

УДК 616-03

## ПАРАМЕТРЫ МИКРООКРУЖЕНИЯ ОПУХОЛИ ОПРЕДЕЛЯЮТ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИ-PD-1/PD-L1-ТЕРАПИИ

### Обзор

© 2021 Л.А. Таширева\*, Д.Т. Муравьева, Н.О. Попова,  
В.Е. Гольдберг, С.В. Вторушин, В.М. Перельмутер

*Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, НИИ онкологии,  
634050 Томск, Россия; электронная почта: tashireva@oncology.tomsk.ru*

Поступила в редакцию 21.06.2021

После доработки 13.10.2021

Принята к публикации 13.10.2021

Безусловно, одним из самых перспективных подходов к лечению онкологических заболеваний является создание патогенетически обоснованных терапевтических препаратов. На вопрос о том, что выбрать в качестве мишени для воздействия пытаются ответить исследователи всего мира и в целом довольно успешно. Удостоенное Нобелевской премии открытие механизмов регуляции активности клеток иммунной системы посредством молекул контрольных точек, а также обнаружение способности клеток опухоли использовать данные механизмы для подавления иммунных реакций стало толчком для развития современной иммунотерапии, и теперь в рутинную практику химиотерапевтов входят такие препараты, как ингибиторы иммунных контрольных точек, в частности, PD-1/PD-L1. Однако применение подобных препаратов позволяет продлить жизнь пациента, но, к сожалению, не излечить заболевание вовсе. Определенный вклад в это вносит гетерогенность опухолевых клеток и клеток микроокружения, но основные причины могут крыться в сложных взаимоотношениях опухоли и микроокружения, которые подчас настолько пластичны, что могут меняться, подстраиваясь под вновь возникающие условия. Основной характеристикой микроокружения опухоли является тип протекающей иммунновоспалительной реакции (ИВР), а поскольку ингибиторы иммунных контрольных точек воздействуют на клетки, формирующие ИВР, очевидно, что результаты терапии, в том числе гиперпрогрессия заболевания, могут быть связаны с этим исходным параметром. Представленный обзор раскрывает суть взаимодействия опухоли и её микроокружения в ходе терапии PD-1/PD-L1-ингибиторами.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** PD-1/PD-L1-ингибиторы, микроокружение опухоли, эффективность иммунотерапии, гиперпрогрессия.

**DOI:** 10.31857/S0320972521110063

### ВВЕДЕНИЕ

PD-L1 (B7-H1) и PD-L2 (B7-DC) являются гликопротеинами клеточной поверхности и принадлежат к костимулирующему семейству молекул B7 [1]. Единственным структурным различием между молекулами PD-L1 и PD-L2 является наличие щели в 14 аминокислот в домене IgV PD-L2 [1]. Функциональным различием

является способность PD-L1 в отличие от PD-L2 связываться с CD80 [2].

Конститутивная экспрессия PD-L1 была показана на моноцитах периферической крови и иммунореактивных макрофагах печени, миндалин и лёгких [3]. Позже молекула PD-L1 была обнаружена на поверхности дендритных клеток и клеток эндотелия [4], в частности, эндотелиальных клеток сердца, а также Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов,  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и глиальных клеток [5]. Экспрессия PD-L2 более характерна для антигенпрезентирующих клеток (активированных макрофагов и дендритных клеток) [6]. При этом стоит отметить, что в тканях некоторых органов (молочная железа, прямая кишка, почки, мочевого пузыря, скелетная мускулатура, лёгкие) в норме экспрессия данных молекул не встречается [3]. В обзоре Singh et al. [7] представлены данные об индукции экспрессии PD-L1 при различных заболе-

Принятые сокращения: ГПЗ – гиперпрогрессия заболевания; ИВР – иммунновоспалительные реакции; ЛПС – липополисахарид; НМРЛ – немелкоклеточный рак лёгкого; РМЖ – рак молочной железы; CTLA-4 – цитотоксический белок 4, ассоциированный с Т-лимфоцитами (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4); IL – интерлейкин; NF- $\kappa$ B – ядерный фактор каппа-Би; NK-клетки – естественные (натуральные) киллеры; PD-1 – рецептор программируемой гибели клетки; PD-L1 – лиганд программируемой гибели клетки; TIL – опухоль-инфильтрирующие лимфоциты; TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухолей.

\* Адресат для корреспонденции.

ваниях, таких как инфаркт миокарда, астма, энцефаломиелит, и инфекциях, вызванных различными патогенами.

Общим рецептором для PD-L1 и PD-L2 является PD-1 (CD279), который относится к семейству молекул CD28, а свои функции реализует за счёт ITIM- и ITSM-мотивов, локализованных в цитоплазматической части молекулы [8]. ITIM-мотив белка PD-1 ингибирует фосфорилирование по тирозину и блокирует проведение сигнала от T-клеточного рецептора. Ещё одной молекулой из этого семейства является цитотоксический белок 4, ассоциированный с T-лимфоцитами (CTLA-4), появляющийся на активированных T-лимфоцитах через 24–48 часов после активации. Молекулы CTLA-4 с высокой аффинностью связывают CD80 и CD86, конкурируя с CD28 (костимулирующим лигандом T-лимфоцитов). Оба описанных рецептора являются рецепторами «истощения», появляющимися на активированных T-клетках и подавляющими их ответы [8]. Тем не менее функции путей PD-1/PD-L1 и CTLA-4 в противоопухолевых иммунных ответах в значительной степени различны. CTLA-4 функционирует на ранней стадии T-клеточного иммунного ответа в основном в лимфатических узлах, тогда как PD-1 функционирует на поздней стадии T-клеточного иммунного ответа, прежде всего в периферических тканях [9]. В настоящий момент установлено наличие экспрессии PD-1 на активированных T-лимфоцитах [4], В-клетках, клетках миелоидного ряда [10], NK-клетках (естественные киллеры) [11] и T-фолликулярных хелперных лимфоцитах [12].

Взаимодействие PD-L1 и PD-L2 с их рецептором PD-1 запускает апоптоз и ингибирует пролиферацию клеток, а также клеточную адгезию, что в конечном итоге приводит к гибели клетки [6]. В опухоли возможна реализация данного физиологического механизма подавления реакции иммунной системы. На сегодняшний день разработаны подходы и терапевтические препараты, направленные на выключение ингибиторной функции PD-L1 и PD-L2 [13], что должно приводить к реактивации иммунного ответа в опухоли.

### **ЭКСПРЕССИЯ PD-L1 И PD-L2 ПРИ ОПУХОЛЕВОМ ПРОЦЕССЕ**

Многие солидные опухоли, включая ренальную карциному, немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ), карциному яичников, колоректальный рак [14] и меланому [3], экспрессируют PD-L1 и PD-L2. Выраженная экспрессия PD-L2

встречается на опухолевых клетках при некоторых В-клеточных лимфомах, включая первичные медиастинальные и фолликулярные лимфомы, а также лимфому Ходжкина [6]. Стоит отметить, что некоторые исследования показали наличие экспрессии PD-L2 в различных опухолях при отсутствии экспрессии PD-L1. При почечноклеточном раке, меланоме, метастатическом уротелиальном раке и НМРЛ экспрессия PD-L2 коррелировала с экспрессией PD-L1 [6].

Интересной находкой оказалась экспрессия PD-L2 на эндотелиальных клетках внутри опухолевого узла, так как имеется высокий потенциал взаимодействия данного лиганда с PD-1 на T-лимфоцитах, мигрирующих в опухолевую ткань из сосудистой сети [6]. Стоит отметить, что распределение PD-1<sup>+</sup> опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL) очень вариабельное и зависит от гистотипа опухоли. Так, например, данные клетки полностью отсутствовали в воспалительном инфильтрате внекостной миксоидной хондросаркомы, а при тройном негативном раке молочной железы (РМЖ), раке мочевого пузыря, толстой кишки, НМРЛ, раке эндометрия и яичника от 70 до 100% лимфоцитов имели фенотип PD-1<sup>+</sup> [4].

В исследованиях, которые оценивали одновременную экспрессию PD-L1 в опухолевых клетках и PD-1 на TIL, данный феномен наблюдался при раке почки (33%), раке яичника (36%), НМРЛ (43%), тройном негативном РМЖ (45%), дедифференцированных липосаркомах (50%), раке мочевого пузыря (55%), злокачественной меланоме (58%), раке эндометрия (79%), но редко встречались в других типах рака, например, 5% при раке предстательной железы, 8% при раке печени, 9% при раке поджелудочной железы и 13% при люминальных формах РМЖ [4].

Очевидно, что экспрессировать PD-L1 в ткани опухоли могут не только опухолевые клетки. В некоторых клинических исследованиях экспрессия PD-L1 в инфильтрирующих иммунных клетках была более частой и, как полагают, может являться более сильным предсказательным фактором ответа на лечение, чем экспрессия PD-L1 только на опухолевых клетках [15]. Уровень экспрессии PD-L1 на опухолевых и иммунных клетках не всегда одинаков в разных типах опухолей. Экспрессия PD-L1 на иммунных клетках является показанием для терапии при карциноме молочной железы и уротелиальной карциноме. Напротив, экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках является предсказательным фактором ответа при НМРЛ и колоректальной карциноме [16]. Стоит отметить, что пороги экспрессии PD-L1 как на опухолевых, так и на

иммунных клетках варьируют при различных типах рака. Более того, показано, что относительная прогностическая значимость PD-L1 и тип клеток, на которых определяется его экспрессия, в некоторой степени зависит и от назначаемого препарата [16]. В виду всех технических сложностей (различных клонов антител и валидированных платформ) в определении экспрессии PD-L1 его прогностическое значение на клетках опухоли всё же остаётся спорным [10]. Частота объективного ответа при терапии анти-PD-L1-препаратами у пациентов с PD-L1-отрицательными солидными опухолями варьировала от 0 до 33%. Кроме того, частота объективного ответа для пациентов с меланомой, карциномой почки, мочевого пузыря и яичников не показала значительных различий между PD-L1-отрицательными и PD-L1-положительными опухолями [17]. Данные наблюдения могут быть объяснены внутриопухолевой гетерогенностью и динамическим изменением экспрессии PD-L1 как в ходе лечения, так и при прогрессировании рака.

Одним из показаний к назначению терапии ингибиторами иммунных контрольных точек является высокая мутационная нагрузка в опухоли. Косвенно об этом может говорить уровень TIL. В обзоре Teng et al. [18] представлена модель меланомы, в которой опухоли разделены на четыре типа по сочетанию экспрессии PD-L1 и наличию TIL. Авторы полагают, что только Тип I (PD-L1<sup>+</sup>TIL<sup>+</sup>)-опухолей (около 38%) с наибольшей вероятностью будет отвечать на блокаду PD-1/PD-L1. Тип III (PD-L1<sup>+</sup>TIL<sup>-</sup>)-опухолей, несмотря на наличие мишеней для воздействия, демонстрирует устойчивость к терапии ингибиторами иммунных контрольных точек. Но существуют работы, показывающие, что в «холодных» опухолях (не имеющих высоких уровней TIL) терапия оказывается эффективной. Так, Emens et al. [19] продемонстрировали уровень ответа равный 24% у метастатических больных РМЖ с «холодными» опухолями, получавших атезолизумаб.

Это указывает на необходимость учёта молекулярных взаимодействий, выходящих за рамки PD-1/PD-L1 и общей оценки TIL.

### ТИП ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ В ОПУХОЛИ

Тип иммунновоспалительной реакции (ИВР), развёртывающейся в опухоли, является результатом многосложных событий, таких как мутационная нагрузка опухоли, инфицированность опухоли патогенами, разрушение опухолевых

клеток и других. В итоге в микроокружении опухоли можно наблюдать широкое разнообразие и различные композиции иммунных клеток, которые и определяют тип ИВР. Известно, что тип ИВР определяет цитокиновый спектр микроокружения опухоли, который может быть более важен, чем возможные клеточные эффекты. Принципиально важно различать два типа ИВР – Th1-подобный и Th2-подобный [20]. Считается, что первый, Th1-подобный тип ИВР, сопряжён с благоприятным течением злокачественного процесса, в то время как второй, Th2-подобный тип ИВР, ассоциирован с неблагоприятным исходом [21].

Исходя из этого, воздействие ингибиторов иммунных контрольных точек на опухоли, в которых протекает Th1-подобный тип ИВР, потенциально может быть эффективным. Так, для метастатической формы РМЖ инфильтрация CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами была предсказательным фактором лучшей общей выживаемости при применении атезолизумаба в исследовании ImPassion130 [22]. Однако данные других работ показывают, что CD8<sup>+</sup> Т-клетки, располагающиеся среди опухолевых клеток многоклеточных структур карциномы, но не стромальные CD8<sup>+</sup> Т-клетки, являются потенциальным негативным прогностическим признаком, связанным с более короткой выживаемостью без прогрессирования у больных РМЖ [23]. Это может быть сопряжено с тем, что функцию эффекторных цитотоксических лимфоцитов в опухоли могут супрессировать Т-регуляторные лимфоциты. И действительно, существуют факты, что сниженная экспрессия молекулы HLA класса I и снижение количества гранзим В-положительных CD8<sup>+</sup> Т-клеток наблюдаются в областях опухоли, где совместно локализуются FOXP3<sup>+</sup> Т-регуляторные лимфоциты и тучные клетки, при этом такие особенности связаны с устойчивостью к лечению анти-PD-1-препаратами [24].

Некоторые авторы считают, что сам факт экспрессии в опухоли PD-L1 является маркером предсуществующего Th1-подобного типа ИВР [25]. Однако для того, чтобы иметь основания рассуждать подобным образом, нужно обратиться к современным знаниям о регуляции экспрессии PD-L1 и PD-L2.

Было обнаружено, что ряд воспалительных цитокинов индуцируют экспрессию PD-L1. Среди этих факторов есть цитокины как Th1-подобного (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10), так и Th2-подобного (IL-27, IL-4) типа ИВР. Также к цитокинам, потенцирующим экспрессию PD-L1, относят IL-17 и IL-2 [26, 27]. В экспериментах *in vitro* экспрессию PD-L1 на В-лимфоцитах индуцирует воздействие anti-IgM, липополисахара

рида (ЛПС) и anti-CD40, на Т-клетках – стимуляция anti-CD3, на макрофагах – anti-CD40, ЛПС, IFN- $\gamma$  и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, на дендритных клетках – anti-CD40, IFN- $\gamma$ , IL-4 и IL-12 [28]. В отличие от PD-L1, PD-L2 реже экспрессируется на покоящихся клетках и сложнее индуцируется на Т- и В-лимфоцитах. Для индукции экспрессии PD-L2 на макрофагах используют IL-4 и IFN- $\gamma$ , а на дендритных клетках – anti-CD40, ЛПС, IFN- $\gamma$  и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, IL-4 и IL-12. Известно, что IL-4 индуцирует PD-L2 в большей степени, чем IFN- $\gamma$ , в то время как IFN- $\gamma$ , а не IL-4, индуцирует экспрессию PD-L1 на макрофагах [29]. Данное наблюдение может говорить о том, что PD-L1 и PD-L2 по-разному вовлекаются в Th1- и Th2-иммунные ответы.

Описаны механизмы генетической регуляции экспрессии PD-L1. Ген *PD-L1* расположен на коротком плече 9 хромосомы (9p24.1). Показано, что амплификация данной области тесно связана с увеличением уровня экспрессии PD-L1 в широком спектре видов рака [30]. Кроме того, обнаружено, что изменение числа копий гена *PD-L1*, возникающих в различных типах опухолей, непосредственно приводит к повышению экспрессии PD-L1 [31]. Внутриклеточные онкогенные вариации, такие как потеря PTEN и воздействие цитокинов, производных ТП, способствуют усилению экспрессии PD-L1 [32].

Было обнаружено, что ряд транскрипционных факторов регулируют активацию транскрипции гена *PD-L1*. Эти факторы транскрипции включают MYC, STAT3, NF- $\kappa$ B, AP1. Кроме того, индуцируемый гипоксией фактор 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) является ещё одним важным фактором, который имеет клиническое значение в регуляции экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках [33]. Связывание HIF-1 $\alpha$  с проксимальным промотором *PD-L1* стимулирует транскрипцию *PD-L1*. Таким образом, сверхэкспрессия HIF-1 $\alpha$  вызывает повышение уровней PD-L1 [34].

Таким образом, наличие экспрессии PD-L1 не всегда правомочно использовать в качестве маркера противоопухолевого иммуногенеза. Более того, описанные выше факты дают основания полагать, что терапевтическое ингибирование взаимодействия PD-1/PD-L1 в некоторых случаях может привести к реактивации проопухолевого иммунного ответа, чем можно объяснить не соответствующую ожиданиям эффективность иммуноterapiи ингибиторами контрольных точек.

Интересными представляются данные, говорящие о том, что взаимодействие PD-L1 и PD-1

изменяет цитокиновый профиль клеток. Существуют работы, показывающие, что связывание PD-L1 и PD-1 может вызвать экспрессию IL-10 [35]. В других работах отмечается, что взаимодействие PD-L1 и PD-1 сопровождается подавлением экспрессии цитокинов клетками, несущими рецептор PD-1. Так, связывание PD-L1 и PD-1 на активированных CD8<sup>+</sup> Т-клетках ингибирует секрецию IL-12, IL-10 и IFN- $\gamma$  [36, 37]. В инфильтрирующей опухоли дендритных клетках активация PD-1 ингибирует индуцированную NF- $\kappa$ B, продукцию TNF- $\alpha$  и IL-6 [38]. Отличительной функцией PD-L2, но не PD-L1, является прямое активирующее действие на дендритные клетки, что приводит к экспрессии IL-12. Однако одномоментное присутствие на поверхности клетки PD-L1 может нивелировать активирующий эффект PD-L2 из-за конкурентного связывания с рецептором PD-1 [10]. Данные сведения говорят о том, что тип ИВР в опухоли может меняться при реализации механизма ингибирования иммунных контрольных точек.

То же самое может происходить и в ходе самой терапии. Работ, показывающих, каким образом проведение иммуноterapiи изменяет репертуар клеток в микроокружении опухоли, не много. Однако у больных метастатическим РМЖ показано, что проведение терапии атезолумабом приводит к повышению уровня PD-L1-экспрессирующих ТП [19]. На модели ксенотрансплантата, полученного от большого НМРЛ, продемонстрировано, что «дремлющие» ТП могут быть активированы после блокады PD-1 [39]. Имеются данные о том, что в PD-1-негативных НК-клетках или в НК-клетках, предварительно обработанных антителом против PD-1, продукция литических молекул, таких как перфорины и гранзимы, снижается [40]. Более того, есть сведения о том, что PD-1<sup>+</sup> НК-клетки (а именно они и являются подавленными через экспрессию PD-L1 в опухоли) демонстрируют более слабую базовую способность секретировать INF- $\gamma$ , гранзим В и перфорин [41]. Также сообщается, что инфильтрирующие опухоль дендритные клетки и моноциты высвобождают цитокин Th2-подобного типа ИВР IL-10 после воздействия анти-PD-1-ингибиторами [42]. Описанные факты являются ещё одним объяснением сниженной эффективности терапии ингибиторами иммунных контрольных точек.

В некоторых работах оценено изменение фенотипического состава лимфоцитов крови в ходе иммуноterapiи. Так, существуют работы, в которых оценивалось изменение соотношения фенотипов лимфоцитов в крови больных мета-

статической формой меланомы в ходе терапии PD-L1-ингибиторами. Было показано, что после одного курса лечения происходило увеличение активированных субпопуляций CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клеток памяти, а также активированных Th1-лимфоцитов и Т-фолликулярных хелперов типа 1. При этом изменяется доля В-лимфоцитов, NK-клеток или дендритных клеток выявлено не было [43]. Было обнаружено, что блокада PD-1 смещает индуцированную антигеном клеточную реактивность клеток крови в сторону провоспалительного ответа Th1/Th17, о чём свидетельствует усиленная продукция IFN-γ, IL-2, TNF-α, IL-6 и IL-17 и снижение выработки Th2-цитокинов, таких как IL-5 и IL-13 [44]. Существуют данные о том, что блокада PD-L2 приводит к восстановлению пролиферации Th1-лимфоцитов и секреции IL-2, TNF-α и IFN-γ [45].

Однако даже в условиях присутствия в опухоли Th1-подобной ИВР, терапия ингибиторами PD-1/PD-L1 может быть неэффективна. Приводить к этому может несостоятельность иммунного ответа. Уместно упомянуть работу, в которой показано, что высокая плотность инфильтрирующих опухоль клеток с фенотипом PD-1<sup>+</sup>CD38<sup>hi</sup>CD8<sup>+</sup> у пациентов с меланомой связана с устойчивостью к анти-PD-1-терапии. Более того, статус прайминга CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов являлся основным фактором терапевтической устойчивости к анти-PD-1-препаратам. Блокада PD-1 в непримированных или субоптимально примированных CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитах вызывала резистентность за счёт индукции PD-1<sup>+</sup>CD38<sup>hi</sup>CD8<sup>+</sup> [46].

Эта информация позволяет предполагать, что при Th2-подобном типе ИВР, как и при «повреждённом» Th1-подобном типе ИВР, можно ожидать отсутствие эффекта от применения ингибиторов иммунных контрольных точек либо гиперпрогрессию заболевания.

### ГИПЕРПРОГРЕССИЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Первым описанным случаем гиперпрогрессии заболевания (ГПЗ) на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек стал пример лечения пациента с аденокарциномой лёгких стадии IV [47]. Champiat et al. [48] впервые показали, что частота встречаемости ГПЗ составляла 9% у пациентов после терапии анти-PD-1/PD-L1 в фазе I клинических испытаний.

Доля случаев с ГПЗ на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек в зависимости от используемых алгоритмических методов и типа опухоли колеблется от 4 до 29% (таблица).

Однако частота, критерии определения, факторы риска и механизмы гиперпрогрессии остаются в значительной степени неизвестными. Механизмы, лежащие в основе этого феномена, в настоящее время активно изучаются. Так, в исследовании, включающем 152 пациента с НМРЛ, среди которых 25% имели гиперпрогрессию на фоне иммунотерапии, была продемонстрирована прямая корреляция данного феномена с наличием в опухоли MPO<sup>+</sup> миело-

Исследования, демонстрирующие случаи гиперпрогрессии заболевания (ГПЗ) на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек

Тип опухоли	Число пациентов, включенных в исследование	Используемый ингибитор иммунных контрольных точек	Пациенты, имевшие ГПЗ	Ссылка
НМРЛ	89	ниволумаб	10%	[49]
Преимущественно меланома, НМРЛ, рак почки, толстого кишечника, уротелиальная карцинома	218	монотерапия PD-L1-ингибиторами	9%	[48]
НМРЛ	406	ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб	13,8%	[50]
Меланома, НМРЛ, рак почки, толстого кишечника, уротелиальная карцинома	155	CTLA-4 и PD-L1-ингибиторы	4%	[51]
Плоскоклеточная карцинома головы и шеи	34	PD-(L)1-ингибиторы	29%	[52]
НМРЛ	263	PD-(L)1-ингибиторы	20,9%	[53]

НМРЛ – немелкоклеточный рак лёгкого, CTLA-4 – cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4.

идных клеток и обратная зависимость от уровня экспрессии белка PD-L1 опухолевыми клетками. Кроме того, только у пациентов, демонстрирующих ГПЗ, отмечалось присутствие CD163<sup>+</sup>CD33<sup>+</sup>PD-L1<sup>+</sup> M2-макрофагов [54], уровень M1-макрофагов при этом не был ассоциирован с ГПЗ.

Kamada et al. [55] наблюдали ГПЗ на фоне иммунотерапии анти-PD-1-антителами у 10% пациентов, страдающих раком желудка. Авторы показали, что PD-1 был гиперэкспрессирован в опухолевых клетках пациентов, у которых развилась ГПЗ на фоне применения ингибиторов иммунных контрольных точек. Исследование популяционного состава иммунного инфильтрата данной группы пациентов показало, что ткань опухоли была обогащена Ki67-положительными T-регуляторными лимфоцитами. Дальнейшие исследования на мышах показали, что в ходе терапии ингибиторами иммунных контрольных точек количество и активность T-регуляторных лимфоцитов увеличивается, что усиливает их иммуносупрессорную функцию [55].

Осуществляются попытки идентифицировать маркёры ГПЗ в крови пациентов. Так, было показано, что эффективность терапии на основе блокады PD-1/PD-L1 связана с уровнем циркулирующих высокодифференцированных CD28<sup>-</sup>CD27<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup> T-клеток (T-helper differentiated – THD-клетки). Повышение уровня CD28<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup> T-лимфоцитов в периферической крови в течение первого цикла терапии ингибиторами иммунных контрольных точек является ранним дифференциальным признаком ГПЗ у больных НМРЛ [56].

Kim et al. [57] продемонстрировали, что не только клинические факторы, включая курение, низкую экспрессию PD-L1 и множественные метастазы, но также меньшее количество CD8<sup>+</sup>/PD-1<sup>+</sup> TIL и большее количество M2-макрофагов в микроокружении опухоли в значительной степени связаны с возникновением ГПЗ у пациентов с распространённым или метастатическим НМРЛ, получавших иммунотерапию.

Как было обнаружено в доклинических исследованиях, иммунотерапия, направленная на PD-1, может стимулировать инфильтрирующие опухоль дендритные клетки к секреции IL-10, активирующего PD-1 через STAT3-путь на дендритных клетках, тем самым создавая порочный круг [42]. Кроме того, ингибирование PD-1 увеличивает экспрессию рецептора IL-10, регулируя опухолеспецифические CD8<sup>+</sup> T-клетки в периферической крови пациентов с меланомой [58]. Известно, что IL-10 препятствует презентации антигена и костимулирующим сиг-

налам, что подавляет антигенспецифические T-клеточные ответы [59, 60].

Известно, что PD-L1 запускает активацию NLRP3 путём репрессии STAT3, который является фактором транскрипции, участвующим в цитотоксичности IFN- $\gamma$  [61]. У пациентов, несущих мутации во внутрицитоплазматическом домене PD-L1, количество инфламмасом может увеличиваться за счёт активации PD-L1 после секреции IFN- $\gamma$  в ответ на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек, что в конечном итоге приводит к ГПЗ. Интересно, что мутационный анализ, проведённый в опухолях после лечения пембролизумабом, выявил наличие миссенс-мутаций в генах, участвующих в негативной регуляции активации NLRP3 и пути инфламмосомы [62].

Описаны эксперименты, демонстрирующие, что ингибирование PD-L1 приводит к появлению регуляторного фенотипа (экспрессии FoxP3) в Th1-лимфоцитах [63].

У некоторых пациентов с меланомой лечение антителом против PD-1 (ниволумабом) увеличивало системные уровни IL-6, что было связано с плохим клиническим ответом. Эта индуцированная блоком PD-L1 гиперэкспрессия IL-6 была воспроизведена на модели мышей с меланомой. Авторы показали, что блокада PD-L1 побуждает PD-1<sup>+</sup>-макрофаги продуцировать IL-6 в микроокружении опухоли [64].

Совсем незначительное внимание уделяется прогностической значимости роли лимфоцитов врождённой иммунной системы, в то время как частота встречаемости данной популяции лимфоцитов достигает 80%, а доля от остальных лимфоцитов – 5–40%. При этом есть данные о том, что взаимодействие PD-L1 и PD-1 между ILC2s и CD4<sup>+</sup> T-лимфоцитами не приводит к ингибированию T-клеточного ответа, но PD-L1-экспрессирующие ILC2s стимулируют повышение экспрессии GATA3 и продукцию IL-13 Th2-лимфоцитами [65]. Продemonстрировано увеличение субпопуляции ILC3s после иммунотерапии против PD-1 [62].

Всё описанное может являться причиной случаев гиперпрогрессии заболевания на фоне терапии ингибиторами иммунных контрольных точек, когда снятие ингибирующего влияния PD-L1 приводит к реактивации проопухолевых свойств микроокружения, а именно стимулирует развитие ИВР Th2-подобного типа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выделяют четыре варианта исхода иммунотерапии, доля каждого из которых равна око-

ло 25%: клинический ответ, стабилизация заболевания, прогрессия и ГПЗ. Данный факт свидетельствует о необходимости проводить тщательный поиск дополнительных критериев для назначения терапии, а впоследствии — скрининг для выявления когорты пациентов, для кого анти-PD-1/PD-L1-терапия окажется наиболее эффективной. ГПЗ на фоне терапии является неожиданным феноменом в эпоху бурного развития иммунотерапии. Появляется всё больше ретроспективных свидетельств того, что это связано с параметрами микроокружения. Несомненно, что микроокружение опухоли, формируемое различными субпопуляциями Т-клеток, играет сложную роль в развитии опухоли и её ответе на терапию. Эффективность или неэффективность терапии ингибиторами иммунных контрольных точек можно объяснить с позиций знаний о предсуществующих в микроокружении опухоли типов ИВР. Возможны два основных гипотетических варианта соотношения экспрессии PD-L1 и типа ИВР. Первый, когда экспрессия PD-L1 сопряжена с ИВР Th1-подобного типа. В данной ситуации разумно ожидать благоприятный исход терапии. Второй ва-

риант — это сочетание экспрессии PD-L1 с ИВР Th2-подобного типа. Данный сценарий является потенциально неблагоприятным, поскольку снятие ингибирующего эффекта PD-L1 приведёт к активации проопухолевого типа ИВР и неэффективности терапии, а при самом неблагоприятном течении будет наблюдаться ГПЗ.

Усилия по поиску дополнительных маркеров, например признаков предсуществующей ИВР Th2-подобного типа, которые помогут выявить пациентов, имеющих риск гиперпрогрессии после начала терапии ингибиторами иммунных контрольных точек, имеют жизненно важное значение.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-75-10033).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Соблюдение этических норм.** Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Zak, K. M., Grudnik, P., Magiera, K., Dömling, A., Dubin, G., and Holak, T. A. (2017) Structural Biology of the Immune Checkpoint Receptor PD-1 and Its Ligands PD-L1/PD-L2, *Structure*, **25**, 1163-1174, doi: 10.1016/j.str.2017.06.011.
- Butte, M. J., Keir, M. E., Phamduy, T. B., Sharpe, A. H., and Freeman, G. J. (2007) Programmed death-1 ligand 1 interacts specifically with the B7-1 costimulatory molecule to inhibit T cell responses, *Immunity*, **27**, 111-122, doi: 10.1016/j.immuni.2007.05.016.
- Dong, H., Strome, S. E., Salomao, D. R., Tamura, H., Hirano, F., et al. (2002) Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion, *Nature medicine*, **8**, 793-800, doi: 10.1038/nm730.
- Gatalica, Z., Snyder, C., Maney, T., Ghazalpour, A., Holterman, D. A., et al. (2014) Programmed cell death 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) in common cancers and their correlation with molecular cancer type, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevention*, **23**, 2965-2970, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0654.
- Bardhan, K., Anagnostou, T., and Boussiotis, V. A. (2016) The PD1:PD-L1/2 pathway from discovery to clinical implementation, *Front. Immunol.*, **7**, 500, doi: 10.3389/fimmu.2016.00550.
- Yearley, J. H., Gibson, C., Yu, N., Moon, C., Murphy, E., et al. (2017) PD-L2 expression in human tumors: relevance to anti-PD-1 therapy in cancer, *Clin. Cancer Res.*, **23**, 3158-3167, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1761.
- Singh, A.K., Stock, P., Akbari, O. (2011) Role of PD-L1 and PD-L2 in allergic diseases and asthma, *Allergy*, **66**, 155-162.
- Ghosh, C., Luong, G., and Sun, Y. (2021) A snapshot of the PD-1/PD-L1 pathway, *J. Cancer*, **12**, 2735-2746, doi: 10.7150/jca.57334.
- Buchbinder, E. I., and Desai, A. (2016) CTLA-4 and PD-1 pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition, *Am. J. Clin. Oncol.*, **39**, 98-106, doi: 10.1097/COC.000000000000239.
- Ghiotto, M., Gauthier, L., Serriari, N., Pastor, S., Truneh, A., et al. (2010) PD-L1 and PD-L2 differ in their molecular mechanisms of interaction with PD-1, *Int. Immunol.*, **22**, 651-660, doi: 10.1093/intimm/dxq049.
- Arrieta, O., Montes-Servín, E., Hernandez-Martinez, J.-M., Cardona, A. F., Casas-Ruiz, E., et al. (2017) Expression of PD-1/PD-L1 and PD-L2 in peripheral T-cells from non-small cell lung cancer patients, *Oncotarget*, **8**, 101994-102005, doi: 10.18632/oncotarget.22025.
- Zhu, S., Lin, J., Qiao, G., Wang, X., and Xu, Y. (2016) Tim-3 identifies exhausted follicular helper T cells in breast cancer patients, *Immunobiology*, **221**, 986-993, doi: 10.1016/j.imbio.2016.04.005
- Sharma, P., Siddiqui, B. A., Anandhan, S., Yadav, S. S., Subudhi, S. K., et al. (2021) The next decade of immune checkpoint therapy, *Cancer Discov.*, **11**, 838-857, doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1680.
- Patel, S. P., and Kurzrock, R. (2015) PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy, *Mol. Cancer Ther.*, **14**, 847-856, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0983.
- Powles, T., Eder, J. P., Fine, G. D., Braiteh, F. S., Loriot, Y., et al. (2014) MPDL3280A (anti-PD-L1) treat-

- ment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer, *Nature*, **515**, doi: 10.1038/nature13904.
16. Ai, L., Chen, J., Yan, H., He, Q., Luo, P., et al. (2020) Research status and outlook of PD-1/PD-L1 inhibitors for cancer therapy, *Drug Des. Devel. Ther.*, **14**, 3625-3649, doi: 10.2147/DDDT.S267433.
  17. Teng, F., Meng, X., Kong, L., and Yu, J. (2018) Progress and challenges of predictive biomarkers of anti PD-1/PD-L1 immunotherapy: a systematic review, *Cancer Lett.*, **414**, 166-173, doi: 10.1016/j.canlet.2017.11.014.
  18. Teng, M. W., Ngiow, S. F., Ribas, A., and Smyth, M. J. (2015) Classifying cancers based on T-cell Infiltration and PD-L1, *Cancer Res.*, **75**, 2139-2145, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0255.
  19. Emens, L. A., Cruz, C., Eder, J. P., Braiteh, F., Chung, C., et al. (2019) Long-term clinical outcomes and biomarker analyses of atezolizumab therapy for patients with metastatic triple-negative breast cancer: a phase I study, *JAMA Oncol.*, **5**, 74-82, doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4224.
  20. Tashireva, L. A., Perelmuter, V. M., Denisov, E. V., Savelieva, O. E., et al. (2017) Types of immune-inflammatory responses as a reflection of cell-cell interactions under conditions of tissue regeneration and tumor growth, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 542-555, doi: 10.1134/S0006297917050029.
  21. Перельмутер В. М., Таширева Л. А., Манских В. Н., Денисов Е. В., Савельева О. Е., и др. (2017) Иммунно-воспалительные реакции в микроокружении гетерогенны, пластичны, определяют противоопухолевый эффект или агрессивное поведение опухоли, *Журнал общей биологии*, **78**, 15-36.
  22. Emens, L., Loi, S., Rugo, H., Schneeweiss, A., Diéras, V., et al. (2019) Abstract GS1-04: IMpassion130: Efficacy in immune biomarker subgroups from the global, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of atezolizumab + nab-paclitaxel in patients with treatment-naïve, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer, *Cancer Res.*, **79**, doi: 10.1158/1538-7445.SABCS18-GS1-04.
  23. Catacchio, I., Silvestris, N., Scarpi, E., Schirosi, L., Scattoni, A., and Mangia, A. (2019) Intratumoral, rather than stromal, CD8<sup>+</sup> T cells could be a potential negative prognostic marker in invasive breast cancer patients, *Transl. Oncol.*, **12**, 585-595, doi: 10.1016/j.tranon.2018.12.005.
  24. Somasundaram, R., Connelly, T., Choi, R., Choi, H., Samarkina, A., et al. (2021) Tumor-infiltrating mast cells are associated with resistance to anti-PD-1 therapy, *Nat. Commun.*, **12**, 1-14, doi: 10.1038/s41467-020-20600-7.
  25. Abiko, K., Matsumura, N., Hamanishi, J., Horikawa, N., Murakami, R., et al. (2015) IFN- $\gamma$  from lymphocytes induces PD-L1 expression and promotes progression of ovarian cancer, *Br. J. Cancer*, **112**, 1501-1509.
  26. Sun, C., Mezzadra, R., and Schumacher, T. N. (2018) Regulation and function of the PD-L1 checkpoint, *Immunity*, **48**, 434-452, doi: 10.1016/j.immuni.2018.03.014.
  27. Shi, Y. (2018) Regulatory mechanisms of PD-L1 expression in cancer cells, *Cancer Immunol. Immunother.*, **67**, 1481-1489, doi: 10.1007/s00262-018-2226-9.
  28. Yamazaki, T., Akiba, H., Iwai, H., Matsuda, H., Aoki, M., et al. (2002) Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells and APC, *J. Immunol.*, **169**, 5538-5545, doi: 10.4049/jimmunol.169.10.5538.
  29. Loke, P., and Allison, J. P. (2003) PD-L1 and PD-L2 are differentially regulated by Th1 and Th2 cells, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 5336-5341.
  30. Wang, X., Teng, F., Kong, L., and Yu, J. (2016) PD-L1 expression in human cancers and its association with clinical outcomes, *Onco Targets Ther.*, **9**, 5023-5039, doi: 10.2147/OTTS105862.
  31. Budczies, J., Bockmayr, M., Denkert, C., Klauschen, F., Gröschel, S., et al. (2016) Pan-cancer analysis of copy number changes in programmed death-ligand 1 (PD-L1, CD274)-associations with gene expression, mutational load, and survival, *Genes Chromosomes Cancer*, **55**, 626-639, doi: 10.1002/gcc.22365.
  32. Mittendorf, E. A., Philips, A. V., Meric-Bernstam, F., Qiao, N., Wu, Y., et al. (2014) PD-L1 expression in triple-negative breast cancer, *Cancer Immunol. Res.*, **2**, 361-370, doi: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0127.
  33. Noman, M. Z., Desantis, G., Janji, B., Hasmim, M., Karray, S., et al. (2014) PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 $\alpha$ , and its blockade under hypoxia enhanced MDSC-mediated T cell activation, *J. Exp. Med.*, **211**, 781-790, doi: 10.1084/jem.20131916.
  34. Shehade, H., Oldenhove, G., and Moser, M. (2014) Hypoxia in the intestine or solid tumors: a beneficial or deleterious alarm signal, *Eur. J. Immunol.*, **44**, 2550-2557, doi: 10.1002/eji.201444719.
  35. Dong, H., Zhu, G., Tamada, K., and Chen, L. (1999) B7-1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion, *Nat. Med.*, **5**, 1365-1369, doi: 10.1038/70932.
  36. Carter, L., Fouser, L. A., Jussif, J., Fitz, L., Deng, B., et al. (2002) PD-1:PD-L inhibitory pathway affects both CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells and is overcome by IL-2, *Eur. J. Immunol.*, **32**, 634-643, doi: 10.1002/1521-4141(200203)32:3<634::AID-IMMU634>3.0.CO;2-9.
  37. Freeman, G. J., Long, A. J., Iwai, Y., Bourque, K., Chernova, T., et al. (2000) Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation, *J. Exp. Med.*, **192**, 1027-1034, doi: 10.1084/jem.192.7.1027.
  38. Karyampudi, L., Lamichhane, P., Krempsi, J., Kalli, K. R., Behrens, M. D., et al. (2016) PD-1 blunts the function of ovarian tumor-infiltrating dendritic cells by inactivating NF- $\kappa$ B, *Cancer Res.*, **76**, 239-250, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0748.
  39. Gettinger, S. N., Choi, J., Mani, N., Sanmamed, M. F., Datar, I., et al. (2018) A dormant TIL phenotype defines non-small cell lung carcinomas sensitive to immune checkpoint blockers, *Nat. Commun.*, **9**, 1-15, doi: 10.1038/s41467-018-05032-8.
  40. Solaymani-Mohammadi, S., Lakhdari, O., Minev, I., Shenouda, S., Frey, B. F., et al. (2016) Lack of the programmed death-1 receptor renders host susceptible to enteric microbial infection through impairing the production of the mucosal natural killer cell effector molecules, *J. Leukoc. Biol.*, **99**, 2-9, doi: 10.1189/jlb.4A0115-003RR.
  41. Niu, C., Li, M., Zhu, S., Chen, Y., Zhou, L., et al. (2020) PD-1-positive Natural Killer Cells have a weaker antitumor function than that of PD-1-negative Natural Killer Cells in lung cancer, *Int. Med. Sci.*, **17**, 1964-1973, doi: 10.7150/ijms.47701.
  42. Lamichhane, P., Karyampudi, L., Shreeder, B., Krempsi, J., Bahr, D., et al. (2017) IL10 release upon



- PD-1 blockade sustains immunosuppression in ovarian cancer, *Cancer Res.*, **77**, 6667-6678, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-0740.
43. Yamaguchi, K., Mishima, K., Ohmura, H., Hanamura, F., Ito, M., et al. (2018) Activation of central/effector memory T cells and Th1 polarization in malignant melanoma patients treated with anti-PD-1 antibody, *Cancer Sci.*, **109**, 3032-3042, doi: 10.1111/cas.13758.
  44. Dulos, J., Carven, G. J., van Boxtel, S. J., Evers, S., Driessen-Engels, L. J., et al. (2012) PD-1 blockade augments Th1 and Th17 and suppresses Th2 responses in peripheral blood from patients with prostate and advanced melanoma cancer, *J. Immunother.*, **35**, 169-178, doi: 10.1097/CJI.0b013e318247a4e7.
  45. Tavukcuoglu, E., Horzum, U., Yilmaz, K. B., and Esendagli, G. (2020) PD-L2<sup>+</sup> wound zone macrophage-like cells display M1/M2-mixed activation and restrain the effector Th1 responses, *Immunol. Cell Biol.*, **98**, 152-164, doi: 10.1111/imcb.12310.
  46. Verma, V., Shrimali, R. K., Ahmad, S., Dai, W., Wang, H., et al. (2019) PD-1 blockade in subprimed CD8 cells induces dysfunctional PD-1<sup>+</sup>CD38hi cells and anti-PD-1 resistance, *Nat. Immunol.*, **20**, 1231-1243, doi: 10.1038/s41590-019-0441-y.
  47. Chubachi, S., Yasuda, H., Irie, H., Fukunaga, K., Naoki, K., et al. (2016) A case of non-small cell lung cancer with possible "disease flare" on nivolumab treatment, *Case Rep.*, **2016**, 1-3, doi: 10.1155/2016/1075641.
  48. Champiat, S., Derle, L., Ammari, S., Massard, C., Hollebecque, A., et al. (2017) Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1, *Clin. Cancer Res.*, **23**, 1920-1928, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741.
  49. Lahmar, J., Mezquita, L., Koscielny, S., Facchinetti, F., Bluthgen, M. V., et al. (2016) Immune checkpoint inhibitors (IC) induce paradoxical progression in a subset of non-small cell lung cancer (NSCLC), *Ann. Oncol.*, **27**, vi423, doi: 10.1093/annonc/mdw383.22
  50. Ferrara, R., Mezquita, L., Texier, M., Lahmar, J., Audigier-Valette, C., et al. (2018) 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.*, **4**, 1543-1552, doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3676.
  51. Kato, S., Goodman, A., Walavalkar, V., Barkauskas, D. A., Sharabi, A., and Kurzrock, R. (2017) Hyperprogressors after Immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate, *Clin. Cancer Res.*, **15**, 4242-4250, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3133.
  52. Saâda-Bouzid, E., Defaucheux, C., Karabajakian, A., Coloma, V. P., Servois, V., et al. (2017) Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma, *Ann. Oncol.*, **28**, 1605-1611, doi: 10.1093/annonc/mdx178.
  53. Kim, C. G., Kim, K. H., Pyo, K. H., Xin, C. F., Hong, M. H., et al. (2019) Hyperprogressive disease during PD-1/PD-L1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer, *Ann. Oncol.*, **30**, 1104-1113, doi: 10.1093/annonc/mdz123.
  54. Lo Russo, G., Moro, M., Sommariva, M., Cancila, V., Boeri, M., et al. (2019) Antibody-fc/FcR interaction on macrophages as a mechanism for hyperprogressive disease in non-small cell lung cancer subsequent to PD-1/PD-L1 blockade, *Clin. Cancer Res.*, **25**, 989-999, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1390.
  55. Kamada, T., Togashi, Y., Tay, C., Ha, D., Sasaki, A., et al. (2019) PD-1<sup>+</sup> regulatory T cells amplified by PD-1 blockade promote hyperprogression of cancer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **116**, 9999-10008, doi: 10.1073/pnas.1822001116.
  56. Arasanz, H., Zuazo, M., Bocanegra, A., Gato, M., Martínez-Aguillo, M., et al. (2020) Early detection of hyperprogressive disease in non-small cell lung cancer by monitoring of systemic T cell dynamics, *Cancers (Basel)*, **12**, 334, doi: 10.3390/cancers12020344.
  57. Kim, S. R., Chun, S. H., Kim, J. R., Kim, S.-Y., Seo, J. Y., et al. (2021) The implications of clinical risk factors, CAR index, and compositional changes of immune cells on hyperprogressive disease in non-small cell lung cancer patients receiving immunotherapy, *BMC Cancer*, **21**, 1-11, doi: 10.1186/s12885-020-07727-y.
  58. Sun, Z., Fourcade, J., Pagliano, O., Chauvin, J.-M., Sander, C., et al. (2015) IL10 and PD-1 cooperate to limit the activity of tumor-specific CD8<sup>+</sup> T cells, *Cancer Res.*, **75**, 1635-1644, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3016.
  59. Groux, H., Bigler, M., de Vries, J. E., and Roncarolo, M. G. (1996) Interleukin-10 induces a long-term antigen-specific anergic state in human CD4<sup>+</sup> T cells, *J. Exp. Med.*, **184**, 19-29, doi: 10.1084/jem.184.1.19.
  60. O'Garra, A., Barrat, F. J., Castro, A. G., Vicari, A., and Hawrylowicz, C. (2008) Strategies for use of IL-10 or its antagonists in human disease, *Immunol. Rev.*, **223**, 114-131, doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00635.x.
  61. Gato-Cañas, M., Zuazo, M., Arasanz, H., Ibañez-Vea, M., Lorenzo, L., et al. (2017) PD-L1 signals through conserved sequence motifs to overcome interferon-mediated cytotoxicity, *Cell Rep.*, **20**, 1818-1829, doi: 10.1016/j.celrep.2017.07.075.
  62. Xiong, D., Wang, Y., Singavi, A. K., Mackinnon, A. C., George, B., and You, M. (2018) Immunogenomic landscape contributes to hyperprogressive disease after anti-PD-1 immunotherapy for cancer, *iScience*, **9**, 258-277, doi: 10.1016/j.isci.2018.10.021.
  63. Stathopoulou, C., Gangaplara, A., Mallett, G., Flomerfelt, F. A., Liniany, L. P., et al. (2018) PD-1 Inhibitory receptor downregulates asparaginyl endopeptidase and maintains Foxp3 transcription factor stability in induced regulatory T cells, *Immunity*, **49**, 247-263, doi: 10.1016/j.immuni.2018.05.006.
  64. Tsukamoto, H., Fujieda, K., Miyashita, A., Fukushima, S., Ikeda, T., et al. (2018) Combined blockade of IL-6 and PD-1/PD-L1 signaling abrogates mutual regulation of their immunosuppressive effects in the tumor microenvironment, *Cancer Res.*, **78**, 5011-5022, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0118.
  65. Schwartz, C., Khan, A. R., Floudas, A., Saunders, S. P., Hams, E., et al. (2017) ILC2s regulate adaptive Th2 cell functions via PD-L1 checkpoint control, *J. Exp. Med.*, **214**, 2507-2521, doi: 10.1084/jem.20170051.

## PARAMETERS OF TUMOR MICROENVIRONMENT DETERMINE THE EFFECTIVENESS OF ANTI-PD-1/PD-L1 THERAPY

### Review

**L. A. Tashireva\*, D. T. Muravyova, N. O. Popova,  
V. E. Goldberg, S. V. Vtorushin, and V. M. Perelmuter**

*Cancer Research Institute, Tomsk NRMC, 634050 Tomsk, Russia; E-mail: tashireva@oncology.tomsk.ru*

Undoubtedly, one of the most promising approaches to the treatment of cancer is the creation of pathogenetically based therapeutic drugs. Researchers from all over the world are trying to answer the question of what to choose as a target for influence and, in general, quite successfully. The Nobel Prize-winning discovery of mechanisms for regulating the activity of cells of the immune system through checkpoint molecules, as well as the discovery of the ability of tumor cells to use these mechanisms to suppress immune responses, has become the impetus for the development of modern immunotherapy, and now the routine practice of chemotherapists includes drugs such as inhibitors of immune checkpoints, in particular, PD-1/PD-L1. However, the use of such drugs can prolong the patient's life, but, unfortunately, not cure the disease at all. A certain contribution to this is made by the heterogeneity of tumor cells and microenvironment, but the main reasons may lie in the complex relationships between the tumor and the microenvironment, which, at times, are so plastic that they can change, adjusting to newly emerging conditions. The main characteristic of the tumor microenvironment is the type of the ongoing immune-inflammatory reaction (IIR), and since inhibitors of immune checkpoints act on cells forming IIR, it is obvious that the results of therapy, including hyperprogressive disease, can be associated with this initial parameter. The presented review reveals the essence of the interaction between the tumor and its microenvironment during therapy with PD-L1 inhibitors.

*Keywords:* PD-1/PD-L1 inhibitors, tumor microenvironment, efficacy of immunotherapy, hyperprogression