© Н.М. Волков, 2022
УДК 616-006:616-097
ББК 55.6-20 + 53.1
DOI: 10.31917/2302063

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт» (Санкт-Петербург, Россия)

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БИОЛОГИИ ОПУХОЛЕЙ

Н.М. Волков

IMMUNOLOGIC ASPECTS OF TUMOR BIOLOGY

Н.М. Волков
Кандидат медицинских наук, врач первой квалификационной категории, начальник отделений химиотерапевтического и радиотерапевтического профиля ГБУЗ «Спб КНпЦСВМП(о)»;
ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт».
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит. А.
SPIN-code: 1605-0256

N.M. Volkov
Candidate of Medicine, St. Petersburg Clinical Research Center of specialized types of medical care (Oncology); Saint-Petersburg Medico-Social Institute.
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochny, Leningradskaya str., 68a, Lit. A.
SPIN-code: 1605-0256

Лекция посвящена обзору современных представлений о биологических механизмах развития различных опухолей в разрезе их взаимодействия с иммунной системой организма. Обсуждаются различные иммунные факторы, задействованные в патогенезе опухолей, обладающие как противоопухолевым, так и проопухолевым действием. Описана эволюция представлений о взаимодействии опухоли иммунитета от теории иммунного надзора к теории иммунного редактирования и их принципы. Также рассматриваются фенотипические особенности опухолей, определяющие различные потенциальные подходы к воздействию на иммунные механизмы, используемые для противоопухолевой иммунотерапии.

Ключевые слова: *злокачественные опухоли, теория иммунного надзора, иммунное редактирование, иммунотерапия.*

This paper represents the review of current perceptions on the biologic mechanisms of tumor development in the context of interplay with host immune system. Various immune factors which impact carcinogenic process in either anti-oncogenic or pro-oncogenic way are discussed. Also the evolution of the perceptions on the interactions between tumors and immune system from the immune surveillance to immunoediting theory and their principles is described. Additionally insight into phenotypic features of cancers, which determine the choice of various potential immunotherapeutic approaches for tumor treatment is provided.

Key words: *malignant tumors, immune surveillance theory, immunoediting, immunotherapy.*

«Роль иммунной системы не ограничивается только распознаванием и уничтожением трансформированных клеток на начальном этапе канцерогенеза, а распространяется и на весь процесс развития опухолей»

Представление о том, что иммунная система способна распознавать и элиминировать опухоли на раннем этапе их развития, существует уже более 100 лет. Первым выдвинул это предположение еще Пауль Эрлих. Долгое время ввиду тогда еще недостаточного знания физиологии иммунитета это представление не получало экспериментального подтверждения [1].

На сегодняшний день уже доказано и клинически, что иммунная система способна распознавать и уничтожать клетки злокачественных опухолей и, в некоторых случаях, даже элиминировать клинически определяемые диссе-

минированные опухоли полностью, приводя к излечению. Подтверждением тому являются как описанные в литературе случаи спонтанных регрессов опухолей [2], так и наблюдающиеся отдельные эффекты иммунотерапии, в том числе и достаточно устаревших ее вариантов, таких как токсин Коли [3]. Случаи излечения от меланомы и рака почки наблюдались и при терапии инерлейкином-2 в высоких дозах [4]. Ну и наконец, в настоящее время кардинальная смена взгляда на возможности иммунотерапии в лечении злокачественных опухолей произошла с появлением принципиально нового класса иммунопрепаратов – ингибиторов иммунных контрольных точек, а также разработкой адоптивной терапии Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором. Благодаря этим разработкам, начиная с 2013 года, когда журнал «Science» назвал прорывом года достижения в области иммунотерапии опухолей [5], в течение уже 10-ти лет новые данные, полученные в этой области онкологической науки, неизменно позиционируются как важнейшие события в продвижении к победе над злокачественными новообразованиями [6].

Все эти достижения были бы невозможны без понимания механизмов и принципов взаимодействия иммунной системы и опухоли. Развитие представлений об иммунологических аспектах генеза и развития злокачественных процессов началось лишь во второй половине двадцатого века, когда были выяснены биологические основы иммунитета. До 60-х годов прошлого века все исследования в иммунологии касались только гуморального иммунитета. В 1942 году было показано, что реакции гиперчувствительности замедленного типа могут передаваться от одного лабораторного животного другому путем переноса клеток крови, что показало значимость клеточного звена иммунной системы [7]. Годом позже обнаружено, что животные, иммунизированные клетками опухоли, возникшей у инбредных сородичей, отторгают опухоль при повторном введении [8]. В 60-е годы множество работ подтвердили значимость клеточного звена иммунной системы, как в отторжении трансплантата, так и в защите от перевиваемых опухолей у животных [9]. Однако до выявления в 1976 году интерлейкина-2 фактора роста Т-лимфоцитов, манипуляции с лимфоцитами в лаборатории были невозможны. С появлением рекомбинантного интерлейкина-2 в 80-е годы двадцатого века начались не только активные исследования клеточного иммунитета ex vivo, но и попытки применения цитокина в терапевтических целях, как мощного стимулятора противоопухолевых иммунных реакций. В 1985 году впервые показана возможность, воздействуя на иммунную систему при помощи интерлейкина-2, добиться регресса опухолей у человека [10].

В шестидесятые годы прошлого века на основе расширяющихся знаний о функционирование иммунной системы сложилась теория противоопухолевого иммунного надзора [11], которая предполагала, что трансформированные опухолевые клетки имеют специфические антигены, отличающие их от нормальных, иммунная система способна распознавать и уничтожать их, а развитие клинически значимых опухолей происходит на фоне угнетения иммунитета. Однако длительное время эта теория также не могла быть подтверждена экспериментально ввиду несовершенства лабораторных моделей. И лишь с появлением технологий манипуляции с генетическим аппаратом лабораторных животных и целенаправленного подавления функции отдельных биомолекул при помощи антител удалось достоверно показать роль иммунной системы и отдельных ее звеньев в элиминации опухолей на раннем этапе канцерогенеза и контроле опухолевого роста. Так, было показано увеличение числа спонтанных или канцероген-индуцированных опухолей у лабораторных животных, у которых были подавлены отдельные механизмы как врожденного, так и приобретенного (адаптивного) иммунитета [1].

В последующем с накоплением данных появилось осознание того, что роль иммунной системы не ограничивается только распознаванием и уничтожением трансформированных клеток на начальном этапе канцерогенеза, а распространяется и на весь процесс развития опухолей. В начале текущего столетия была предложена теория иммунного редактирования опухолей. В рамках этой теории рассматриваются три фазы развития взаимодействия между опухолью и иммунной системой хозяина: элиминация (elimination), равновесие (equilibrium) и прорыв (escape) [1]. Фаза Элиминация представляет собой процессы, включенные в цикл противоопухолевого иммунного ответа, описанный D. Chen и I. Mellman [12], который на сегодняшний день стал общепринятой основой для понимания принципов иммунного надзора (рис. 1). В том случае, если эта фаза заканчивается элиминацией опухолевых клеток, на этом процесс иммунного редактирования и прерывается. Считается, что большинство трансформированных клеточных клонов, которые в большом количестве возникают в различных тканях в течение жизни, уничтожаются иммунной системой за счет этих процессов.

В первую очередь, для описания иммунитета, направленного против опухолей, необходимо разобраться, чем же обусловлена иммуногенность последних. Первый ген, кодирующий опухоль-ассоциированный антиген, распознаваемый Т-лимфоцитами, был выявлен в 1991 году [13]. В течение последующих десятилетий обнаружены и охарактеризованы сотни опухоль-ассоциированных антигенов и антигенных эпитопов. Согласно современным представлениям, основные классы антигенов, отличающих злокачественные клетки от нормальных и позволяющих иммунной системе распознавать опухоль, это (в порядке убывания специфичности для опухолей) [14]:

– мутированные белки

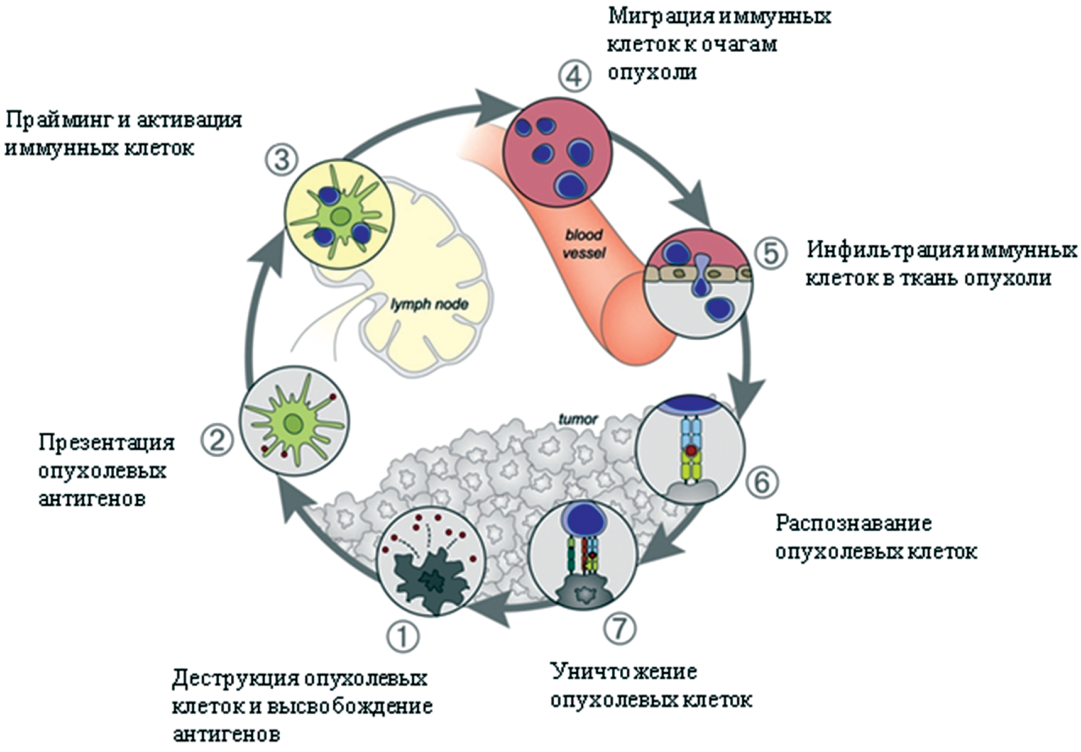


Рис. 1. Цикл противоопухолевого иммунного ответа (адаптировано из [12])

– вирусные белки (при вирус-ассоциированных опухолях)

– нормальные белки, экспрессируемые исключительно в опухоли, но не в нормальных тканях взрослого организма, в том числе так называемые раково-тестикулярные антигены, экспрессируемые в период эмбриогенеза, а во взрослом организме в норме присутствующие только на половых клетках. Последние не экспрессируют молекулы MHC (главного комплекса гистосовместимости), необходимые для представления антигенного эпитопа Т-клетчному рецептору, поэтому Т-лимфоциты не способны распознавать антигены на их поверхности [15].

– белки, экспрессируемые тканеспецифично (например, меланоцитарные антигены для меланомы)

– белки, гиперэкспрессированные в опухолях.

Основную роль в иммуногенности опухоли играют нео-антигены, возникающие в результате мутаций, так как к ним по определению не может быть сформированной толерантности иммунной системы и они всегда являются «чужеродными» для организма. В предклинических работах на моделях опухолей у мышей получено подтверждение значимости нео-антигенов. В этих экспериментах также проводилось полноэкзомное секвенирование опухолей и компьютерный анализ потенциальных мутантных нео-антигенов, представляемых в комплексе с MHC-I. Иммунизация животных смоделированными таким путем пептидами приводила к развитию противоопухолевого иммунного ответа [16, 17]. Более того, оказалось, что при введении животным антител против CTLA-4 или PD-1 происходит активация клонов Т-лимфоцитов, изначально существовавших в опухоли, специфически распознающих эти нео-антигены, что и обусловливает противоопухолевый ответ [16].

Утверждение о том, что наличие нео-антигенов является определяющим фактором для эффективности иммунотерапии подтверждается и клиническими данными. Например, Snyder A. и соавторы провели полноэкзомное секвенирование образцов опухолей больных меланомой, получавших терапию анти-CTLA-4 антителами ипилимумабом или тремелимумабом. Оказалось, что клиническая эффективность лечения коррелировала с мутационной нагрузкой в опухоли (большее число мутаций было связано с наличием эффекта терапии). Однако этот показатель не позволял сам по себе предсказать результат лечения. Исследователи пошли дальше: на основании данных мутационного анализа были смоделированы нео-антигенные эпитопы, презентируемые в комплексе с MHC-I. Анализ набора нео-антигенов в опухолях позволил определить сигнатуры, характерные для опухолей пациентов, ответивших на лечение [18].

Кроме того, наибольшие успехи иммунотерапии на сегодняшний день достигнуты при опухолях, характеризующихся высокой мутационной нагрузкой, таких как меланома, рак легких, индуцируемых мутагенными внешними факторами [19]. Также высочайшая эффективность ИИКТ отмечена при опухолях различных локализаций, имеющих дефекты репарации неспаренных оснований, приводящие к накоплению огромного числа мутаций [20].

Инициация иммунного ответа, направленного на элиминацию опухоли, начинается с активации механизмов врожденного иммунитета. Так, в результате ремоделирования стромы за счет активации ангиогенеза и инвазивного роста клона опухолевых клеток и выделения как стромальными, так и опухолевыми клетками провоспалительных цитокинов и хемокинов, формируется «сигнал опасности», привлекающий клетки врожденного иммунитета, такие как макрофаги, натуральные киллеры, γδТ-лимфоциты, Т-натуральные киллеры. Эти клетки способны распознавать на поверхности клеток-мишеней специфические молекулы, экспрессия которых индуцируется воспалительными сигналами или собственно злокачественной трансформацией (например, MICA/B, «протеины, подобные цепи MHC-I). В результате клетки иммунной системы секретируют интерферон-гамма и интерлейкин-12, что стимулирует их еще больше. Как интерферон-гамма может оказывать прямой антипролиферативный и проапоптотический эффект, так и клетки врожденного иммунитета уничтожают частично опухолевые клетки. В результате в межклеточной среде оказываются остатки уничтоженных клеток, содержащие опухолевые антигены, которые поглощаются дендритными клетками. Последние мигрируют в дренирующие лимфатические узлы, где представляют антигены опухоли в комплексе с MHC-I и MHC-II и активируют CD4+ Т-лимфоциты (хелперы) и CD8+ Т-лимфоциты (киллеры), являющиеся уже частью адаптивного звена иммунной системы и способные распознавать специфичные для опухоли антигены. Т-лимфоциты мигрируют обратно в опухолевый очаг, где Т-хелперы секретируют интерлейкин-2, стимулирующий Т-киллеры,

Таблица 1.

Цикл противоопухолевого иммунного ответа, механизмы резистентности опухоли и иммунотерапевтические подходы (адаптировано из [21])

Этапы цикла противоопухолевого иммунного ответа	Механизмы ускользания опухоли от иммунного ответа
Деструкция опухолевых клеток и высвобождение антигенов	• Угнетение апоптоза • Дефекты эффекторных Т-клеток • Экспрессия ко-ингибирующих сигналов • Иммуносупрессивное микроокружение в опухоли • Низкая иммуногенность антигенов опухоли • Потеря антигенов или их презентации
Презентация опухолевых антигенов	• Дефект созревания макрофагов • Высокий уровень АМФ и аденозина • Высокий уровень секретируемых опухолью растворимых ингибирующих факторов (TGF-β, VEGF и др.) • Подавляющее микроокружение в опухоли • Супрессивные иммунные клетки (Treg и MDSC)
Прайминг и активация иммунных клеток	• Субоптимальная ко-стимуляция (OX40, 4-1BB и др.) • Низкая продукция стимулирующих цитокинов • Гиперактивность негативных регуляторов (CTLA-4 и др.) • Дефект созревания макрофагов
Миграция иммунных клеток к очагам опухоли	• Дизрегуляция хемокинов и рецепторов хемокинов • Дисфункция сигнального каскада IFN/JAK/STAT
Инфильтрация иммуных клеток в ткань опухоли	• Дефект васкуляризации опухоли • Дефект адгезии и экстравазации иммунных клеток • Индукция апоптоза иммунных клеток • Строма опухоли, препятствующая инфильтрации иммунными клетками
Распознавание и уничтожение опухолевых клеток	• Избегание опухолью распознавания Т-клетками и цитолиза, опосредованного натуральными киллерами • Экспрессия ко-ингибирующих сигналов (PD-1/PD-L1, LAG-3, TIM-3 и др.) • Иммуносупрессивные клетки (Treg, M2 макрофаги, MDSC и др.) • Иммуносупрессивное микроокружение и цитокины (IDO, TGF-β, аденозин и др.)

АМФ – аденозин монофосфат; TGF-β – трансформирующий фактор роста бета; VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста; Treg – регуляторный Т-лимфоцит; MDSC – миелоидная клетка-супрессор; GM-CSF – колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов; TLR – Толл-подобные рецепторы.

а последние распознают опухолевые клетки по антигенам, экспрессируемым на поверхности в комплексе с MHC-I, и уничтожают их за счет секреции перфоринов, нарушающих целостность клеточной мембраны, и гранзимов, а также секреции интерферона-гамма. Данный цикл повторяется каждый раз, когда появляются трансформированные клетки с новым антигенным репертуаром [1, 12].

Однако не всегда цикл иммунного ответа заканчивается успешным уничтожением всех трансформированных клеток. Благодаря способности опухолей активировать разнообразнейшие механизмы подавления иммунного ответа, нарушающие любой из этапов цикла (табл. 1), часть опухолевых клеток может выжить, и тогда процесс переходит в следующую фазу иммунного редактирования – равновесие.

Причем, равновесие это динамическое. В этой фазе давления иммунных механизмов достаточно, чтобы сдерживать экспансию опухоли, но не полностью ее уничтожить и, благодаря внутренней генетической изменчивости, формируются все новые клоны злокачественных клеток, обладающих повышенной устойчивостью к атакам иммунной системы [1]. Таким образом, в данной фазе иммунного редактирования происходит эволюция популяции опухолевых клеток под селективным давлением иммунных механизмов, направленных на ее уничтожение. Причем, свойства опухоли определяются характеристиками этого давления. Последнее иллюстрируется многими лабораторными экспериментами. В частности, в эксперименте на мышах показано, что канцерогениндуцированные опухоли, развившиеся у интактных животных и у животных с подавленным адаптивным иммунитетом за счет нокаута RAG-2 (белка, ответственного за рекомбинацию вариабельного фрагмента антигенных рецепторов лимфоцитов), при перевивании RAG-2-нокаутным мышам растут одинаково. А при перевивании иммунокомпетентным мышам часть опухолей от нокаутных животных регрессируют [22]. Этот факт указывает на то, что в условиях иммунодефицита при отсутствии давления адоптивного клеточного иммунитета в процессе эволюции опухоли не возникло механизмов ее устойчивости к атакам интактной иммунной системы. То есть условия, в которых развивалась опухоль, определили ее биологические свойства.

Считается, что фаза равновесия – самая длительная и может продолжаться для солидных опухолей много лет. Так, наблюдения интервалов до 20 лет между воздействием канцерогенных факторов и развитием клинически определяемых опухолей, иллюстрируют это предположение [23]. Таким образом, в организме на микроскопическом уровне опухолевый очаг может существовать длительное время, никак не проявляя себя. Примером наблюдений, подтверждающих этот постулат, можно считать сообщения о развитии у реципиентов трансплантатов органов на фоне иммуносупрессивной терапии опухолей, происходящих из клеток донора, при том что у доноров доказательств наличия клинического злокачественного процесса не было [24].

Последней фазой иммунного редактирования является прорыв. Этой фазы достигают лишь единичные опухоли. В результате эволюции в фазе равновесия, если клоны злокачественных клеток сумели приобрести ряд свойств (очевидно, не одно), защищающих их от воздействия иммунных механизмов, опухоль получает способность развиваться в условиях иммунокомпетентного организма и дает начало клинически значимому заболеванию. В онкологической практике мы имеем дело именно с этой фазой развития злокачественных процессов.

Для того, чтобы успешно бороться со злокачественными опухолями путем различных иммунотерапевтических подходов, в первую очередь необходимы знания об индивидуальных иммунных свойствах каждой опухоли, которые определяются процессами, происходившими в ней еще на доклиническом этапе. Уже сегодня развитие иммунотерапии опухолей сместилось от концепции амплификации иммунного ответа выше физиологического уровня к концепции исправления иммунного микроокружения опухоли и восстановления разомкнутого цикла противоопухолевого иммунитета [25].

Однако на сегодняшний день технологии еще далеки от возможности глубокой оценки всех особенностей иммунного ответа в каждой опухоли, и мы вынуждены руководствоваться лишь отдельными предиктивными маркерами, такими как экспрессия PD-L1 или мутационная нагрузка в опухоли, характер инфильтрации опухоли Т-лимфоцитами.

Анализ иммунологических фенотипов показал, что тип инфильтрации опухолей иммунными клетками можно подразделить на 3 основных профиля, а также предположить механизмы иммунной толерантности опухоли [26]:

1. Опухоль инфильтрирована иммунными клетками (CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами, часто вместе с миелоидными клетками и моноцитами) – «иммунно-инфильтрированный» или «воспалительный» фенотип,

2. Иммунные клетки присутствуют в окружении, но не пенетрируют в саму паренхиму опухоли – «иммуно-вытесняющий» фенотип,

3. Отсутствует инфильтрация иммунными клетками – «иммунно-пустынный» фенотип.

Первый и второй фенотипы свидетельствуют о наличии адаптивного иммунного ответа на опухоль, однако функция эффекторных Т-клеток либо блокируется иммуносупрессивными факторами (в частности, PD-L1) непосредственно в опухолевом микроокружении, либо существует препятствие проникновению этих клеток к мишени, соответственно (рис. 2). Логично, что эффекты ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) наиболее вероятны

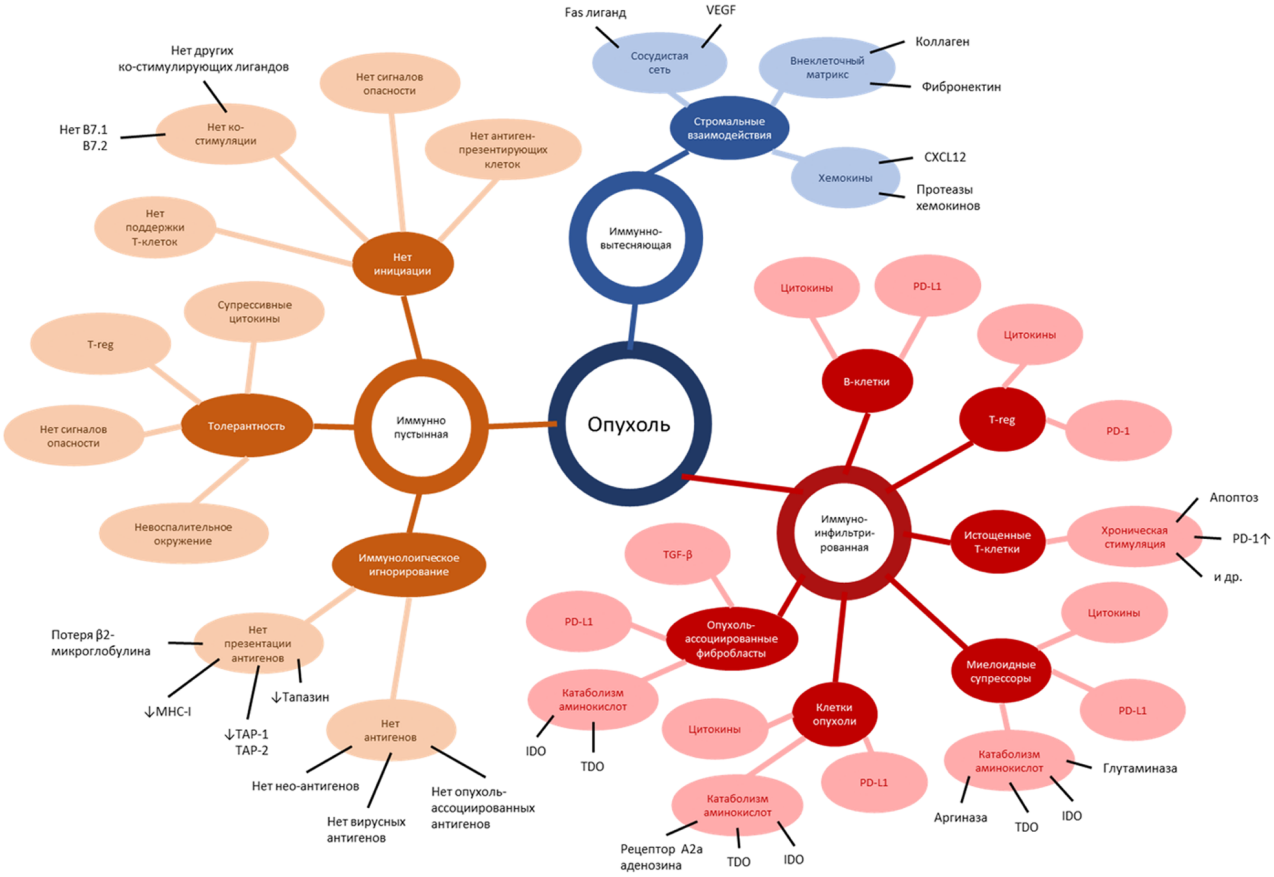


Рис. 2. Иммунные фенотипы опухолей и механизмы иммуносупрессии, препятствующие эрадикации злокачественных клеток (адаптировано из [27])

при иммунно-инфильтрированном фенотипе, менее часты при иммунно-вытесняющем. В то же время опухоли, характеризующиеся отсутствием иммунных клеток в окружении крайне редко отвечают на иммунотерапию, что связано с отсутствием собственно иммунного ответа, который могли бы разблокировать ИИКТ [26].

Анализ фенотипов инфильтрации опухолей иммунными клетками в совокупности с экспрессией PD-L1 уже позволяет классифицировать опухоли на несколько патогенетических типов иммунного ответа в микроокружении опухоли (TIME – Tumor Immunity in the MicroEnvironment) [28]. По наличию или отсутствию инфильтрации опухоли лимфоцитами (ИОЛ) и экспрессии PD-L1 опухоли подразделяются на 4 типа: Тип 1 – ИОЛ«-», PD-L1«-»; Тип 2 – ИОЛ«+», PD-L1«+»; Тип 3 – ИОЛ«+», PD-L1«-»; Тип 4 – ИОЛ«-», PD-L1«+».

В опухолях без ИОЛ отсутствует иммунный ответ, что предполагает наличие дефектов высвобождения антигенов, презентации, прайминга и активации лимфоцитов или миграции их в очаг. В этом случае ИИКТ могут не работать в связи с отсутствием иммунного ответа, который эти препараты должны разблокировать. Большинство солидных опухолей имеют Тип 4 иммунного ответа по классификации TIME, что подчеркивает необходимость поиска рациональных комбинаций, позволяющих стимулировать ИОЛ, а также подавить механизмы иммуносупрессии, альтернативные PD-L1. Часто в опухолях типов 1 и 4 отсутствует большая мутационная и антигенная нагрузка, и необходимо в первую очередь стимулировать специфический ответ на опухолевые антигены (например, при помощи вакцин или синтетических подходов, как химерные антигенные рецепторы). С другой стороны, ИОЛ может отсутствовать просто из-за физического барьера за счет десмопластического характера стромы, как при раке поджелудочной железы.

В опухолях с ИОЛ иммунный ответ присутствует, но подавлен за счет различных механизмов иммуносупрессии в микроокружении. Отсутствие при этом экспрессии PD-L1 в опухолях типа 3 говорит о функционировании альтернативных механизмов иммуносупрессии. Однако, что интересно, к этому типу относится всего около 10% солидных опухолей. В этой ситуации можно предполагать целесообразность применения ингибиторов альтернативных иммунных контрольных точек.

Таким образом, морфологическая классификация может дать косвенное представление о возможных нарушениях цикла противоопухолевого иммунного ответа и подсказать рациональные пути терапевтического воздействия, что безусловно должно стать принципом дальнейших исследований иммунотерапевтических подходов.

Список литературы

1. *Dunn G.P., Old L. J., Schreiber R.D.* The three Es of cancer immunoediting // Annu Rev Immunol. – 2004. – Т. 22. – С. 329–60.
2. *Papac R.J.* Spontaneous regression of cancer: possible mechanisms // In Vivo. – 1998. – Т. 12, № 6. – С. 571–8.
3. *McCarthy E.F.* The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas // Iowa Orthop J. – 2006. – Т. 26. – С. 154–8.
4. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Topalian S.L., Schwartzentruber D.J., Weber J.S., Parkinson D.R., Seipp C.A., Einhorn J.H., White D.E.* Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2 // JAMA. – 1994. – Т. 271, № 12. – С. 907–13.
5. *Couzin-Frankel J.* Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy // Science. – 2013. – Т. 342, № 6165. – С. 1432–3.
6. *Burstein H.J., Krilov L., Aragon-Ching J.B., Baxter N.N., Chiorean E.G., Chow W.A., De Groot J F., Devine S.M., DuBois S.G., El-Deiry W.S., Epstein A.S., Heymach J., Jones J.A., Mayer D.K., Miksad R.A., Pennell N.A., Sabel M.S., Schilsky R.L., Schuchter L.M., Tung N., Winkfield K.M., Wirth L.J., Dizon D.S.* Clinical Cancer Advances 2017: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology // J Clin Oncol. – 2017. – Т. 35, № 12. – С. 1341–1367.
7. *Landsteiner K.C.M.* Experiments on transfer of cutaneous sensitivity to simple compounds // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1942. № 49. – С. 688–690.
8. *L.G.* Intradermal immunization of C3H mice against a sarcoma that originated in an animal of the same line // Cancer Research. – 1943. № 3. – С. 326–333.
9. *Rosenberg S.A.* Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer–what clinicians need to know // Nat Rev Clin Oncol. – 2011. – Т. 8, № 10. – С. 577–85.
10. *Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muul L.M., Leitman S., Chang A.E., Ettinghausen S.E., Matory Y.L., Skibber J.M., Shiloni E., Vetto J.T., et al.* Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer // N Engl J Med. – 1985. – Т. 313, № 23. – С. 1485–92.
11. *Burnet F.M.* The concept of immunological surveillance // Prog Exp Tumor Res. – 1970. – Т. 13. – С. 1–27.
12. *Chen D.S., Mellman I.* Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle // Immunity. – 2013. – Т. 39, № 1. – С. 1–10.
13. *Van der Bruggen P., Traversari C., Chomez P., Lurquin C., De Plaen E., Van den Eynde B., Knuth A., Boon T.* A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma // Science. – 1991. – Т. 254, № 5038. – С. 1643–7.
14. *Coulie P.G., Van den Eynde B.J., van der Bruggen P., Boon T.* Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy // Nat Rev Cancer. – 2014. – Т. 14, № 2. – С. 135–46.
15. *Scanlan M J., Gure A.O., Jungbluth A.A., Old L.J., Chen Y.T.* Cancer/testis antigens: an expanding family of targets for cancer immunotherapy // Immunol Rev. – 2002. – Т. 188. – С. 22–32.
16. *Gubin M.M., Zhang X., Schuster H., Caron E., Ward J.P., Noguchi T., Ivanova Y., Hundal J., Arthur C.D., Krebber W.J., Mulder G.E., Toebes M., Vesely M.D., Lam S.S., Korman A.J., Allison J.P., Freeman G.J., Sharpe A.H., Pearce E.L., Schumacher T.N., Aebersold R., Rammensee H.G., Melief C.J., Mardis E.R., Gillanders W.E., Artyomov M.N., Schreiber R.D.* Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens // Nature. – 2014. – Т. 515, № 7528. – С. 577–81.
17. *Yadav M., Jhunjhunwala S., Phung Q. T., Lupardus P., Tanguay J., Bumbaca S., Franci C., Cheung T.K., Fritsche J., Weinschenk T., Modrusan Z., Mellman I., Lill J.R., Delamarre L.* Predicting immunogenic tumour mutations by combining mass spectrometry and exome sequencing // Nature. – 2014. – Т. 515, № 7528. – С. 572–6.
18. *Snyder A., Makarov V., Merghoub T., Yuan J., Zaretsky J.M., Desrichard A., Walsh L.A., Postow M.A., Wong P., Ho T.S., Hollmann T.J., Bruggeman C., Kannan K., Li Y., Elipenahli C., Liu C., Harbison C.T., Wang L., Ribas A., Wolchok J.D., Chan T.A.* Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma // N Engl J Med. – 2014. – Т. 371, № 23. – С. 2189–2199.
19. *Zou W., Wolchok J.D., Chen L.* PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations // Sci Transl Med. – 2016. – Т. 8, № 328. – С. 328rv4.
20. *Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., Wang H., Bartlett B.R., Aulakh L.K., Lu S., Kemberling H., Wilt C., Luber B.S., Wong F., Azad N.S., Rucki A.A., Laheru D., Donehower R., Zaheer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Greten T.F., Duffy A.G., Ciombor K.K., Eyring A.D., Lam B.H., Joe A., Kang S.P., Holdhoff M., Danilova L., Cope L., Meyer C., Zhou S., Goldberg R.M., Armstrong D.K., Bever K.M., Fader A.N., Taube J., Housseau F., Spetzler D., Xiao N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Eshleman J.R., Vogelstein B., Anders R.A., Diaz L.A., Jr.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade // Science. – 2017. – Т. 357, № 6349. – С. 409–413.
21. *Pan C., Liu H., Robins E., Song W., Liu D., Li Z., Zheng L.* Next-generation immuno-oncology agents: current momentum shifts in cancer immunotherapy // J Hematol Oncol. – 2020. – Т. 13, № 1. – С. 29.
22. *Shankaran V., Ikeda H., Bruce A.T., White J.M., Swanson P.E., Old L.J., Schreiber R.D.* IFNgamma and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity // Nature. – 2001. – Т. 410, № 6832. – С. 1107–11.
23. *Loeb L.A., Loeb K.R., Anderson J.P.* Multiple mutations and cancer // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2003. – Т. 100, № 3. – С. 776–81.

24. *Penn I.* Malignant melanoma in organ allograft recipients // Transplantation. – 1996. – Т. 61, № 2. – С. 274–8.
25. *Sanmamed M.F., Chen L.* A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy: From Enhancement to Normalization // Cell. – 2018. – Т. 175, № 2. – С. 313–326.
26. *Herbst R.S., Soria J. C., Kowanetz M., Fine G.D., Hamid O., Gordon M.S., Sosman J.A., McDermott D.F., Powderly J.D., Gettinger S.N., Kohrt H.E., Horn L., Lawrence D.P., Rost S., Leabman M., Xiao Y., Mokatrin A., Koeppen H., Hegde P.S., Mellman I., Chen D.S., Hodi F.S.* Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients // Nature. – 2014. – Т. 515, № 7528. – С. 563–7.
27. *Chen D.S., Mellman I.* Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point // Nature. – 2017. – Т. 541, № 7637. – С. 321–330.
28. *Zhang Y., Chen L.* Classification of Advanced Human Cancers Based on Tumor Immunity in the MicroEnvironment (TIME) for Cancer Immunotherapy // JAMA Oncol. – 2016. – Т. 2, № 11. – С. 1403–1404.

References

1. *Dunn G.P., Old L.J., Schreiber R.D.* The three Es of cancer immunoediting. Annual review of immunology. 2004; 22: 329-60. Doi: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803.
2. *Papac R.J.* Spontaneous regression of cancer: possible mechanisms. In vivo. 1998; 12(6): 571-8. U.
3. *McCarthy E.F.* The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. The Iowa orthopaedic journal. 2006;26:154-8. U.
4. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Topalian S.L., Schwartzentruber D.J., Weber J.S., Parkinson D.R., et al.* Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. Jama. 1994; 271(12): 907-13. U.
5. *Couzin-Frankel J.* Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. Science. 2013; 342(6165): 1432-3. Doi: 10.1126/science.342.6165.1432.
6. *Burstein H.J., Krilov L., Aragon-Ching J.B., Baxter N.N., Chiorean E.G., Chow W.A., et al.* Clinical Cancer Advances 2017: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2017; 35(12): 1341-67. Doi: 10.1200/JCO.2016.71.5292.
7. *Landsteiner K.C.M.* Experiments on transfer of cutaneous sensitivity to simple compounds. ProcSocExpBiolMed. 1942(49): 688-90. U.
8. *L.G.* Intradermal immunization of C3H mice against a sarcoma that originated in an animal of the same line. Cancer Research. 1943(3): 326-33. U.
9. *Rosenberg S.A.* Cell transfer immunotherapy for metastatic solid cancer--what clinicians need to know. Nature reviews Clinical oncology. 2011; 8(10): 577-85. Doi: 10.1038/nrclinonc.2011.116.
10. *Rosenberg S.A., Lotze M.T., Muul L.M., Leitman S., Chang A.E., Ettinghausen S.E., et al.* Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. The New England journal of medicine. 1985; 313(23): 1485-92. Doi: 10.1056/NEJM198512053132327.
11. *Burnet F.M.* The concept of immunological surveillance. Progress in experimental tumor research. 1970; 13: 1-27. Doi: 10.1159/000386035.
12. *Chen D.S., Mellman I.* Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity. 2013; 39(1): 1-10. Doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
13. *Van der Bruggen P., Traversari C., Chomez P., Lurquin C., De Plaen E., Van den Eynde B., et al.* A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. Science. 1991; 254(5038): 1643-7. Doi: 10.1126/science.1840703.
14. *Coulie P.G., Van den Eynde B.J., van der Bruggen P., Boon T.* Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. Nature reviews Cancer. 2014; 14(2): 135-46. Doi: 10.1038/nrc3670.
15. *Scanlan M.J., Gure A.O., Jungbluth A.A., Old L.J., Chen Y.T.* Cancer/testis antigens: an expanding family of targets for cancer immunotherapy. Immunological reviews. 2002; 188: 22-32. U.
16. *Gubin M.M., Zhang X., Schuster H., Caron E., Ward J.P., Noguchi T., et al.* Checkpoint blockade cancer immunotherapy targets tumour-specific mutant antigens. Nature. 2014; 515(7528): 577-81. Doi: 10.1038/nature13988.
17. *Yadav M., Jhunjhunwala S., Phung Q.T., Lupardus P., Tanguay J., Bumbaca S., et al.* Predicting immunogenic tumour mutations by combining mass spectrometry and exome sequencing. Nature. 2014; 515(7528): 572-6. Doi: 10.1038/nature14001.
18. *Snyder A., Makarov V., Merghoub T., Yuan J., Zaretsky J.M., Desrichard A., et al.* Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. The New England journal of medicine. 2014; 371(23): 2189-99. Doi: 10.1056/NEJMoa1406498.
19. *Zou W., Wolchok J.D., Chen L.* PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations. Science translational medicine. 2016; 8(328): 328rv4. Doi: 10.1126/scitranslmed.aad7118.
20. *Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., Wang H., Bartlett B.R., Aulakh L.K., et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017; 357(6349): 409-13. Doi: 10.1126/science.aan6733.
21. *Pan C., Liu H., Robins E., Song W., Liu D., Li Z., et al.* Next-generation immuno-oncology agents: current momentum shifts in cancer immunotherapy. Journal of hematology & oncology. 2020; 13(1): 29. Doi: 10.1186/s13045-020-00862-w.

22. *Shankaran V., Ikeda H., Bruce A.T., White J.M., Swanson P.E., Old L.J., et al.* IFNgamma and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity. Nature. 2001; 410(6832): 1107-11. Doi: 10.1038/35074122.

23. *Loeb L.A., Loeb K.R., Anderson J.P.* Multiple mutations and cancer. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2003; 100(3): 776-81. Doi: 10.1073/pnas.0334858100.

24. *Penn I.* Malignant melanoma in organ allograft recipients. Transplantation. 1996; 61(2): 274-8. Doi: 10.1097/00007890-199601270-00019.

25. *Sanmamed M.F., Chen L.* A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy: From Enhancement to Normalization. Cell. 2018; 175(2): 313-26. Doi: 10.1016/j.cell.2018.09.035.

26. *Herbst R.S., Soria J.C., Kowanetz M., Fine G.D., Hamid O., Gordon M.S., et al.* Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. Nature. 2014; 515(7528): 563-7. Doi: 10.1038/nature14011.

27. *Chen D.S., Mellman I.* Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. Nature. 2017; 541(7637): 321-30. Doi: 10.1038/nature21349.

28. *Zhang Y., Chen L.* Classification of Advanced Human Cancers Based on Tumor Immunity in the MicroEnvironment (TIME) for Cancer Immunotherapy. JAMA oncology. 2016; 2(11): 1403-4. Doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2450.