2). – P. 393–403.
31. *Peng W. et al.* Loss of PTEN Promotes Resistance to T Cell-Mediated Immunotherapy. // *Cancer Discov.* – 2016. – № 6(2). – P. 202–216.
32. *Spranger S., Bao R., Gajewski T.F.* Melanoma-intrinsic  $\beta$ -catenin signalling prevents anti-tumour immunity. // *Nature.* – 2015. – № 523(7559). – P. 231–235.
33. *Ansell S.M. et al.* PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. // *N Engl J Med.* – 2015. – № 372(4). – P. 311–319.
34. *Green M.R. et al.* Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. // *Blood.* – 2010. – № 116(17). – P. 3268–3277.
35. *Gao J. et al.* Loss of IFN- $\gamma$  Pathway Genes in Tumor Cells as a Mechanism of Resistance to Anti-CTLA-4 Therapy. // *Cell.* – 2016. – № 167(2). – P. 397–404.e9.
36. *Ribas A.* Adaptive Immune Resistance: How Cancer Protects from Immune Attack. // *Cancer Discov.* – 2015. – № 5(9). – P. 915–919.
37. *Zaretsky J.M. et al.* Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. // *N Engl J Med.* – 2016. – № 375(9). – P. 819–829.
38. *Kuang D.M. et al.* Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease progression through PD-L1. // *J Exp Med.* – 2009. – № 206(6). – P. 1327–1337.

## References

1. Gasser S., Raulet D.H. The DNA damage response arouses the immune system. *Cancer Res.* 2006; 66(8): 3959-3962. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4603.
2. Weber J.S. et al. Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2008; 26(36): 5950-5956. doi: 10.1200/JCO.2008.16.1927. Epub 2008 Nov 17.
3. Phan G.Q. et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100(14): 8372-8377.
4. Wolchok J.D. et al. Development of ipilimumab: a novel immunotherapeutic approach for the treatment of advanced melanoma. *Ann N Y Acad Sci.* 2013; 1291: 1-13.
5. Wolchok J.D. et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009; 15(23): 7412-7420.
6. Brendan O., Caryle H. Spontaneous Remission. 1993.
7. Schadendorf D. et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015; 33(17): 1889-1894. doi: 10.1200/JCO.2014.56.2736. Epub 2015 Feb 9.
8. Wolchok J.D. et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(14): 1345-1356.
9. Hellmann M.D. et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med.* 2018; 378(22): 2093-2104. doi: 10.1056/NEJMoa1801946. Epub 2018 Apr 16.
10. Isbida Y. et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* 1992; 11: 3887-3895.
11. Agata Y. et al. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *Int Immunol.* 1996; 8(5): 765-772.
12. Iwai Y. et al. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002; 99(19): 12293-12297. doi: 10.1073/pnas.192461099.
13. Hamid O. et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol.* 2019.
14. Robert C. et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2521-2532. doi: 10.1056/NEJMoa1503093. Epub 2015 Apr 19.
15. Powles T. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor 211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2018; 391(10122): 748-757.
16. Carbone D.P. et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 376(25): 2415-2426.
17. Hirsch F.R. et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol.* 2017; 12(2): 208-222.
18. Shen X., Zhao B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis. *BMJ.* 2018; 362: k3529. doi: 10.1136/bmj.k3529.
19. Snyder A. et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med.* 2014; 371(23): 2189-2199.
20. Cheng D.T. et al. Memorial Sloan Kettering-Integrated Mutation Profiling of Actionable Cancer Targets (MSK-IMPACT): A Hybridization Capture-Based Next-Generation Sequencing Clinical Assay for Solid Tumor Molecular Oncology. *J Mol Diagn.* 2015; 17(3): 251-264.
21. Samstein R.M. et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet.* 2019; 51(2): 202-206.
22. Genschel J. et al. Isolation of MutSbeta from human cells and comparison of the mismatch repair specificities of MutSbeta and MutSalpha. *J Biol Chem.* 1998; 273(31): 19895-19901.
23. Champiat S. et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res.* 2017; 23(8): 1920-1928. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741. Epub 2016 Nov 8.
24. Saada-Bouziid E. et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2017; 28(7): 1605-1611.
25. Ferrara R. et al. Hyperprogressive Disease in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated With PD-1/PD-L1 Inhibitors or With Single-Agent Chemotherapy. *JAMA Oncol.* 2018; 4(11): 1543-1552.
26. Strannegård Ö., Thorén F.B. Opposing effects of immunotherapy in melanoma using multisubtype interferon-alpha – can tumor immune escape after immunotherapy accelerate disease progression. *Oncoimmunology.* 2016; 5(3): e1091147.
27. Knorr D.A., Ravetch J.V. Immunotherapy and Hyperprogression: Unwanted Outcomes, Unclear Mechanism. *Clin Cancer Res.* 2019; 25(3): 904-906.
28. Sharma P. et al. Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell.* 2017; 168(4): 707-723.
29. Jenkins R.W., Barbie D.A., Flaberty K.T. Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. *Br J Cancer.* 2018; 118(1): 9-16. doi: 10.1038/bjc.2017.434. Epub 2018 Jan 2.

30. Liu C. *et al.* BRAF inhibition increases tumor infiltration by T cells and enhances the antitumor activity of adoptive immunotherapy in mice. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(2): 393-403.
31. Peng W. *et al.* Loss of PTEN Promotes Resistance to T Cell-Mediated Immunotherapy. *Cancer Discov.* 2016; 6(2): 202-216.
32. Spranger S., Bao R., Gajewski T.F. Melanoma-intrinsic  $\beta$ -catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature.* 2015; 523(7559): 231-235.
33. Ansell S.M. *et al.* PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(4): 311-319.
34. Green M.R. *et al.* Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood.* 2010; 116(17): 3268-3277.
35. Gao J. *et al.* Loss of IFN- $\gamma$  Pathway Genes in Tumor Cells as a Mechanism of Resistance to Anti-CTLA-4 Therapy. *Cell.* 2016; 167(2): 397-404.e9. doi: 10.1016/j.cell.2016.08.069. Epub 2016 Sep 22.
36. Ribas A. Adaptive Immune Resistance: How Cancer Protects from Immune Attack. *Cancer Discov.* 2015; 5(9): 915-919. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0563. Epub 2015 Aug 13.
37. Zaretsky J.M. *et al.* Mutations Associated with Acquired Resistance to PD-1 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med.* 2016; 375(9): 819-829. doi: 10.1056/NEJMoa1604958. Epub 2016 Jul 13.
38. Kuang D.M. *et al.* Activated monocytes in peritumoral stroma of hepatocellular carcinoma foster immune privilege and disease progression through PD-L1. *J Exp Med.* 2009; 206(6): 1327-1337.