

УДК 616-092

Рак предстательной железы и возможности иммунотерапии

Малышев И.Ю.^{1,2}, Буданова О.П.², Бахтина Л.Ю.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Обзор посвящен анализу нарушений иммунитета при раке предстательной железы и возможности иммунотерапии его восстанавливать для уничтожения опухоли. В первой части обзора анализируется противораковый иммунный цикл и его регуляторы CTLA-4 и PD-1. Этот цикл состоит из семи этапов: 1 – высвобождение антигенов опухоли; 2 – захват антигенов; 3 – антигенпрезентация и активация CTL; 4 – перемещение CTL с кровотоком к месту локализации опухоли; 5 – инфильтрация опухоли CTL; 6 – распознавание раковых клеток CTL; и 7 – уничтожение раковых клеток. Далее рассматривается способность опухоли иммуноредактировать противораковый цикл с помощью: 1 – выставления не-иммуногенных антигенов или апоптотической гибели без высвобождения антигенов; 2 – увеличения продукции IDO, противовоспалительных цитокинов, CTLA-4, PD-1 и PD-L1/PD-L2, привлечения MDSC, Tregs и M2 макрофагов для нарушения процесса антиген-презентации и снижения активности и выживаемости CTL; 3 – разрушения хемокинов CX3CL1, CXCL9, CXCL10 и CCL5 и выделения VEGF для ослабления миграции CTL в опухоль; и 4 – уменьшения количества MHC1 для снижения распознавания раковых клеток CTL. Эти механизмы обеспечивают выживание опухоли при иммунной атаке. Проведён анализ технологий иммунотерапии рака: 1 – технологии прямого стимулирования антиопухолевого иммунитета, такие как вакцины и CTL/TIL; 2 – технологии имитации ключевых этапов цикла против рака, такие как лимфоциты с модифицированным TCR и CAR-T клетки; 3 – технологии ингибирования иммуносупрессии, такие как ингибиторы PD-1 и CTLA-4; и 4 – комбинированные технологии из двух и более технологий. Уже сегодня иммунотерапия демонстрирует потенциал одного из самых эффективных способов лечения рака, в первую очередь, благодаря использованию иммунитета самого больного. Это порождает надежду на то, что иммунотерапия, по мере своего совершенствования, сможет полностью и безопасно уничтожить рак.

Ключевые слова: рак предстательной железы; иммунный цикл; иммунотерапия; CTLA-4; PD-1.

Для цитирования: Малышев И.Ю., Буданова О.П., Бахтина Л.Ю. Рак предстательной железы и возможности иммунотерапии. Патогенез. 2019; 17(2): 4-15

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.02.4-15

Для корреспонденции: Малышев Игорь Юрьевич, e-mail: iymalyshev1@gmail.com

Финансирование: Поддержка гранта Министерства здравоохранения РФ (Государственное задание от 26.12.2017 года № 056-00149-18-00)

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Поступила: 10.01.2019

Prostate cancer and possibilities of immunotherapy

Malyshev I.Yu.^{1,2}, Budanova O.P.², Bakhtina L.Yu.²

¹ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Delegatskaya Str. 20, Bldg. 1, Moscow 127473, Russian Federation

² Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

The review focused on analysis of immunity disorders in prostate cancer and capabilities of immunotherapy for recovering the immunity to destroy the tumor. The first part of the review analyzed the anticancer immune cycle and its regulators, CTLA-4 and PD-1. This cycle consists of seven stages: 1) releasing tumor antigens; 2) capturing antigens; 3) antigen presentation and CTL activation; 4) CTL transportation with blood flow to the tumor site; 5) CTL infiltration of the tumor; 6) CTL recognition of cancer cells; and 7) destruction of cancer cells. Then the authors addressed the tumor capability for immunoeediting the anticancer cycle by 1) presentation of non-immunogenic antigens or apoptotic death without releasing antigens; 2) increasing production of IDO, the anti-inflammatory cytokines, CTLA-4, PD-1, and PD-L1/PD-L2, and engaging MDSC, Tregs, and M2 macrophages to disrupt the antigen presentation process and reduce the CTL activity and survival; 3) destruction of the chemokines, CX3CL1, CXCL9, CXCL10, and CCL5 and release of VEGF to reduce CTL migration to the tumor; and 4) reducing the amount of MHC1 to restrict the CTL recognition of cancer cells. These mechanisms ensure the tumor survival during the immune attack. The following technologies of anti-cancer immunotherapy were analyzed: 1) direct stimulation of anti-tumor immunity, for instance with vaccines and CTL/TIL; 2) mimicking key stages of the anti-cancer cycle, for instance, using lymphocytes with modified TCR and CAR-T cells; 3) inhibition of immunosuppression, for instance, with PD-1 and CTLA-4 inhibitors; and 4) combinations of two or more of these technologies. Already now immunotherapy demonstrates its potentiality as a most effective anti-cancer treatment largely due to using the patient's own immunity. This gives rise to the hope that as immunotherapy is enhanced it will be able to completely and safely destroy cancer.

Keywords: prostate cancer; immune cycle; immunotherapy; CTLA-4; PD-1.

For citation: Malyshev I.Yu., Budanova O.P., Bakhtina L.Yu. Prostate cancer and possibilities of immunotherapy. *Patogenesis [Pathogenesis]*. 2019; (2): 4-15 (In Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.02.4-15

For correspondence: Malyshev Igor Yurevich, e-mail: iymalyshev1@gmail.com

Funding: The study was supported by a grant from the Ministry of Health of the Russian Federation (State Task #056-00149-18-00 of December 26, 2017)

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Received: 10.01.2019

Основные принятые сокращения

ГМ-TCR-T-клетки – Т-клетки с геномодифицированным TCR; ПЖ – предстательная железа; РПЖ – рак предстательной железы; APC – антиген-презентирующие клетки; АТФ – аденозинтрифосфат; BTLA – аттенуатор В- и Т-лимфоцитов; CAR-T клетки – Т клетки с CAR (химерным антигенным рецептором); CDN – циклический динуклеотид; CTL – цитотоксические антиген-специфические Т-клетки; CTLA-4 – антиген-4 цитотоксических Т-лимфоцитов; CXCL/CCL – лиганды с хемокиновым мотивом; HMGB1 – белок В1 группы высокой подвижности; ICAM1 – молекула межклеточной адгезии 1; IDO – indoleamin 2,3-deoxygenase; IL – интерлейкин; INF- γ – интерферон- γ ; LAG-3 – белок гена активации лимфоцитов 3; LFA1 – антиген-1, связанный с функцией лимфоцитов; M1, M2 – фенотипы макрофагов; MDSC – Myeloid-Derived Suppressor Cells (миелоидные клетки-супрессоры); МНС – главный комплекс гистосовместимости; PAP – простатическая кислая фосфатаза; PD-L1 – лиганд запрограммированной смерти 1; PSA – простат-специфический антиген; PSMA – простат-специфический мембранный антиген; SHP-2 – тирозин-фосфатаза; TCR – Т-клеточный рецептор Th или Т клеток; TGF- β – трансформирующий фактор роста бета; TIM-3 – Т-клеточный домен иммуноглобулина и муциновый домен-3; TLR – Toll-подобный рецептор; TNF – фактор некроза опухоли; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; VISTA – V-домен Ig-супрессор активации Т-клеток.

Введение

Предстательная железа (ПЖ) – это железисто-мышечный орган, который окружает часть мочеиспускательного канала. ПЖ вырабатывает секрет, составляющий до 35% семенной жидкости. Этот секрет разжижает эякулят и активирует движение сперматозоидов. В секрете ПЖ содержатся гуморальные и клеточные факторы иммунитета. Благодаря этому ПЖ препятствует проникновению патогенных микробов из мочеиспускательного канала в верхние мочевые пути.

ПЖ не является жизненно важным органом, однако появление опухоли в нем может привести к летальному исходу. Рак ПЖ (РПЖ) занимает второе место среди причин смерти мужчин от онкологических заболеваний. У пациентов с прогрессирующим РПЖ 5-летняя выживаемость составляет всего 28%.

В России за последние 10 лет численность больных с впервые установленным РПЖ возросла на 300% [1].

Количество летальных исходов от РПЖ не снижается, а это значит, что разработка новых эффективных способов лечения по-прежнему относится к категории задач «по жизненным показаниям». Успешность разработки нового способа лечения критически зависит от понимания канцерогенеза РПЖ. Данный обзор посвящен анализу ключевого механизма РПЖ – нарушению иммунитета и возможности иммунотерапии его восстанавливать для уничтожения опухоли. При анализе, мы будем также опираться на данные, полученные на других видах рака. Это оправдано, потому что РПЖ и другие виды раков имеют схожие механизмы развития.

Противораковый иммунный цикл

В ответ на появление опухолевых клеток, иммунная система формирует сложный иммунный цикл, направленный на противодействие развитию раковой опухоли. Цикл состоит из семи этапов, каждый из которых контролируется стимуляторными и ингибиторными факторами (**рис. 1**) [2].

На первом этапе опухолевые клетки при некрозе высвобождают опухолевые антигены. При апоптотической гибели антигены не высвобождаются и не стимулируют иммунный ответ.

На втором этапе антиген-презентирующие клетки (APC) захватывают антигены и выставляют их на свою поверхность с помощью МНС. IL-1, TNF- α , INF- γ , CD40, лиганды Toll-like рецепторов и адьюванты стимулируют этот процесс, а IL-4, IL-10, IL-13 – ингибируют [3]. После поглощения антигена, APC мигрируют в лимфатические узлы.

На третьем этапе опухолевый антиген, представленный APC, связывается с Т клеточным рецептором (TCR) Т клеток, стимулируя дифференцировку Т клеток – в цитотоксические антиген-специфические Т клетки (CTL) [4]. Взаимодействия молекул B7-1 или B7-2 с CD28, CD137 и CD137L, OX40 и OX40L, CD27 и CD70, а также действие IL-2 и IL-12 стимулируют, а взаимодействия CTLA-4 с B7.1, PDL-1 с B7.1 или с PD-1 ингибируют этот процесс (**рис. 2**) [2].

На четвертом этапе CTL клетки проникают в кровотоки и достигают места локализации опухоли. Этот процесс направляют хемокины CX3CL1, CXCL9, CXCL10 и CCL5 [5].

На пятом этапе CTL проникают через сосудистую стенку и инфильтрируют опухоль. Количество

инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) зависит от соотношения между стимулирующими факторами, такими как LFA1, ICAM1 и селектин, и ингибирующими, такими как VEGF и рецептор эндотелина В [6].

На шестом этапе CTL связываются с раковыми клетками посредством взаимодействия TCR CTL с антигеном, представленным MHC-I на раковой клетке [3].

На седьмом этапе CTL разрушают раковые клетки [4]. INF- γ стимулирует, а молекулы PDL-1 и PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, IDO, аргиназа, TGF- β , T регуляторные клетки (Treg), MDSC (myeloid-derived suppressor cells) и M2 макрофаги ингибируют функции CTL [3]. Разрушенные раковые клетки высвобождают новую порцию антигенов (этап 1) и иммунный цикл замыкается, для того чтобы сделать следующий оборот и эффективно уничтожить опухоль.

Регуляторы иммунного цикла против рака: PD-1 и CTLA-4

Противораковый цикл надежно регулируется для того, чтобы, с одной стороны, предупредить его из-

быточную активацию и не допустить воспалительные и аутоиммунные реакции, а с другой стороны, не допустить его слабой активации, потому, что в этом случае иммунитет не уничтожит опухоль. Первую задачу решают ко-ингибирующие, а вторую – ко-стимулирующие молекулы (рис. 1 и 2).

Ко-стимулирующие рецепторы, например, CD28 на Т-клетках взаимодействуя с лигандами CD80/B7-1 или CD86/B7-2 на APC, быстро активируют CTL. Ко-ингибиторные рецепторы блокируют иммунный ответ. Функциональную пару ко-ингибиторного рецептора с лигандом назвали чекпойнтом (checkpoint, контрольно-пропускной пункт). Чекпойнты, которые образуют CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4) и PD-1 (programmed cell death-1) оказались наиболее изученными. CTLA-4 контролирует антигенпрезентацию на 3 этапе цикла, а PD-1 – активность CTL на 7 этапе (рис. 1 и 2).

CTLA-4 на Т и Treg клетках может ингибировать активацию Т-клеток благодаря [7]: 1 – «победе» в конкуренции с костимулятором рецептором CD28 за связывание с лигандом CD80 и CD86 на APC (рис. 2); 2 – снижению передачи сигналов от TCR и CD28;

ЦИКЛ ПРОТИВ РАКА И МИШЕНИ ИММУНОТЕРАПИИ



Рис. 1. Иммунологический цикл против рака и мишени иммунотерапии (составлено на основе рисунков из [2]).

3 – удалению CD80 и CD86 на APC с помощью трансэндозитоза, уменьшая их доступность для CD28; 4 – индукции фермента, расщепляющего триптофан IDO (indoleamin 2,3-deoxygenase); 5 – супрессорным эффектам Treg, несущих CTLA-4.

PD-1 рецептор снижает активацию Т-клеток. Экспрессию PD-1 на Т-клетках и APC может стимулировать эстроген [8]. Когда Т-клетки постоянно стимулируются антигеном или андрогенами, как при РПЖ, уровень экспрессии PD-1 остается высоким, а Т-клетки приобретают фенотип истощения. PD-1 может также экспрессироваться на опухолевых клетках [7].

PD-1 имеет два лиганда PD-L1 и PD-L2. Они могут экспрессироваться на APC, иммунных и опухолевых клетках, а также на эпителиальных, эндотелиальных и стромальных клетках [9]. На клетках РПЖ, лиганды PD-1 могут индуцироваться в ответ на действие воспалительных цитокинов, которые выделяются СТЛ и макрофагами при иммунной атаке [10]. В результате может сформироваться отрицательная обратная связь, в которой PD-L1 может связываться с CD80 на СТЛ и подавлять их активность [7]. Этот механизм помогает опухоли избежать иммунного уничтожения.

PD-1-чекпойнт угнетает функции СТЛ благодаря [7]: 1 – снижению фосфорилирования TCR; 2 – снижению экспрессии факторов транскрипции Gata3, Tbx21 (T-bet) и Eomes, важных для эффекторной функции СТЛ; 3 – стимулированию синтеза белков, которые снижают пролиферацию СТЛ и выработку цитокинов; 4 – увеличению экспрессии проапоптотических генов, снижая выживаемость СТЛ; 5 – сни-

жению подвижности СТЛ и продолжительности их взаимодействия с APC и клетками-мишенями; 6 – ингибированию гликолиза и стимулированию липолиза и окисление жирных кислот в СТЛ; 7 – стимулированию образования супрессорных Treg.

Проопухолевое иммуноредактирование цикла против рака

Прогрессирование рака у больного означает, что функции противоракового цикла нарушены. Каковы причины? Это кардинальный вопрос всей патофизиологии опухолей, на который пока нет исчерпывающего ответа. Растущее количество онкологических заболеваний подрывает веру в эффективность антиопухолевого иммунитета человеческого организма. Отсутствие увеличения частоты индуцированных опухолей у мышей без Т-клеток, еще больше дискредитировали возможности иммунной защиты. В качестве «адвоката» антиопухолевого иммунитета выступила новая концепция – концепция иммуноредактирования, объединившая противоположные роли иммунитета при развитии рака [11]. В одном контексте этой концепции, иммунная система распознает опухоль и формирует цикл против рака. Спонтанные регрессии опухоли подтверждают клиническую значимость антиопухолевого иммунитета. В другом контексте концепции иммуноредактирования, взаимодействие иммунной системы с опухолью приводит к угнетению противоракового цикла и выживанию опухоли. В качестве главных «редакторов» выступают сами опухолевые клетки.

Так, на первом этапе иммунного цикла опухоль должна высвободить свои антигены, а APC распоз-

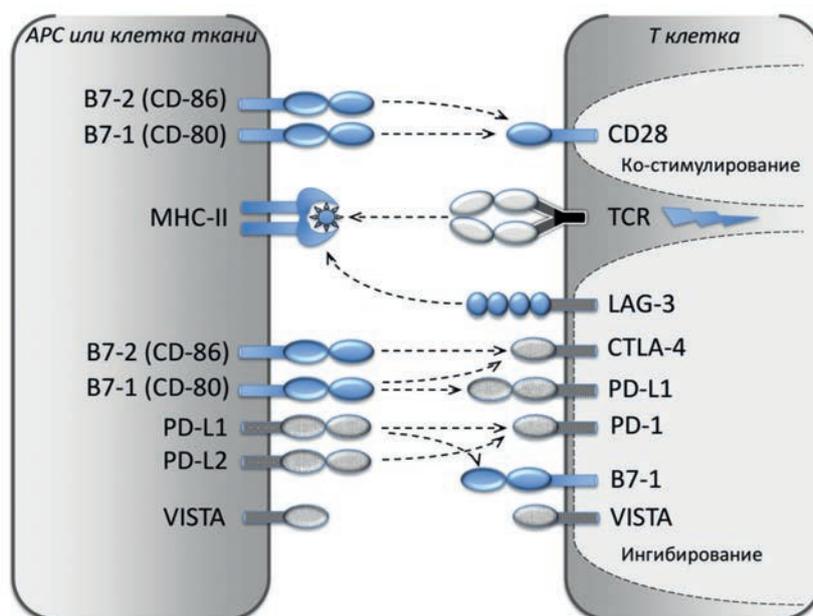


Рис. 2. Ко-стимулирующие и ингибирующие регуляторы процесса антигенпрезентации (составлено на основе рисунков из [2]). После активации Т-клеток, опосредованной распознаванием TCR антигенов, представленных на APC и ко-стимуляторным сигналом B7/CD28, различные молекулы могут ингибировать активацию Т-клеток.

нать их. Однако опухоль, образовавшаяся из клеток организма-хозяина, часто несет антигены нормальной ткани, только продуцируемые в больших количествах, например, при РПЖ, это простатическая кислая фосфатаза (PAP), простат-специфический антиген (PSA), простат-специфический мембранный антиген (PSMA) и антиген стволовых клеток простаты [12]. Поэтому APC и Т-клетки, воспринимая такие антигены, препятствуют иммунному ответу на опухоль. Кроме того, гибель опухолевых клеток может быть апоптотической без высвобождения антигенов.

На втором этапе, когда APC захватывают антигены, молекулярными инструментами иммуноредктирования являются, выделяемые опухолью и опухолерассоциированными макрофагами IL-4, IL-10, IL-13. Эти цитокины нарушают захват антигенов APC [12].

На третьем этапе цикла, опухоль блокирует передачу сигналов от APC на Т-клетки с помощью продукции IDO, IL-4, IL-10, IL-13 и TGF- β , CTLA-4, PD-1 и PD-L1 и привлечения MDSC, Treg и M2 макрофагов [12, 13] и нарушает образование CTL.

На четвертом этапе при многих видах рака, включая РПЖ, опухоль препятствует миграции CTL через эндотелиальный барьер с помощью разрушения хемокинов, которые привлекают CTL [5], и выделения VEGF, который ингибирует экспрессию молекул адгезии на эндотелии сосудов [6].

На пятом этапе опухоль и M2 макрофаги за счет продукции VEGF препятствуют экстравазации CTL [6] и снижают количество TIL/CTL [2].

На шестом этапе, когда происходит распознавание антигенов, на клетках РПЖ и других раках снижается количество MHC-I, представляющих антигены. Соответственно снижается возможность распознавания раковых клеток с помощью TCR CTL [3].

На седьмом этапе цикла против рака, когда CTL начинают уничтожать раковые клетки, опухоль выделяет IDO, который истощает в микроокружении опухоли триптофан. Триптофан необходим для выживания CTL. Поэтому, при истощении триптофана количество CTL снижается, а количество супрессорных Treg увеличивается [14]. Интересно, что при РПЖ продукцию IDO активируют IFN- γ и TNF- α [15], цитокины, выделяемые CTL для уничтожения опухоли. Это яркий пример опухолевого иммуноредктирования. Кроме того, РПЖ и другие раки увеличивают экспрессию PD-L1, который подавляет активность CTL и способствует прогрессированию опухоли [9].

Инструментами проопухолевого иммуноредктирования также являются иммунные клетки. Так, например, опухоль перепрограммирует M1 макрофаги в M2 макрофаги, которые подавляют антиопухолевый иммунитет, способствуют росту и метастазированию опухоли [2, 13].

Таким образом, ключевым для развития многих опухолей, включая РПЖ, является способность опухоли к иммуноредктированию цикла против рака

с помощью: 1 – выставления не-иммуногенных антигенов или апоптотической гибели без высвобождения антигенов; 2 – увеличения продукции IDO, противовоспалительных цитокинов, CTLA-4, PD-1 и PD-L1 / PD-L2, привлечения MDSC, Tregs и M2 макрофагов для нарушения процесса антиген-презентации и снижения активности и выживаемости CTL; 3 – разрушения хемокинов CX3CL1, CXCL9, CXCL10 и CCL5 и выделения VEGF для ослабления миграции CTL из лимфоидных органов в опухоль; и 4 – снижения количества MHC-I для снижения распознавания раковых клеток TCR CTL.

Понимание механизмов трансформации иммунных реакций в проопухолевые программы необходимо для разработки эффективной иммунотерапии рака. Следующий раздел посвящен рассмотрению этой важной причинно-следственной связи.

Понимание иммунных механизмов канцерогенеза – основа для разработки иммунотерапии рака

Существующие технологии иммунотерапии рака можно разделить на четыре вида:

- 1) технологии прямого стимулирования антиопухолевого иммунитета;
- 2) технологии имитации ключевых этапов цикла против рака;
- 3) технологии ингибирования иммуносупрессии;
- 4) комбинированные технологии.

К первой группе относятся вакцины и CTL/TIL; ко второй – лимфоциты с модифицированным TCR и CAR-T клетки; к третьей – ингибиторы PD-1 и CTLA-4, и к четвертой – комбинированные из двух и более технологий (рис. 1) [16].

Технологии прямого стимулирования антиопухолевого иммунитета: вакцины и инфильтрующие опухоль лимфоциты

Терапевтические вакцины. Целью вакцин является активация антиопухолевого иммунитета. Идея, заложенная в вакцинах на основе дендритных клеток, состояла в том, чтобы получить APC с антигеном вне иммуносупрессивного действия опухоли. Для этого из крови больного выделяют моноциты, а из биоптата опухоли или экзосом – опухолевые антигены. Затем *in vitro* моноциты доращивают до дендритных клеток и нагружают их антигеном. Такие дендритные клетки представляют собой готовую вакцину, способную презентовать опухолевый антиген. Вакцину вводят больному, для того, чтобы «обученные» *in vitro* APC стимулировали образование CTL. Первой противоопухолевой вакциной, основанной на дендритных клетках, была вакцина Sipuleucel-T. Эта вакцина представляет антиген РПЖ – PAP. Sipuleucel-T улучшает выживаемость пациентов с метастатическим РПЖ [17].

Специфичные APC можно получить с помощью вирусных векторов, содержащих ген антигена опухоли. Такой вектор вводится в организм, и, попадая в дендритные клетки, встраивает свою нуклеиновую кислоту в геном клетки. В результате экспрессии гена антигена дендритная клетка получает нужный

антиген и нагружает его на МНС. Так была создана вакцина PROSTVAC, содержащая ген антигена РПЖ – PSA. PROSTVAC показал хорошие результаты у пациентов с РПЖ [18].

Примером пептидной вакцины является вакцина UV1 на основе субъединиц обратной транскриптазы теломеразы. При связывании с МНС пептиды UV1 распознаются Th клетками и индуцируют Th1 ответ, который обеспечивает хороший результат у пациентов с РПЖ [19].

ДНК вакцины, в самом простом исполнении представляют собой бактериальные плазмиды, содержащие ген целевого антигена под контролем эукариотического промотора. После вхождения в клетку плазида продуцирует опухолевые антигены и повышает иммуногенность опухоли и может вызывать и гуморальный, и Т-клеточный противоопухолевый ответ. ДНК вакцины, нацеленные на антигены РПЖ, показали многообещающие результаты при лечении РПЖ и много преимуществ, по сравнению с другими вакцинами [20]. Среди преимуществ наиболее важными являются адьювантные свойства CpG-богатых областей плазмидной ДНК, безопасность, простота производства и высокая стабильность.

Адаптивная клеточная терапия (АКТ) TIL. Тот факт, что в результате активации противоракового цикла, в опухолевом микроокружении появляются CTL, позволил рассматривать опухоль как эндоген-

ную вакцину и породил идею об адаптивной клеточной терапии (АКТ) с помощью выделенных из опухоли TIL/CTL. В общем виде технология АКТ TIL состоит из четырех этапов: 1 – выделение биоптата опухоли; 2 – выделение из биоптата TIL/CTL; 3 – наращивание TIL/CTL *in vitro*; и 4 – реинфузия большого количества TIL/CTL пациенту. У большинства пациентов с меланомой АКТ TIL/CTL обеспечивают многолетнюю ремиссию [21]. Однако при раке яичников, молочной железы, толстой кишки, шейки матки и почек АКТ TIL/CTL приводила лишь к умеренным клиническим улучшениям. При РПЖ АКТ TIL/CTL пока не использовали.

Технологии имитации ключевых этапов цикла против рака: лимфоциты с модифицированным TCR и CAR-T клетки

Получение Т клеток с высокой специфичностью к опухолевому антигену достигается путем введения в клетку генов, кодирующих либо TCR, либо химерный антигенный рецептор (CAR), с высоким сродством к антигену опухоли.

TCR-модифицированные Т-клетки. TCR состоит из α - и β -цепей, связанных с CD3 на поверхности Т-клеток (рис. 3).

Когда TCR распознает пептиды, представленные МНС у животных или HLA у человека на поверхности APC или опухолевых клеток, происходит активация Т-клеток.

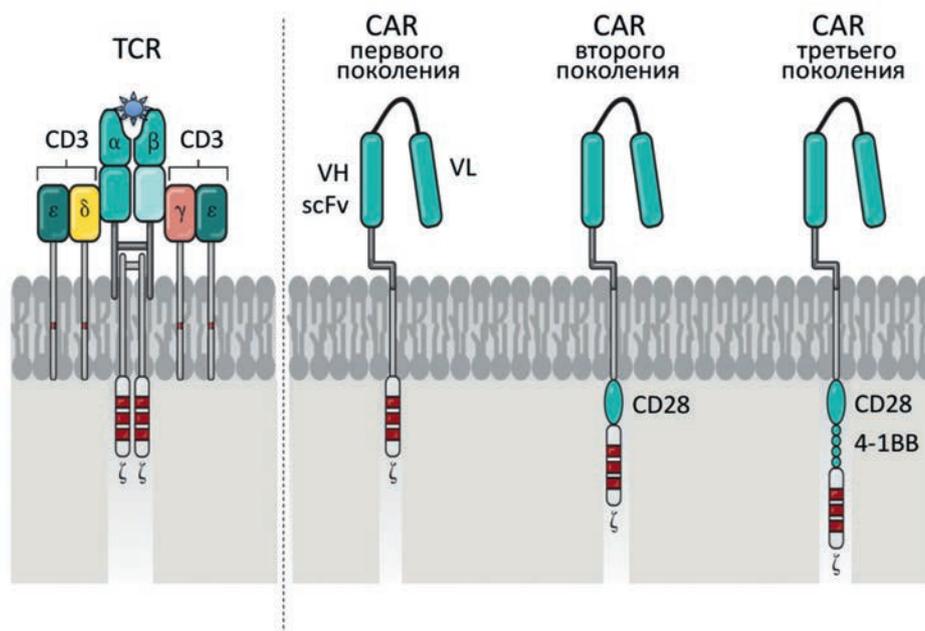


Рис. 3. Генетически модифицированные Т-клетки (составлено на основе рисунка из [22]).

(А) Т-клетки распознают свою мишень с помощью комплекса TCR, который состоит из α и β цепей, распознающих пептид / эпитоп и цепей CD3 ζ , передающих сигнал на активацию Т клеток. Т-клетки могут быть генетически модифицированы путем экспрессии новых TCR α - и β -цепей с нужной специфичностью.

(Б) CAR (химерный антигенный рецептор) состоит из внеклеточного одноцепочечного фрагмента варибельной области (scFv) антигенсвязывающего домена, слитого с трансмембранным и внутриклеточными сигнальными доменами CD3 ζ из комплекса TCR. CAR первого поколения содержат CD3 ζ , CAR второго поколения имеют один костимулирующий эндодомен (CD28 или 4-1BB), слитый с CD3 ζ , а CAR третьего поколения имеет два костимуляторных домена, связанных с CD3 ζ . VH - переменная тяжелая цепь; VL – переменная легкая цепь.

Генетически модифицированный TCR меняет специфичность Т-клеток благодаря новой паре α и β -цепей TCR, специфичных к антигену опухоли (рис. 3). Технология модификации TCR включает: 1 – выделение из опухоли и секвенирование опухолево-специфичного TCR, 2 – вставку генов α и β цепей опухолево-специфичного TCR в вирусные векторы, 3 – трансдукцию Т-клеток из крови пациентов *ex vivo*, 4 – наращивание модифицированных Т-клеток, и 5 – инфузию этих клеток пациентам.

TCR Т-клеточную иммунотерапию сначала апробировали на больных с метастатической меланомой [23]. В этих исследованиях использовали Т-клетки с TCR с высокой авидностью к антигену меланомы MART-1. Эти клетки показали хорошие результаты лечения меланомы. Хорошие результаты были также получены при использовании модифицированных TCR к MAGE-A4 при раке пищевода [24].

Однако были также выявлены серьезные побочные эффекты:

– внеопухолевая токсичность, которая возникает, например, при лечении меланомы, когда Т-клетки распознают аутоантигены, такие как gp100, MART-1 или MAGE-A3 присущие как клетками меланомы, так и нормальным меланоцитам, нервным клеткам и кардиомиоцитам;

– синдром высвобождения цитокинов, когда введенные Т-клетки вызывают резкое увеличение воспалительных цитокинов.

CAR-модифицированные Т-клетки. На сегодняшний день ни андроген-депривационная терапия (АДТ), ни химиотерапия, ни терапия вакцинами не привели к излечению метастатического РПЖ. Свет в конце туннеля зажгла технология CAR (Chimeric antigen receptor) Т-клеток. CAR-Т-клетки – это Т-клетки с генетически модифицированным CAR (рис. 3). CAR первого поколения состоит из антигенсвязывающего домена, полученного из варибельного фрагмента (scFv) опухолевоспецифического антитела, слитого с внутриклеточным доменом, передающим сигнал от TCR. CAR второго поколения содержит дополнительный ко-стимуляторный домен CD28 или 4-1BB, который значительно усиливает активацию Т-клеток после распознавания антигена. CAR третьего поколения включают еще один дополнительный ко-стимуляторный домен и еще больше усиливает активность CAR-Т-клеток.

Производство CAR-Т-клеток начинается с выделения из крови пациента Т-клеток. После этого в геном Т-клетки вводят ген CAR, например, с помощью вирусных векторов и дальше *in vitro* стимулируют пролиферацию CAR-Т-клеток, наращивая до нужного количества. После этого готовый продукт вводят пациенту [25].

CAR-Т-клетки распознают поверхностные антигены опухоли, и в отличие от вакцин, не требуют иммунизации, а в отличие от Т-клеток с модифицированными TCR, не нуждаются в МНС и ко-стимуляторных молекулах для связывания с антигеном. Это особенность CAR-Т-клеток важна, потому что

потеря МНС является одним из способов избегания опухоли иммунной атаки [26].

Доказательство клинической значимости CAR-Т-клеток было получено при лимфобластном лейкозе при использовании CAR-Т-клеток, нацеленных на антиген опухоли CD19 [27]. Применение CAR-Т-клеток при РПЖ продемонстрировали врачи Бостонского университета [28]. Они показали, что CAR-Т-клетки, нацеленные на PSMA, успешно обнаруживают и убивают клетки РПЖ.

Вместе с тем, у многих больных с солидными раками CAR-Т-клетки не обеспечивают достаточно длительного клинического улучшения [29].

Ингибиторы PD-1- и CTLA-4-чекпойнтов

Технологии иммунотерапии третьей группы устраняют иммунносупрессию, созданную чекпойнтами [7]. Для ингибирования чекпойнтов используют антитела.

Мишенями антител к CTLA-4 являются эффекторные Т-клетки и Treg. Терапевтический эффект анти-CTLA-4 антител обусловлен блокированием взаимодействия CTLA-4 с его лигандами B7.1(CD80) и B7.2(CD86) [7], и истощением Tregs (экспрессоров CTLA-4) [30].

Первым среди CTLA-4 ингибиторов, разрешенных для лечения рака, был ипилимумаб (ipilimumab) [31]. Наиболее поразительным эффектом ингибирования CTLA-4 была способность вызывать длительные регрессии опухоли. Мета-анализ 1861 пациента показал, что у пациентов с метастатической меланомой, получавших ипилимумаб, кривая выживания достигла плато 21% в течение 3 лет и оставалась стабильной в течение 10 лет [32]. При РПЖ эффективность ипилимумаб была низкой, хотя у отдельных пациентов наблюдалась полная ремиссия [33].

Применение ингибиторов CTLA-4 сопровождалось побочными эффектами в виде воспалительной патологии в ЖКТ, коже и эндокринных железах [31, 34]. У большинства пациентов такие осложнения устранялись с помощью кортикостероидов.

На доклинических моделях блокада PD-1 или PD-L1 усиливала цитотоксичность, продукцию воспалительных цитокинов и пролиферацию CTL, способствуя разрушению опухоли [35]. Поскольку PD-1 экспрессируется Т-клетками, а PD-L1 – опухолью, антиопухолевый эффект ингибирования чекпойнта PD-1, вероятно обусловлен устранением негативного влияния чекпойнта на Т-клетки в опухоли, а не в лимфоидных органах во время антигенпрезентации.

PD-L1 на опухолевых клетках способствует усилению гликолиза, а значит усиленному захвату глюкозы и снижению ее уровня в среде. При снижении концентрации глюкозы снижается активность CTL. Блокада PD-1 может увеличить концентрацию глюкозы в микроокружении опухоли и благодаря этому восстановить активность CTL [36].

В 2014-2015 годах FDA утвердил препараты ниволумаб (анти-PD-1) и пембролизумаб (анти-PD-1) для лечения меланомы, рака легкого и рака головы и шеи.

Выяснилось, что при метастатической меланоме и при метастатическом почечно-клеточном раке антиопухолевая эффективность ниволумаба превышает эффективность химиотерапии [37, 38]. Ниволумаб продемонстрировал беспрецедентно длительные эффекты, сохраняя при меланоме антиопухолевый эффект до 117 недель.

Пембролизумаб был более эффективен, чем ипилимумаб у пациентов с прогрессирующей меланомой [37], и проявил антиопухолевую активность при РПЖ [39].

Хотя, ингибиторы PD-1 чекпойнта могли вызывать побочные эффекты, они хорошо поддавались лечению с помощью стероидов [31].

В целом, результаты исследований ингибиторов PD-1/PD-L1 позволяют сделать несколько выводов: (а) терапия ингибиторами PD-1/PD-L1 является эффективной при многих опухолях; (б) некоторые типы опухолей, такие как РПЖ, плохо реагируют на ингибиторы PD-1/PD-L1; (в) при многих раках, антиопухолевый эффект блокады чекпойнта PD-1 формируется, когда PD-L1 экспрессируется на опухолевых клетках и/или Т-клетках; (г) побочные эффекты ингибиторов PD-1/PD-L1 хорошо контролируются с помощью стероидов.

Комбинированная иммунотерапия рака

Проопухолевое иммуноредактирование, как правило, затрагивает не один, а несколько этапов иммунного противоракового цикла, или несколько механизмов одного этапа. Поэтому разумно было предположить, что сочетание разных подходов, направленных на коррекцию разных этапов или механизмов этого цикла будет более эффективным в терапии рака, чем монотерапия. Интуитивно исследователи так и поступали, используя, например, комбинирование ингибиторов PD-1 и ингибиторов CTLA-4 при меланоме. У некоторых больных это приводило к более эффективному лечению [40]. Сразу возник вопрос, почему только у некоторых, а не у всех? Оказалось, что даже при одном и том же типе рака, но у разных больных имеются индивидуальные особенности иммуноредактирования цикла против рака. Можно предположить, что больным, у которых не ослаблено формирование CTL (этап 3), добавление ингибитора CTLA-4 приводит только к усилению побочных эффектов без увеличения положительного эффекта комбинации с ингибитором PD-1, который снижает иммуносупрессию (этапы 3 и 7). Если опухоль плохо инфильтрирована CTL/TIL добавление ингибитора PD-1 к ингибитору CTLA-4, также может привести только к усилению побочных эффектов. Стало очевидным, что ключом к составлению правильной комбинации методов является понимание особенностей проопухолевого иммуноредактирования у данного больного. Структура цикла против рака позволяет выделить три варианта комбинированной иммунотерапии:

— комбинация методов, которые усиливают разные этапы цикла против рака;

— комбинация методов, которые усиливают один и тот же этап цикла;

— комбинация методов, один из которых усиливает цикл, а другой подавляет побочные эффекты.

Ниже мы приведем несколько примеров наиболее успешных комбинаций из каждого варианта комбинирования.

Комбинация методов, которые усиливают разные этапы цикла против рака

Один из вариантов комбинированной терапии возник после понимания роли микросателлитной нестабильности в канцерогенезе. Микросателлиты – это повторяющиеся последовательности из 1-6 пар нуклеотидов ДНК. Микросателлитная нестабильность, определяемая как изменения длины и количества микросателлитов, возникает при нарушении репарации ошибочно спаренных оснований ДНК. В ряде случаев микросателлитная нестабильность является признаком инициации опухолевого роста (этап 0). Изменения в генах репарации ДНК были обнаружены примерно у одной трети больных с РПЖ. Данные клинических испытаний комбинации ингибитора PDL-1 дурвалумаба (влияние на этап 7) и ингибитора репарации ДНК олапариба (влияние на этап 0) показали обнадеживающие результаты при метастатическом РПЖ [41].

Комбинация вакцин (влияние на этап 3) с переносом Т-клеток с модифицированным TCR для антигенов РПЖ (влияние на этап 6), приводила к подавлению РПЖ, хотя каждый метод по отдельности не имел эффекта [42]. Этот результат показал перспективность такого комбинирования для лечения не иммуногенных опухолей, таких как РПЖ.

Современная комбинированная иммунотерапия, использует комбинации методов, которые действуют на два разных этапа цикла против рака. Однако канцерогенез может вовлекать иммуноредактирование более чем двух этапов. Учитывая, что в противораковом цикле семь этапов, потенциально возможное количество сочетаний в многокомпонентной комбинированной терапии может достигать 7 факториал (7!), что равно 5040 вариантам! Это огромный резерв для будущих исследований и разработок.

Комбинация методов, которые усиливают один и тот же этап цикла против рака

Практически для каждого этапа цикла против рака современная иммунотерапия предлагает методы повышения эффективности. Вместе с тем, для формирования механизма уничтожения опухоли наиболее важны 3 и 7 этапы цикла.

Для усиления этапа 3 (активация Т клеток в лимфоидных органах) используют, например, комбинацию вакцины вместе с блокадой CTLA-4. Показано, что эффективность комбинации была выше, по сравнению с монотерапией каждого метода при лечении меланомы [43]. Комбинация вакцины и ингибитора CTLA также продемонстрировала клиническое улучшение при РПЖ [44].

Для усиления 7 этапа (уничтожения опухолевых клеток) было протестировано несколько комбинаций методов. Например, когда выяснилось, что низкая эффективность CAR-T-клеток при солидных опухолях обусловлена противодействием чекпойнтов, к CAR-T-клеткам добавили ингибиторы PD-1. Это повысило эффективность CAR-T-клеточной терапии [45].

Комбинация методов, один из которых усиливает цикл против рака, а другой подавляет побочные эффекты

Еще одна стратегия комбинированной иммунотерапии состоит в том, чтобы один препарат снижал побочные эффекты другого препарата с антиопухолевым действием. Например, лечение РПЖ с помощью снижения выработки мужских половых гормонов (дегареликс) или с помощью АДТ (энзалутамид) с одной стороны ограничивает развитие РПЖ, но с другой стороны активирует экспрессию молекул чекпойнтов, и поэтому может стимулировать развитие опухоли или нивелировать свой собственный терапевтический эффект [46]. Эта особенность оправдывает комбинирование АДТ с ингибиторами чекпойнтов при РПЖ.

В целом, иммунотерапия демонстрирует потенциал одного из самых эффективных способов лечения рака, в первую очередь, благодаря использованию иммунитета самого больного. Иммунные реакции уже доказали свою способность полностью и безопасно искоренять микробные инфекции. Это порождает надежду на то, что иммунотерапия, по мере своего совершенствования, сможет полностью и безопасно уничтожить рак.

Список литературы

1. Пушкарь Д.М., Говоров А.В., Сидоренков А.В., Прилепская Е.А., Ковылина М.В. Ранняя диагностика рака предстательной железы. *Методические рекомендации №19*. Москва: Издательский дом «АБВ-пресс», 2015. 56 с.
2. Chen D.S., Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity*. 2013; 39(1): 1-10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012
3. Mellman I., Coukos G., Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011; 480(7378): 480-489. DOI: 10.1038/nature10673
4. Chraa D., Naim A., Olive D., Badou A. T lymphocyte subsets in cancer immunity: Friends or foes. *J Leukoc Biol*. 2019; 105(2): 243-255. DOI: 10.1002/JLB.MR0318-097R
5. Loveridge C.J., Mui E.J., Patel R., Tan E.H., Ahmad I., Welsh M., Galbraith J., Hedley A., Nixon C., Blyth K., Sansom O., Leung H.Y. Increased T-cell Infiltration Elicited by Erk5 Deletion in a Pten-Deficient Mouse Model of Prostate Carcinogenesis. *Cancer Res*. 2017; 77(12): 3158-3168. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2565
6. Modena A., Massari F., Ciccarese C., Brunelli M., Santoni M., Montironi R., Martignoni G., Tortora G. Targeting Met and VEGFR Axis in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: 'Game Over'? *Target Oncol*. 2016; 11(4): 431-446. DOI: 10.1007/s11523-015-0412-7
7. Baumeister S.H., Freeman G.J., Dranoff G., Sharpe A.H. Coinhibitory Pathways in Immunotherapy for Cancer. *Annu. Rev. Immunol*. 2016; 34: 539-573. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112049
8. Polanczyk M.J., Hopke C., Vandenbark A.A., Offner H. Estrogen-mediated immunomodulation involves reduced activation of effector T cells, potentiation of Treg cells, and enhanced expression of the PD-1 costimulatory pathway. *J. Neurosci. Res*. 2006; 84(2): 370-378. DOI: 10.1002/jnr.20881
9. Gevensleben H., Dietrich D., Golletz C., Steiner S., Jung M., Thiesler T., Majores M., Stein J., Uhl B., Müller S., Ellinger J., Stephan C., Jung K., Brossart P., Kristiansen G. The immune checkpoint regulator PD-L1 is highly expressed in aggressive primary prostate cancer. *Clin. Cancer Res*. 2016; 22(8): 1969-1977. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2042
10. Noguchi T., Ward J.P., Gubin M.M., Arthur C.D., Lee S.H., Hundal J., Selby M.J., Graziano R.F., Mardis E.R., Korman A.J., Schreiber R.D. Temporally distinct PD-L1 expression by tumor and host cells contributes to immune escape. *Cancer Immunol Res*. 2017; 5(2): 106-117. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0391
11. O'Donnell J.S., Teng M.W.L., Smyth M.J. Cancer immunoeediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2018; 16(3): 151-167. DOI: 10.1038/s41571-018-0142-8
12. Fujita K., Hayashi T., Matsushita M., Uemura M., Nonomura N. Obesity, Inflammation, and Prostate Cancer. *J. Clin. Med*. 2019; 8(2): 201. DOI: 10.3390/jcm8020201
13. Malyshev I., Manukhina E.B., Malyshev Y. Physiological organization of immune response based on the homeostatic mechanism of matrix reprogramming: implication in tumor and biotechnology. *Med. Hypotheses*. 2014; 82(6): 754-765. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.03.019
14. Prendergast G.C., Smith C., Thomas S., Mandik-Nayak L., Laury-Kleintop L., Metz R., Muller A.J. Indoleamine 2,3-dioxygenase pathways of pathogenic inflammation and immune escape in cancer. *Cancer Immunol. Immunother.* 2014; 63(7): 721-735. DOI: 10.1007/s00262-014-1549-4
15. Banzola I., Mengus C., Wyler S., Hudolin T., Manzella G., Chiarugi A., Boldorini R., Sais G., Schmidli T.S., Chiffi G., Bachmann A., Sulser T., Spagnoli G.C., Provenzano M. Expression of Indoleamine 2,3-Dioxygenase Induced by IFN- γ and TNF- α as Potential Biomarker of Prostate Cancer Progression. *Front. Immunol*. 2018; 9: 1051. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01051
16. De Velasco M.A., Uemura H. Prostate cancer immunotherapy: where are we and where are we going? *Curr. Opin. Urol*. 2018; 28(1): 15-24. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000462
17. Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., Berger E.R., Small E.J., Penson D.F., Redfern C.H., Ferrari A.C., Dreicer R., Sims R.B., Xu Y., Frohlich M.W., Schellhammer P.F.; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363(5): 411-422. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294
18. Kantoff P.W., Schuetz T.J., Blumenstein B.A., Glode L.M., Bihlartz D.L., Wyand M., Manson K., Panicali D.L., Laus R., Schlom J., Dahut W.L., Arlen P.M., Gulley J.L., Godfrey W.R. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol*. 2010; 28(7): 1099-1105. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.0597
19. Lilleby W., Gaudernack G., Brunsvig P.F., Vlatkovic L., Schulz M., Mills K., Hole K.H., Inderberg E.M. Phase I/IIa clinical trial of a novel hTERT peptide vaccine in men with metastatic hormone-naïve prostate cancer. *Cancer Immunol. Immunother.* 2017; 66(7): 891-901. DOI: 10.1007/s00262-017-1994-y
20. Shore N.D., Heath E.I., Nordquist L.T., Cheng H.H., Bhatt K., McMullan T., Kraynyak K., Lee J., Sacchetta B., Tagawa S.T., Parikh R.A., Tutrone R.F., Garcia, Whang Y.E., Lin J., Kelly W.K., Csiki I., Bagarazzi M.L. A clinical trial for the safety and immunogenicity of a DNA-based immunotherapy in men with biochemically (PSA) relapsed prostate cancer. *J. Clin. Oncol*. 2017; 35(6 Suppl): 80. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.80
21. Andersen R., Donia M., Ellebaek E., Borch T.H., Kongsted P., Iversen T.Z., Holmich L.R., Hendel H.W., Met O., Andersen M.H., Straten P., Svane I.M. Long-lasting complete responses in patients with metastatic melanoma after adoptive cell therapy with tumor infiltrating lymphocytes and an attenuated IL2 regimen. *Clin. Cancer Res*. 2016; 22(15): 3734-3745. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1879
22. June C.H., O'Connor R.S., Kawalekar O.U., Ghassemi S., Milone M.C. CAR T-cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018; 359(6382): 1361-1365. DOI: 10.1126/science.aar6711

23. Morgan R.A., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Hughes M.S., Yang J.C., Sherry R.M., Royal R.E., Topalian S.L., Kammula U.S., Restifo N.P., Zheng Z., Nahvi A., de Vries C.R., Rogers-Freer L.J., Mavroukakis S.A., Rosenberg S.A. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science*. 2006; 314(5796): 126-129. DOI: 10.1126/science.1129003
24. Kageyama S., Ikeda H., Miyahara Y., Imai N., Ishihara M., Saito K., Sugino S., Ueda S., Ishikawa T., Kokura S., Naota H., Ohishi K., Shiraishi T., Inoue N., Tanabe M., Kidokoro T., Yoshioka H., Tomura D., Nukaya I., Mineno J., Takesako K., Katayama N., Shiku H. Adoptive transfer of MAGE-A4 T-cell receptor gene transduced lymphocytes in patients with recurrent esophageal cancer. *Clin. Cancer Res.* 2015; 21(10): 2268-2277. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1559
25. Thibodeaux S.R., Milone M.C. Immunotherapy Using Chimeric Antigen Receptor-Engineered T Cells: A Novel Cellular Therapy with Important Implications for the Clinical Laboratory. *Clinical Chemistry*. 2019; 65(4): 519-529. DOI: 10.1373/clinchem.2016.258988
26. Garrido F., Aptsiauri N., Doorduijn E.M., Garcia Lora A.M., van Hall T. The urgent need to recover MHC class I in cancers for effective immunotherapy. *Curr. Opin. Immunol.* 2016; 39: 44-51. DOI: 10.1016/j.coi.2015.12.007
27. Park J.H., Riviere I., Gonen M., Wang X., Sénéchal B., Curran K.J., Sauter C., Wang Y., Santomaso B., Mead E., Roshal M., Maslak P., Davila M., Brentjens R.J., Sadelain M. Long-term follow-up of CD19CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(5): 449-459. DOI: 10.1056/NEJMoa1709919
28. Junghans R.P., Ma, Q., Rathore R., Gomes E.M., Bais A.J., Lo A.S., Abedi M., Davies R.A., Cabral H.J., Al-Homsi A.S., Cohen S.I. Phase I Trial of Anti-PSMA Designer CAR-T Cells in Prostate Cancer: Possible Role for Interacting Interleukin 2-T Cell Pharmacodynamics as a Determinant of Clinical Response. *Prostate*. 2016; 76(14): 1257-1270. DOI: 10.1002/pros.23214
29. Srivastava S., Riddell S.R. Chimeric antigen receptor T cell therapy: challenges to bench-to-bedside efficacy. *J. Immunol.* 2018; 200(2): 459-468. DOI: 10.4049/jimmunol.1701155
30. Romano E., Kusio-Kobialka M., Foukas P.G., Baumgaertner P., Meyer C., Ballabeni P., Michielin O., Weide B., Romero P., Speiser D.E. Ipilimumab dependent cell-mediated cytotoxicity of regulatory T cells ex vivo by non classical monocytes in melanoma patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015; 112(19): 6140-6145. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1417320112>
31. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B., Gonzalez R., Robert C., Schadendorf D., Hassel J.C., Akerley W., van den Eertwegh A.J., Lutzky J., Lorigan P., Vaubel J.M., Linette G.P., Hogg D., Ottensmeier C.H., Lebbé C., Peschel C., Quirt I., Clark J.I., Wolchok J.D., Weber J.S., Tian J., Yellin M.J., Nichol G.M., Hoos A., Urba W.J. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(8): 711-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466
32. Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C., Weber J.S., Margolin K., Hamid O., Patt D., Chen T.T., Berman D.M., Wolchok J.D. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33(17): 1889-1894. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2736
33. Cabel L., Loir E., Gravis G., Lavaud P., Massard C., Albiges L., Baciarello G., Loriot Y., Fizazi K. Long-term complete remission with ipilimumab in metastatic castrate-resistant prostate cancer: case report of two patients. *J. Immunother. Cancer*. 2017; 5: 31. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0232-7>
34. Iwama S., DeRemigis A., Callahan M.K., Slovin S.F., Wolchok J.D., Caturegli P. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6(230): 230ra45. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008002
35. Chen D.S., Irving B.A., Hodi F.S. Molecular pathways: next-generation immunotherapy - inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18(24): 6580-6587. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1362
36. Chang C.H., Qiu J., O'Sullivan D., Buck M.D., Noguchi T., Curtis J.D., Chen Q., Gindin M., Gubin M.M., van der Windt G.J., Tonc E., Schreiber R.D., Pearce E.J., Pearce E.L. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression. *Cell*. 2015; 162(6): 1229-1241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.016>
37. Robert C., Long G.V., Brady B., Dutriaux C., Maio M., Mortier L., Hassel J.C., Rutkowski P., McNeil C., Kalinka-Warzocho E., Savage K.J., Hernberg M.M., Lebbé C., Charles J., Mihalciou C., Chiarion-Sileni V., Mauch C., Cognetti F., Arance A., Schmidt H., Schadendorf D., Gogas H., Lundgren-Eriksson L., Horak C., Sharkey B., Waxman I.M., Atkinson V., Ascierto P.A. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(4): 320-330. DOI: 10.1056/NEJMoa1412082
38. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F., George S., Hammers H.J., Srinivas S., Tykodi S.S., Sosman J.A., Procopio G., Plimack E.R., Castellano D., Choueiri T.K., Gurney H., Donskov F., Bono P., Wagstaff J., Gault T.C., Ueda T., Tomita Y., Schutz F.A., Kollmannsberger C., Larkin J., Ravaud A., Simon J.S., Xu L.A., Waxman I.M., Sharma P; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(19): 1803-1313. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665
39. Graff J., Alumkal J., Drake C., Thomas G.V., Redmond W.L., Farhad M., Slottke R., Beer T.M. First evidence of significant clinical activity of PD-1 inhibitors in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). *Ann. Oncol.* 2016; 27(6): 243-265. DOI: 10.1093/annonc/mdw372
40. Postow M.A., Chesney J., Pavlick A.C., Robert C., Grossmann K., McDermott D., Linette G.P., Meyer N., Giguere J.K., Agarwala S.S., Shaheen M., Ernstoff M.S., Minor D., Salama A.K., Taylor M., Ott P.A., Rollin L.M., Horak C., Gagnier P., Wolchok J.D., Hodi F.S. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(21): 2006-2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1414428
41. Karzai F., Madan R.A., Owens H., Hankin A., Couvillon A., Houston N.D., Fakhrejahani F., Bilusic M., Theoret M.R., Cordes L.M., Trepel J.B., Edelman D.C., Meltzer P.S., Gulley J.L., Dahut W.L., Lee J. A phase II study of the antiprogrammed death ligand-1 antibody durvalumab in combination with PARP inhibitor, olaparib (O), in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35(6): 162. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.162
42. De Witte M.A., Bendle G.M., van den Boom M.D., Coccoris M., Schell T.D., Tevethia S.S., van Tinteren H., Mesman E.M., Song J.Y., Schumacher T.N. TCR gene therapy of spontaneous prostate carcinoma requires in vivo T-cell activation. *J. Immunol.* 2008; 181(4): 2563-2371. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.4.2563>
43. Van Elsas A., Hurwitz A.A., Allison J.P. Combination immunotherapy of B16 melanoma using anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)-producing vaccines induces rejection of subcutaneous and metastatic tumors accompanied by autoimmune depigmentation. *J. Exp. Med.* 1999; 190: 355-366. DOI: 10.1084/jem.190.3.355
44. Van den Eertwegh A.J., Versluis J., van den Berg H.P., Santegoets S.J., van Moorselaar R.J., van der Sluis T.M., Gall H.E., Harding T.C., Jooss K., Lowy I., Pinedo H.M., Scheper R.J., Stam A.G., von Blumberg B.M., de Grujil T.D., Hege K., Sacks N., Gerritsen W.R. Combined immunotherapy with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-transduced allogeneic prostate cancer cells and ipilimumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(5): 509-517. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70007-4
45. Yoon D.H., Osborn M.J., Tolar J., Kim C.J. Incorporation of Immune Checkpoint Blockade into Chimeric Antigen Receptor T Cells (CAR-Ts): Combination or Built-In CAR-T. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(2): pii: E340. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19020340>
46. Pu Y., Xu M., Liang Y., Yang K., Guo Y., Yang X., Fu Y.X. Androgen receptor antagonists compromise T cell response against prostate cancer leading to early tumor relapse. *Sci. Transl. Med.* 2016; 8(333): 333ra47. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad5659

References

1. Pushkar' D.M., Govorov A.V., Sidorenkov A.V., Prilepskaya E.A., Kovylyna M.V. [Early diagnosis of prostate cancer. Methodical recommendations №19]. Moscow: Publishing house ABC-press, 2015. 56 p. (in Russian)
2. Chen D.S., Mellman I. Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity*. 2013; 39(1): 1-10. DOI: 10.1016/j.immuni.2013.07.012
3. Mellman I., Coukos G., Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011; 480(7378): 480-489. DOI:10.1038/nature10673
4. Chraa D., Naim A., Olive D., Badou A. T lymphocyte subsets in cancer immunity: Friends or foes. *J Leukoc Biol*. 2019; 105(2): 243-255. DOI:10.1002/JLB.MR0318-097R
5. Loveridge C.J., Mui E.J., Patel R., Tan E.H., Ahmad I., Welsh M., Galbraith J., Hedley A., Nixon C., Blyth K., Sansom O., Leung H.Y. Increased T-cell Infiltration Elicited by Erk5 Deletion in a Pten-Deficient Mouse Model of Prostate Carcinogenesis. *Cancer Res*. 2017; 77(12): 3158-3168. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2565
6. Modena A., Massari F., Ciccarese C., Brunelli M., Santoni M., Montironi R., Martignoni G., Tortora G. Targeting Met and VEGFR Axis in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: 'Game Over'? *Target Oncol*. 2016; 11(4): 431-446. DOI: 10.1007/s11523-015-0412-7
7. Baumeister S.H., Freeman G.J., Dranoff G., Sharpe A.H. Coinhibitory Pathways in Immunotherapy for Cancer. *Annu. Rev. Immunol*. 2016; 34: 539-573. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112049
8. Polanczyk M.J., Hopke C., Vandenbark A.A., Offner H. Estrogen-mediated immunomodulation involves reduced activation of effector T cells, potentiation of Treg cells, and enhanced expression of the PD-1 costimulatory pathway. *J. Neurosci. Res*. 2006; 84(2): 370-378. DOI: 10.1002/jnr.20881
9. Gevensleben H., Dietrich D., Golletz C., Steiner S., Jung M., Thiesler T., Majores M., Stein J., Uhl B., Müller S., Ellinger J., Stephan C., Jung K., Brossart P., Kristiansen G. The immune checkpoint regulator PD-L1 is highly expressed in aggressive primary prostate cancer. *Clin. Cancer Res*. 2016; 22(8): 1969-1977. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2042
10. Noguchi T., Ward J.P., Gubin M.M., Arthur C.D., Lee S.H., Hundal J., Selby M.J., Graziano R.F., Mardis E.R., Korman A.J., Schreiber R.D. Temporally distinct PD-L1 expression by tumor and host cells contributes to immune escape. *Cancer Immunol Res*. 2017; 5(2): 106-117. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0391
11. O'Donnell J.S., Teng M.W.L., Smyth M.J. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2018; 16(3): 151-167. DOI: 10.1038/s41571-018-0142-8
12. Fujita K., Hayashi T., Matsushita M., Uemuraand M., Nonomura N. Obesity, Inflammation, and Prostate Cancer. *J. Clin. Med*. 2019; 8(2): 201. DOI: 10.3390/jcm8020201
13. Malyshev I., Manukhina E.B., Malyshev Y. Physiological organization of immune response based on the homeostatic mechanism of matrix reprogramming: implication in tumor and biotechnology. *Med. Hypotheses*. 2014; 82(6): 754-765. DOI: 10.1016/j.mehy.2014.03.019
14. Prendergast G.C., Smith C., Thomas S., Mandik-Nayak L., Laury-Kleintop L., Metz R., Muller A.J. Indoleamine 2,3-dioxygenase pathways of pathogenic inflammation and immune escape in cancer. *Cancer Immunol. Immunother*. 2014; 63(7): 721-735. DOI: 10.1007/s00262-014-1549-4
15. Banzola I., Mengus C., Wyler S., Hudolin T., Manzella G., Chiarugi A., Boldorini R., Sais G., Schmidli T.S., Chiffi G., Bachmann A., Sulser T., Spagnoli G.C., Provenzano M. Expression of Indoleamine 2,3-Dioxygenase Induced by IFN- γ and TNF- α as Potential Biomarker of Prostate Cancer Progression. *Front. Immunol*. 2018; 9: 1051. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01051
16. De Velasco M.A., Uemura H. Prostate cancer immunotherapy: where are we and where are we going? *Curr. Opin. Urol*. 2018; 28(1): 15-24. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000462
17. Kantoff P.W., Higano C.S., Shore N.D., Berger E.R., Small E.J., Penson D.F., Redfern C.H., Ferrari A.C., Dreicer R., Sims R.B., Xu Y., Frohlich M.W., Schellhammer P.F.; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363(5): 411-422. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294
18. Kantoff P.W., Schuetz T.J., Blumenstein B.A., Glode L.M., Bilhartz D.L., Wyand M., Manson K., Panicali D.L., Laus R., Schlom J., Dahut W.L., Arlen P.M., Gulley J.L., Godfrey W.R. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol*. 2010; 28(7): 1099-1105. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.0597
19. Lilleby W., Gaudernack G., Brunsvig P.F., Vlatkovic L., Schulz M., Mills K., Hole K.H., Inderberg E.M. Phase I/IIa clinical trial of a novel hTERT peptide vaccine in men with metastatic hormone-naive prostate cancer. *Cancer Immunol. Immunother*. 2017; 66(7): 891-901. DOI: 10.1007/s00262-017-1994-y
20. Shore N.D., Heath E.I., Nordquist L.T., Cheng H.H., Bhatt K., McMullan T., Kraynyak K., Lee J., Sacchetta B., Tagawa S.T., Parikh R.A., Tutrone R.F., Garcia, Whang Y.E., Lin J., Kelly W.K., Csiki I., Bagarazzi M.L. A clinical trial for the safety and immunogenicity of a DNA-based immunotherapy in men with biochemically (PSA) relapsed prostate cancer. *J. Clin. Oncol*. 2017; 35(6 Suppl): 80. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.80
21. Andersen R., Donia M., Ellebaek E., Borch T.H., Kongsted P., Iversen T.Z., Holmich L.R., Hendel H.W., Met O., Andersen M.H., Straten P., Svane I.M. Long-lasting complete responses in patients with metastatic melanoma after adoptive cell therapy with tumor infiltrating lymphocytes and an attenuated IL2 regimen. *Clin. Cancer Res*. 2016; 22(15): 3734-3745. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1879
22. June C.H., O'Connor R.S., Kawalekar O.U., Ghassemi S., Milone M.C. CAR T-cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 2018; 359(6382): 1361-1365. DOI: 10.1126/science.aar6711
23. Morgan R.A., Dudley M.E., Wunderlich J.R., Hughes M.S., Yang J.C., Sherry R.M., Royal R.E., Topalian S.L., Kammula U.S., Restifo N.P., Zheng Z., Nahvi A., de Vries C.R., Rogers-Freezer L.J., Mavroukakis S.A., Rosenberg S.A. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science*. 2006; 314(5796): 126-129. DOI: 10.1126/science.1129003
24. Kageyama S., Ikeda H., Miyahara Y., Imai N., Ishihara M., Saito K., Sugino S., Ueda S., Ishikawa T., Kokura S., Naota H., Ohishi K., Shiraishi T., Inoue N., Tanabe M., Kidokoro T., Yoshioka H., Tomura D., Nukaya I., Mineno J., Takesako K., Katayama N., Shiku H. Adoptive transfer of MAGE-A4 T-cell receptor gene transduced lymphocytes in patients with recurrent esophageal cancer. *Clin. Cancer Res*. 2015; 21(10): 2268-2277. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1559
25. Thibodeaux S.R., Milone M.C. Immunotherapy Using Chimeric Antigen Receptor-Engineered T Cells: A Novel Cellular Therapy with Important Implications for the Clinical Laboratory. *Clinical Chemistry*. 2019; 65(4): 519-529. DOI: 10.1373/clinchem.2016.258988
26. Garrido F., Aptsiauri N., Doorduijn E.M., Garcia Lora A.M., van Hall T. The urgent need to recover MHC class I in cancers for effective immunotherapy. *Curr. Opin. Immunol*. 2016; 39: 44-51. DOI: 10.1016/j.coi.2015.12.007
27. Park J.H., Riviere I., Gonen M., Wang X., Sénéchal B., Curran K.J., Sauter C., Wang Y., Santomasso B., Mead E., Roshal M., Maslak P., Davila M., Brentjens R.J., Sadelain M. Long-term follow-up of CD19CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med*. 2018; 378(5): 449-459. DOI: 10.1056/NEJMoa1709919
28. Junghans R.P., Ma, Q., Rathore R., Gomes E.M., Bais A.J., Lo A.S., Abedi M., Davies R.A., Cabral H.J., Al-Homsi A.S., Cohen S.I. Phase I Trial of Anti-PSMA Designer CAR-T Cells in Prostate Cancer: Possible Role for Interacting Interleukin 2-T Cell Pharmacodynamics as a Determinant of Clinical Response. *Prostate*. 2016; 76(14): 1257-1270. DOI: 10.1002/pros.23214
29. Srivastava S., Riddell S.R. Chimeric antigen receptor T cell therapy: challenges to bench-to-bedside efficacy. *J. Immunol*. 2018; 200(2): 459-468. DOI: 10.4049/jimmunol.1701155
30. Romano E., Kusio-Kobialka M., Foukas P.G., Baumgaertner P., Meyer C., Ballabeni P., Michielin O., Weide B., Romero P., Speiseret D.E. Ipilimumab dependent cell-mediated cytotoxicity of regulatory T cells ex vivo by non classical monocytes in melanoma patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015; 112(19): 6140-6145. DOI: https://doi.org/10.1073/pnas.1417320112

31. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B., Gonzalez R., Robert C., Schadendorf D., Hassel J.C., Akerley W., van den Eertwegh A.J., Lutzky J., Lorigan P., Vaubel J.M., Linette G.P., Hogg D., Ottensmeier C.H., Lebbé C., Peschel C., Quirt I., Clark J.I., Wolchok J.D., Weber J.S., Tian J., Yellin M.J., Nichol G.M., Hoos A., Urban W.J. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363(8): 711-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466
32. Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C., Weber J.S., Margolin K., Hamid O., Patt D., Chen T.T., Berman D.M., Wolchok J.D. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33(17): 1889-1894. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2736
33. Cabel L., Loir E., Gravis G., Lavaud P., Massard C., Albiges L., Baciarello G., Loriot Y., Fizazi K. Long-term complete remission with ipilimumab in metastatic castrate-resistant prostate cancer: case report of two patients. *J. Immunother Cancer.* 2017; 5: 31. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0232-7>
34. Iwama S., DeRemigis A., Callahan M.K., Slovin S.F., Wolchok J.D., Caturegli P. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody. *Sci. Transl. Med.* 2014; 6(230): 230ra45. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008002
35. Chen D.S., Irving B.A., Hodi F.S. Molecular pathways: next-generation immunotherapy - inhibiting programmed death-ligand 1 and programmed death-1. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18(24): 6580-6587. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1362
36. Chang C.H., Qiu J., O'Sullivan D., Buck M.D., Noguchi T., Curtis J.D., Chen Q., Gindin M., Gubin M.M., van der Windt G.J., Tonc E., Schreiber R.D., Pearce E.J., Pearce E.L. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression. *Cell.* 2015; 162(6): 1229-1241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.016>
37. Robert C., Long G.V., Brady B., Dutriaux C., Maio M., Mortier L., Hassel J.C., Rutkowski P., McNeil C., Kalinka-Warchocha E., Savage K.J., Hernberg M.M., Lebbé C., Charles J., Mihalcioiu C., Chiarion-Sileni V., Mauch C., Cognetti F., Arance A., Schmidt H., Schadendorf D., Gogas H., Lundgren-Eriksson L., Horak C., Sharkey B., Waxman I.M., Atkinson V., Ascierto P.A. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(4): 320-330. DOI: 10.1056/NEJMoa1412082
38. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F., George S., Hammers H.J., Srinivas S., Tsykodi S.S., Sosman J.A., Procopio G., Plimack E.R., Castellano D., Choueiri T.K., Gurney H., Donskov F., Bono P., Wagstaff J., Gauder T.C., Ueda T., Tomita Y., Schütz F.A., Kollmannsberger C., Larkin J., Ravaud A., Simon J.S., Xu L.A., Waxman I.M., Sharma P; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373(19): 1803-1813. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665
39. Graff J., Alumkal J., Drake C., Thomas G.V., Redmond W.L., Farhad M., Slottke R., Beer T.M. First evidence of significant clinical activity of PD-1 inhibitors in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Ann. Oncol.* 2016; 27(6): 243-265. DOI: 10.1093/annonc/mdw372
40. Postow M.A., Chesney J., Pavlick A.C., Robert C., Grossmann K., McDermott D., Linette G.P., Meyer N., Giguere J.K., Agarwala S.S., Shaheen M., Ernstoff M.S., Minor D., Salama A.K., Taylor M., Ott P.A., Rollin L.M., Horak C., Gagnier P., Wolchok J.D., Hodi F.S. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(21): 2006-2017. DOI: 10.1056/NEJMoa1414428
41. Karzai F., Madan R.A., Owens H., Hankin A., Couvillon A., Houston N.D., Fakhrejahani F., Bilusic M., Theoret M.R., Cordes L.M., Trepel J.B., Edelman D.C., Meltzer P.S., Gulley J.L., Dahut W.L., Lee J. A phase II study of the antiprogrammed death ligand-1 antibody durvalumab in combination with PARP inhibitor, olaparib (O), in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2017; 35(6): 162. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.6_suppl.162
42. De Witte M.A., Bendle G.M., van den Boom M.D., Coccoris M., Schell T.D., Tevethia S.S., van Tinteren H., Mesman E.M., Song J.Y., Schumacher T.N. TCR gene therapy of spontaneous prostate carcinoma requires in vivo T-cell activation. *J. Immunol.* 2008; 181(4): 2563-2571. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.4.2563>
43. Van Elsas A., Hurwitz A.A., Allison J.P. Combination immunotherapy of B16 melanoma using anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)-producing vaccines induces rejection of subcutaneous and metastatic tumors accompanied by autoimmune depigmentation. *J. Exp. Med.* 1999; 190: 355-366. DOI: 10.1084/jem.190.3.355
44. Van den Eertwegh A.J., Versluis J., van den Berg H.P., Santegoets S.J., van Moorselaar R.J., van der Sluis T.M., Gall H.E., Harding T.C., Jooss K., Lowy I., Pinedo H.M., Scheper R.J., Stam A.G., von Blomberg B.M., de Grijijl T.D., Hege K., Sacks N., Gerritsen W.R. Combined immunotherapy with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-transduced allogeneic prostate cancer cells and ipilimumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a phase I dose-escalation trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(5): 509-517. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70007-4
45. Yoon D.H., Osborn M.J., Tolar J., Kim C.J. Incorporation of Immune Checkpoint Blockade into Chimeric Antigen Receptor T Cells (CAR-Ts) Combination or Built-In CAR-T. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(2): pii: E340. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19020340>
46. Pu Y., Xu M., Liang Y., Yang K., Guo Y., Yang X., Fu Y.X. Androgen receptor antagonists compromise T cell response against prostate cancer leading to early tumor relapse. *Sci. Transl. Med.* 2016; 8(333): 333ra47. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad5659

Сведения об авторах

Мальшев Игорь Юрьевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой патологической физиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий лабораторией регуляторных механизмов стресса и адаптации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Буданова Ольга Петровна – старший научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов стресса и адаптации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Бахтина Лидия Юрьевна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов стресса и адаптации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»