

УДК 616-092

## Иммунотерапия рака через призму концепции адаптации: догонит ли Ахилл черепаху?

Малышев И.Ю.<sup>1,2</sup>, Буданова О.П.<sup>2</sup>, Бахтина Л.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 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

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

*Иммунотерапия обеспечивает значительный прогресс в лечении рака, однако, не у всех, и не всегда. В обзоре мы кратко проанализировали основные методы иммунотерапии рака и обозначили новый подход для повышения их эффективности. Проблему иммунотерапии рака мы рассмотрели через призму концепции адаптации к факторам среды. В контексте этой концепции высокая выживаемость опухолевой клетки может быть обусловлена адаптацией к лекарствам и агрессивным факторам иммунитета, таким как свободные радикалы и воспалительные цитокины. В онкологической клинике врач с помощью иммунотерапии пытается усилить иммунитет больного. Эта тактика оправдана, если удастся увеличить силу иммунной атаки до уровня, который убивает опухоль. Но если стимулирование иммунитета недостаточно сильное, чтобы убить опухолевую клетку, это приводит к дополнительной адаптации опухоли и повышению ее устойчивости. Отсюда следует важная для клиники гипотеза: снизить выживаемость опухолевых клеток можно с помощью нарушения ее механизмов адаптации. Концепция адаптации предлагает два способа решения: 1) блокировать активацию генов и синтез белков, необходимых для формирования адаптивного системного структурного следа (ССС); и 2) прекратить действие адаптирующих факторов, и благодаря этому вызвать исчезновение СССР, дезадаптацию и утрату опухолью приобретенной устойчивости. Применительно к иммунотерапии рака второй способ порождает, на первый взгляд абсурдную идею, «отключить» иммунную систему на период до стадии дезадаптации опухоли, и только затем применить иммунотерапию к утратившим устойчивость опухолевым клеткам. Эта гипотеза нуждается в проверке, но уже сейчас с ней согласуются косвенные данные. Снижение адаптивной устойчивости опухолевых клеток могло бы существенно увеличить антиопухолевый потенциал иммунотерапии рака.*

**Ключевые слова:** иммунный цикл; предстательная железа; опухоль; макрофаги; лимфоциты; иммунотерапия рака; адаптация

**Для цитирования:** Малышев И.Ю., Буданова О.П., Бахтина Л.Ю. Иммунотерапия рака через призму концепции адаптации: догонит ли Ахилл черепаху? *Патогенез*. 2019; 17(3): 4-12.

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2019.03.4-12

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

**Финансирование:** Обзор написан при поддержке Министерства здравоохранения РФ (Государственное задание от 26.12.2017 года № 056-00149-18-00)

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

**Поступила:** 21.02.2019

## **Cancer immunotherapy through the prism of the adaptation concept: will Achill catch up with the turtle?**

**Malyshev I.Yu.<sup>1,2</sup>, Budanova O.P.<sup>2</sup>, Bakhtina L.Yu.<sup>2</sup>**

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

<sup>2</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology,  
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

*Immunotherapy provides significant progress in treatment of cancer although not for all and not always. In this review, we briefly analyzed major immunotherapies for cancer and outlined a new approach to improve their effectiveness. We examined the issue of cancer immunotherapy through the prism of the concept of adaptation to environmental factors. In the context of this concept, the high survival rate of tumor cells may be due to cell adaptation to drugs and aggressive immunity factors, such as free radicals and inflammatory cytokines. In the oncological clinic, physicians try to enhance the patient's immunity with immunotherapy. This tactic is warranted if the physician would manage to increase the potency of immune attack to a level that kills the tumor. However, if the enhanced power of immunity attack is insufficient to kill a tumor cell, the tumor may additionally adjust and stabilize. Therefore, a clinically important hypothesis ensues: the tumor cell survival may be impaired by disrupting its adaptive mechanisms. The concept of adaptation offers two options: 1) to block activated synthesis of the genes and proteins that are required for formation of an adaptive systemic structural trace (SST) and 2) to stop the action of adapting factors, and, thereby, to erase the SST and induce maladaptation with loss of the acquired resistance of the tumor. With regard to cancer immunotherapy, the second option creates, at the first glance, an absurd idea, to "turn off" the immune system for a period preceding the stage of tumor maladaptation, and only then to apply immunotherapy to the tumor cells that have become less resistant. This hypothesis needs to be verified but some indirect data are already consistent with it. Reducing the adaptive resistance of tumor cells could significantly increase the antitumor potential of cancer immunotherapy.*

**Key words:** immune cycle; prostate; antigen; tumor cells; macrophages; ligands; receptors; cytokines; lymphocytes; immunotherapy; adaptation.

**For citation:** Malyshev I.Yu., Budanova O.P., Bakhtina L.Yu. [Cancer immunotherapy through the prism of the adaptation concept: will Achill catch up with the turtle?] *Patogenez. [Pathogenesis]*. 2019; 17(3): 4-12 (in Russian)

**DOI:** 10.25557/2310-0435.2019.03.4-12

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

**Funding:** The support of a grant from the Ministry of Health of the Russian Federation (State Task No. 056-00149-18-00 of December 26, 2017)

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

**Received:** 21.02.2019

### Основные сокращения:

ССС – системный структурный след; APC – антиген-презентирующие клетки; B7.1 – тип периферийного протеина мембраны; BTLA – аттенуатор В- и Т-лимфоцитов; CD40, CD27, CD137L, CD70, CD28 – мембранные белки, рецепторы из надсемейства рецепторов фактора некроза опухоли; CTL – цитотоксические антиген-специфические Т-клетки; CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte-Associated Antigen-4) – антиген-4 цитотоксических Т-лимфоцитов; CX3CL1, CXCL9, CXCL10 и CCL5 – хемокины; ICAM1, LFA1 – интегральные мембранные белки; IFN- $\gamma$  (Interferon-gamma) – цитокин интерферон- $\gamma$ ; IDO (Indoleamin 2,3-deoxygenase) – фермент, расщепляющий триптофан; IL (Interleukin) – интерлейкин; GM-CSF – гранулоцит-макрофаговый колониестимулирующий фактор; LAG-3 – белок гена активации лимфоцитов 3; LFA1 – антиген-1, связанный с функцией лимфоцитов; M1, M2, M3 – фенотипы макрофагов; MDSC (Myeloid-Derived Suppressor Cells) – клетки миелоидного происхождения; MHC (Major Histocompatibility Complex) – главный комплекс гистосовместимости; OX40, OX40L – цитокины семейства факторов некроза опухоли; PAP – простатическая кислая фосфатаза; PD-1 (Programmed Cell Death-1) – регуляторы иммунного цикла против рака; PD-L1 и PD-L2 – лиганды запрограммированной смерти; TCR – Т-клеточный рецептор; TGF- $\beta$  – трансформирующий ростовой фактор бета; TIM-3 – Т-клеточный домен иммуноглобулина и муциновый домен-3; TNF (Tumor-Necrosis Factor) – фактор некроза опухоли; SHP-2 – тирозин-фосфатаза; VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) – фактор роста эндотелия сосудов; VISTA – V-домен Ig-супрессор активации Т-клеток;

### Введение

Количество летальных исходов онкологических заболеваний не снижается, а это значит, что проблема терапии этой патологии далека от разрешения и разработка новых эффективных способов лечения, по-прежнему относится к задачам «по жизненным показаниям». Успешность разработки нового способа лечения зависит от понимания механизма развития рака и правильного обоснования способов воздействия на критические механизмы. Исследования показали, что ключевую роль в канцерогенезе играет нарушение иммунитета. Понимание этого факта стимулировало разработку большого количества разных иммунотерапевтических технологий. Действительно,

иммунотерапия обеспечила значительный прогресс в лечении рака. Однако не всегда, и не у всех. Здесь мы обозначим новый подход для повышения эффективности иммунотерапии рака, который учитывает уникальную способность опухолевой клетки к адаптации к агрессивным факторам среды.

### Иммунный цикл против рака

Главным препятствием на пути развития рака является иммунная система. В ответ на появление опухолевых клеток иммунная система формирует сложный иммунный цикл против рака. Цикл состоит из семи этапов, каждый из которых контролируется стимулирующими и ингибирующими факторами (рисунок).

Этот цикл прекрасно описан в обзоре Daniel S. Chen and Ira Mellman [1], поэтому здесь мы представим лишь очень кратко характеристику его этапов и то, как опухоль может редактировать иммунные механизмы в свою пользу.

На первом этапе иммунного цикла против рака, когда опухоль в результате некроза высвобождает свои антигены, антиген-презентирующие клетки (APC) должны их распознать. Однако опухоль часто имеет антигены, которые являются антигенами нормальной ткани, только продуцируемые в больших количествах. APC и Т-клетки распознают такие антигены как нормальные и подавляют иммунный ответ на опухоль. Например, рак предстательной железы (РПЖ) имеет несколько опухолево-специфических антигенов, таких как простатическая кислая фосфатаза, простат-специфический антиген и простат-специфический мембранный антиген. Все эти антигены имеет и нормальная ткань. Поэтому РПЖ, обычно проявляется как низкоиммуногенный [2].

На втором этапе APC выставляют эпитопы захваченных антигенов на свою поверхность с помощью молекул МНС. Этот процесс стимулируют IL-1, TNF-альфа, INF- $\gamma$ , лиганды Toll-подобных рецепторов, CD40 со своим лигандом, эндогенные адьюванты, а ингибируют – IL-4, IL-10, IL-13. После этого APC мигрируют в лимфатические узлы. Однако в ответ на захват антигенов APC, опухоль начинает выделять IL-4, IL-10, IL-13. Эти цитокины нарушают захват антигенов APC и снижают иммуногенность рака [2].

На третьем этапе опухолевый антиген, представленный МНС на APC, связывается с Т-клеточным рецептором (TCR) Т-клеток, стимулируя дифференцировку Т-клеток в цитотоксические Т-клетки

(CTL). Эти процессы стимулируют ко-стимулирующие сигналы, возникающие при взаимодействии между молекулами B7.1 или B7.2 с CD28, CD137 и CD137L, OX40 и OX40L, CD27 и CD70, и в результате действия IL-2 и IL-12, а ингибируют ко-ингибиторные сигналы, возникающие при взаимодействии CTLA-4 с B7.1, PDL-1 с B7.1 или с PD-1. На этом этапе опухоль может эффективно блокировать передачу сигналов от APC на Т-клетки, благодаря продукции IDO, IL-4, IL-10, IL-13 и TGF- $\beta$ , ко-ингибирующих молекул CTLA-4, PD-1 и PD-L1 и привлечению MDSC, Tregs и M2 макрофагов [2, 3].

На четвертом этапе, после образования, CTL должны с кровотоком попасть в орган, где находится опухоль. Этот процесс контролируют хемокины CX3CL1, CXCL9, CXCL10 и CCL5. Оказалось, что опухоль способна редактировать и этот процесс. При многих раках опухолевые клетки предотвращают миграцию CTL через эндотелиальный барьер с помощью разрушения хемокинов, которые привлекают CTL [4], и выделения VEGF, который ингибирует экспрессию молекул адгезии на эндотелии сосудов [5].

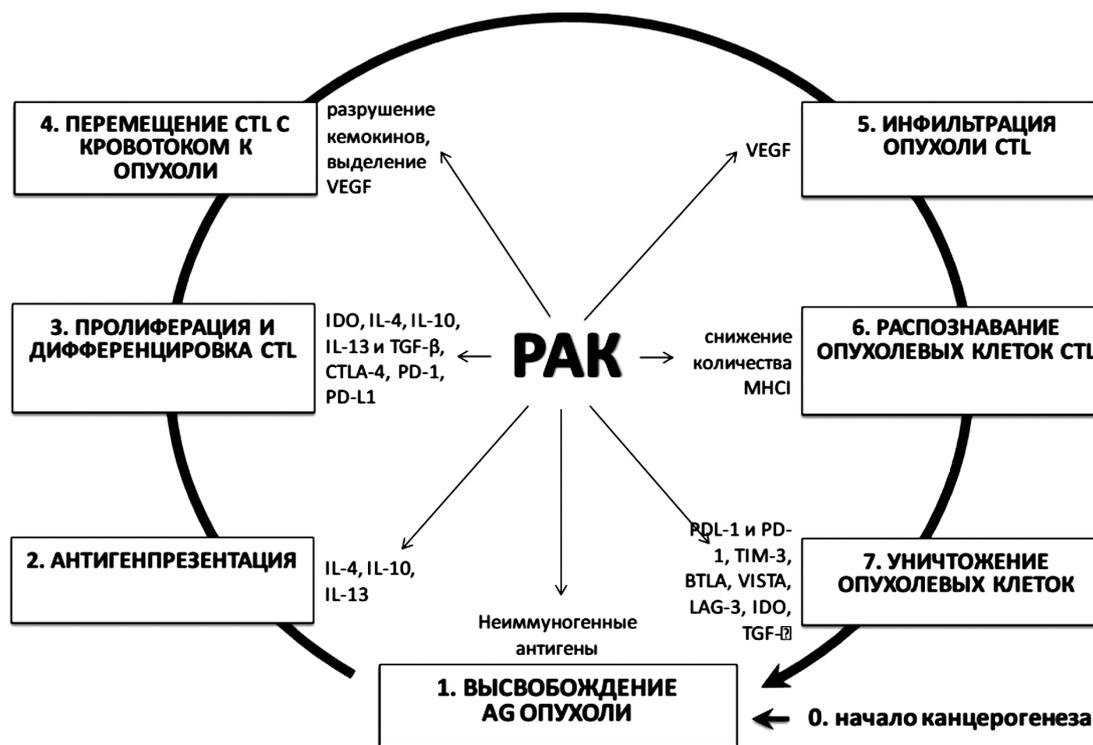
На пятом этапе CTL из кровотока проникают через сосудистую стенку и инфильтрируют опухоль [6]. Количество инфильтрирующих опухоль лимфоцитов

(TIL) зависит от соотношения между стимуляторами, такими как LFA1, ICAM1 и селектин, и ингибиторами, такими как VEGF и рецептор эндотелина В. Опухоль и M2-макрофаги за счет продукции VEGF препятствуют экстравазации CTL [5], и благодаря этому снижают количество TIL/CTL [1].

На шестом этапе CTL связываются с раковыми клетками посредством взаимодействия их TCR с антигеном, представленным MHC1 на раковой клетке. Однако, когда начинается распознавание раковых антигенов, опухолевые клетки снижают количество MHC1. Соответственно снижается возможность распознавания раковых клеток с помощью TCR CTL [7].

И, наконец, на седьмом этапе CTL разрушают раковые клетки. INF- $\gamma$  стимулирует, а большое количество молекул, таких как PDL-1 и PD-1, TIM-3, BTLA, VISTA, LAG-3, IDO, аргиназа и TGF- $\beta$ , а также клеток, таких как Т-регуляторные клетки (Treg), MDSC (Myeloid-Derived Suppressor Cells), M2-макрофаги и гипоксия ингибируют цитотоксические функции CTL. Разрушенные раковые клетки высвобождают дополнительную порцию антигенов (этап 1). В результате иммунный цикл замыкается, для того, чтобы выполнить следующий оборот и эффективно уничтожить опухоль.

### ЦИКЛ ПРОТИВ РАКА И ЕГО ПРООПУХОЛЕВОЕ ИММУНОРЕДАКТИРОВАНИЕ



Иммунологический цикл против рака и его иммуноредактирование опухолью (на основе рисунков из [1]). Этапы цикла: 1. высвобождение антигенов опухоли; 2. антигенпрезентация (APC); 3. пролиферация и дифференцировка CTL; 4. Перемещение CTL с кровотоком к опухоли; 5. Инфильтрация опухоли активированными CTL; 6. Распознавание опухолевых клеток активированными CTL и 7. Уничтожение опухолевых клеток. Факторы, стимулирующие цикл, показанные в левой части прямоугольника, повышают антиопухолевый иммунитет, а факторы, ингибирующие цикл, показанные в правой части прямоугольника, снижают активность цикла против рака и/или предотвращают развитие аутоиммунных реакций.

На этом этапе многие раки выделяют IDO, который истощает в окружении опухоли триптофан. Триптофан необходим для выживания CTL. При снижении концентрации триптофана снижается количество CTL, но увеличивается количество супрессорных Treg [8]. Интересно, что продукцию IDO активируют IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  [9], которые выделяют CTL, для уничтожения опухоли. Это яркий пример опухолевого иммуноредактирования.

Кроме того, при многих видах рака опухолевые клетки увеличивают экспрессию PD-L1, ко-ингибиторного лиганда, который подавляет активность CTL и способствует прогрессированию рака [10]. Таким образом, ко-ингибиторные молекулы, такие как PD-L1, PD-L2, PD-1 и CTLA-4, задуманные природой для ограничения длительности нормальных иммунных ответов и предупреждения аутоиммунных реакций, используются опухолью для своего выживания в условиях иммунной атаки.

Инструментами проопухолевого иммуноредактирования являются не только молекулы MHC и чекпойнтов, но и клетки, такие как макрофаги, Treg и Breg и MDSC. Например, опухоль перепрограммирует M1-макрофаги в M2-макрофаги, которые подавляют антиопухолевый иммунитет, способствуют росту сосудов в опухоль и метастазированию опухолевых клеток [1, 3]. В зоне опухолевого роста начинают накапливаться иммуносупрессивные Treg, Breg-клетки [11] и MDSC [12], которые подавляют активность CTL и способствуют росту опухоли.

Таким образом, ключевую роль в канцерогенезе играет способность опухоли к иммуноредактированию с помощью: 1) выставления неиммуногенных антигенов для снижения иммуногенности опухоли; 2) увеличения продукции IDO, противовоспалительных цитокинов, CTLA-4, PD-1, привлечения MDSC, Tregs и M2-макрофагов для нарушения антиген-презентации и снижения активности CTL; 3) разрушения хемокинов и выделения VEGF для ослабления миграции CTL; и 4) снижения количества MHC1 для затруднения распознавания раковых клеток.

### Технологии иммунотерапии

Понимание того, как происходит проопухолевое иммуноредактирование, сделало возможным появление иммунотерапии – потенциально одного из самых эффективных способов лечения рака.

Технологии иммунотерапии можно разделить на три вида:

1. Технологии прямого стимулирования цикла против рака;
2. Технологии имитации ключевых этапов цикла против рака;
3. Технологии ингибирования иммуносупрессии.

К первой группе относятся вакцины и инфильтрующие опухоль лимфоциты (TIL) [13-15]; ко второй – лимфоциты с модифицированным TCR и CAR-T клетки [16]; и к третьей – ингибиторы PD-1 и CTLA-4 (рисунк) [17]. Вместе с тем, наиболее эф-

фективным может оказаться комбинированный подход из двух и более технологий [18].

### Проблемы достижения противоопухолевого эффекта

С развитием методов иммунотерапии одновременно стали возникать и некоторые серьезные проблемы на пути достижения надежного противоопухолевого эффекта у пациентов.

Первая проблема – проблема выбора вида иммунотерапии. Иммунотерапия сегодня одним людям помогает, а другим – нет, при одних видах рака может быть эффективной, а при других – нет. Эта ситуация порождает необходимость определения биомаркеров и алгоритма выбора наиболее рационального вида иммунотерапии для конкретного пациента. Решение этой задачи начали с выявления биомаркеров с помощью изучения геномных и транскриптомных данных пациентов [19].

Вторая проблема – проблема «цены» лечебного эффекта иммунотерапии. Например, оказалось, что впечатляющая противораковая активность ингибиторов PD-1 и CTLA-4 имеет свою «цену» – риски аутоиммунных реакций, кардио- и нейротоксичности. Какие лекарства могли бы снизить побочные явления, не снижая пользы этих ингибиторов? Исследования только начинают отвечать на эти вопросы.

Третья проблема – проблема влияния наследственных факторов и стиля жизни. На результат иммунотерапии могут сильно влиять стиль жизни, наследственные факторы, особенности кишечного микробиома, диеты, наличие той или иной инфекции [20, 21], а также состояние хронического стресса [22]. Поэтому наследственные факторы должны учитываться, а коррекция стиля жизни и сопутствующих заболеваний – сопровождать иммунотерапию рака.

Четвертая проблема – проблема клеточных мишеней иммунотерапии. Основными клетками-мишенями иммунотерапии являются дендритные клетки и лимфоциты. Были попытки использовать репрограммированные на антиопухолевый M1-фенотип макрофаги, однако их эффективность оказалась не так высока, потому что опухоль перепрограммировала макрофаги на проопухолевый M2-фенотип [23]. Мы разработали новую технологию, в которой макрофаги репрограммировали на особый M3-фенотип переключения, резистентный к действию опухоли и способный под влиянием факторов опухоли усиливать свое противоопухолевое действие. Затем репрограммированные макрофаги вводили мышам с опухолью. Результаты показали высокую противораковую активность [24] и породили оптимизм в отношении комбинированной иммунотерапии основанной на репрограммированных макрофагах.

Однако самая глобальная проблема в противостоянии медицины и рака – это как приблизиться к 100% результату лечения. Почему, несмотря на беспрецедентный потенциал иммунотерапии и быстрые разработки все новых и новых методов терапии рака, мы так и не можем догнать и полностью уничтожить опухоль?

Каждый раз, когда иммунная система атакует опухоль или когда врачи используют новый метод, опухоль активирует уже готовые механизмы, нейтрализующие иммунную атаку или новый вид терапии. Так, когда хирург иссекает опухоль — опухоль метастазирует и развивается в другом месте; когда иммунная система распознает антигены опухоли — опухоль маскирует или сбрасывает их; когда макрофаги инфильтрируют опухоль — опухоль перепрограммирует эти клетки и делает их союзниками; когда цитотоксические СТЛ или CAR-T клетки атакуют опухоль — опухоль создает иммуносупрессивное микроокружение [25]; когда химиотерапевтические вещества проникают в опухолевые клетки — опухоль синтезирует каналы множественной лекарственной резистентности и выводит лекарство наружу [26] и т. д. Эти примеры наводят на мысль, что в опухолевой клетке заложен потенциал формирования множества механизмов, обеспечивающих ее выживание при действии самых разных иммунных факторов, лекарств и видов иммунотерапии. Складывается впечатление, что опухоль — это уникальная патология, которая, в отличие от других патологий, имеет динамично меняющийся в ответ на лечение и действие иммунной системы патогенез.

Новые надежды, отмеченные в 2018 году Нобелевской премией, были связаны с ингибиторами чекпойнтов PD-1 и CTLA-4. Однако опухолевые клетки в ответ на ингибирование одних чекпойнтов, стали увеличивать продукцию молекул других чекпойнтов [27], и уже породили некоторый пессимизм к этому виду иммунотерапии.

Ситуация напоминает апорию древнегреческого философа Зенона, известную как парадокс безуспешных усилий Ахилла догнать черепаху, которая на старте была впереди Ахилла. Парадоксально, но это так, если принять, что Ахилл бежит дискретно, то есть, каждый раз, догоняя черепаху, он бежит до места, где была черепаха, а потом опять бежит до нового места, куда черепаха успела уползти. Дискретность движения не позволяет догнать черепаху. Возможно, парадокс Зенона — хороший намек тем, кто борется с раком и никак не может догнать и уничтожить рак. Сегодня противоопухолевые терапии разрабатываются «дискретно» по принципу «обнаружил проопухолевый механизм — разработай лекарство для его ингибирования». Нобелевское открытие чекпойнтов — хороший пример. Исследователи стали ингибировать PD-1 и CTLA-4, но опухоль стала увеличивать синтез других чекпойнтов, например VISTA [27] и ... Ахилл опять не догнал черепаху. По Зенону, цель терапии надо ставить за пределами возможностей опухоли нивелировать лечебный эффект. А для этого надо понять, какой биологический феномен делает опухоль устойчивой к действию разных агрессивных факторов и помогает избежать преследования со стороны иммунной системы. Успешные криминалисты для раскрытия преступления советуют начать «думать как преступник». Мы воспользовались этим советом и разделили механизмы, которые использует опухоль на три категории.

Первая категория — механизмы, которые делают опухолевую клетку «невидимой» для иммунной системы. К таким механизмам относится способность опухолевой клетки «сбрасывать» или «маскировать» свои антигены, не выставляя иммуногенные антигены, особенно когда опухоль не связана с соматическими мутациями. Эти механизмы формируют толерогенность опухоли.

Вторая категория — механизмы прямого противодействия иммунной системе или иммунотерапии. К этой категории относится самое большое количество механизмов, например, продукция большого количества противовоспалительных цитокинов в ответ на действие макрофагов или синтез молекул чекпойнтов в ответ на иммунную атаку [28], или синтез каналов множественной лекарственной резистентности в ответ на действие химиотерапии [26].

Третья категория — механизмы перепрограммирования противоопухолевого действия иммунной системы в проопухолевое. Примеров много: опухоль перепрограммирует антиопухолевый M1-фенотип в проопухолевый-M2 фенотип [29], увеличивает синтез молекул чекпойнтов в ответ на действие IFN- $\gamma$  [30], или активирует экспрессию иммуносупрессивного IDO на действие IFN- $\gamma$  и TNF- $\alpha$  [9], которые выделяют СТЛ, для того, чтобы уничтожить опухоль.

Четвертая категория — нормальные иммунные механизмы, которые опухоль использует для своего выживания. Например, опухолевые клетки оставляют на своей поверхности антигены нормальной ткани, поэтому, когда СТЛ начинает атаковать опухолевую клетку, Трег-лимфоциты воспринимают это как атаку на собственные клетки, и подавляют активность СТЛ [31]. Другой пример, опухолевые клетки полностью «копируют» физиологический механизм ограничения избыточного воспаления и аутоиммунных реакций, выставляя на свою поверхность молекулы чекпойнтов, препятствуя действию иммунных клеток [10].

Весь канцерогенез можно представить в виде ветвистого дерева, у которого многочисленные ветви — это разные проопухолевые механизмы, а ствол — биологический феномен, обеспечивающий «рост» этих веточек. Такая аналогия позволяет выделить два способа борьбы с раком: либо один раз «спилить» ствол, и веточки сами отсохнут, либо «спиливать» веточку за веточкой. Первый способ надежный и быстрый, второй — ненадежный и долгий. Сегодня онкология использует второй способ. Чекпойнты — это «веточки»: спилил одну — вырастает много других, и опухоль опять выживает. Чтобы воспользоваться первым подходом, надо понимать природу биологического феномена — ствола ветвистого канцерогенеза. Подсказка в том, что все проопухолевые механизмы объединяет одна общая цель — повысить устойчивость опухолевой клетки к иммунным факторам и лекарствам. Феномен, который может повысить устойчивость клеток к разным повреждающим факторам, в биологии хорошо известен — это феномен адаптации. Возможно, именно ему природа деле-

гировала функцию опорного ствола канцерогенеза. Поэтому проблему рака мы попробуем рассмотреть с новых позиций, через призму концепции адаптации к факторам среды. Ключевые положения этой концепции сформулировал профессор Ф.З.Меерсон [32, 33]. Они таковы:

1. При периодическом действии повреждающего фактора малой силы через некоторое время происходит повышение устойчивости клеток к этому фактору большей, ранее непереносимой силы, другими словами – формируется адаптация. При адаптации к одному повреждающему фактору может повышаться устойчивость клеток к другому фактору, с которым клетка даже ещё не встречалась.

2. Долгосрочную адаптацию обеспечивает системный структурный след (ССС) – комплекс изменений в клетках, таких как повышение экспрессии генов, увеличение числа рибосом и митохондрий, ответственных за синтез нужных для адаптации белков, АТФ и т.д.

3. После прекращения действия адаптирующего фактора активность генетического аппарата в адаптированных клетках снижается, и ССС постепенно исчезает вместе с высокой устойчивостью. Этот процесс обозначается термином дезадаптация.

Первое положение концепции адаптации позволяет нам сразу предположить, что высокая выживаемость опухолевой клетки обусловлена адаптацией к агрессивным факторам иммунной системы, таким как свободные радикалы [34], воспалительные цитокины и др. Чтобы выжить, раковые клетки активируют системы, поглощающие свободные радикалы [34] и начинают продуцировать много противовоспалительных цитокинов [35]. Этот процесс отражает формирование прямого защитного эффекта адаптации к действующему фактору – иммунным медиаторам. Кроме того, благодаря приобретенной способности продуцировать много противовоспалительных цитокинов опухоль репрограммирует макрофаги на проопухолевый M2-фенотип и нарушает активацию Т-клеток [3]. Этот процесс отражает формирование перекрестного защитного эффекта адаптации.

Таким образом, если иммунитет сразу не уничтожает опухолевую клетку, он начинает её адаптировать и делает её устойчивой к иммунной атаке. «То, что нас не убивает, делает нас сильнее» – формула адаптации, которую, сам того не подозревая, вывел Ницше. Эта стратегия выживания была хорошо известна в Средневековой Франции. Французские короли, принимавшие с детства не смертельные дозы яда, с течением времени становились невосприимчивыми к смертельным дозам. Так и адаптированная опухоль может стать толерантной к действию иммунных факторов и иммунотерапии. Вероятно, поэтому иммунотерапия более эффективна на ранних стадиях развития опухоли, когда процесс адаптации еще не завершился, чем на поздних, когда опухоль уже адаптировалась [36]. Слабая иммуногенность опухоли или ослабленный иммунитет, поскольку вызывают слабые иммунные ответы, также могут способ-

ствовать адаптации. В онкологической клинике врач пытается усилить иммунитет больного. Эта тактика оправдана, если удастся увеличить силу иммунной атаки до уровня, который убивает опухоль. Но если увеличение силы иммунитета, достигаемое иммунотерапией, недостаточно чтобы убить опухолевую клетку, то это приводит к дополнительной адаптации опухолевой клетки и повышению ее устойчивости.

Почему иммунитет, призванный обезвредить опасные для организма опухолевые клетки, может начать их адаптировать и способствовать их выживанию? Чтобы это понять, надо учесть, что опухолевые клетки быстро делятся и в результате мутаций могут выставлять антигены «не хозяина». Ситуация напоминает процесс развития эмбриона. Вероятно, из соображений биологической целесообразности иммунитет через механизмы адаптации начинает защищать делящиеся опухолевые клетки, не замечая разницы с эмбрионом.

Если действительно адаптация опухолевых клеток к иммунным факторам играет значимую роль в формировании её толерантности к иммунитету и иммунотерапии, это сразу порождает идею: снизить выживаемость опухолевых клеток можно с помощью нарушения механизмов адаптации. Как это можно сделать, помогут второе и третье положения концепции адаптации.

Второе положение концепции адаптации о том, что адаптацию обеспечивает ССС, указывает способ предупреждения развития адаптации. Для этого нужно или не допустить образование ССС, или разрушить уже сформированный ССС в опухолевых клетках.

Не допустить образования ССС могли бы ингибиторы, которые при действии адаптирующих сигналов, блокировали бы активацию генов и синтез белков ССС. Сегодня мы можем обозначить лишь некоторые компоненты ССС, индуцируемого иммунитетом. Это, вероятно, каналы лекарственной резистентности, которые повышают устойчивость к химиотерапии, продукция VEGF, которая стимулирует рост новых сосудов в опухоль, захват глюкозы, что повышает устойчивость опухоли к гипоксии и т.д. Полное представление обо всех критических компонентах ССС в опухолевых клетках покажет, какие молекулы должны стать мишенью ингибиторов. Для этого потребуются геномные и протеомные исследования. Нарушение формирования ССС в опухолевых клетках может сильно повысить эффективность иммунотерапии.

Что делать, когда ССС уже сформировался в опухолевых клетках, может подсказать третье положение концепции адаптации: прекращение действия адаптирующего фактора ведет к исчезновению ССС, дезадаптации и утрате приобретенной устойчивости. Применительно к иммунотерапии рака это порождает, на первый взгляд абсурдную идею, «отключить» иммунную систему на период до стадии дезадаптации опухоли, и только затем применить иммунотерапию к утратившим повышенную устойчивость опу-

холевых клеток. Эта гипотеза, конечно, нуждается в проверке, но уже сейчас с ней согласуются некоторые косвенные данные. Например, показано, что истощение макрофагов снижало развитие опухоли [37]. Не исключено, что дезадаптация опухолевых клеток в результате удаления адаптирующих цитокинов и свободных радикалов, производимых макрофагами, вносила свой вклад в этот эффект.

### Заключение

Мы обратились к концепции адаптации с единственной целью под новым углом зрения посмотреть на проблему выживания опухолевых клеток и эффективности иммунотерапии. Взгляд на проблему рака с этих позиций позволил уже сейчас наметить некоторые новые мероприятия для повышения эффективности иммунотерапии. Это мероприятия, направленные на разрушение системного структурного следа в опухолевых клетках с помощью специфических ингибиторов, или мероприятия, направленные на дезадаптацию опухолевых клеток с помощью периода «отключения» иммунной системы перед началом иммунотерапии.

### Список литературы

- 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
- Fujita K., Hayashi T., Matsushita M., Uemura M., Nonomura N. Obesity, Inflammation, and Prostate Cancer *J. Clin. Med.* 2019; 8(2). pii: E201. DOI: 10.3390/jcm8020201
- Malyshev I.Y., Manukhina E.B., Malyshev Y.I. 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
- Loveridge C.J., Mui E.J., Patel R., Tan E.H., Ahmad I., Welsh M., Galbraith J., Hedley A., Nixon C., Blyth K., Sanson 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
- 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
- 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; 73(2), 617-628. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2569
- Mellman I., Coukos G., Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 2011; 480(7378): 480-489. DOI: 10.1038/nature10673
- 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
- Banzola I., Mengus C., Wylers 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- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  as Potential Biomarker of Prostate Cancer Progression. *Front. Immunol.* 2018; 9:1051. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01051
- 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: 1969-1977. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2042
- Ebelt K., Babaryka G., Frankenberger B., Stief C.G., Eisenmenger W., Kirchner T., Schendel D.J., Noessner E. Prostate cancer lesions are surrounded by FOXP3+, PD-1+ and B7-H1+ lymphocyte clusters. *Eur. J. Cancer.* 2009; 45(9): 1664-1672. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.02.015
- Gabrilovich D.I. Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Cancer Immunol. Res.* 2017; 5(1): 3-8. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0297
- DeMaria P.J., Bilusic M. Cancer Vaccines. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2019; 33(2): 199-214. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.12.001
- Vermaelen K. Vaccine Strategies to Improve Anti-cancer Cellular Immune Responses. *Front. Immunol.* 2019; 10: 8. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00008
- Rohan M.W., van den Berg J.H., Kvistborg P., Haanen J.B.A.G. Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: a viable treatment option. *J. Immunother. Cancer.* 2018; 6(1): 102. DOI: 10.1186/s40425-018-0391-1
- Harris D.T., Kranz D.M. Adoptive T Cell Therapies: A Comparison of T Cell Receptors and Chimeric Antigen Receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 2016; 37(3): 220-230. DOI: 10.1016/j.tips.2015.11.004
- Wei S.C., Levine J.H., Cogdill A.P., Zhao Y., Anang N.A.S., Andrews M.C., Sharma P., Wang J., Wargo J.A., Pe'er D., Allison J.P. Distinct Cellular Mechanisms Underlie Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Checkpoint Blockade. *Cell.* 2017; 170(6): 1120-1133. e17. DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.024
- 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
- Charoentong P., Finotello F., Angelova M., Mayer C., Efremova M., Rieder D., Hackl H., Trajanoski Z. Pan-cancer immunogenomic analyses reveal genotype-immunophenotype relationships and predictors of response to checkpoint blockade. *Cell Rep.* 2017; 18(1): 248-262. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.12.019
- Brestoff J.R., Artis D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nat. Immunol.* 2013; 14(7): 676-684. DOI: 10.1038/ni.2640
- James B.R., Tomanek-Chalkley A., Askeland E.J., Kucaba T., Griffith T.S., Norian L.A. Diet-induced obesity alters dendritic cell function in the presence and absence of tumor growth. *J. Immunol.* 2012; 189(3): 1311-1321. DOI: 10.4049/jimmunol.1100587
- Antoni M.H., Dhabhar F.S. The impact of psychosocial stress and stress management on immune responses in patients with cancer. *Cancer.* 2019; 125(9): 1417-1431. DOI: 10.1002/cncr.31943
- Sawa-Wejksza K., Kandefers-Szerszeń M. Tumor-Associated Macrophages as Target for Antitumor Therapy. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2018; 66(2): 97-111. DOI: 10.1007/s00005-017-0480-8
- Kalish S., Lyamina S., Manukhina E., Malyshev Y., Raetskaya A., Malyshev I. M3 Macrophages Stop Division of Tumor Cells In Vitro and Extend Survival of Mice with Ehrlich Ascites Carcinoma. *Med. Sci. Monit. Basic Res.* 2017; 23: 8-19. DOI: 10.12659/MSMBR.902285
- Gowrishankar K., Birtwistle L., Micklethwaite K. Manipulating the tumor microenvironment by adoptive cell transfer of CAR T-cells. *Mamm. Genome.* 2018; 29(11-12): 739-756. DOI: 10.1007/s00335-018-9756-5
- Pluchino K.M., Hall M.D., Goldsborough A.S., Callaghan R., Gottesman M.M. Collateral sensitivity as a strategy against cancer multidrug resistance. *Drug Resist. Updat.* 2012; 15(1-2): 98-105. DOI: 10.1016/j.drug.2012.03.002
- Gao J., Ward J.F., Pettaway C.A., Shi L.Z., Subudhi S.K., Vence L.M., Zhao H., Chen J., Chen H., Efsthathiou E., Troncoso P., Allison J.P., Logothetis C.J., Wistuba I.I., Sepulveda M.A., Sun J., Wargo J., Blando J., Sharma P. VISTA is an inhibitory immune checkpoint that is increased after ipilimumab therapy in patients with prostate cancer. *Nat. Med.* 2017; 23: 551-555. DOI: 10.1038/nm.4308
- Akbar E.A., Koyama S., Carretero J., Altabel A., Tchaicha J.H., Christensen C.L., Mikse O.R., Cherniack A.D., Beauchamp

- E.M., Pugh T.J., Wilkerson M.D., Fecci P.E., Butaney M., Reibel J.B., Soucheray M., Cohoon T.J., Janne P.A., Meyerson M., Hayes D.N., Shapiro G.I., Shimamura T., Sholl L.M., Rodig S.J., Freeman G.J., Hammerman P.S., Dranoff G., Wong K.K. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors. *Cancer Discov.* 2013; 3(12): 1355-1363. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0310
29. Choi J., Gyamfi J., Jang H., Koo J.S. The role of tumor-associated macrophage in breast cancer biology. *Histol. Histopathol.* 2018; 33(2): 133-145. DOI: 10.14670/HH-11-916
30. Abiko K., Matsumura N., Hamanishi J., Horikawa N., Murakami R., Yamaguchi K., Yoshioka Y., Baba T., Konishi I., Mandai M. IFN- $\gamma$  from lymphocytes induces PD-L1 expression and promotes progression of ovarian cancer. *Br. J. Cancer.* 2015; 112(9): 1501-1509. DOI: 10.1038/bjc.2015.101
31. Najafi M., Farhood B., Mortezaee K. Contribution of regulatory T cells to cancer: A review. *J. Cell Physiol.* 2019; 234(6): 7983-7993. DOI: 10.1002/jcp.27553
32. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. М.: Нурокс Медикал LTD; 1993. 331 с.
33. Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца. М.: Наука, 1993. 157 с.
34. Chen M., Xie S. Therapeutic targeting of cellular stress responses in cancer. *Thorac. Cancer.* 2018; 9(12): 1575-1582. DOI: 10.1111/1759-7714.12890
35. Lippitz B.E. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2013; 14(6), e218-e228. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70582-X
36. 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: 411-422. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294
37. Dammeyer F., Lieveense L.A., Kaijen-Lambers M.E., van Nimwegen M., Bezemer K., Hegmans J.P., van Hall T., Hendriks R.W., Aerts J.G. Depletion of Tumor-Associated Macrophages with a CSF-1R Kinase Inhibitor Enhances Antitumor Immunity and Survival Induced by DC Immunotherapy. *Cancer Immunol. Res.* 2017; 5(7): 535-546. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0309
8. 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
9. 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- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  as Potential Biomarker of Prostate Cancer Progression. *Front. Immunol.* 2018; 9:1051. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01051
10. 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: 1969-1977. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2042
11. Ebel K., Babaryka G., Frankenberger B., Stief C.G., Eisenmenger W., Kirchner T., Schendel D.J., Noessner E. Prostate cancer lesions are surrounded by FOXP3+, PD-1+ and B7-H1+ lymphocyte clusters. *Eur. J. Cancer.* 2009; 45(9): 1664-1672. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.02.015
12. Gabrilovich D.I. Myeloid-Derived Suppressor Cells. *Cancer Immunol. Res.* 2017; 5(1): 3-8. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0297
13. DeMaria P.J., Bilusic M. Cancer Vaccines. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2019; 33(2): 199-214. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.12.001
14. Vermaelen K. Vaccine Strategies to Improve Anti-cancer Cellular Immune Responses. *Front. Immunol.* 2019; 10: 8. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00008
15. Rohaan M.W., van den Berg J.H., Kvistborg P., Haanen J.B.A.G. Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: a viable treatment option. *J. Immunother. Cancer.* 2018; 6(1): 102. DOI: 10.1186/s40425-018-0391-1
16. Harris D.T., Kranz D.M. Adoptive T Cell Therapies: A Comparison of T Cell Receptors and Chimeric Antigen Receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 2016; 37(3): 220-230. DOI: 10.1016/j.tips.2015.11.004
17. Wei S.C., Levine J.H., Cogdill A.P., Zhao Y., Anang N.A.S., Andrews M.C., Sharma P., Wang J., Wargo J.A., Pe'er D., Allison J.P. Distinct Cellular Mechanisms Underlie Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Checkpoint Blockade. *Cell.* 2017; 170(6): 1120-1133. e17. DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.024
18. 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
19. Charoentong P., Finotello F., Angelova M., Mayer C., Efremova M., Rieder D., Hackl H., Trajanoski Z. Pan-cancer immunogenomic analyses reveal genotype-immunophenotype relationships and predictors of response to checkpoint blockade. *Cell Rep.* 2017; 18(1): 248-262. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.12.019
20. Brestoff J.R., Artis D. Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nat. Immunol.* 2013; 14(7): 676-684. DOI: 10.1038/ni.2640
21. James B.R., Tomanek-Chalkley A., Askeland E.J., Kucaba T., Griffith T.S., Norian L.A. Diet-induced obesity alters dendritic cell function in the presence and absence of tumor growth. *J. Immunol.* 2012; 189(3): 1311-1321. DOI: 10.4049/jimmunol.1100587
22. Antoni M.H., Dhabhar F.S. The impact of psychosocial stress and stress management on immune responses in patients with cancer. *Cancer.* 2019; 125(9): 1417-1431. DOI: 10.1002/cncr.31943
23. Sawa-Wejksza K., Kandefer-Szerszeń M. Tumor-Associated Macrophages as Target for Antitumor Therapy. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* 2018; 66(2): 97-111. DOI: 10.1007/s00005-017-0480-8
24. Kalish S., Lyamina S., Manukhina E., Malyshev Y., Raetskaya A., Malyshev I. M3 Macrophages Stop Division of Tumor Cells In Vitro and Extend Survival of Mice with Ehrlich Ascites Carcinoma. *Med. Sci. Monit. Basic Res.* 2017; 23: 8-19. DOI: 10.12659/MSMBR.902285
25. Gowrishankar K., Birtwistle L., Micklethwaite K. Manipulating the tumor microenvironment by adoptive cell transfer of CAR T-cells. *Mamm. Genome.* 2018; 29(11-12): 739-756. DOI: 10.1007/s00335-018-9756-5

## References

1. 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
2. Fujita K., Hayashi T., Matsushita M., Uemura M., Nonomura N. Obesity, Inflammation, and Prostate Cancer. *J. Clin. Med.* 2019; 8(2). pii: E201. DOI: 10.3390/jcm8020201
3. Malyshev I.Y., Manukhina E.B., Malyshev Y.I. 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
4. 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
5. 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
6. 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; 73(2), 617-628. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2569
7. Mellman I., Coukos G., Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature.* 2011; 480(7378): 480-489. DOI: 10.1038/nature10673

26. Pluchino K.M., Hall M.D., Goldsborough A.S., Callaghan R., Gottesman M.M. Collateral sensitivity as a strategy against cancer multidrug resistance. *Drug Resist. Updat.* 2012; 15(1-2): 98-105. DOI: 10.1016/j.drug.2012.03.002
27. Gao J., Ward J.F., Pettaway C.A., Shi L.Z., Subudhi S.K., Vence L.M., Zhao H., Chen J., Chen H., Efsthathiou E., Troncoso P., Allison J.P., Logothetis C.J., Wistuba I.I., Sepulveda M.A., Sun J., Wargo J., Blando J., Sharma P. VISTA is an inhibitory immune checkpoint that is increased after ipilimumab therapy in patients with prostate cancer. *Nat. Med.* 2017; 23: 551-555. DOI: 10.1038/nm.4308
28. Akbay E.A., Koyama S., Carretero J., Altabef A., Tchaicha J.H., Christensen C.L., Mikse O.R., Cherniack A.D., Beauchamp E.M., Pugh T.J., Wilkerson M.D., Fecci P.E., Butaney M., Reibel J.B., Soucheray M., Cohoon T.J., Janne P.A., Meyerson M., Hayes D.N., Shapiro G.I., Shimamura T., Sholl L.M., Rodig S.J., Freeman G.J., Hammerman P.S., Dranoff G., Wong K.K. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors. *Cancer Discov.* 2013; 3(12): 1355-1363. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0310
29. Choi J., Gyamfi J., Jang H., Koo J.S. The role of tumor-associated macrophage in breast cancer biology. *Histol. Histopathol.* 2018; 33(2): 133-145. DOI: 10.14670/HH-11-916
30. Abiko K., Matsumura N., Hamanishi J., Horikawa N., Murakami R., Yamaguchi K., Yoshioka Y., Baba T., Konishi I., Mandai M. IFN- $\gamma$  from lymphocytes induces PD-L1 expression and promotes progression of ovarian cancer. *Br. J. Cancer.* 2015; 112(9): 1501-1509. DOI: 10.1038/bjc.2015.101
31. Najafi M., Farhood B., Mortezaee K. Contribution of regulatory T cells to cancer: A review. *J. Cell Physiol.* 2019; 234(6): 7983-7993. DOI: 10.1002/jcp.27553
32. Meerson F.Z. [Adaptive medicine: mechanisms and protective effects of adaptation]. M.: Hypoxia Medical LTD; 1993. 331 p. (in Russian)
33. Meerson F.Z., Malyshev I.Yu. [The phenomenon of adaptive stabilization of structures and protection of the heart] M.: Nauka, 1993 157 p. (in Russian)
34. Chen M., Xie S. Therapeutic targeting of cellular stress responses in cancer. *Thorac. Cancer.* 2018; 9(12): 1575-1582. DOI: 10.1111/1759-7714.12890
35. Lippitz B.E. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2013; 14(6), e218-e228. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70582-X
36. 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: 411-422. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294
37. Dammeijer F., Lievens L.A., Kaijen-Lambers M.E., van Nimwegen M., Bezemer K., Hegmans J.P., van Hall T., Hendriks R.W., Aerts J.G. Depletion of Tumor-Associated Macrophages with a CSF-1R Kinase Inhibitor Enhances Antitumor Immunity and Survival Induced by DC Immunotherapy. *Cancer Immunol. Res.* 2017; 5(7): 535-546. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0309

#### **Сведения об авторах:**

*Малышев 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»; <http://orcid.org/0000-0002-2381-9612>

*Буданова Ольга Петровна* — старший научный сотрудник лаборатории регуляторных механизмов стресса и адаптации Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»; <https://orcid.org/0000-0002-6650-5082>

*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»