

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения
«Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический центр
специализированных видов

медицинской помощи
(онкологический)»
(Санкт-Петербург, Россия)

Медико-социальный
институт
(Санкт-Петербург, Россия)

НОВЫЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ КОМБИНАЦИИ ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Н.М. Волков

NEW AND PROMISING IMMUNE ONCOLOGY DRUGS COMBINATIONS

Н.М. Волков

Кандидат медицинских наук, врач-онколог,
начальник отделений химиотерапевтического и
радиотерапевтического профиля ГБУЗ
«Санкт-Петербургский клинический научно-практический
центр специализированных видов медицинской помощи
(онкологический)», Медико-социальный институт,
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный,
ул. Ленинградская,
д. 68а, Лит. А.
SPIN-код: 1605-0256.

N.M. Volkov

Candidate of Medicine, Head of chemotherapy and radiotherapy
departments St. Petersburg Clinical Research Center of specialized
types of medical care (Oncology),
197758, Russia, St. Petersburg, pos. Pesochny,
Leningradskaya ul., 68a, Lit. A.
SPIN-code: 1605-0256.

Ввиду того, что в иммунотерапии опухолей пока ни одна новая молекула не доказала столь же высокой противоопухолевой эффективности, как ингибиторы CTLA-4 и PD-1/PD-L1, за последние годы направление исследований сместилось в сторону изучения комбинаций. Подавляющее большинство новых препаратов исследуются в сочетании с ингибиторами PD-1/PD-L1. В данной статье приведен обзор основных мишеней для терапевтического воздействия, изучаемых в настоящее время в комбинациях с ингибиторами иммунных контрольных точек, таких как Tim-3, LAG-3, TIGIT, OX-40, 4-1BB, STING, TGF- β , некоторые метаболические каскады. Также дается представление о принципах индивидуализации комбинированных подходов в иммунотерапии опухолей и их перспективах.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, иммунотерапия, ингибиторы иммунных контрольных точек, комбинации.

Given that no new immunotherapeutic drugs proved to be at least as effective as approved CTLA-4 and PD-1/PD-L1 inhibitors during last years the focus of further immuno oncology (IO) development has shifted to the research on different drug combinations. Most of new immunotherapeutics are studied in combinations with PD-1/PD-L1 inhibitors. This paper reviews most perspective targets for therapeutic manipulations currently studied in combinations with immune check-point inhibitors, such as Tim-3, LAG-3, TIGIT, OX-40, 4-1BB, STING, TGF- β , as well as some metabolic pathways. Also the principles of individualized biology-tailored approaches to IO drugs combining are discussed.

Keywords: malignant tumors, cancer immunotherapy, immune check-point inhibitors, combinations.

«Уже сегодня развитие иммунотерапии опухолей сместилось от концепции амплификации иммунного ответа выше физиологического уровня к концепции исправления иммунного микроокружения опухоли и восстановления размыкнутого цикла противоопухолевого иммунитета».

Ингибиторы иммунных контрольных точек заняли свое прочное место в повседневной практике терапии злокачественных опухолей и продолжают приобретать новые показания. Однако стоит заметить, что принципиально новых препаратов, направленных на новые мишени, не появилось в клинике с самого момента, когда было провозглашено начало новой эры противоопухолевой терапии и иммунотерапия стала отдельным самостоятельным лечебным подходом наравне с химиотерапией, гормонотерапией и таргетной терапией. Тогда возникновение интереса к противоопухолевой иммунотерапии было связано с появлением трех основных групп лечебных подходов: ингибиторов CTLA-4, ингибиторов PD-1 и технологии адаптивной терапии аутологичными Т-лимфоцитами, трансфицированными химерным антигенным рецептором [1]. С тех пор число исследований в области иммунотерапии опухолей увеличивалось лавинообразно. Однако, если оценивать ситуацию объективно, пока что прорывные результаты, которые мы можем применить в клинической практике, держатся на препаратах, которые были разработаны и начали внедряться уже почти 10 лет назад.

Пока ни одна новая молекула не доказала столь же высокой противоопухолевой эффективности, как ингибиторы CTLA-4 и PD-1/PD-L1, поэтому за послед-

ние годы направление клинических исследований сместилось в сторону изучения комбинаций. Подавляющее большинство новых препаратов исследуются в сочетании с ингибиторами PD-1/PD-L1. Так, мало того, что число исследований, включающих ингибиторы PD-1/PD-L1, увеличилось с 2017 по 2019 год вдвое, на сегодняшний день 76% из них посвящено именно изучению комбинаций и тестирует 295 различных мишеней [2], некоторые из которых, наиболее изученные, будут рассмотрены ниже подробнее.

Ввиду успеха ингибиторов иммунных контрольных точек CTLA-4 и PD-1/PD-L1, представляющих собой молекулы, регулирующие функции Т-лимфоцитов, наибольший интерес ученых оказался сконцентрирован на поиске перспективных альтернативных мишеней с аналогичными функциями (рис. 1).

Все эти молекулы показали значимую роль в регуляции иммунного ответа в лаборатории, однако, только для некоторых из них уже получены первые данные клинических исследований.

Альтернативные молекулы иммунных контрольных точек

Идея использования комбинаций ингибиторов PD-1/PD-L1 с препаратами, блокирующими альтернативные молекулы негативного контроля иммунных

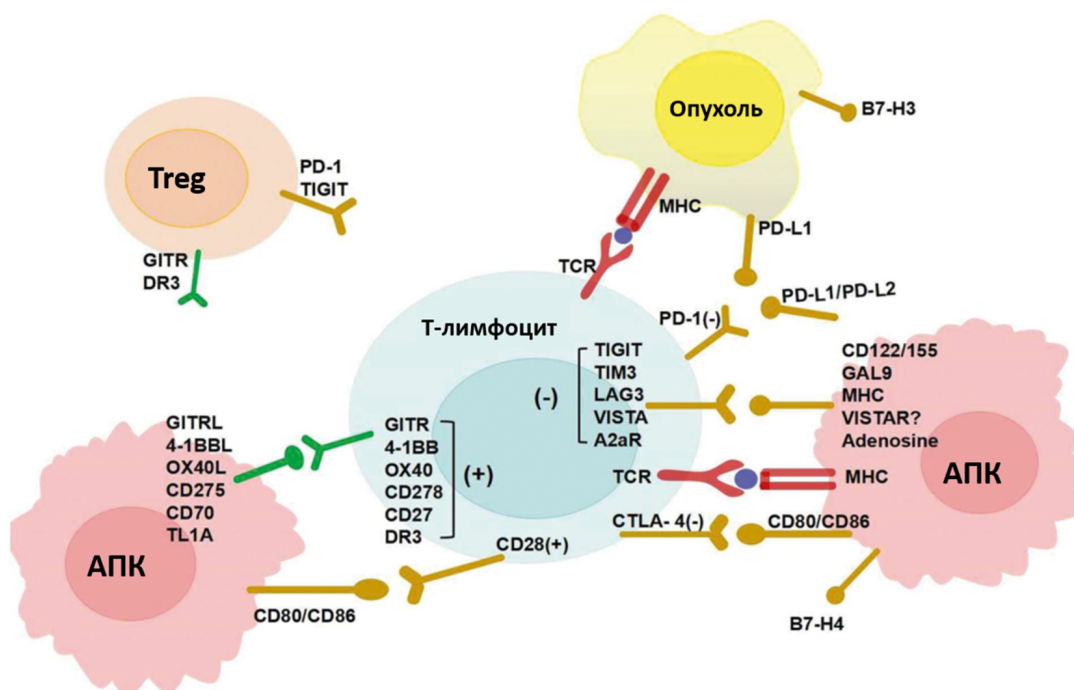


Рис. 1. Сигнальные молекулы, регулирующие функции Т-лимфоцитов (адаптировано из [3]). АПК – антигенпрезентирующая клетка; Treg – регуляторный Т-лимфоцит

клеток основывается на многочисленных наблюдениях активации этих альтернативных путей в ответ на стандартную иммунотерапию, и особенно при развитии резистентности. Кроме того, экспрессия этих молекул обратно коррелирует с ответом опухоли на иммунотерапию. Из этого следует, что блокирование сразу нескольких негативных регуляторов должно эффективнее активировать Т-клеточный ответ.

Tim-3 (T-cell immunoglobulin and mucin domain 3) – поверхностный рецептор из семейства иммуноглобулинов, экспрессируемый на различных клетках, включая CD4+, CD8+ Т-лимфоциты, регуляторные Т-клетки (Treg), Th17, дендритные клетки, В-лимфоциты, макрофаги, натуральные киллеры [4]. Взаимодействие *Tim-3* с различными лигандами приводит к ряду эффектов, таких как активация кросс-презентации дендритными клетками, угнетение врожденного иммунного ответа на нуклеиновые кислоты, индукция апоптоза Th1 клеток, развитие толерантности Т-клеток. В связи со способностью индуцировать истощение иммунных клеток *Tim-3* считается ингибирующим представителем регуляторных молекул иммунных контрольных точек [5]. Показана высокая экспрессия *Tim-3* на инфильтрирующих опухоль лимфоцитах, причем этот рецептор часто ко-экспрессируется с PD-1, при этом высокая экспрессия его на CD4+ лимфоцитах определяет плохой прогноз у пациентов [6]. В предклинических исследованиях показано, что экспрессия *Tim-3* повышается после воздействия на опухоль ингибиторов PD-1, что указывает на вероятную роль рецептора в развитии резистентности к блокаде PD-1 [7, 8]. Также в лабораторных экспериментах блокада *Tim-3* как в монорежиме, так и в комбинации с антителами к PD-1 или CTLA-4, показала противоопухолевый эффект [5, 9].

В исследовании II фазы изучали комбинацию антитела против *Tim-3* MBG453 и спартализумаба (анти-PD-1) у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и меланомой с прогрессированием заболевания после терапии анти-PD-1/PD-L1. Исследование показало некоторую, хоть и весьма ограниченную, эффективность. У 3/16 (18,8%) больных меланомой и 7/17 (41,2%) больных НМРЛ отмечена стабилизация заболевания [10]. Исследования MBG453 и других ингибиторов *Tim-3* при различных опухолях как в монотерапии, так и в комбинациях продолжаются.

LAG-3 (Lymphocyte-activation Gene-3, ген активации лимфоцитов 3, CD223) этот трансмембранный белок, связывающийся с молекулой главного комплекса гистосовместимости II класса (МНСII), а также с некоторыми другими лигандами [11]. Эта молекула экспрессируется вместе с PD-1 на активированных CD8+ Т-лимфоцитах, натуральных Т-киллерах Treg [12]. Интерес к этой молекуле как мишени для терапии основывается на данных об ассоциации высокой ее экспрессии с меньшей выживаемостью на фоне

иммунотерапии анти-PD-1, а также о повышении экспрессии при развитии приобретенной резистентности к этим препаратам [11].

Изучаются, в основном, комбинации антител к *LAG-3* с ингибиторами PD-1. Так, в исследовании препарата BMS-986016 (моноклональное антитело IgG4 к *LAG-3*) в комбинации с ниволумабом у больных меланомой с прогрессированием после анти-PD-1/PD-L1 терапии, 70% из которых также получали анти-CTLA-4 антитела, а половина больных получила 3 и более линии терапии, частота объективных ответов и контроля над заболеванием составила 16% и 45%, соответственно [13].

Интерес представляют также первые результаты изучения нового препарата MGD013, представленные на конгрессе ASCO в 2020 году. Препарат является биспецифическим антителом, связывающим одновременно *LAG-3* и PD-1 на поверхности Т-лимфоцитов. Причем, *in vitro* показано его преимущество по сравнению с комбинацией отдельных антител к тем же мишеням в способности активировать Т-лимфоциты. Исследование I фазы с расширенными когортами показало возможность достижения противоопухолевых эффектов при различных злокачественных опухолях, в том числе, трижды негативном раке молочной железы, раке яичников и раке легкого, у больных, ранее получавших лечение. Особенно многообещающие результаты получены в когорте, включавшей пациентов с рефрактерными к анти-HER2 терапии солидными опухолями, в которой MGD013 применялся в комбинации с маргетуксимабом (анти-HER2 антитело с модифицированным Fc-фрагментом). Объективный ответ достигнут у 6/14 (42,9%) пациентов [14].

TIGIT (T-cell immunoglobulin and ITIM domain) – коингибирующий рецептор, экспрессируемый преимущественно на иммунных клетках, включая натуральные киллеры, эффекторные Т-клетки Т-клетки памяти, а также Treg [15]. Лиганды *TIGIT* – CD155 (PVR) и CD112 (нектин-2) экспрессируются на антиген-презентирующих клетках, Т-лимфоцитах и клетках опухоли. Подобно CTLA-4 и CD28 *TIGIT* выступает в роли конкурирующего ингибирующего сигнала и является антагонистом активирующего рецептора CD226, связывая те же лиганды, что и последний, а также подавляя функцию CD226 напрямую путем блокировки его димеризации [16]. В лабораторных исследованиях было показано, что блокада *TIGIT* как самостоятельно, так и в комбинации с блокадой PD-1, способна восстановить активность CD8+ Т-лимфоцитов, специфически уничтожающих опухоль [17, 18].

Перспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование II фазы CITY SCAPE, изучавшее применение антитела против *TIGIT* тираголумаба или плацебо в комбинации с атезолизумабом (анти-PD-L1) у больных НМРЛ с экспрессией PD-L1 $\geq 1\%$, ранее не получавших лечение, показало существенное преимущество в экспериментальной группе. Комбина-

ция выиграла в частоте объективных ответов (37,3% против 20,6%) и в выживаемости без прогрессирования (5,6 мес. против 3,9 мес.). Причем, при последующем анализе обнаружилось, что преимущество комбинации антител наблюдалось исключительно в группе больных с экспрессией PD-L1 на опухолевых клетках $\geq 50\%$. У них преимущество в частоте объективных ответов составило 66% против 24% [19].

Помимо описанных мишеней препараты, блокирующие еще несколько негативных регуляторов иммунного ответа (таких как VISTA, B7-H3, B7-H4, KIR, A2aR) изучаются также в комбинациях с ингибиторами CTLA-4 или PD-1/PD-L1 [3].

Ко-стимулирующие молекулы

OX40 или член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли 4 (TNSFR4, CD134) является ко-стимулирующей молекулой Т-лимфоцитов. OX40 конститутивно экспрессируется на Treg, а на эффекторных Т-лимфоцитах его экспрессия индуцируется антигенной стимуляцией [20]. Взаимодействие рецептора с лигандом OX40L выполняет роль ко-стимулирующего сигнала для активации CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, клональной экспансии, продукции цитокинов и формирования Т-клеток памяти [21]. Несколько агонистов OX40 в комбинациях с ингибиторами PD-1/PD-L1 в настоящее время находятся в клинических испытаниях [22]. На конгрессе ASCO в 2020 году представлены результаты исследования I фазы препарата этого класса MEDI0562 с дурвалумабом или тремелиумабом у больных с различными опухолями, получавших предшествующую терапию. В целом комбинации оказались умеренно эффективными, однако, в группе больных с опухолями шейки матки терапия исследуемым препаратом с дурвалумабом позволила достичь объективного ответа у 3 из 7 пациентов (43%), что численно превышает исторические данные об эффективности монотерапии ингибиторами PD-1/PD-L1 при этом заболевании [23].

Интересны результаты исследования на мышах внутриопухолевого введения CpG олигонуклеотида (активирует антигенпрезентирующие клетки посредством рецептора TLR9) с агонистом OX40. Такой подход привел к выраженному противоопухолевому иммунному ответу, и, что интересно, комбинация CpG с агонистом OX40 оказалась более эффективна, чем комбинация с антителом против PD-L1 [24].

4-1BB еще один гликопротеин, член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли 9 (TNSFR9), экспрессируется на активированных Т-лимфоцитах, дендритных клетках, натуральных киллерах, моноцитах, В-лимфоцитах и нейтрофилах [25]. Его стимуляция приводит к метаболической активации иммунных клеток и усилению противоопухолевого иммунного ответа. Однако в клинических исследованиях агонисты 4-1BB урелумаб и утомилумаб показали или высокую токсичность, или низкую

эффективность, соответственно [26]. Изучение этих препаратов продолжается. В то же время, на сегодняшний день 4-1BB нашел свое применение в качестве ко-стимулирующего домена в конструкциях химерных антигенных рецепторов. Добавление такого домена позволяет повысить активность и способность к персистенции трансфицированных Т-лимфоцитов [27].

Другие иммуномодуляторы

STING (Stimulator of Interferon Genes, стимулятор генов интерферона) это компонент эндоплазматического ретикулума, ответственный за продукцию интерферона I типа в фибробластах, макрофагах и дендритных клетках, индуцируемую в ответ на появление свободных двух-цепочечных разрывов ДНК а также некоторых ДНК-содержащих вирусов и бактерий [28]. Интерферон I типа функционирует как ауто- и паракринный стимулятор активности кросс-презентации антигенов дендритными клетками и активации Т-лимфоцитов. В исследованиях на лабораторных животных показано, что функционирование STING является неотъемлемым условием для успешного прайминга CD8+ Т-лимфоцитов [29]. На основании этого комбинированное использование агонистов STING сингибиторами иммунных контрольных точек представляется перспективной стратегией, так как стимуляция второго и третьего этапа цикла иммунного ответа потенциально способно конвертировать иммунно «холодные» опухоли.

Предварительные результаты исследования MK-1454, нуклеотидного агониста STING, вводимого в ткань опухоли, показали эффективность в комбинации с пембролизумабом у больных различными солидными опухолями. Объективные ответы получены у 24% больных, а контроль над заболеванием достигнут у 48% [30].

TGF- β – многофункциональный цитокин, играющий существенную роль как в физиологии самих опухолевых клеток, так и в регуляции иммунного ответа. Помимо того, что TGF- β является ключевым драйвером эпителиально-мезенхимального перехода в опухолевых клетках, также этот цитокин подавляет функцию натуральных киллеров и Т-лимфоцитов, активирует регуляторные Т-клетки. Обнаружено, что TGF- β ответствен за формирование так называемого «иммуновытесняющего» фенотипа опухолей, при котором инфильтрация лимфоцитами ограничена только стромой опухоли и не проникает в ее паренхиму, что не позволяет эффекторным Т-лимфоцитом достичь мишени. В этой ситуации терапия ингибиторами иммунных контрольных точек оказывается малоэффективной [31]. Логично, что блокирование каскада сигнализации TGF- β должно привести к реверсии иммуносупрессии в микроокружении опухоли. На сегодняшний день изучается ряд препаратов, направленных на блокаду этого цитокина, это и низкомолекулярные ингибиторы его рецептора и антитела и ловушки TGF- β [32].

Недавно опубликованы результаты лечения 80 больных НМРЛ, ранее получавших химиотерапию, в расширенной когорте исследования I фазы с препаратом бинтрафусп альфа, представляющего собой комплексную молекулу, включающую внеклеточный домен рецептора TGF- β (ловушка для цитокина) и антитело против PD-L1. Частота объективных ответов составила 17,5% и 25% при применении препарата в дозах 500 мг и 1200 мг, соответственно. А у больных с высокой (более 80%) экспрессией PD-L1 этот показатель достиг 86% [33].

Метаболизм

Как показывают исследования, иммунный ответ зависит в большой степени от метаболических процессов как в самих иммунных клетках, так и в опухоли, и они конкурируют за некоторые ресурсы в микроокружении опухоли [34]. В соответствии с этим, одним из направлений изучения комбинированных подходов в иммунотерапии опухолей стали манипуляции над метаболическими процессами.

Некоторое время назад большие надежды связывались с воздействием на путь метаболизма триптофана-кинурина-арил гидрокарбонного рецептора, являющегося основным путем катаболизма триптофана. Помимо деплеции триптофана, важно, что кинурин активирует арил гидрокарбонный рецептор, являющийся фактором транскрипции, экспрессируемым в иммунных клетках и при активации вызывающим эффект супрессии активности [35]. После многообещающих результатов предклинических и клинических испытаний ранних фаз препарата эпакадостат, блокирующего активность индоламин-2, 3-диоксигеназы 1 (IDO1), основного фермента катаболизма триптофана, большим разочарованием явилось исследование III фазы ECHO-301, которое не показало преимущества добавления препарата к пембролизумабу [36]. Однако исследования препаратов, воздействующих на данный метаболический путь продолжают.

Внеклеточный *аденозин*, как оказалось, также обладает выраженным иммуносупрессивным воздействием за счет влияния как на эффекторные, так и на регуляторные иммунные клетки. Аденозин высвобождается путем дефосфорилирования АТФ ферментами CD39 и CD73, которые экспрессируются на стромальных и иммунных клетках микроокружения опухоли [37]. Воздействие аденозина на его рецептор (A2AR) подавляет активацию Т-лимфоцитов и усиливает миелоидную супрессию иммунного ответа. В настоящее время изучаются препараты, блокирующие рецептор A2AR и ферменты метаболизма аденозина (CD73). Так, в клинических исследованиях CPI-444, низкомолекулярного ингибитора рецептора аденозина A2AR отмечены объективные и клинические ответы у больных солидными опухолями, резистентными к ингибиторам иммунных контрольных точек [38]. Однако пока

ожидаются данные, которые позволили бы судить о значимости применения препарата в комбинациях и о перспективах дальнейшей клинической разработки.

Также изучаются терапевтические подходы к манипуляции метаболизмом глутамина, нуклеиновых кислот и др.

Противоопухолевые вакцины

Противоопухолевые вакцины способны сенситизировать иммунную систему к опухолевым антигенам. Показано, что вакцины могут конвертировать иммунологически «холодные» опухоли в «горячие», а также стимулировать экспрессию PD-L1 [39]. Причем, синергизм между вакцинами и ингибиторами иммунных контрольных точек может быть основан как на усилении инициации иммунного ответа при применении, например анти-CTLA4, та и на потенцировании эффекторной функции вакциносpezifичных лимфоцитов при добавлении PD-1/PD-L1 ингибиторов [40].

Интересны, например, предварительные результаты исследования I/II фазы аллогенной клеточной вакцины Viagenpumatucel-L у больных НМРЛ, ранее получавших ингибиторы иммунных контрольных точек. Вакцина в комбинации с ниволумабом показала весьма многообещающую эффективность с частотой объективных ответов 15% и частотой контроля над заболеванием 55%. Причем ответы были отмечены у больных с низким уровнем инфильтрации опухоли лимфоцитами или отсутствием экспрессии PD-L1 [41].

Начато множество исследований, изучающих комбинации ингибиторов иммунных контрольных точек с вакцинами на основе клеток, пептидов, в том числе индивидуальных нео-антигенных, вирусов [22].

Перспективы индивидуализации

Отсутствие значимого дальнейшего прогресса в повышении эффективности иммунотерапии злокачественных опухолей а также лавинообразный рост числа новых потенциальных мишеней для воздействия привели к осознанию необходимости глубокого понимания механизмов, определяющих эффективный иммунный ответ и, что еще важнее, дефектов, препятствующих его развитию в каждой конкретной опухоли. В теории цикл противоопухолевого иммунного ответа известен и накоплена масса данных о возможных механизмах его нарушения, а также потенциальных способах их коррекции (табл. 1).

Уже сегодня развитие иммунотерапии опухолей сместилось от концепции амплификации иммунного ответа выше физиологического уровня к концепции исправления иммунного микроокружения опухоли и восстановления разомкнутого цикла противоопухолевого иммунитета [43].

Однако на сегодняшний день технологии еще далеки от возможности глубокой оценки всех особенностей иммунного ответа в каждой опухоли, и

Таблица 1.

Цикл противоопухолевого иммунного ответа, механизмы резистентности опухоли и иммунотерапевтические подходы (адаптировано из [42])

Этапы цикла противоопухолевого иммунного ответа	Механизмы ускользания опухоли от иммунного ответа	Исследуемые лечебные подходы, направленные на преодоление защиты опухоли от иммунного ответа
Деструкция опухолевых клеток и высвобождение антигенов	<ul style="list-style-type: none"> • Угнетение апоптоза • Дефекты эффекторных Т-клеток • Экспрессия ко-ингибирующих сигналов • Иммуносупрессивное микроокружение в опухоли • Низкая иммуногенность антигенов опухоли • Потеря антигенов или их презентации 	<ul style="list-style-type: none"> • Химиотерапия • Лучевая терапия • Таргетная терапия • Фотодинамическая терапия • Вирусная терапия
Презентация опухолевых антигенов	<ul style="list-style-type: none"> • Дефект созревания макрофагов • Высокий уровень АМФ и аденозина • Высокий уровень секретируемых опухолью растворимых ингибирующих факторов (TGF-β, VEGF и др.) • Подавляющее микроокружение в опухоли • Супрессивные иммунные клетки (Treg и MDSC) 	<ul style="list-style-type: none"> • Противоопухолевые вакцины • Вирусная терапия • Интерферон α • GM-CSF • Агонисты TLR • Агонисты STING • Анти-CD73 • Антагонисты A2AR
Прайминг и активация иммунных клеток	<ul style="list-style-type: none"> • Субоптимальная ко-стимуляция (OX40, 4-1BB и др.) • Низкая продукция стимулирующих цитокинов • Гиперактивность негативных регуляторов (CTLA-4 и др.) • Дефект созревания макрофагов 	<ul style="list-style-type: none"> • Антитела против CTLA-4 • Интерлейкин-2 • Интерлейкин-12 • Антитела к CD27 • Антитела к OX40
Миграция иммунных клеток к очагам опухоли	<ul style="list-style-type: none"> • Дизрегуляция хемокинов и рецепторов хемокинов • Дисфункция сигнального каскада IFN/JAK/STAT 	<ul style="list-style-type: none"> • Т-лимфоциты с химерным антигенным рецептором • Инфильтрирующие опухоль лимфоциты • Биспецифичные антитела, привлекающие Т-лимфоциты (BiTE)
Инфильтрация иммунных клеток в ткань опухоли	<ul style="list-style-type: none"> • Дефект васкуляризации опухоли • Дефект адгезии и экстравазации иммунных клеток • Индукция апоптоза иммунных клеток • Строма опухоли, препятствующая инфильтрации иммунными клетками 	<ul style="list-style-type: none"> • Антиангиогенная терапия • Модуляция микроокружения в опухоли • Вирусная терапия • Внутриопухолевое введение цитокинов
Распознавание и уничтожение опухолевых клеток	<ul style="list-style-type: none"> • Избегание опухолью распознавания Т-клетками и цитолиза, опосредованного натуральными киллерами • Экспрессия ко-ингибирующих сигналов (PD-1/PD-L1, LAG-3, TIM-3 и др.) • Иммуносупрессивные клетки (Treg, M2 макрофаги, MDSC и др.) • Иммуносупрессивное микроокружение и цитокины (IDO, TGF-β, аденозин и др.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Анти-PD-1 • Анти-PD-L1 • Ингибиторы IDO • Анти-CD73 • Антагонисты A2AR • Химиотерапия • Лучевая терапия • Таргетная терапия • Фотодинамическая терапия • Вирусная терапия

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

мы вынуждены руководствоваться в клинике лишь отдельными предиктивными маркерами, такими как экспрессия PD-L1 или мутационная нагрузка в опухоли. Несмотря на это, анализ фенотипов инфильтрации опухолей иммунными клетками в совокупности с экспрессией PD-L1 уже позволяет классифицировать опухоли на несколько патогенетических типов иммунного ответа в микроокружении опухоли (TIME – Tumor Immunity in the Micro Environment) [44]. По наличию или отсутствию инфильтрации опухоли лимфоцитами (ИОЛ) и экспрессии PD-L1 опухоли подразделяются на 4 типа: Тип 1 – ИОЛ \leftarrow -, PD-L1 \leftarrow -; Тип 2 – ИОЛ \leftarrow +, PD-L1 \leftarrow +; Тип 3 – ИОЛ \leftarrow +, PD-L1 \leftarrow -; Тип 4 – ИОЛ \leftarrow -, PD-L1 \leftarrow +.

В опухолях без ИОЛ отсутствует иммунный ответ, что предполагает наличие дефектов высвобождения антигенов, презентации, прайминга и активации лимфоцитов или миграции их в очаг. В этом случае анти-PD-(L)1 может не работать в связи с отсутствием иммунного ответа, который эти препараты должны разблокировать. Большинство солидных опухолей имеют Тип 4 иммунного ответа по классификации TIME, что подчеркивает необходимость поиска рациональных комбинаций, позволяющих стимулировать ИОЛ, а также подавить механизмы иммуносупрессии, альтернативные PD-L1. Часто в опухолях типов 1 и 4 отсутствует большая мутационная и антигенная нагрузка, и необходимо в первую очередь стимулировать специфический ответ на опухолевые антигены (например, при помощи вакцин или синтетических подходов, как

химерные антигенные рецепторы). С другой стороны, ИОЛ может отсутствовать просто из-за физического барьера за счет десмопластического характера стромы, как при раке поджелудочной железы.

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

В этой ситуации можно предполагать целесообразность применения ингибиторов альтернативных иммунных контрольных точек.

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

В настоящее время проводится несколько исследований с так называемым адаптивным или дизайном «зонты» (umbrellatrials), в которых изучаются различные комбинации иммуноонкологических препаратов, назначаемые в зависимости от молекулярных и морфологических характеристик опухоли. Подобный дизайн исследований, как мы надеемся позволит существенно повысить эффективность комбинаторных подходов в иммунотерапии злокачественных опухолей.

Список литературы

1. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy // *Science*. – 2013. – Т. 342, № 6165. – С. 1432-3.
2. Yu J.X, H.J.P., Oliva C., Nefselinov S.T., Hubbard-Lucey V.M., Tang J. Trends in clinical development for PD-1/PD-L1 inhibitors // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2020. – Т. 19. – С. 163–164.
3. Wang M., Liu Y., Cheng Y., Wei Y., Wei X. Immune checkpoint blockade and its combination therapy with small-molecule inhibitors for cancer treatment // *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. – 2019. – Т. 1871, № 2. – С. 199–224.
4. Banerjee H., Kane L.P. Immune regulation by Tim-3 // *F1000Res*. – 2018. – Т. 7. – С. 316.
5. Du W., Yang M., Turner A., Xu C., Ferris R. L., Huang J., Kane L. P., Lu B. TIM-3 as a Target for Cancer Immunotherapy and Mechanisms of Action // *Int J Mol Sci*. – 2017. – Т. 18, № 3.
6. Gao X., Zhu Y., Li G., Huang H., Zhang G., Wang F., Sun J., Yang Q., Zhang X., Lu B. TIM-3 expression characterizes regulatory T cells in tumor tissues and is associated with lung cancer progression // *PLoS One*. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. e30676.
7. Shayan G., Srivastava R., Li J., Schmitt N., Kane L.P., Ferris R.L. Adaptive resistance to anti-PD1 therapy by Tim-3 upregulation is mediated by the PI3K-Akt pathway in head and neck cancer // *Oncoimmunology*. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. e1261779.
8. Koyama S., Akbay E.A., Li Y.Y., Herter-Sprie G.S., Buczkowski K.A., Richards W.G., Gandhi L., Redig A.J., Rodig S.J., Asabina H., Jones R.E., Kulkarni M.M., Kuraguchi M., Palakurthi S., Fecci P.E., Johnson B.E., Janne P.A., Engelman J.A., Gangadharan S.P., Costa D.B., Freeman G.J., Bueno R., Hodi F.S., Dranoff G., Wong K.K., Hammerman P.S. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints // *Nat Commun*. – 2016. – Т. 7. – С. 10501.
9. Sakuishi K., Apetoh L., Sullivan J.M., Blazar B.R., Kuchbroo V.K., Anderson A.C. Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity // *J Exp Med*. – 2010. – Т. 207, № 10. – С. 2187–94.

10. Mach N.C.G., Santoro M., Kim D.-W., Tai D.W.M., Hodi S., Wilgenhof S., Doi T., Longmire T., Sun H., Xyrafas A., Gutzwiller S., Manenti L., Lin C.-C. Phase (Ph) II study of MBG453 + spartalizumab in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC) and melanoma pretreated with anti-PD-1/L1 therapy // *Annals of Oncology*. – 2019. – T. 30, № Supplement 5. – C. v491–v492.
11. Andrews L.P., Marciscano A.E., Drake C.G., Vignali D.A. LAG3 (CD223) as a cancer immunotherapy target // *Immunol Rev*. – 2017. – T. 276, № 1. – C. 80–96.
12. Datar I., Sanmamed M.F., Wang J., Henick B.S., Choi J., Badri T., Dong W., Mani N., Toki M., Mejias L.D., Lozano M.D., Perez-Gracia J.L., Velcbeti V., Hellmann M.D., Gainor J.F., McEachern K., Jenkins D., Syrigos K., Politi K., Gettinger S., Rimm D.L., Herbst R.S., Melero I., Chen L., Schalper K.A. Expression Analysis and Significance of PD-1, LAG-3, and TIM-3 in Human Non-Small Cell Lung Cancer Using Spatially Resolved and Multiparametric Single-Cell Analysis // *Clin Cancer Res*. – 2019. – T. 25, № 15. – C. 4663–4673.
13. Ascierto P.A.M., Bhatia S., Bono P., Sanborn R.E., Lipson E.J. Initial efficacy of anti-lymphocyte activation gene-3 (anti-LAG-3; BMS-986016) in combination with nivolumab (nivo) in pts with melanoma (MEL) previously treated with anti-PD-1/PD-L1 therapy // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – T. 35, № 15, suppl. 9520.
14. Luke J.J. P. M. R., Hamilton E.P. et al. A Phase I, first-in-human, open-label, dose-escalation study of MGD013, a bispecific DARTmolecule binding PD-1 and LAG-3, in patients with unresectable or metastatic neoplasms // *J. Clin. Oncol*. – 2020. – T. 38, № Suppl. 15. – C. Abstract 3004.
15. Chauvin J.M., Zarour H.M. TIGIT in cancer immunotherapy // *J Immunother Cancer*. – 2020. – T. 8, № 2.
16. Johnston R.J., Comps-Agrar L., Hackney J., Yu X., Huseni M., Yang Y., Park S., Javinal V., Chiu H., Irving B., Eaton D.L., Grogan J.L. The immunoreceptor TIGIT regulates antitumor and antiviral CD8(+) T cell effector function // *Cancer Cell*. – 2014. – T. 26, № 6. – C. 923–937.
17. Guillerey C., Harjunpaa H., Carrie N., Kassem S., Teo T., Miles K., Krumeich S., Weulersse M., Cuisinier M., Stannard K., Yu Y., Minnie S. A., Hill G.R., Dougall W.C., Avet-Loiseau H., Teng M.W.L., Nakamura K., Martinet L., Smyth M.J. TIGIT immune checkpoint blockade restores CD8(+) T-cell immunity against multiple myeloma // *Blood*. – 2018. – T. 132, № 16. – C. 1689–1694.
18. Zhang Q., Bi J., Zheng X., Chen Y., Wang H., Wu W., Wang Z., Wu Q., Peng H., Wei H., Sun R., Tian Z. Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity // *Nat Immunol*. – 2018. – T. 19, № 7. – C. 723–732.
19. Rodriguez-Abreu D.J.M., Hussein M.A., et al. Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE) // *J Clin Oncol*. – 2020. – T. 38, № 15, suppl. – C. 9503.
20. Polesso F., Sarker M., Weinberg A.D., Murray S.E., Moran A.E. OX40 Agonist Tumor Immunotherapy Does Not Impact Regulatory T Cell Suppressive Function // *J Immunol*. – 2019. – T. 203, № 7. – C. 2011–2019.
21. Crotty S. T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease // *Immunity*. – 2014. – T. 41, № 4. – C. 529–42.
22. Passiglia F., Reale M.L., Cetoretta V., Novello S. Immune-Checkpoint Inhibitors Combinations in Metastatic NSCLC: New Options on the Horizon? // *Immunotargets Ther*. – 2021. – T. 10. – C. 9–26.
23. Goldman J.W. P.-P. S.A., Curti B., Pedersen K., Bauer T.M., Groenland S.L., Carvajal R.D., Chbaya V., Hammond S.A., Streicher K., Townsley D.M., Chae Y.K., Voortman J., Marabelle A., Powderly J.D. Safety and tolerability of MEDI0562 in combination with durvalumab or tremelimumab in patients with advanced solid tumors // *J Clin Oncol*. – 2020. – T. 38, № suppl. – C. abstr 3003.
24. Sagiv-Barfi I., Czerwinski D.K., Levy S., Alam I.S., Mayer A.T., Gambhir S.S., Levy R. Eradication of spontaneous malignancy by local immunotherapy // *Sci Transl Med*. – 2018. – T. 10, № 426.
25. Qi X., Li F., Wu Y., Cheng C., Han P., Wang J., Yang X. Optimization of 4-1BB antibody for cancer immunotherapy by balancing agonistic strength with FcγmAR affinity // *Nat Commun*. – 2019. – T. 10, № 1. – C. 2141.
26. Chu D.T., Bac N.D., Nguyen K.H., Tien N.L.B., Thanh V.V., Nga V.T., Ngoc V.T.N., Anh Dao D.T., Hoan L.N., Hung N.P., Trung Thu N.T., Pham V.H., Vu L.N., Pham T.A. V., Thimiri Govinda Raj D.B. An Update on Anti-CD137 Antibodies in Immunotherapies for Cancer // *Int J Mol Sci*. – 2019. – T. 20, № 8.
27. Guedan S., Posey A.D., Jr., Shaw C., Wing A., Da T., Patel P.R., McGettigan S.E., Casado-Medrano V., Kawalekar O.U., Uribe-Herranz M., Song D., Melenborst J.J., Lacey S.F., Scholler J., Keith B., Young R.M., June C.H. Enhancing CAR T cell persistence through ICOS and 4-1BB costimulation // *JCI Insight*. – 2018. – T. 3, № 1.
28. Ishikawa H., Ma Z., Barber G.N. STING regulates intracellular DNA-mediated, type I interferon-dependent innate immunity // *Nature*. – 2009. – T. 461, № 7265. – C. 788–92.
29. Dunn G.P., Bruce A.T., Sheehan K.C., Shankaran V., Uppaluri R., Bui J.D., Diamond M.S., Koebel C.M., Arthur C., White J.M., Schreiber R.D. A critical function for type I interferons in cancer immunoediting // *Nat Immunol*. – 2005. – T. 6, № 7. – C. 722–9.
30. Harrington K.J. B.J., Ingham M., Strauss J., Cemerski S., Wang M., Tse A., Kbilnani A., Marabelle A., Golan T. Preliminary results of the first-in-human (FIH) study of MK-1454, an agonist of stimulator of interferon genes (STING), as monotherapy or in combination with pembrolizumab (pembro) in patients with advanced solid tumors or lymphomas // *Annals of Oncology*. – 2018. – T. 29, № Suppl. 8. – C. viii712.
31. Mariathasan S., Turley S.J., Nickles D., Castiglioni A., Yuen K., Wang Y., Kadel E.E., III, Koepfen H., Astarita J.L., Cubas R., Jhunjhunwala S., Banachereau R., Yang Y., Guan Y., Chaloumi C., Ziai J., Senbabaoglu Y., Santoro S.,

Sbeinson D., Hung J., Giltnane J.M., Pierce A.A., Mesb K., Lianoglou S., Riegler J., Carano R.A.D., Eriksson P., Hoglund M., Somarrriba L., Halligan D.L., van der Heijden M.S., Lorient Y., Rosenberg J.E., Fong L., Mellman I., Chen D.S., Green M., Derleth C., Fine G.D., Hegde P.S., Bourgon R., Powles T. TGFbeta attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells // *Nature*. – 2018. – Т. 554, № 7693. – С. 544–548.

32. de Gramont A., Faivre S., Raymond E. Novel TGF-beta inhibitors ready for prime time in onco-immunology // *Oncoimmunology*. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. e1257453.

33. Paz-Ares L., Kim T.M., Vicente D., Felip E., Lee D.H., Lee K.H., Lin C.C., Flor M.J., Di Nicola M., Alvarez R.M., Dussault I., Helwig C., Ojalvo L.S., Gulley J.L., Cho B.C. Bintrafusp Alfa, a Bifunctional Fusion Protein Targeting TGF-beta and PD-L1, in Second-Line Treatment of Patients With NSCLC: Results From an Expansion Cohort of a Phase 1 Trial // *J Thorac Oncol*. – 2020. – Т. 15, № 7. – С. 1210–1222.

34. MacIver N.J., Michalek R.D., Rathmell J.C. Metabolic regulation of T lymphocytes // *Annu Rev Immunol*. – 2013. – Т. 31. – С. 259–83.

35. Cbeong J.E., Sun L. Targeting the IDO1/TDO2-KYN-AhR Pathway for Cancer Immunotherapy - Challenges and Opportunities // *Trends Pharmacol Sci*. – 2018. – Т. 39, № 3. – С. 307–325.

36. Muller A.J., Manfredi M.G., Zakbaria Y., Prendergast G.C. Inhibiting IDO pathways to treat cancer: lessons from the ECHO-301 trial and beyond // *Semin Immunopathol*. – 2019. – Т. 41, № 1. – С. 41–48.

37. Leone R.D., Emens L.A. Targeting adenosine for cancer immunotherapy // *J Immunother Cancer*. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 57.

38. Fong L. FPM., Powderly J.D., Goldman J.W., Nemunaitis J.J., Luke J.J., Hellmann M.D., Kummar S., Doebele R.C., Mabadevan D., Gadgeel S.M., Hughes B.G.M., Markman B., Riese M.J., Brody J., Emens L.A., McCaffery I., Miller R.A., Laport G. Safety and clinical activity of adenosine A2a receptor (A2aR) antagonist, CPI-444, in anti-PD1/PDL1 treatment-refractory renal cell (RCC) and non-small cell lung cancer (NSCLC) patients // *Journal of Clinical Oncology* – 2017. – Т. 35, № 15 suppl. – С. Abstr. 3004.

39. Sabin U., Tureci O. Personalized vaccines for cancer immunotherapy // *Science*. – 2018. – Т. 359, № 6382. – С. 1355–1360.

40. Vermaelen K. Vaccine Strategies to Improve Anti-cancer Cellular Immune Responses // *Front Immunol*. – 2019. – Т. 10. – С. 8.

41. Morgensztern D. SRE, Bazhenova L., Waqar S.N., McDermott L., Hutchins J., Rimm D.L., Raetz L.E., Langer C.J., Cohen R.B. Viagenpumatucel-L (HS-110) plus nivolumab in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after checkpoint inhibitor treatment failure // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – Т. 37, № 15 suppl – С. Abstr. 9109.

42. Pan C., Liu H., Robins E., Song W., Liu D., Li Z., Zheng L. Next-generation immuno-oncology agents: current momentum shifts in cancer immunotherapy // *J Hematol Oncol*. – 2020. – Т. 13, № 1. – С. 29.

43. Santmamed M.F., Chen L. A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy: From Enhancement to Normalization // *Cell*. – 2018. – Т. 175, № 2. – С. 313–326.

44. Zhang Y., Chen L. Classification of Advanced Human Cancers Based on Tumor Immunity in the MicroEnvironment (TIME) for Cancer Immunotherapy // *JAMA Oncol*. – 2016. – Т. 2, № 11. – С. 1403–1404.

References

1. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science*. 2013; 342(6165): 1432-3. doi: 10.1126/science.342.6165.1432.

2. Yu J.X. HJP, Oliva C., Nefel'nikov S.T., Hubbard-Lucey V.M., Tang J. Trends in clinical development for PD-1/PD-L1 inhibitors. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2020; 19: 163-4. doi: <https://doi.org/10.1038/d41573-019-00182-w>.

3. Wang M., Liu Y., Cheng Y., Wei Y., Wei X. Immune checkpoint blockade and its combination therapy with small-molecule inhibitors for cancer treatment. *Biochimica et biophysica acta Reviews on cancer*. 2019; 1871(2): 199-224. doi: 10.1016/j.bbcan.2018.12.002.

4. Banerjee H., Kane L.P. Immune regulation by Tim-3. *F1000Research*. 2018; 7: 316. doi: 10.12688/f1000research.13446.1.

5. Du W., Yang M., Turner A., Xu C., Ferris R.L., Huang J., et al. TIM-3 as a Target for Cancer Immunotherapy and Mechanisms of Action. *International journal of molecular sciences*. 2017; 18(3). doi: 10.3390/ijms18030645.

6. Gao X., Zhu Y., Li G., Huang H., Zhang G., Wang F., et al. TIM-3 expression characterizes regulatory T cells in tumor tissues and is associated with lung cancer progression. *PloS one*. 2012; 7(2): e30676. doi: 10.1371/journal.pone.0030676.

7. Shayan G., Srivastava R., Li J., Schmitt N., Kane L.P., Ferris R.L. Adaptive resistance to anti-PD1 therapy by Tim-3 upregulation is mediated by the PI3K-Akt pathway in head and neck cancer. *Oncoimmunology*. 2017; 6(1): e1261779. doi: 10.1080/2162402X.2016.1261779.

8. Koyama S., Akbay E.A., Li Y.Y., Herter-Sprue G.S., Buczkowski K.A., Richards W.G., et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. *Nature communications*. 2016; 7: 10501. doi: 10.1038/ncomms10501.

9. Sakuisbi K., Apetob L., Sullivan J.M., Blazar B.R., Kuchbroo V.K., Anderson A.C. Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity. *The Journal of experimental medicine*. 2010; 207(10): 2187-94. doi: 10.1084/jem.20100643.

10. Mach N. C.G., Santoro M., Kim D.-W., Tai D.W.M., Hodi S., Wilgenhof S., Doi T., Longmire T., Sun H., Xyrafas A., Gutzwiller S., Manenti L., Lin C.-C. Phase (Ph) II study of MBG453 + spartalizumab in patients (pts) with non-small cell

lung cancer (NSCLC) and melanoma pretreated with anti-PD-1/L1 therapy. *Annals of Oncology*. 2019; 30(Supplement 5): v491-v2. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz253.028>.

11. *Andrews L.P., Marciscano A.E., Drake C.G., Vignali D.A.* LAG3 (CD223) as a cancer immunotherapy target. *Immunological reviews*. 2017; 276(1): 80-96. doi: 10.1111/imr.12519.

12. *Datar I., Sanmamed M.F., Wang J., Henick B.S., Choi J., Badri T., et al.* Expression Analysis and Significance of PD-1, LAG-3, and TIM-3 in Human Non-Small Cell Lung Cancer Using Spatially Resolved and Multiparametric Single-Cell Analysis. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2019; 25(15): 4663-73. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4142.

13. *Ascierto P.A.M., Bhatia S., Bono P., Sanborn R.E., Lipsen E.J.* Initial efficacy of anti-lymphocyte activation gene-3 (anti-LAG-3; BMS-986016) in combination with nivolumab (nivo) in pts with melanoma (MEL) previously treated with anti-PD-1/PD-L1 therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35(15, suppl.9520). doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.9520.

14. *Luke J.J., PMR, Hamilton E.P. et al.* A Phase I, first-in-human, open-label, dose-escalation study of MGD013, a bispecific DARTmolecule binding PD-1 and LAG-3, in patients with unresectable or metastatic neoplasms. *J Clin Oncol*. 2020; 38(Suppl. 15): Abstract 3004. U.

15. *Chauvin J.M., Zarour H.M.* TIGIT in cancer immunotherapy. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2020; 8(2). doi: 10.1136/jitc-2020-000957.

16. *Johnston R.J., Comps-Agrar L., Hackney J., Yu X., Huseni M., Yang Y., et al.* The immunoreceptor TIGIT regulates antitumor and antiviral CD8(+) T cell effector function. *Cancer cell*. 2014; 26(6): 923-37. doi: 10.1016/j.ccell.2014.10.018.

17. *Guillerey C., Harjupa H., Carrie N., Kassem S., Teo T., Miles K., et al.* TIGIT immune checkpoint blockade restores CD8(+) T-cell immunity against multiple myeloma. *Blood*. 2018; 132(16): 1689-94. doi: 10.1182/blood-2018-01-825265.

18. *Zhang Q., Bi J., Zheng X., Chen Y., Wang H., Wu W., et al.* Blockade of the checkpoint receptor TIGIT prevents NK cell exhaustion and elicits potent anti-tumor immunity. *Nature immunology*. 2018; 19(7): 723-32. doi: 10.1038/s41590-018-0132-0.

19. *Rodriguez-Abreu D. J.M., Hussein M.A., et al.* Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE). *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): 9503. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9503.

20. *Polesso F., Sarker M., Weinberg A.D., Murray S.E., Moran A.E.* OX40 Agonist Tumor Immunotherapy Does Not Impact Regulatory T Cell Suppressive Function. *Journal of immunology*. 2019; 203(7): 2011-9. doi: 10.4049/jimmunol.1900696.

21. *Crotty S.* T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease. *Immunity*. 2014; 41(4): 529-42. doi: 10.1016/j.immuni.2014.10.004.

22. *Passiglia F., Reale M.L., Cetoretta V., Novello S.* Immune-Checkpoint Inhibitors Combinations in Metastatic NSCLC: New Options on the Horizon? *ImmunoTargets and therapy*. 2021; 10: 9-26. doi: 10.2147/ITT.S253581.

23. *Goldman J.W., P-PSA, Curti B., Pedersen K., Bauer T.M., Groenland S.L., Carvajal R.D., Chbaya V., Hammond S.A., Streicher K., Townsley D.M., Chae Y.K., Voortman J., Marabelle A., Powderly J.D.* Safety and tolerability of MEDI0562 in combination with durvalumab or tremelimumab in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2020; 38(suppl): abstr 3003. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3003.

24. *Sagiv-Barfi I., Czerwinski D.K., Levy S., Alam I.S., Mayer A.T., Gambhir S.S., et al.* Eradication of spontaneous malignancy by local immunotherapy. *Science translational medicine*. 2018; 10 (426). doi: 10.1126/scitranslmed.aan4488.

25. *Qi X., Li F., Wu Y., Cheng C., Han P., Wang J., et al.* Optimization of 4-1BB antibody for cancer immunotherapy by balancing agonistic strength with FcγR affinity. *Nature communications*. 2019; 10(1): 2141. doi: 10.1038/s41467-019-10088-1.

26. *Chu D.T., Bac N.D., Nguyen K.H., Tien N.L.B., Thanh V.V., Nga V.T., et al.* An Update on Anti-CD137 Antibodies in Immunotherapies for Cancer. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(8). doi: 10.3390/ijms20081822.

27. *Guedan S., Posey A.D., Jr., Shaw C., Wing A., Da T., Patel P.R., et al.* Enhancing CAR T cell persistence through ICOS and 4-1BB costimulation. *JCI insight*. 2018; 3(1). doi: 10.1172/jci.insight.96976.

28. *Ishikawa H., Ma Z., Barber G.N.* STING regulates intracellular DNA-mediated, type I interferon-dependent innate immunity. *Nature*. 2009; 461(7265): 788-92. doi: 10.1038/nature08476.

29. *Dunn G.P., Bruce A.T., Sheehan K.C., Shankaran V., Uppaluri R., Bui J.D., et al.* A critical function for type I interferons in cancer immunoeediting. *Nature immunology*. 2005; 6(7): 722-9. doi: 10.1038/ni1213.

30. *Harrington K.J. B.J., Ingham M., Strauss J., Cemerski S., Wang M., Tse A., Kibnani A., Marabelle A., Golan T.* Preliminary results of the first-in-human (FIH) study of MK-1454, an agonist of stimulator of interferon genes (STING), as monotherapy or in combination with pembrolizumab (pembro) in patients with advanced solid tumors or lymphomas. *Annals of Oncology*. 2018; 29(Suppl. 8): viii712. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.015>.

31. *Mariathasan S., Turley S.J., Nickles D., Castiglioni A., Yuen K., Wang Y., et al.* TGFβ attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature*. 2018; 554(7693): 544-8. doi: 10.1038/nature25501.

32. *de Gramont A., Faivre S., Raymond E.* Novel TGF-beta inhibitors ready for prime time in onco-immunology. *Oncoimmunology*. 2017; 6(1): e1257453. doi: 10.1080/2162402X.2016.1257453.

33. Paz-Ares L., Kim T.M., Vicente D., Felip E., Lee D.H., Lee K.H., et al. Bintrafusp Alfa, a Bifunctional Fusion Protein Targeting TGF-beta and PD-L1, in Second-Line Treatment of Patients With NSCLC: Results From an Expansion Cohort of a Phase 1 Trial. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2020; 15(7): 1210-22. doi: 10.1016/j.jtho.2020.03.003.
34. MacIver N.J., Michalek R.D., Rathmell J.C. Metabolic regulation of T lymphocytes. *Annual review of immunology*. 2013; 31: 259-83. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095956.
35. Cbeong J.E., Sun L. Targeting the IDO1/TDO2-KYN-AhR Pathway for Cancer Immunotherapy – Challenges and Opportunities. *Trends in pharmacological sciences*. 2018; 39(3): 307-25. doi: 10.1016/j.tips.2017.11.007.
36. Muller A.J., Manfredi M.G., Zakbaria Y., Prendergast G.C. Inhibiting IDO pathways to treat cancer: lessons from the ECHO-301 trial and beyond. *Seminars in immunopathology*. 2019; 41(1): 41-8. doi: 10.1007/s00281-018-0702-0.
37. Leone R.D., Emens L.A. Targeting adenosine for cancer immunotherapy. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2018; 6(1): 57. doi: 10.1186/s40425-018-0360-8.
38. Fong L. FPM, Powderly J.D., Goldman J.W., Nemunaitis J.J., Luke J.J., Hellmann M.D., Kummar S., Doebele R.C., Mahadevan D., Gadgeel S.M., Hughes B.G.M., Markman B., Riese M.J., Brody J., Emens L.A., McCaffery I., Miller R.A., Laport G. Safety and clinical activity of adenosine A2a receptor (A2aR) antagonist, CPI-444, in anti-PD1/PDL1 treatment-refractory renal cell (RCC) and non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(15 suppl): Abstr. 3004. doi: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.3004.
39. Sabin U., Tureci O. Personalized vaccines for cancer immunotherapy. *Science*. 2018; 359(6382): 1355-60. doi: 10.1126/science.aar7112.
40. Vermaelen K. Vaccine Strategies to Improve Anti-cancer Cellular Immune Responses. *Frontiers in immunology*. 2019;10:8. doi: 10.3389/fimmu.2019.00008.
41. Morgensztern D. SRE, Bazhenova L., Waqar S.N., McDermott L., Hutchins J., Rimm D.L., Raetz L.E., Langer C.J., Cohen R.B. Viagenpumatucel-L (HS-110) plus nivolumab in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) after checkpoint inhibitor treatment failure. *Journal of Clinical Oncology*. 2019; 37(15_suppl): Abstr. 9109. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.9109
42. Pan C., Liu H., Robins E., Song W., Liu D., Li Z., et al. Next-generation immuno-oncology agents: current momentum shifts in cancer immunotherapy. *Journal of hematology & oncology*. 2020; 13(1): 29. doi: 10.1186/s13045-020-00862-w.
43. Sanmamed M.F., Chen L. A Paradigm Shift in Cancer Immunotherapy: From Enhancement to Normalization. *Cell*. 2018; 175(2): 313-26. doi: 10.1016/j.cell.2018.09.035.
44. Zhang Y., Chen L. Classification of Advanced Human Cancers Based on Tumor Immunity in the Micro Environment (TIME) for Cancer Immunotherapy. *JAMA oncology*. 2016; 2(11): 1403-4. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.2450.