



ОБЗОР ПОДХОДОВ К ИММУНОТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИИ

И.Л.Царев¹, А.В.Мелерзанов²

1. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
2. ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», 141701, Россия, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9

Резюме

В статье рассматриваются современные представления об иммунной терапии рака — методике лечения онкологических заболеваний, основанной на иммунологических реакциях организма на появление в нем злокачественных клеток. Данная область активно исследуется в клинической практике в последнее десятилетие, и некоторые терапии уже получили одобрение для применения регуляторными органами после многообещающих результатов клинических исследований 3-й фазы.

Иммунная терапия основана на противоопухолевом иммунном цикле — каскаде процессов, ответственных за реакцию иммунной системы на опухолевые клетки. Задействованные в нем регуляторные механизмы становятся целями для различных терапий, общая цель которых — восстановить полноценное функционирование цикла и достичь элиминации раковых клеток.

В настоящее время наиболее изучены два вида иммунотерапии — чекпойнт-ингибиторы (checkpoint-inhibitors) и адаптивная клеточная терапия. Чекпойнт-ингибиторы увеличивают активность имеющихся в организме иммунокомпетентных клеток, уменьшая ингибирующее влияние опухолевого микроокружения и самих опухолевых клеток, которое позволило им выйти из-под прессинга иммунитета в ходе развития заболевания. Адаптивная клеточная терапия, в свою очередь, позволяет возместить нехватку активных иммунокомпетентных по отношению к опухоли клеток.

Механизмы действия определяют различную эффективность терапий как для разных заболеваний, так и для пациентов «внутри» одного диагноза. Для определения эффективности того или другого лечения до его начала у конкретного пациента необходимо использовать последние достижения прецизионной медицины, основанные на поиске новых биомаркеров и их анализа у каждого пациента в отдельности. Такой подход позволит значительно сократить расходы и сохранить драгоценное время для пациента.

Ключевые слова:

прецизионная онкология, прецизионная медицина, онкоиммунология, иммунотерапия злокачественных новообразований, адаптивная клеточная терапия, чекпойнт-ингибиторы

Оформление ссылки для цитирования статьи

Царев И.Л., Мелерзанов А.В. Обзор подходов к иммунотерапии в онкологии. Исследования и практика в медицине. 2017; 4(3): 51-65.
DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-5

Для корреспонденции

Царев Иван Леонидович, клинический ординатор кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
Адрес: 115114, Россия, Москва, Шлюзовая набережная, д. 6, стр. 4, E-mail: ivan.tsarev@bostongene.com, ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8381-9019

Информация о финансировании. Источники финансирования для выполнения данной работы не привлекались.

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

- компании BostonGene, а в особенности Р.И.Атауллаханову, А.В.Морозову, Н.В.Андрияновой, М.С.Добычиной за организацию работы, помощь в поиске литературных источников, замечания и правки к тексту работы;
- Ф.И.Атауллаханову за неоценимую помощь в организации данной работы.

Статья поступила 15.07.2017 г., принята к печати 04.09.2017



REVIEW OF APPROACHES TO IMMUNOTHERAPY IN ONCOLOGY

I.L.Tsarev¹, A.V.Melerzanov²

1. I. Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of health of Russia (Sechenov University), 8-2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia
2. Moscow Institute of Physics and Technology (State University), 9, Institutskiy per., Dolgoprudny, Moscow region, 141701, Russia

Abstract

The article discusses modern ideas about the immune therapy of cancer — methods of treatment of oncological diseases based on immunological reactions of the organism to the appearance of malignant cells in it. This area is actively studied in clinical practice in the last decade, and some therapy has already been approved for use by regulators after promising results of clinical trials 3 phase.

Immune therapy is based on antitumor immune cycle — the cascade of processes responsible for the immune system's response to tumor cells. Involved regulatory mechanisms are targets for various therapies, the overall goal is to restore proper functioning of the cycle and to achieve the elimination of cancer cells.

Currently, the most studied two types of immune therapy — checkpoint inhibitors and adaptive cell therapy. Checkpoint inhibitors increase the activity of body immune cells, reducing the inhibitory influence of the tumor microenvironment and the tumor cells themselves, which allowed them to get out from under the pressure of the immune system during the development of the disease. Adaptive cell therapy, in turn, allows to compensate the lack of active immune against tumor cells.

Mechanisms of action determine the effectiveness of various therapies for different diseases, and for patients inside of one diagnosis. To determine the effectiveness of other treatment prior to a particular patient it is necessary to use the latest achievements in precision medicine, based on the search for new biomarkers and analyzing each patient separately. This approach will significantly reduce costs and save precious time for the patient.

Keywords:

precision Oncology, precision medicine, oncoimmunology, immunotherapy of malignant tumors, adaptive cell therapy, checkpoint inhibitors.

For citation

Tsarev I.L., Melerzanov A.V. Review of approaches to immunotherapy in oncology. Research'n Practical Medicine Journal. 2017; 4(3): 51-65.
DOI: 10.17709/2409-2231-2017-4-3-5

For correspondence

Ivan L.Tsarev, clinical resident at Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, IPE I. Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of health of Russia (Sechenov University)

Address: 6-4, Shluzovaya nab., Moscow, 115114, Russia

E-mail: ivan.tsarev@bostongene.com, ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8381-9019

Information about funding. Sources of financing for this work were not involved.

Conflict of interest. All authors report about no conflict of interest.

Acknowledgement

The authors are grateful to:

- BostonGene company, and especially to R.I. Ataullakhanov, A.V. Morozov, N.V. Andrianova, M.S. Dobychna for organizing the work, assistance in finding literature sources, comments and corrections to the text of the work.
- F.I. Ataullahanov for invaluable help in organizing this work.

The article was received 15.07.2017, accepted for publication 04.09.2017

Иммунная терапия — подход к лечению онкологических заболеваний с точки зрения иммунных реакций организма на появление в организме опухолевых клеток. Учитывая впечатляющие результаты клинических испытаний 3-й фазы, исследовавших эффект данных методов лечения, иммунотерапия представляется важнейшей темой в онкологии за последнее десятилетие, способной подарить дополнительные годы жизни ранее обреченным пациентам [1–3].

В данном обзоре мы освещаем наиболее современные методы, которые включает иммунотерапия. Большая часть из них показала хорошие результаты в отдельных исследованиях в сравнении со стандартной терапией. Однако и стоимость этих препаратов выше, поэтому оценку экономического эффекта с точки зрения стоимости в расчете на дополнительный год жизни еще только предстоит провести. При этом уже сейчас очевидно, что эффективное применение иммунотерапии в лечении онкологических заболеваний требует новых методик прецизионной медицины и прецизионной онкологии для спасения пациентов и уменьшения затрат времени и средств на эффективную терапию.

Противоопухолевый иммунный цикл, особенности иммунной реакции в канцерогенезе

Понимание механизмов и принципов действия иммунотерапии онкологических заболеваний требует знакомства с современными фундаментальными концепциями, описывающими реакцию иммунной системы на появление в орга-

низме злокачественных клеток. Недавно опубликованная модель «противоопухолевого иммунного цикла» (Cancer-Immunity Cycle) обобщает представления о клеточных и молекулярных процессах, возникающих в тканях организма в ответ на существование в них опухолевых клеток (рис. 1) [4].

Инициация противоопухолевого иммунного цикла

Иницирующим шагом является «иммуногенная» (т.е. не апоптоз) смерть опухолевых клеток, приводящая к повышению экспрессии и появлению на их поверхности таких маркеров, как кальретикулин, одновременно с выделением из гибнущих клеток АТФ и ядерного негистонового высокомолекулярного группового белка-1 (HMGB-1). Отметим, что причиной «иницирующей» гибели клеток может быть и внешняя, связанная с лечением причина, например некоторые виды химиотерапии, радиотерапия или даже хирургическое вмешательство [5]. Выделение перечисленных иммуногенных факторов во время гибели опухолевых клеток приводит к развитию местной воспалительной реакции за счет выделения провоспалительных цитокинов моноцитами/макрофагами и, что самое важное, активации незрелых дендритных клеток через активацию соответствующих рецепторов (CD91, TLR4 и P2RX7) на их поверхности [6]. После этого дендритные клетки мигрируют в дренирующий лимфатический узел, где происходит процессинг фагоцитированных опухолевых антигенов и их презентация созревшими дендритными клетками для наивных Т-лимфоцитов [7].

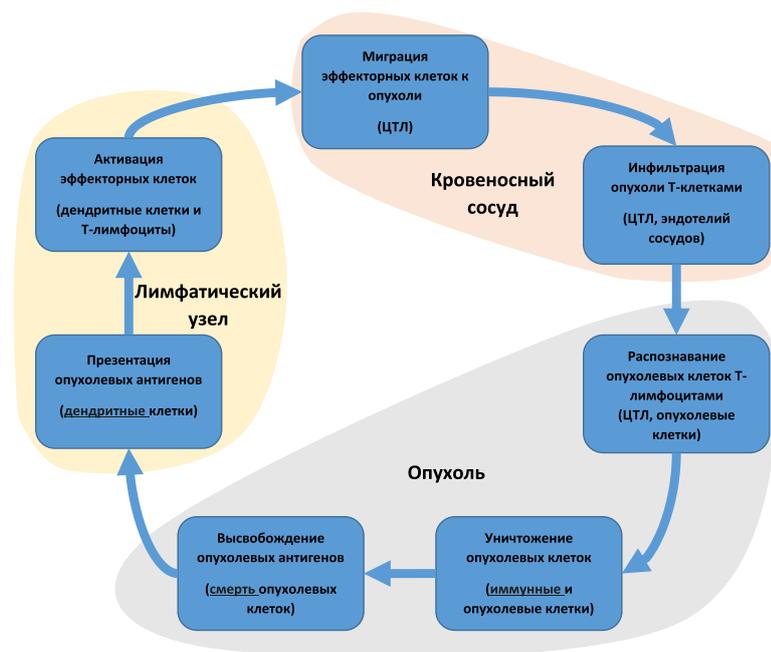


Рис. 1. Противоопухолевый иммунный цикл (адаптировано из D.S.Chen and I. Mellman, 2013) [4]

Fig. 1. Antitumor immune cycle (adapted from D. S. Chen and I. Mellman, 2013) [4]

Противоопухолевый иммунный ответ – циклический процесс с положительной обратной связью, приводящей в норме к усилению иммунной реакции. Цикл может быть разделен на 7 отдельных этапов, начиная с появления опухолевого антигена и заканчивая уничтожением опухолевых клеток. На рисунке схематично показаны 7 этапов с уточнением основных клеток-участников и локализацией процесса. Сокращения: ЦТЛ, цитотоксические Т-лимфоциты.

За счет одновременного взаимодействия главного комплекса гистосовместимости (МНС) в комплексе с презентруемым антигеном и Т-клеточного рецептора (TCR) (сигнал 1), а также ко-стимуляции CD28-рецепторов на поверхности Т-клеток (сигнал 2) происходит активация Т-эффекторных клеток. Важно понимать, что это случается только в случае одновременного получения клеткой двух этих сигналов. При «одиночном» взаимодействии между комплексом «МНС + антиген» и TCR, например напрямую между опухолевой клеткой и незрелым Т-лимфоцитом, активации последнего не происходит [8].

Реализация иммунного ответа Т-лимфоцитами

Следующим этапом должны произойти миграция и инфильтрация активированного эффекторного Т-лимфоцита в опухоль, где будет реализована киллерная функция опухольспецифичной иммунокомпетентной клетки. Процесс миграции происходит под действием нескольких хемокинов, которые

продуцируются опухолевым микроокружением: CCL3, CCL5, CCL20 и CXCL10 [9]. Миграция из сосудистого русла в зону опухолевого роста происходит в результате активации эндотелия сосудов в зоне опухоли и появления на его поверхности белков, необходимых для процессов экстравазации [10].

Попавшие в опухолевое микроокружение активированные Т-эффекторные клетки наконец способны к цитолизу злокачественных клеток, которые презентуют на своей поверхности антигены в комплексе с МНС 1-го класса. При взаимодействии TCR эффекторной клетки с комплексом «МНС + антиген» TCR эффекторная клетка реализует свою киллерную функцию, приводя к разрушению опухолевой клетки, высвобождению еще большего числа опухолевых антигенов и эскалации всего цикла [11].

Очевидно, что, как и любая сложная схема взаимодействий, противоопухолевый иммунный цикл регулируется практически на всех этапах по принципу динамического равновесия, чтобы избежать

Таблица 1. Примеры регуляторов различных этапов противоопухолевого иммунного цикла (адаптировано из D.S. Chen and I.Mellman, 2013) [4]
Table 1. Examples of regulators of different stages of antitumor immune cycle (adapted from Daniel S. Chen and Ira Mellman, 2013) [4]

Этап цикла	Стимуляторы	Ингибиторы	Прочие регуляторы	Источник
Высвобождение опухолевых антигенов	Иммуногенная смерть клеток или некроз	Апоптотическая или толерантогенная смерть клеток	Опухолевые неоантигены	[14]
Презентация опухолевых антигенов	Провоспалительные цитокины. Факторы иммунокомпетентных клеток CD40/CD40L. Кишечная микробиота [15]	IL-10, IL-4, IL-13	Созревание дендритных клеток	[16, 17]
Активация эффекторных клеток	CD28:B7.1, CD137 (4-1BB)/CD137L, OX40:OX40L, CD27:CD70, HVEM, GITR, IL-2, IL-12	CTLA4:B7.1, PD-L1:PD-1, PD-L1:B7.1, простагландины	Центральная иммунологическая толерантность, Т-регуляторные клетки	[9, 16, 18, 19]
Миграция эффекторных клеток к опухоли	CX3CL1, CXCL9, CXCL10, CCL5			[9, 20]
Инфильтрация опухоли Т-клетками	LFA1:ICAM1, селектины	VEGF, рецептор эндотелина В		[10]
Распознавание опухолевых клеток Т-лимфоцитами	Т-клеточные рецепторы	Недостаточная экспрессия комплекса МНС опухолевыми клетками		[17]
Уничтожение опухолевых клеток	IFN-γ, содержащее Т-клеточных гранул	PD-L1:PD-1, PD-L1:B7.1, TIM-3:фосфолипиды, BTLA, VISTA, LAG-3, IDO, аргиназа, MICA:MICB, B7-H4, TGFβ	Т-регуляторные клетки, супрессорные клетки миелоидного происхождения, M2 макрофаги, гипоксия.	[17, 21–23]

избыточной активации цикла и появления аутореактивных клонов Т-клеток (табл. 1). К сожалению, те же механизмы, которые используются для «сдерживания» этих процессов, могут быть использованы и опухолевыми клетками для избегания иммунного ответа, направленного на них [12, 13].

Целью же современной иммунотерапии является восстановление нормального функционирования противоопухолевого иммунного цикла. С этой целью разработано множество методов, воздействующих на те или иные его этапы. В рамках настоящего обзора мы рассмотрим некоторые, наиболее изученные из них в свете механизма действия и конкретной точки приложения в рамках иммунного ответа.

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, или просто чекпойнт-ингибиторы, — одна из наиболее актуальных групп онкоиммунологических препаратов. В рамках иммунного ответа чекпойнты отвечают за уменьшение иммунного ответа и сокращение числа активированных Т-лимфоцитов и их киллерной способности, например для предотвращения избыточной стимуляции иммунитета и аутоиммунных реакций. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) уже зарегистрировано несколько препаратов из данной группы, относящихся к двум разным подгруппам с разными точками действия: цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок 4 (CTLA-4) и рецептор за-

программированной клеточной смерти 1 и его лиганд (PD-1 и PD-1L).

Антитела — антагонисты к CTLA-4

Ипилимумаб (Yervoy®, BristolMyers Squibb Company), зарегистрированный в 2011 г., стал первым одобренным к применению препаратом из этой группы. Являющийся моноклональным антителом, препарат связывается с CTLA-4 на поверхности незрелых Т-лимфоцитов. В норме CTLA-4 связывает комплексы В7-1 и В7-2 на поверхности дендритных клеток, не позволяя реализоваться «второму» активирующему сигналу от CD28 и подавляя каскад реакций от TCR при презентации антигена Т-лимфоциту [24, 25]. Кроме того, CTLA-4 экспрессируется и в Т-регуляторных клетках, которые с его помощью уменьшают способность дендритных клеток к эффективной презентации антигена [26].

Таким образом, блокада активности CTLA-4 на клетках иммунной системы снижает влияние отрицательной регуляции и позволяет в большей степени реализоваться уже существующему иммунному ответу на опухоль [27].

Первоначально продемонстрировав противоопухолевую активность на многочисленных мышиных моделях, ипилимумаб подтвердил свою эффективность в клиническом исследовании 3-й фазы среди пациентов с метастатической меланомой. В группе пациентов, получавших его, отмечалось увеличение общей выживаемости без влияния на частоту общего ответа или выживаемости без прогрессирования [3, 28]. Этот результат оказался весьма воодушевляю-

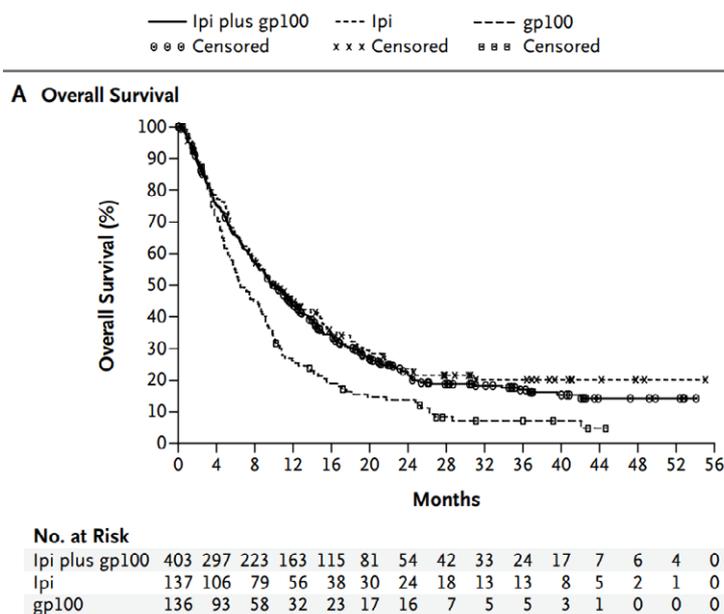


Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера общей выживаемости в клиническом исследовании 3-й фазы ипилимумаба в комбинации с gp100 и без него (F.S. Hodi et al., 2010) [3]

Fig. 2. The curves of Kaplan-Meier overall survival in a clinical phase 3 study of ipilimumab in combination with and without gp100 (F. S. Hodi et al., 2010) [3]

Медианная продолжительность наблюдения для группы ипилимумаб + gp100 составила 21 мес, медианная продолжительность жизни — 10 мес (95% доверительный интервал (ДИ) 8,5–11,5); в группе монотерапии ипилимумабом медианная продолжительность наблюдения составила 27,8 мес, медианная продолжительность жизни — 10,1 мес (95% ДИ 8,0–13,8); в группе монотерапии gp100 медианная продолжительность наблюдения — 17,2 мес, медианная продолжительность жизни — 6,4 мес (95% ДИ 5,5–8,7). Сокращения: Ipi, ипилимумаб.

щим по нескольким причинам. Во-первых, ни одно лечение до ипилимумаба не демонстрировало достоверного увеличения общей выживаемости у пациентов с меланомой в поздней стадии в условиях клинического испытания 3-й фазы. Во-вторых, график выживаемости пациентов, получавших ипилимумаб, демонстрировал плато в районе 20% пациентов, у которых клинический эффект сохранился до конца исследования, что в целом не характерно для обычного лечения в терминальных стадиях злокачественных заболеваний, и в некоторой степени позволяет говорить о превращении терминальных форм меланомы из смертельного заболевания в хроническое для данных избранных пациентов [25, 29].

К сожалению, новый класс терапии принес и новые побочные эффекты, связанные непосредственно с механизмом действия ипилимумаба. Ослабление негативной регуляции активации эффекторных клеток иммунитета при презентации антигена потенциально может приводить к «аутоиммунным» реакциям в практически любом органе или системе. Такие побочные эффекты получили название иммуноопосредованных нежелательных явлений (irAE). Они развивались у 72,3% пациентов, получавших препарат [30]. Большая часть из них, даже достаточно тяжелые, может контролироваться лекарственно с помощью стероидов без отмены иммунотерапии. Кроме того, развитие нежелательных явлений зачастую прямо связано с хорошим ответом на терапию со стороны основного заболевания [31].

Антитела — антагонисты к PD-1

Следующим этапом развития иммунотерапии рака стала регистрация в 2014 г. моноклональных антител, блокирующих PD-1, — ниволумаба (Opdivo®, Bristol-Myers Squibb) и пембролизумаба (Keytruda®, Merck & Co.); и в 2016–2017 гг. — блокирующих PD-1L, — атезолизумаба (Tecentriq®, F. Hoffmann-La Roche), авелумаба (Bavencio, EMD Serono, Inc.), дурвалумаба (Imfinzi, AstraZeneca UK Limited). PD-1 — рецептор, расположенный на поверхности активированных Т-лимфоцитов и предотвращающий активацию сигнального каскада PI3 киназы [32]. В итоге это приводит к уменьшению пролиферации, цитотоксичности и высвобождения цитокинов из активированных Т-лимфоцитов [33]. В модельных исследованиях взаимодействие между PD-1 на поверхности лимфоцитов и PD-1L на поверхности опухолевых клеток блокировало иммунный ответ на эту опухоль, а блокирование этого взаимодействия позволяло усилить реакцию Т-клеток и увеличить их противоопухолевую активность [17, 34]. В последних клинических испытаниях anti-PD-1 антитела пембролизумаб и ниволумаб показали свою эффек-

тивность и были зарегистрированы для применения среди пациентов с меланомой и немелкоклеточным раком легких, а ниволумаб еще и дополнительно для карциномы почек [35–37].

В сравнении с CTLA-4-блокадой данные препараты дают еще более благоприятные результаты. При их применении частота объективного ответа достигает 43% для ниволумаба как терапии первой линии и 33% для пембролизумаба — второй [2, 38].

Также надо отметить и более благоприятный профиль безопасности anti-PD-1-антител в сравнении с anti-CTLA-4. Эта разница первоначально наблюдалась между популяциями мышей, нокаутных по генам *CTLA-4* и *PD-1*. Среди первых отмечалась значительная неконтролируемая пролиферация Т-клеток, быстрая приводившая к гибели животных, а у вторых хоть и развивались воспалительные волчанкоподобные аутоиммунные заболевания, эффект все же был менее фатальным [39, 40]. В клинических испытаниях разница проявилась в заметно более низкой частоте иммуноопосредованных нежелательных явлений [41]. Вероятно, за этим различием стоит принципиальное отличие в биологической функции двух мишеней: CTLA-4 оказывает более системный эффект, предотвращая неспецифичную активацию иммунитета, тогда как PD-1 блокирует только специфичные Т-лимфоциты, атакующие ткани, в которых экспрессируется этот белок [4].

После появления относительно большого опыта применения чекпойнт-ингибиторов в клинических исследованиях возникла еще одна проблема, связанная с их принципиально новым механизмом действия. В отличие от стандартной терапии, вызывающей быстрое уменьшение размеров опухоли из-за немедленной гибели клеток, стимуляция противоопухолевого иммунитета до развития измеримого эффекта может занимать несколько месяцев. Кроме того, в это время опухоль может увеличиваться в размерах в результате миграции в нее иммунных клеток и развития активного воспалительного ответа. Подобная «парадоксальная» ситуация с «формальным» прогрессированием заболевания по критериям ВОЗ наблюдалась у 10% пациентов, получавших ипилимумаб и достигнувших стабилизации заболевания и увеличения ожидаемой продолжительности жизни [42]. Подобные наблюдения «псевдопрогрессии» были сделаны и при лечении ниволумабом и пембролизумабом [1, 43].

Моноклональные антитела «нового поколения» к регуляторным звеньям, проходящие клинические испытания

Наряду с CTLA-4 и PD-1 многие из белков-регуляторов противоопухолевого иммунного цикла изуча-

ются в качестве потенциальных точек воздействия при лечении онкологических заболеваний. Для части из них уже идут клинические исследования соответствующих препаратов, и, возможно, довольно скоро они станут доступны в рутинной клинической практике и обеспечат дополнительные годы жизни пациентам.

Антитела-антагонисты к LAG-3

Ген активации лимфоцитов 3 (*LAG-3*) экспрессируется во многих иммунокомпетентных клетках, в том числе и в активированных Т-лимфоцитах и Т-регуляторных клетках. При взаимодействии TCR и комплекса «MHC II + антитело» антигенпрезентирующей клетки *LAG-3* блокирует взаимодействие CD4 с MHC класса II, что приводит к подавлению активирующего сигнала лимфоциту [44]. На Т-регуляторных лимфоцитах же взаимодействие *LAG-3* и антигенпрезентирующего комплекса, наоборот, повышает супрессорную активность Трег-клеток [45]. Сейчас моноклональное антитело, блокирующее *LAG-3*, исследуется в клиническом испытании 1-й фазы [46].

Удивительно, что, кроме этого, *LAG-3* в составе гибридного белка с иммуноглобулином продемонстрировал активирующее действие на дендритные клетки *in vitro* и дозозависимую эффективность в замедлении опухолевого роста в исследовании 1-й фазы среди пациентов с почечной карциномой [47, 48].

Антитела — антагонисты к TIM-3

Следующий ингибирующий рецептор — Т-клеточный мембранный белок 3 (*TIM-3*). Известно, что повышенный уровень его экспрессии связан с угнетением функции и индукцией апоптоза Т-эффекторных клеток [49]. Блокада *TIM-3* в комбинации с anti-PD-L1 антителами и радиотерапией в *in vivo* исследованиях продемонстрировала улучшение выживаемости мышей с пересаженными клетками глиобластомы [49]. В настоящий момент проводятся клинические исследования 1-й фазы [50].

Антитела антагонисты к VISTA

Еще один чекпойнт — V-доменный супрессор активации Т-клеток (*VISTA*). *VISTA* обнаруживается на поверхности различных гематопозитических клеток и в значительном количестве — в опухолевом микроокружении [49]. Показан ингибирующий эффект *VISTA* на Т-клеточную пролиферацию и продукцию цитокинов. *In vivo* эксперименты демонстрируют связанное с anti-*VISTA*-антителами снижение угнетения иммунного ответа и лучший контроль опухолевого роста. Пилотное исследование первой фазы блокатора *VISTA* также идет в настоящее время [51].

Антитела — агонисты регуляторных звеньев противоопухолевого иммунного цикла

Логично предположить, что наряду с многочисленными ингибиторами противоопухолевого иммунного цикла существуют и его активаторы. В настоящий момент выделено отдельное семейство (рецепторов фактора некроза опухоли — TNFR) неферментативных мембранных рецепторов, стимулирующих пролиферацию, дифференциацию и активацию Т-клеток [25].

Антитела — агонисты к 4-1BB

Одна из наиболее изученных молекул данного семейства — 4-1BB (*CD137*, tumor necrosis factor receptor superfamily, member 9), экспрессируемая на поверхности Т-лимфоцитов, NK-клеток и моноцитов [49]. Стимуляция Т-клеток с помощью специфического лиганда, 4-1BBL, синтезируемого антигенпрезентирующими клетками, через каскад реакций и регуляторов приводит к уменьшению частоты апоптоза лимфоцитов [52, 53]. Доклинические исследования показали противоопухолевый эффект антител — агонистов 4-1BB как в условиях монотерапии, так и в комбинации с различными видами иммунотерапии [54, 55].

При проведении клинического исследования урелумаба применение человеческого антитела — агониста к 4-1 BB продемонстрировало хороший клинический эффект у пациентов с меланомой, сочетавшийся, однако, с жизнеугрожающими нежелательными явлениями, что привело к отмене последующего клинического исследования 2-й фазы [56]. В настоящий момент изучается возможность применения урелумаба в комбинациях с другими терапиями, чтобы минимизировать дозозависимые побочные эффекты [53].

Антитела — агонисты к OX40

Еще один белок из семейства TNFR, OX40 (tumor necrosis factor receptor superfamily, member 4), активирует пролиферацию и секрецию цитокинов Т-клетками, на поверхности которых он и расположен, а также предотвращает их индуцированный апоптоз. Его специфичный лиганд OX40L, в свою очередь, экспрессируется на поверхности антигенпрезентирующих клеток [57]. Также их взаимодействие уменьшает супрессивную функцию Т-регуляторов и индуцирует их гибель [58]. В доклинических модельных экспериментах активация OX40 имела противоопухолевое действие, опосредованное CD4 и CD8 клетками [59]. Результаты исследования 1-й фазы подтвердили активность агониста OX40 в отношении меланомы и почечной карциномы в поздних стадиях заболевания [60]. В ско-

ром времени ожидаются результаты последующих исследований, в которых использовались антитела к OX40 в комбинации с различными терапиями [61].

Антитела — агонисты к CD27

Следующий представитель семейства TNFR — CD27 (tumor necrosis factor receptor superfamily, member 7) также является костимулирующим рецептором, расположенным на поверхности Т-клеток. Взаимодействие CD27 с его лигандом, CD70, приводит к активации сигнального пути NF- κ B и увеличению пролиферации и выживаемости лимфоцитов. В модельных исследованиях моноклональные антитела демонстрировали иммуностимулирующую и противоопухолевую активность [62]. Антитело-агонист сейчас также изучается у пациентов с различными опухолями в рамках 1-й фазы клинических испытаний под названием варлимумаб [63].

Антитела — агонисты к ICOS

Кроме семейства рецепторов фактора некроза опухоли, в иммунном противоопухолевом цикле, конечно, существуют и другие положительные регуляторы. Индуцируемый Т-клеточный стимулятор (ICOS) экспрессируется на поверхности активных Т-клеток. В исследованиях anti-CTLA-4 выявлялись большое количество ICOS+ -клеток и положительная корреляция их количества с благоприятным прогнозом для пациента [64]. На настоящий момент предположение о противоопухолевом эффекте антител-агонистов ICOS проверяется в нескольких клинических исследованиях [65].

Сейчас проводится несколько сотен различных клинических исследований зарегистрированных чекпойнт-ингибиторов (anti-CTLA-4, anti-PD1) и более ста исследований, посвященных «новому поколению» ингибиторов и стимуляторов противоопухолевого иммунного цикла. Но необходимо понимать, что в большинстве своем они могут только увеличить эффективность уже имеющегося иммунного ответа. В некоторых случаях такой подход все равно недостаточно эффективен, о чем говорят и уже состоявшиеся клинические исследования. К счастью, существует и принципиально другой метод лечения — клеточная терапия.

Адаптивная клеточная терапия

Адаптивная клеточная терапия построена на идее применения активированных различными способами иммунных клеток. Основные методики получения компетентных противоопухолевых клеток в настоящее время — это отбор и размножение ex vivo лимфоцитов, инфильтрировавших опухоль (TIL), и дополнительная модификация лимфоцитов с по-

мощью генных технологий привнесения субъединиц TCR или химерного антигенного рецептора (CAR) в Т-клетки (CAR-T). Вероятно, самой перспективной на данный момент является именно последняя методика. В июле 2017 г. FDA одобрило применение CAR-T терапии для лечения острого лимфобластного лейкоза у пациентов с 3 до 25 лет [66].

Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты (TIL)

Для получения TIL используется смесь CD8-и CD4-лимфоцитов, полученная при резецировании одного из очагов метастазировавшей опухоли. В дальнейшем они культивируются в присутствии различных цитокинов. Идея метода заключается в снятии с популяции эффекторных клеток супрессорного иммунологического действия опухолевого микроокружения, которое не позволяет развиваться полноценному ответу на злокачественные клетки [67].

Гипотеза была подтверждена при использовании методики на пациентах с метастатической меланомой, для которых частота объективного ответа составила 50–70% [68]. Кроме того, добавление к терапии перед инфузией лимфоцитов кондиционирования лимфоидного ростка, вероятно, дополнительно увеличивает эффективность терапии. Достигается этот эффект за счет устранения Treg-клеток из опухолевого окружения и уменьшения «конкуренции» за активизирующие цитокины со стороны эффекторных лимфоцитов с недостаточной эффективностью, исходно находившихся в опухоли [69].

Основной проблемой TIL является ее доказанная эффективность только в отношении меланомы. Кроме этого, режим кондиционирования — сложно переносимая процедура, показания для которой при комбинировании с TIL на данный момент не установлены. Все это, плюс огромная стоимость процедуры для каждого пациента, снижает привлекательность данного метода [70].

Т-лимфоциты, экспрессирующие химерные антигены

Попытки получить популяцию эффекторных клеток, имеющих выраженный противоопухолевый эффект не только против меланомы, привели к созданию двух основных техник. В первом случае с помощью техник генной инженерии в лимфоцит добавляют экспрессию α - и β -субъединиц Т-клеточного рецептора, которые смогут распознать заранее заданный антиген, презентруемый на поверхности таргетной клетки в комплексе с МНС. Очевидно, такая методика ограничивает область применения только теми опухолями, клетки которых в достаточной степени сохранили способность к презентации своих антигенов [71].

Во втором методе в лимфоцит добавляют ген нового мембранного рецептора — химерного антигенного рецептора (CAR). Рецептор представляет из себя рекомбинантный белок, состоящий, в самом простом случае, из 4 доменов: антигенспецифичный, шарнирный, трансмембранный и внутриклеточный сигнальный [72].

Антигенспецифичный домен является однопочечной комбинацией переменных фрагментов легкой и тяжелой цепей (scFv) моноклонального антитела. Последовательное их соединение в одном белке позволяет использовать всего лишь один вектор для внедрения экспрессирующегося гена, что упрощает модификацию клеток при сохранении функциональности CAR [73]. Первоначально для получения scFv использовались клетки мышины гибридомы, продуцировавшие тела к опухолевым антигенам. Однако к таким CAR отмечалась выработка антимышиных антител, негативно сказывавшихся на эффективности и безопасности терапии [74, 75]. На настоящий момент существуют методики получения гуманизированных и полностью человеческих scFv для различных антигенов, позволяющие избежать подобной реакции [76–78].

Шарнирный и трансмембранный участки выполняют в основном структурную функцию, связывая между собой сигнальный и антигенспецифичные домены. Однако их выбор также может повлиять на эффективность модифицированных лимфоцитов. Например, в зависимости от антигена, его расположения на мембране или размера, наличие шарнирного участка может увеличивать или уменьшать цитотоксичность эффекторной клетки и ее способность к продукции цитокинов [79, 80]. Трансмембранный домен также может оказывать влияние на функцию CAR-T, поскольку в «натуральном» белке он участвует в димеризации и взаимодействии частей комплекса TCR/CD3 [81].

Последний, внутриклеточный, домен служит непосредственно для передачи сигнала от связанного антигена scFv в клетку для ее активации. От него зависит эффект, который окажет на клетку наличие опухолевого антигена, и именно его чаще всего дополняют различными модификациями, определяющими «поколения» CAR-T, которые мы обсудим далее [72].

Используя все эти компоненты, создается вектор, несущий в себе «собранный по частям» ген химерного рецептора [82]. В дальнейшем этот ретровирусный вектор или система транспозона/транспозазы переносит ген CAR в собственные Т-лимфоциты пациента, отобранные из периферической крови [83, 84]. Модифицированные таким образом лимфоциты получают способность к экспрессии CAR,

затем некоторое время культивируются и возвращаются в организм пациента, где они могут находить клетки опухоли, просто несущие на своей поверхности «запрограммированный» в CAR антиген. Таким образом, с помощью внедренного химерного рецептора преодолевается требование к сохранности механизма презентации антигена в опухолевых клетках, и, теоретически, целью может стать любой поверхностный антиген [85].

Однако «теоретически любой» антиген все же сильно ограничен в реальности и должен сочетать в себе два немаловажных свойства. Во-первых, он должен экспрессироваться на подавляющем большинстве клеток опухоли, чтобы уменьшить вероятность их ускользания от модифицированных лимфоцитов. И, во-вторых, он не должен обнаруживаться на здоровых клетках организма, или по крайней мере обнаруживаться в незначительном количестве или на условно «некритичных» местах, потому что все клетки с целевым антигеном попадают под удар CAR-T лимфоцитов [25]. Под эти требования прекрасно подходит CD19, экспрессирующийся на клетках В-линии, но не на стволовых гематопозитических клетках, поэтому основной целью для большинства исследований CAR-T стали именно В-клеточные заболевания крови [86]. Учитывая их плохой прогноз, полученная в исследования частота ответа, порядка 70–90%, стала значительным прорывом и подтверждением правомочности данной терапии [87].

Различные поколения CAR-T

С момента первой попытки получить CAR-T в 1989 г. прогресс шагнул вперед, и сейчас существуют уже три поколения данной технологии, активно изучаются так называемые «защищенные» (armoured) CAR-T. Разница между поколениями заключается в строении химерного рецептора, а именно его внутриклеточной части. Так, в первом поколении этот домен состоит только из дзета-цепи комплекса TCR-CD3, продуцирующей достаточный по своей силе для активации лимфоцита «сигнал 1» [88].

Второе поколение в дополнение содержит в этой же структуре костимулирующий агент, например, CD28, который дополнительно увеличивает реакцию клетки на стимуляцию химерного рецептора [89]. Третье поколение содержит уже два костимулирующих элемента, к примеру 4–1BB и CD28 [90].

Защищенные CAR-T содержат дополнительные гены, которые положительно регулируют иммунный ответ на опухолевые клетки и позволяют терапии работать даже в иммуносупрессивном опухолевом микроокружении. Несколько вариантов таких клеток сейчас проходят преclinical исследования

[25]. В одном случае производилось добавление в клетку второго химерного рецептора, состоящего из рецепторного домена PD-1 и внутриклеточной сигнальной части CD28. Из-за этого ингибирующий сигнал PD-1L опухолевых клеток должен восприниматься лимфоцитом в качестве активирующего [91]. Другой вариант — добавление модифицированным клеткам способности к секреции провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-2, интерлейкин-15, интерлейкин-12. Таким образом осуществляется прицельная доставка цитокинов в опухоль вместе с Т-лимфоцитами, позволяющая избежать их системных побочных эффектов [92].

Кроме защищенных CAR-T, на настоящий момент разработан и способ, позволяющий в некоторой степени обойти ограничения на характеристики целевого антигена. Для этого модифицированные лимфоциты получили способность к экспрессии второго химерного рецептора, нацеленного на другой антиген, начинающейся при активации первого CAR. В таком случае полная активация киллерной функции произойдет лишь при встрече с опухолевой клеткой, несущей два заранее определенных антигена, что серьезно облегчает задачу выбора этих самых антигенов [93].

Биомаркеры в использовании иммунной терапии

Хоть иммунотерапия и стала заметным прорывом в лечении онкологических заболеваний, но все же она не является панацеей. Ни одна из методик на настоящий момент не продемонстрировала стопроцентной эффективности и не гарантирует пациенту однозначно дополнительные годы жизни. Поэтому важнейшей задачей видится поиск маркеров, позволяющих предсказать эффективность того или другого лекарства и тем самым сберечь время и деньги на заведомо не работающую терапию. На настоящий момент накоплен значительный объем информации о предикторах эффективности наиболее исследованных групп терапий: анти-PD-1 и anti-CTLA4.

Среди потенциальных биомаркеров можно выделить несколько групп. Во-первых, «работающие» на вероятность обнаружения в опухолевых клетках чужеродных антигенов, которые могут распознать Т-клетки. Появление таких антигенов может быть связано с высокой мутационной активностью в опухолевых клетках [94]. Так, для anti-CTLA4-терапии в 2014 г. получила подтверждение гипотеза о связи между мутационной нагрузкой в опухолевых клетках и эффективностью препарата. Таким образом, пациенты с более мутагенными опухолями с большей вероятностью могли эффективно лечиться с помощью ипилимумаба [95].

Связанные с этой группой биомаркеров мутации — нарушения в репаративных системах опухолевых клеток (например, в генах *POLE*, *POLD1* и *MSH2*). Подобные нарушения, конечно, напрямую связаны с мутационной нагрузкой, которая увеличивается в опухолях, несущих мутантные варианты этих генов, в особенности у пациентов, отвечающих на терапию чекпойнт-ингибиторами [96]. Схожую роль, связанную с мутационной нагрузкой и эффективностью анти-PD-1 терапии биомаркера, играют и мутации в *BRCA2*. Не синонимичные однонуклеотидные мутации в данном гене могут в шесть (!) раз увеличивать вероятность ответа на пембролизумаб или ниволумаб [97].

Во-вторых, экспрессия в микроокружении опухоли ингибиторов иммунного ответа, ранее защищавших злокачественные клетки от действия Т-лимфоцитов, может служить и точкой приложения терапии, и, конечно, биомаркером ее эффективности. Хороший пример в данном случае — экспрессия PD-1L, лиганда PD-1, взаимодействие которых приводит к ингибированию функции Т-лимфоцита. В таком случае использование anti-PD-1 антител, блокирующих это взаимодействие, с большей вероятностью принесет пользу пациенту [98].

В-третьих, характеристики Т-клеточной инфильтрации опухоли, такие как плотность и расположение лимфоцитов в опухоли, также могут предсказывать эффективность anti-PD1-терапии. Кроме того, может оказаться важной и клональность этих Т-лимфоцитов, например большое количество клонов с TCR к одному из опухолевых антигенов [99].

С учетом данной информации можно предполагать, что клетки таких опухолей, как меланома и немелкоклеточный рак легких, для которых характерна высокая частота соматических мутаций, презентуют на себе большое число неоантигенов и постоянно подвержены значительному прессингу со стороны иммунной системы [100]. В таком случае вместе со своим микроокружением такие опухоли должны были выработать механизм подавления эффекторных клеток иммунитета, такой как экспрессия PD-1L. И более того, такой механизм будет эффективен против CAR-T и не позволит модифицированным клеткам полноценно функционировать [101].

В обратной ситуации, например острых лимфолейкозов, мутационная нагрузка мала, и для полноценной активации противоопухолевого иммунного цикла может быть недостаточно неоантигенов. В отсутствие достаточного количества эффекторных Т-клеток их опосредованная стимуляция с помощью чекпойнт-ингибиторов будет эффективна. В такой ситуации рациональным выбором будет как раз

CAR-T, которая решает проблему нехватки собственных активных лимфоцитов [25].

Хотя зависимость и была проверена в клинических испытаниях, до сих пор нет однозначного понимания — существует ли какое-либо пороговое значение мутационной нагрузки, позволяющее отделить «респондеров» (т.е. пациентов, которые ответят на терапию) от «нереспондеров», для которых, соответственно, терапия неэффективна. Из-за этого важной остается проблема поиска «драйверных» мутаций для формирования иммунного ответа к продуктам их экспрессии [102].

Многообещающий подход — использование биоинформатических подходов для анализа данных, полученных при секвенировании опухолевого материала. Таким образом, сегодня могут быть определены порядка 10–25 миссенс-мутаций и единичные мутации со сдвигом рамки считывания и мутации сайта сплайсинга для каждого пациента. Продукты этих генов потенциально могут связываться с МНС и презентироваться в качестве неоантигенов, индуцируя иммунную реакцию, что было подтверждено *in vitro* даже для гематологических заболеваний [103]. Полноэкзомное секвенирование позволяет выявить и негативные предикторы лечения, в том числе и целые сигнатуры резистентности, включающие несколько различных генов и механизмов их действия [97]. В дополнение к этому обнаружено и достаточное количество одиночных генов и нарушений в сигнальных каскадах, которые приводят к появлению резистентности к иммунотерапии [104, 105]. Персонализация терапий по выявленным у пациента негативным предикторам позволит избежать назначения неэффективной терапии и сохранить драгоценное время на ту терапию, которая поможет спасти пациента.

Остается открытым и самый интересный вопрос — лечение опухолей, находящихся в промежуточном положении по наличию у них «положительных» и «отрицательных» биомаркеров, будь то мутационная нагрузка или состав опухолевого

микроокружения. Один из возможных подходов — комбинация терапий, находящихся на «полюсах» выраженности маркера. Доклинические исследования подтверждают повышение эффективности при комбинировании CAR-T и чекпойнт-блокады [106]. Впрочем, скорее всего, в этом случае придется иметь дело и с комбинированными побочными эффектами, что может негативно повлиять на применимость такой терапии [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунотерапия онкологических заболеваний за последнее десятилетие доказала свою эффективность во множестве клинических исследований. В данном обзоре мы остановились на наиболее исследуемых сейчас подклассах — CAR-T и чекпойнт-ингибиторы. Но на настоящий момент в различных стадиях клинических испытаний и изучения находятся и другие потенциально прорывные терапии: терапевтические вакцины, онколитические вирусы, иммуномодуляторные малые молекулы [70, 107].

К сожалению, ни одно из этих лекарств, скорее всего, не станет «серебряной пулей» для всего спектра онкологических заболеваний. Для грамотного выбора тактики лечения, способного подарить пациенту дополнительные годы жизни и уберечь от ненужных трат времени и средств на заведомо неработающую терапию, требуются способы предсказания их эффективности, применяемые индивидуально для каждого пациента. Таким образом, ключевой парадигмой развития онкоиммунологии должна стать прецизионная, предсказательная медицина, построенная на сочетании новейших методов молекулярно-генетической диагностики, биоинформатики и клинической медицины. По нашему мнению, только такая комбинация позволит подбирать оптимальное лечение для пациента на основе уникальных свойств его организма, злокачественной опухоли и ее микроокружения.

Литература/References

1. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med*. 2015 Jan 22;372 (4):320–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1412082
2. Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Sep 24;373 (13):1270–1. DOI: 10.1056/NEJMc1509660
3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363 (8):711–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466
4. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013 Jul 25;39 (1):1–10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012
5. Kakimi K, Karasaki T, Matsushita H, Sugie T. Advances in personalized cancer immunotherapy. *Breast Cancer*. 2017 Jan;24 (1):16–24. DOI: 10.1007/s12282-016-0688-1
6. Kroemer G, Galluzzi L, Kepp O, Zitvogel L. Immunogenic Cell Death in Cancer Therapy. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:51–72. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-100008
7. Cerundolo V, Hermans IF, Salio M. Dendritic cells: a journey from laboratory to clinic. *Nat Immunol*. 2004 Jan;5 (1):7–10. DOI:

10.1038/ni0104-7

8. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science*. 2015 Apr 3;348 (6230):56–61. DOI: 10.1126/science.aaa8172
9. Franciszkiwicz K, Boissonnas A, Boutet M, Combadière C, Mami-Chouaib F. Role of chemokines and chemokine receptors in shaping the effector phase of the antitumor immune response. *Cancer Res*. 2012 Dec 15;72 (24):6325–32. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2027
10. Franciszkiwicz K, Le Floc'h A, Boutet M, Vergnon I, Schmitt A, Mami-Chouaib F. CD103 or LFA-1 engagement at the immune synapse between cytotoxic T cells and tumor cells promotes maturation and regulates T-cell effector functions. *Cancer Res*. 2013 Jan 15;73 (2):617–28. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2569
11. Corbière V, Chapiro J, Stroobant V, Ma W, Lurquin C, Lethé B, et al., Antigen spreading contributes to MAGE vaccination-induced regression of melanoma metastases. *Cancer Res*. 2011 Feb 15;71 (4):1253–62. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2693
12. Predina J, Eruslanov E, Judy B, Kapoor V, Cheng G, Wang LC, et al. Changes in the local tumor microenvironment in recurrent cancers may explain the failure of vaccines after surgery. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Jan 29;110 (5): E415–24. DOI: 10.1073/pnas.1211850110
13. Wang L, Qian J, Lu Y, Li H, Bao H, He D, et al. Immune evasion of mantle cell lymphoma: expression of B7-H1 leads to inhibited T-cell response to and killing of tumor cells. *Haematologica*. 2013 Sep;98 (9):1458–66. DOI: 10.3324/haematol.2012.071340
14. Ferguson TA, Choi J, Green DR. Armed response: how dying cells influence T-cell functions. *Immunol Rev*. 2011 May;241 (1):77–88. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01006.x
15. Viaud S, Daillère R, Boneca IG, Lepage P, Langella P, Chamailard M, et al. Gut microbiome and anticancer immune response: really hot Sh*t! *Cell Death Differ*. 2015 Feb;22 (2):199–214. DOI: 10.1038/cdd.2014.56
16. Lippitz BE. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2013 May;14 (6): e218–28. DOI: 10.1016/S1470-2045 (12)70582-X
17. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011 Dec 21;480 (7378):480–9. DOI: 10.1038/nature10673
18. So T, Lee SW, Croft M. Tumor Necrosis Factor/Tumor Necrosis Factor Receptor Family Members That Positively Regulate Immunity. *Int J Hematol*. 2006 Jan;83 (1):1–11. DOI: 10.1532/IJH97.05120
19. Riella LV, Paterson AM, Sharpe AH, Chandraker A. Role of the PD-1 Pathway in the Immune Response. *Am J Transplant*. 2012 Oct;12 (10):2575–87. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04224.x
20. Peng W, Liu C, Xu C, Lou Y, Chen J, Yang Y, et al. PD-1 Blockade Enhances T-cell Migration to Tumors by Elevating IFN- Inducible Chemokines. *Cancer Res*. 2012 Oct 15;72 (20):5209–18. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1187
21. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol*. 2012 Apr;24 (2):207–12. DOI: 10.1016/j.coi.2011.12.009
22. Greaves P, Gribben JG. The role of B7 family molecules in hematologic malignancy. *Blood*. 2013 Jan 31;121 (5):734–44. DOI: 10.1182/blood-2012-10-385591
23. Chen DS, Irving BA, Hodi FS. Molecular Pathways: Next-Generation Immunotherapy — Inhibiting Programmed Death-Ligand 1 and Programmed Death-1. *Clin Cancer Res*. 2012 Dec 15;18 (24):6580–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1362
24. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996 Mar 22;271 (5256):1734–6
25. Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, Wolchok JD. The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 May;13 (5):273–90. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.25
26. Matheu MP, Othy S, Greenberg ML, Dong TX, Schuijs M, Deswarte K, Hammad H, et al. Imaging regulatory T cell dynamics and CTLA4-mediated suppression of T cell priming. *Nat Commun*. 2015 Feb 5;6:6219. DOI: 10.1038/ncomms7219
27. Ribas A. Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy. *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373 (16):1490–2. DOI: 10.1056/NEJM1510079
28. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2011 Jun 30;364 (26):2517–26. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621
29. Emens LA, Ascierto PA, Darcy PK, Demaria S, Eggermont AMM, Redmond WL, et al., “Cancer immunotherapy: Opportunities and challenges in the rapidly evolving clinical landscape. *Eur J Cancer*. 2017 Aug;81:116–129. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.035.
30. Weber JS, Kähler KC, Hauschild A. Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response With Ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30 (21):2691–7. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.6750
31. Phan GQ, Yang JC, Sherry RM, Hwu P, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, et al. Cancer regression and autoimmunity induced by cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade in patients with metastatic melanoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jul 8;100 (14):8372–7. DOI: 10.1073/pnas.1533209100
32. Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, Lanfranco AR, Braustein I, Kobayashi SV, et al. CTLA-4 and PD-1 Receptors Inhibit T-Cell Activation by Distinct Mechanisms. *Mol Cell Biol*. 2005 Nov;25 (21):9543–53. DOI: 10.1128/MCB.25.21.9543-9553.2005
33. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677–704. DOI: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331
34. Hamanishi J, Mandai M, Konishi I. Immune checkpoint inhibition in ovarian cancer. *Int Immunol*. 2016;28(7):339-348. DOI:10.1093/intimm/dxw020
35. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Re-

- nal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015 Nov 5;373 (19):1803–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665.
36. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2015 Jun 20;33 (18):2004–12. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3708.
37. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016 Apr 9;387 (10027):1540–50. DOI: 10.1016/S0140-6736 (15)01281-7
38. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jun 25;372 (26):2521–32. DOI: 10.1056/NEJMoa1503093
39. Tivol EA, Borriello F, Schweitzer AN, Lynch WP, Bluestone JA, Sharpe AH. Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4. *Immunity.* 1995 Nov;3 (5):541–7
40. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity.* 1999 Aug;11 (2):141–51.
41. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jun 28;366 (26):2455–65. DOI: 10.1056/NEJMoa1200694
42. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clin Cancer Res.* 2009 Dec 1;15 (23):7412–20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1624
43. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Weber JS, Daud A, Hamid O, et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol.* 2016 May 1;34 (13):1510–7. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.0391.
44. Lohmueller J, Finn OJ. Current modalities in cancer immunotherapy: Immunomodulatory antibodies, CARs and vaccines. Elsevier Inc., 2017.
45. Goldberg MV, Drake CG. LAG-3 in Cancer Immunotherapy. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2011;344:269–78. DOI: 10.1007/82_2010_114
46. US Natl. Libr. Sci. Clin. [online]. Available at: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01968109>
47. Andraea S, Piras F, Burdin N, Triebel F. Maturation and activation of dendritic cells induced by lymphocyte activation gene-3 (CD223). *J Immunol.* 2002 Apr 15;168 (8):3874–80
48. Brignone C, Escudier B, Grygar C, Marcu M, Triebel F. A Phase I Pharmacokinetic and Biological Correlative Study of IMP321, a Novel MHC Class II Agonist, in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2009 Oct 1;15 (19):6225–31. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0068
49. Jin H-T, Anderson AC, Tan WG, West EE, Ha SJ, Araki K, et al. Cooperation of Tim-3 and PD-1 in CD8 T-cell exhaustion during chronic viral infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010 Aug 17;107 (33):14733–8. DOI: 10.1073/pnas.1009731107
50. US Natl. Libr. Sci. Clin. [online]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02817633>
51. US Natl. Libr. Sci. Clin. [online]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02671955>
52. Vinay DS, Kwon BS. 4-1BB (CD137), an inducible costimulatory receptor, as a specific target for cancer therapy. *BMB Rep.* 2014 Mar;47 (3):122–9
53. Weigelin B, Bolaños E, Rodríguez-ruiz ME, Martínez-forero I, Friedl P, Melero I. Anti-CD137 monoclonal antibodies and adoptive T cell therapy: a perfect marriage? *Cancer Immunol Immunother.* 2016 May;65 (5):493–7. DOI: 10.1007/s00262-016-1818-5
54. Uno T, Takeda K, Kojima Y, Yoshizawa H, Akiba H, Mittler RS, et al. Eradication of established tumors in mice by a combination antibody-based therapy. *Nat Med.* 2006 Jun;12 (6):693–8. Epub 2006 May 7. DOI: 10.1038/nm1405
55. Curran MA, Kim M, Montalvo W, Al-Shamkhani A, Allison JP. Combination CTLA-4 Blockade and 4-1BB Activation Enhances Tumor Rejection by Increasing T-Cell Infiltration, Proliferation, and Cytokine Production. *PLoS One.* 2011 Apr 29;6 (4): e19499. DOI: 10.1371/journal.pone.0019499
56. Molckovsky A, Siu LL. First-in-class, first-in-human phase I results of targeted agents: highlights of the 2008 American society of clinical oncology meeting. *J Hematol Oncol.* 2008 Oct 29;1:20. DOI: 10.1186/1756-8722-1-20
57. Baumann R, Yousefi S, Simon D, Russmann S, Mueller C, Simon H-U. Functional expression of CD134 by neutrophils. *Eur J Immunol.* 2004 Aug;34 (8):2268–75. DOI: 10.1002/eji.200424863
58. Hirschhorn-Cymerman D, Rizzuto GA, Merghoub T, Cohen AD, Avogadri F, Lesokhin AM, et al. OX40 engagement and chemotherapy combination provides potent antitumor immunity with concomitant regulatory T cell apoptosis. *J Exp Med.* 2009 May 11;206 (5):1103–16. DOI: 10.1084/jem.20082205
59. Pan P-Y, Zang Y, Weber K, Meseck ML, Chen SH. OX40 ligation enhances primary and memory cytotoxic T lymphocyte responses in an immunotherapy for hepatic colon metastases. *Mol Ther.* 2002 Oct;6 (4):528–36
60. Curti BD, Kovacovics-Bankowski M, Morris N, Walker E, Chisholm L, Floyd K, et al. OX40 is a potent immune-stimulating target in late-stage cancer patients. *Cancer Res.* 2013 Dec 15;73 (24):7189–7198. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-4174
61. US Natl. Libr. Sci. Clin. [online]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01303705>
62. Thomas LJ, He L-Z, Marsh H, Keler T. Targeting human CD27 with an agonist antibody stimulates T-cell activation and antitumor immunity. *Oncoimmunology.* 2014 Jan 1;3 (1): e27255.
63. US Natl. Libr. Sci. Clin. [online]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01460134>
64. Carthon BC, Wolchok JD, Yuan J, Kamat A, Ng Tang DS, Sun

- J, et al. Preoperative CTLA-4 Blockade: Tolerability and Immune Monitoring in the Setting of a Presurgical Clinical Trial. *Clin Cancer Res.* 2010 May 15;16 (10):2861–71. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0569.
65. US Natl. Libr. Sci. Clin. [online]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02520791>
66. Novartis CAR-T cell therapy CTL019 unanimously (10–0) recommended for approval by FDA advisory committee to treat pediatric, young adult r/r B-cell ALL. <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-car-t-cell-therapy-ctl019-unanimously-10-0-recommended-approval-fda> [online].
67. Gilham DE, Anderson J, Bridgeman JS, Hawkins RE, Exley MA, Stauss H, et al. Adoptive T-cell therapy for cancer in the United Kingdom: a review of activity for the British Society of Gene and Cell Therapy annual meeting 2015. *Hum Gene Ther.* 2015 May;26 (5):276–85. DOI: 10.1089/hum.2015.024
68. Besser MJ, Shapira-Frommer R, Itzhaki O, Treves AJ, Zippel DB, Levy D, et al. Adoptive Transfer of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Patients with Metastatic Melanoma: Intent-to-Treat Analysis and Efficacy after Failure to Prior Immunotherapies. *Clin Cancer Res.* 2013 Sep 1;19 (17):4792–800. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0380
69. Gattinoni L, Finkelstein SE, Klebanoff CA, Antony PA, Palmer DC, Spiess PJ, et al. Removal of homeostatic cytokine sinks by lymphodepletion enhances the efficacy of adoptively transferred tumor-specific CD8 + T cells. *J Exp Med.* 2005 Oct 3;202 (7):907–12. DOI: 10.1084/jem.20050732
70. Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: the beginning of the end of cancer? *BMC Med.* 2016 May 5;14:73. DOI: 10.1186/s12916-016-0623-5
71. Morgan RA, Dudley ME, Rosenberg SA. Adoptive Cell Therapy. *Cancer J.* 2010 Jul-Aug;16 (4):336–41. DOI: 10.1097/PPO.0b013e3181eb3879
72. Whilding LM, Maher J. CAR T-cell immunotherapy: The path from the by-road to the freeway? *Mol Oncol.* 2015 Dec;9 (10):1994–2018. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.10.012
73. Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler DG. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 Jan 15;90 (2):720–4.
74. Kershaw MH, Westwood JA, Parker LL, Wang G, Eshhar Z, Mavroukakis SA, et al. A phase I study on adoptive immunotherapy using gene-modified T cells for ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2006 Oct 15;12 (20 Pt 1):6106–15. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1183
75. Maus MV, Haas AR, Beatty GL, Albelda SM, Levine BL, Liu X, et al. T Cells Expressing Chimeric Antigen Receptors Can Cause Anaphylaxis in Humans. *Cancer Immunol Res.* 2013 Jul;1 (1):26–31. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0006
76. Adusumilli PS, Cherkassky L, Villena-Vargas J, Colovos C, Servais E, Plotkin J, et al. Regional delivery of mesothelin-targeted CAR T cell therapy generates potent and long-lasting CD4-dependent tumor immunity. *Sci Transl Med.* 2014 Nov 5;6 (261):261ra151. DOI: 10.1126/scitranslmed.3010162
77. Johnson LA, Scholler J, Ohkuri T, Kosaka A, Patel PR, McGettigan SE, et al. Rational development and characterization of humanized anti-EGFR variant III chimeric antigen receptor T cells for glioblastoma. *Sci Transl Med.* 2015 Feb 18;7 (275):275ra22. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa4963
78. Sun M, Shi H, Liu C, Liu J, Liu X, Sun Y. Construction and evaluation of a novel humanized HER2-specific chimeric receptor. *Breast Cancer Res.* 2014 Jun 11;16 (3): R61. DOI: 10.1186/bcr3674.
79. Wilkie S, Picco G, Foster J, Davies DM, Julien S, Cooper L, et al. Retargeting of human T cells to tumor-associated MUC1: the evolution of a chimeric antigen receptor. *J Immunol.* 2008 Apr 1;180 (7):4901–9.
80. Guest RD, Hawkins RE, Kirillova N, Cheadle EJ, Arnold J, O'Neill A, et al. The role of extracellular spacer regions in the optimal design of chimeric immune receptors: evaluation of four different scFvs and antigens. *J Immunother.* 2005 May-Jun;28 (3):203–11
81. Bridgeman JS, Hawkins RE, Bagley S, Blaylock M, Holland M, Gilham DE. The Optimal Antigen Response of Chimeric Antigen Receptors Harboring the CD3 Transmembrane Domain Is Dependent upon Incorporation of the Receptor into the Endogenous TCR/CD3 Complex. *J Immunol.* 2010 Jun 15;184 (12):6938–49. DOI: 10.4049/jimmunol.0901766
82. Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity (chimeric genes/antibody variable region). *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989 Dec;86 (24):10024–8.
83. Singh H, Huls H, Kebriaei P, Cooper LJ. A new approach to gene therapy using Sleeping Beauty to genetically modify clinical-grade T cells to target CD19. *Immunol Rev.* 2014 Jan;257 (1):181–90. DOI: 10.1111/imr.12137.
84. Tumaini B, Lee DW, Lin T, Castiello L, Stroncek DF, Mackall C, et al. Simplified process for the production of anti-CD19-CAR-engineered T cells. *Cytotherapy.* 2013 Nov;15 (11):1406–15. DOI: 10.1016/j.jcyt.2013.06.003
85. Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989 Dec;86 (24):10024–8.
86. Stambrook PJ, Maher J, Farzaneh F. Cancer Immunotherapy: Whence and Whither. *Mol Cancer Res.* 2017 Jun;15 (6):635–650. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0427
87. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, et al. Efficacy and Toxicity Management of 19–28z CAR T Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Sci Transl Med.* 2014 Feb 19;6 (224):224ra25. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008226
88. Irving BA, Weiss A. The cytoplasmic domain of the T cell receptor zeta chain is sufficient to couple to receptor-associated signal transduction pathways. *Cell.* 1991 Mar 8;64 (5):891–901.
89. Maher J, Brentjens RJ, Gunset G, Riviere I, Sadelain M. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCR ζ /CD28 receptor. *Nat Biotechnol.* 2002 Jan;20 (1):70–5. DOI: 10.1038/nbt0102-70

90. Zhong X.-S, Matsushita M, Plotkin J, Riviere I, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptors Combining 4-1BB and CD28 Signaling Domains Augment PI3kinase/AKT/Bcl-XL Activation and CD8+ T Cell-mediated Tumor Eradication. *Mol Ther.* 2010 Feb;18 (2):413–20. DOI: 10.1038/mt.2009.210
91. Kobold S, Grassmann S, Chaloupka M, Lampert C, Wenk S, Kraus F, et al. Impact of a New Fusion Receptor on PD-1-Mediated Immunosuppression in Adoptive T Cell Therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Jun 23;107 (8). pii: djv146. DOI: 10.1093/jnci/djv146
92. Pegram HJ, Purdon TJ, van Leeuwen DG, Curran KJ, Giralt SA, Barker JN, et al. IL-12-secreting CD19-targeted cord blood-derived T cells for the immunotherapy of B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2015 Feb;29 (2):415–22. DOI: 10.1038/leu.2014.215
93. Roybal KT, Rupp LJ, Morsut L, Walker WJ, McNally KA, Park JS, Lim WA. Precision Tumor Recognition by T Cells With Combinatorial Antigen-Sensing Circuits. *Cell.* 2016 Feb 11;164 (4):770–9. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.011
94. Schumacher TN, Kesmir C, van Buuren MM. Biomarkers in Cancer Immunotherapy. *Cancer Cell.* 2015 Jan 12;27 (1):12–4. DOI: 10.1016/j.ccell.2014.12.004
95. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, et al. Genetic Basis for Clinical Response to CTLA-4 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med.* 2014 Dec 4;371 (23):2189–2199. DOI: 10.1056/NEJMoa1406498.
96. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015 Apr 3;348 (6230):124–8. DOI: 10.1126/science.aaa1348
97. Hugo W, Zaretsky JM, Sun L, Song C, Moreno BH, Hu-Lieskovan S, et al. Genomic and Transcriptomic Features of Response to Anti-PD-1 Therapy in Metastatic Melanoma. *Cell.* 2017 Jan 26;168 (3):542. DOI: 10.1016/j.cell.2017.01.010
98. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature.* 2014 Nov 27;515 (7528):563–7. DOI: 10.1038/nature14011
99. Tumei PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014 Nov 27;515 (7528):568–71. DOI: 10.1038/nature13954
100. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature.* 2013;500(7463):415–421. DOI:10.1038/nature12477..
101. Moon EK, Wang LC, Dolfi DV, Wilson CB, Ranganathan R, Sun J, et al. Multifactorial T-cell Hypofunction That Is Reversible Can Limit the Efficacy of Chimeric Antigen Receptor-Transduced Human T cells in Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2014 Aug 15;20 (16):4262–73. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2627
102. Mouw KW, Goldberg MS, Konstantinopoulos PA, D'Andrea AD. DNA Damage and Repair Biomarkers of Immunotherapy Response. *Cancer Discov.* 2017 Jul;7 (7):675–693. DOI: 10.1158/2159-8290
103. Rajasagi M, Shukla SA, Fritsch EF, Keskin DB, DeLuca D, Carmona E, et al. Systematic identification of personal tumor-specific neoantigens in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2014 Jul 17;124 (3):453–62. DOI: 10.1182/blood-2014-04-567933
104. Peng W, Chen JQ, Liu C, Malu S, Creasy C, Tetzlaff MT, et al. Loss of PTEN Promotes Resistance to T Cell-Mediated Immunotherapy. *Cancer Discov.* 2016 Feb;6 (2):202–16. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0283
105. Spranger S, Bao R, Gajewski TF. Melanoma-intrinsic β -catenin signalling prevents anti-tumour immunity. *Nature.* 2015 Jul 9;523 (7559):231–5. DOI: 10.1038/nature14404
106. John LB, Devaud C, Duong CP, Yong CS, Beavis PA, Haynes NM, et al. Anti-PD-1 Antibody Therapy Potently Enhances the Eradication of Established Tumors By Gene-Modified T Cells. *Clin Cancer Res.* 2013 Oct 15;19 (20):5636–46. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0458
107. Stafford JH, Hirai T, Deng L, Chernikova SB, Urata K, West BL, Brown JM. Colony stimulating factor 1 receptor inhibition delays recurrence of glioblastoma after radiation by altering myeloid cell recruitment and polarization. *Neuro Oncol.* 2016 Jun;18 (6):797–806. DOI: 10.1093/neuonc/nov272

Информация об авторах:

Царев Иван Леонидович, клинический ординатор кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Мелерзанов Александр Викторович, к.м.н, декан факультета биологической и медицинской физики ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)»

Information about authors:

Ivan L. Tsarev, clinical resident at Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, IPE I. Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of health of Russia (Sechenov University)

Aleksandr V. Melerzanov, PhD, Dean of the faculty of biological and medical physics, Moscow Institute of Physics and Technology (State University)