

Новые возможности регуляции противоопухолевого иммунного ответа

New capabilities of regulation of antitumor immune response

Цитирование: Kadagidze Z.G., Chertkova A.I., Zabolina T.N., Korotkova O.V., Slavina E.G., Borunova A.A.
NEW REGULATION OF ANTITUMOR IMMUNE RESPONSE. MALIGNANT TUMOURS 2015;1:24–30

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-1-24-30

КАДАГИДЗЕ З.Г., ЧЕРТКОВА А.И., ЗАБОТИНА Т.Н., КОРОТКОВА О.В., СЛАВИНА Е.Г., БОРУНОВА А.А.

Опухоль обладает различными механизмами, способными разрушать иммунологическую защиту. Популяции регуляторных клеток наряду с другими факторами обеспечивают «ускользание» опухоли от иммунологического надзора. В нашей лаборатории было проведено изучение особенностей количественных изменений некоторых субпопуляций лимфоцитов периферической крови у первично-операбельных больных раком молочной железы (РМЖ) и диссеминированной меланомой на разных этапах опухолевого роста и в процессе противоопухолевой терапии. У 94,5% больных РМЖ было обнаружено повышение по сравнению с контролем количества НКТ-клеток с фенотипом CD45+CD3+CD16+CD56+, у 78% повышение количества CD8+CD28- Т-клеток, и у 20,5% больных повышение количества регуляторных CD4+CD25+FOXP3+ Т-клеток. Выявлена зависимость изменений количества этих клеток от стадии заболевания: у пациенток с I и II стадиями заболевания отмечалось статистически значимое повышение процента CD8+CD28- Т-клеток и CD45+CD3+CD16+CD56+ НКТ-клеток по сравнению с донорами. В то же время у пациенток с III стадией количество клеток обеих популяций снижалось и практически не отличалось от нормы. Подобная динамика количественных изменений была характерна и для основных популяций клеток-эффекторов противоопухолевого иммунитета. При обследовании больных диссеминированной меланомой было обнаружено, что отсутствие повышения количества цитотоксических CD45+CD8+CD11b+ Т-клеток в процессе лечения дендритноклеточной вакциной (ДКВ), по-видимому, является показанием к прекращению вакцинотерапии, а исходно повышенное количество CD3+CD8+CD16+ НКТ-клеток может служить основанием для отказа от ДКВ. Приводится краткое описание основных ко-ингибиторных рецепторов Т-клеток и моноклональных антител, блокирующих ингибиторные молекулы на иммунокомпетентных и опухолевых клетках, с целью повышения эффективности противоопухолевого иммунного ответа. Обнадёживающие клинические результаты были получены при применении анти-CTLA-4 (ипилимумаб) и анти-PD-1 (ниволумаб) моноклональных антител.

Ключевые слова: Регуляторные Т-клетки, НКТ-клетки, меланома, рак молочной железы, ко-ингибиторные и ко-стимуляторные рецепторы Т-клеток, таргетная терапия.

KADAGIDZE Z. G., CHERTKOVA A. I., ZABOTINA T. N., KOROTKOVA O. V., SLAVINA E. G., BORUNOVA A. A.

Abstract The tumor has different mechanisms capable of destroying the immunological protection. Population of regulatory cells, along with other factors provide “escape” of the tumor from immune surveillance. In our laboratory, we studied the features of quantitative changes of some subpopulations of peripheral blood lymphocytes in primary operable breast cancer (BC) and melanoma at different stages of tumor growth and in the process of tumor therapy. In 94.5% of patients with breast cancer were found to increase compared to the control amount of NKT-cells with the phenotype CD45+CD3+ CD16+CD56+, 78% increase in number of CD8+CD28- T-cells, and 20.5% increase in the number of patients Regulatory CD4+CD25+FOXP3+ T cells. Was found to depend on changes in the number of these cells from the stage of the disease. Patients with stage I and II disease there was a statistically significant increase in the percentage of CD8+CD28- T-cells and CD45+CD3+ CD16+CD56+ NKT-cells compared to the donor. At the same time in patients with stage III the number of cells of both populations declined and did not differ from the norm. Such dynamics of quantitative changes were typical for the main populations of effector cells antitumor immunity. In the evaluation of patients with disseminated melanoma was found that no increase in the number of cytotoxic CD45+CD8+CD11b+ T cells in the treatment dendritic cell vaccine (DCV) appears to be an indication to stop vaccine therapy, initially increased amount of

Контактная информация:

Кадагидзе Заира Григорьевна – НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», kad-zaira@yandex.ru

Черткова Антонина Ивановна – НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»

Заботина Татьяна Николаевна – НИИ клинической
онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»

Короткова Ольга Витальевна – НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»

Славина Елена Григорьевна – НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»

Борунова Анна Анатольевна – НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»

CD3+CD8+CD16+. NKT-cells may serve as grounds for refusal of DCV. A brief description of the major co-receptor inhibitor of T-cells, and monoclonal antibodies that block the inhibitory molecule on immune and tumor cells in order to increase the efficiency of anti-tumor immune response. Encouraging clinical results have been obtained by using anti-CTLA-4 (ipilimumab), and anti-PD-1 (nivolumab) monoclonal antibodies.

Key words: regulatory T-cells, NKT-cells, melanoma, breast cancer, co-inhibitory and co-stimulatory receptors of T cell, targeted therapy.

Contacts: Kadagidze Zaira Grigoryevna,
e-mail: kad-zaira@yandex.ru

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования последнего десятилетия утвердили концепцию иммунологического надзора за опухолевым ростом и ясно продемонстрировали, что иммунная система способна распознавать и разрушать клетки возникающих злокачественных опухолей и играет значительную роль в онкогенезе, опухолевой прогрессии и ответе на противоопухолевую терапию.

Опухоль обладает различными механизмами, способными разрушать иммунологическую защиту. Субпопуляции регуляторных Т-лимфоцитов и NKT-клеток, миелоидные супрессорные клетки, цитокины, такие как TGF- β и IL-10, хемокины и многие другие супрессорные факторы участвуют в подавлении противоопухолевого иммунного ответа, обеспечивая прогрессивный рост опухоли [1, 2, 9, 24, 26, 37]. В исследованиях различных авторов была обнаружена взаимосвязь между количеством иммунокомпетентных клеток определенных популяций в опухолевом узле и периферической крови и продолжительностью безрецидивного периода и общей продолжительностью жизни пациентов со злокачественными новообразованиями. Определение иммунологических маркеров, коррелирующих с течением заболевания и клинической эффективностью проводимой терапии, поможет усовершенствовать методы современной противоопухолевой терапии, разработать ин-

дивидуальные подходы к лечению пациентов различными формами злокачественных новообразований и прогнозировать успех лечения [7, 8, 13, 30, 34].

В нашей лаборатории было проведено изучение особенностей количественных изменений некоторых субпопуляций лимфоцитов периферической крови у первично-операбельных больных раком молочной железы (РМЖ) и диссеминированной меланомой на разных этапах опухолевого роста и в процессе противоопухолевой терапии.

Определение процентного содержания регуляторных популяций лимфоцитов у больных РМЖ показало, что у большинства пациентов (79,5%) количество CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ или CD4⁺CD25^{high} CD127^{low/neg} регуляторных Т-клеток (T-reg) как до, так и после операции практически не отличалось от аналогичных показателей здоровых доноров на всех стадиях заболевания. Повышение количества этих клеток было отмечено лишь у 20,5% больных (рис.1). В исследованиях различных авторов было установлено, что популяция FOXP3⁺ Т-лимфоцитов является гетерогенной, и прогностическое значение изменений количества этих клеток в периферической крови зависит от нозологического варианта опухоли и может ассоциироваться как с негативным, так и, в определенных ситуациях, с положительным прогнозом заболевания [6, 43].

По данным различных авторов существенную роль в регуляции противоопухолевого иммунного ответа играют CD8⁺T- и NKT-клетки. Во многих экспериментальных и клинических исследованиях была продемонстрирована супрессорная активность Т-клеток с фенотипом CD8⁺CD28⁻ [10, 11, 18, 25, 27, 34]. Эта популяция лимфоцитов включает в себя как клетки-эффекторы, так и клетки-супрессоры. По данным Filasi и соавт. [10] CD8⁺CD28⁻ Т-клетки периферической крови проявляли супрессорную активность только у онкологических больных, но не у здоровых доноров. Уникальную роль в регуляции иммунного ответа при различных патологических состояниях играют также NKT-клетки, которые могут как стимулировать, так и подавлять противоопухолевый иммунный ответ [3, 4, 17, 32]. Проведенное в наших исследованиях определение процентного содержания CD8⁺CD28⁻ Т-клеток и CD45⁺CD3⁺CD16⁺CD56⁺ NKT-клеток у пациенток с РМЖ до и после операции, а также у больных на разных стадиях заболевания продемонстрировало, что оперативное вмешательство не влияло на количество обеих популяций. В то же время была обнаружена зависимость количества этих клеток от стадии заболевания. Как до, так и после оперативного вмешательства у пациенток с I и II стадиями заболевания отмечалось статистически значимое повышение процента CD8⁺CD28⁻ Т-клеток и CD45⁺CD3⁺CD16⁺CD56⁺ NKT-клеток в составе CD45⁺CD8⁺ лимфоцитов по сравнению с донорами. Так до операции количество CD8⁺CD28⁻ Т-клеток составило 83,2±1,3% при I и 75,3±1,7% при II стадии (норма 56,4±2,3%). Количество CD45⁺CD3⁺CD16⁺CD56⁺ NKT-клеток на ранних стадиях составило 17,7±1,3% и 14,5±1,2%, соответственно (норма 8,7±0,8%). В то же время у пациенток с III стадией количество клеток обеих популяций снижалось и практически не отличалось от нормы.

У обследованных нами пациенток процентное содержание NKT-клеток с фенотипом CD45⁺CD3⁺CD16⁺CD56⁺ исходно было повышено у 94,5% больных первично операбельным РМЖ, количество CD8⁺CD28⁻ Т-клеток было выше нормы у 78% пациенток, а регуляторных CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ лишь у 20,5% больных (рис.1).

Следует отметить, что соотношение этих регуляторных популяций лимфоцитов, их функциональная значимость могут быть

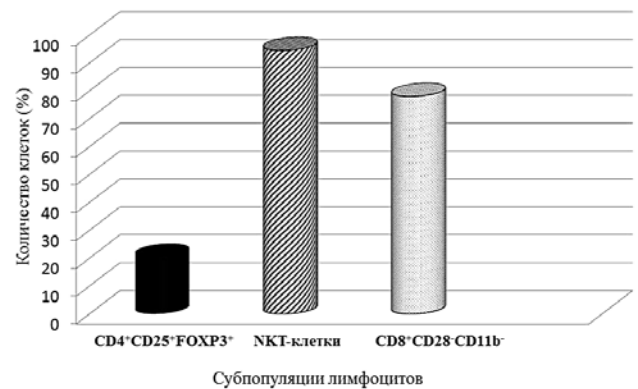


Рис. 1. % больных первично-операбельным раком молочной железы, имеющих повышенное количество регуляторных популяций лимфоцитов в периферической крови

иными при других нозологических формах рака. В частности, это касается регуляторных CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Т-клеток, увеличение количества которых является неблагоприятным фактором при многих вариантах опухолей [2].

Подобная динамика количественных изменений была характерна и для основных популяций клеток-эффекторов противоопухолевого иммунитета: повышенное по сравнению с контролем количество NK-клеток и CD8⁺ цитотоксических (ЦТ) Т-клеток отмечалось у больных только на ранних стадиях заболевания, а у пациенток с III стадией было в пределах нормы. У больных I и II стадией цитотоксический потенциал (определявшийся как процент Perforin⁺ клеток в составе соответствующей популяции лимфоцитов) как CD45⁺CD8⁺ Т-лимфоцитов, так и CD45⁺CD16⁺ NK-клеток значительно превышал норму, но у пациенток с III стадией РМЖ различие с показателями здоровых доноров исчезало. Можно предположить наличие прямой зависимости между количественными изменениями супрессорных и эффекторных популяций клеток у больных первично-операбельным РМЖ. Параллельное уменьшение количества регуляторных и эффекторных популяций может скорее указывать на снижение иммунного ответа на поздних стадиях заболевания под влиянием супрессорных факторов, а не на его нормализацию.

В проведенном в нашей лаборатории исследовании, была обнаружена прогностическая значимость двух субпопуляций лимфоцитов периферической крови: CD45⁺CD8⁺CD11b⁺ цито-

токсических (ЦТ) Т-лимфоцитов и NKT-клеток с фенотипом CD3⁺CD8⁺CD16⁺. Была обнаружена связь между изменениями процентного содержания CD45⁺CD8⁺CD11b⁺ цитотоксических (ЦТ) Т-лимфоцитов и эффективностью проводимого лечения у больных диссеминированной меланомой, получавших дендритноклеточную вакцину (ДКВ) в терапевтическом и профилактическом режиме. Количество этих клеток постоянно возрастало в процессе лечения только у больных со стабилизацией процесса (к концу наблюдения оно увеличилось более чем в 3 раза) и у больных с ремиссией, получавших ДКВ в профилактическом режиме. У пациентов с прогрессированием заболевания количество этих лимфоцитов было снижено в течение всего периода наблюдения. Таким образом, отсутствие повышения количества цитотоксических CD45⁺CD8⁺CD11b⁺ Т-клеток у больных диссеминированной меланомой в процессе лечения ДКВ, по-видимому, является показанием к прекращению вакцинотерапии. У больных диссеминированной меланомой было обнаружено также неблагоприятное прогностическое значение повышения в периферической крови, в процессе лечения ДКВ, количества NKT-клеток с фенотипом CD3⁺CD8⁺CD16⁺: оно наблюдалось только в случае рецидива заболевания. Было установлено также, что вакцинотерапия у пациентов, имевших повышенное количество этих клеток уже до лечения, не имела терапевтического эффекта, в отличие от больных с исходно низким показателем. По-видимому, исходно повышенное количество этих клеток является неблагоприятным прогностическим фактором у данной группы больных и может служить основанием для отказа от дендритноклеточной вакцинотерапии.

Различные иммуносупрессивные факторы могут являться не только факторами прогноза заболевания и эффективности проводимой терапии, но и служить мишенями для целенаправленного терапевтического воздействия. Среди механизмов «ускользания» опухоли от иммунологического надзора важное место занимает нарушение регуляции взаимодействия активационных и ингибиторных сигналов, модулирующих процесс Т-клеточной активации [20, 42]. Хорошо известно, что основную роль в ответе на опухоль играют Т-клетки. Для их стимуляции необходимо взаимодействие Т-клеточного рецептора с опухолевым антигеном, презентированным в ком-

плексе с молекулами МНС-I или МНС-II. Однако для оптимальной активации Т-клеток требуется сбалансированное взаимодействие сигналов с соответствующих ко-стимуляторных (CD28) и ко-ингибиторных (CTLA-4, PD-1) рецепторов, что обеспечивает как генерацию эффективного иммунного ответа, так и сдерживание активированных иммунных клеток после удаления антигена [35, 38, 39]. Хроническая антигенная стимуляция, часто наблюдающаяся при раке, приводит к устойчивой экспрессии ко-ингибиторных рецепторов, таких как CTLA-4 и PD-1, на антиген-специфических лимфоцитах [20, 42].

В настоящее время получен ряд моноклональных антител (mAb), воздействующих на молекулы, регулирующие иммунный ответ, — так называемые «контрольные точки иммунитета» (immune checkpoints), что приводит к эффективному противоопухолевому иммунному ответу [21]. Например, mAb Ипилимумаб и Трелимумаб направлены против молекулы CTLA-4 (экспрессируется на активированных и регуляторных Т-клетках), взаимодействие которой с соответствующими лигандами (CD80/CD86) на антигенпрезентирующих клетках подавляет активацию Т-клеток. Блокируя сигнал с CTLA-4, эти mAb продлевают активацию Т-клеток и восстанавливают их пролиферацию, что повышает Т-клеточный иммунитет и способность пациента к эффективному противоопухолевому иммунному ответу [16, 28]. Bulliard и соавт. [5] и Simpson и соавт. [31] в экспериментальных исследованиях продемонстрировали, что противоопухолевая активность анти-CTLA-4 антител может зависеть от их воздействия не только на эффекторные, но и на регуляторные Т-лимфоциты. Более высокая, по сравнению с клетками-эффекторами, экспрессия CTLA-4 на Трег вызывает избирательное истощение регуляторных Т-клеток в опухолевом микроокружении. В экспериментальных и клинических исследованиях было обнаружено уменьшение количества Трег и повышение соотношения Т-эффектор/Трег в опухолевом узле в процессе терапии анти-CTLA-4 антителами [15, 23, 29, 33].

Рецептор PD-1 (B7-H1, CD274) экспрессируется на активированных Т- и В-клетках, моноцитах и регуляторных Т-клетках. Взаимодействие PD-1 с лигандом PD-L1 играет центральную роль в модуляции активности Т-клеток на периферии и в ускользании опу-

Таблица 1. Примеры использования моноклональных антител, направленных против ингибиторных молекул в клинических исследованиях (C. U. Blank. *Current Opinion in Oncology*, 2014, 26 (2).204

Мишень	Биологическая функция	Антитела или гибридные белки
CTLA-4	ингибиторный рецептор	Ипилимумаб, полностью человеческий IgG4
PD-1	ингибиторный рецептор	Ниволумаб, полностью человеческий IgG4
		Ламбролизумаб (МК-3475), гуманизированный IgG4
		СТ-011, гуманизированный IgG
PD-L1	ингибиторный лиганд	BMS-936559 (MDX-1105), человеческий IgG4
LAG3	ингибиторный рецептор	IMP321, рекомбинантный растворимый гибридный белок LAG-3Ig
B7-H3	ингибиторный лиганд	MGA271 гуманизированный IgG1

Таблица 2. Примеры использования моноклональных антител, направленных против стимуляторных молекул, в клинических исследованиях. C. U. Blank. *Current Opinion in Oncology*, 2014, 26 (2).204

Мишень	Биологическая функция	Антитела или гибридные белки
ICOS	Ко-стимуляторный рецептор	MEDI570, полностью человеческий IgG1
CD40	Ко-стимуляторный рецептор	CP-870,893, полностью человеческий IgG2
		Лукатумумаб, полностью человеческий IgG1
CD137	Ко-стимуляторный рецептор	Урелумаб (BMS-663513), полностью человеческий IgG4
		PF-05082566, полностью человеческий IgG2
CD27	Ко-стимуляторный рецептор	CDX-1127, полностью человеческий IgG1
OX40	Ко-стимуляторный рецептор	анти-CD40 мышиный IgG
GITR	Ко-стимуляция	TRX518, генно-инженерный человеческий IgG1

холи от иммунологического надзора [19]. Анти-PD-1 мАт BMS-936558 (Ниволумаб), СТ-011 и МК-3475 (Ламбролизумаб), блокируя это взаимодействие, восстанавливают количество и функцию опухолеспецифических CD8⁺ Т-клеток-эффекторов и отменяют супрессорную функцию регуляторных Т-клеток [28]. Высокий уровень экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках коррелирует с плохим прогнозом заболевания у больных различными формами рака [14].

CD40 — костимуляторная молекула, которая экспрессируется на иммунных клетках и клетках различных опухолей. Противоопухолевый эффект анти-CD40 мАт (CP-870, 893; Dacetuzumab — SGN-40) может зависеть как от активации иммунных клеток, так и от прямого воздействия на опухолевые клетки путем индукции апоптоза [36].

OX40 — костимуляторная молекула, которая кратковременно экспрессируется CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетками после активации, а также регуляторными CD4⁺CD25⁺ Т-клетками. Агони-

стические мАт против OX40 повышают противоопухолевый иммунный ответ [40]. В настоящее время разрабатываются и другие таргетные препараты на основе моноклональных антител, направленных против маркеров иммунокомпетентных или опухолевых клеток, играющих решающую роль во взаимодействии организма и опухоли (табл. 1 и 2) [22, 28]. Проводятся экспериментальные и клинические исследования эффективности совместного применения различных мАт, а также их сочетания с химио-, цитокино- и вакцинотерапией [41, 44].

Таким образом, одним из основных механизмов, которые использует опухоль для поддержания своего роста, является разрушение иммунологической защиты и «ускользание» от иммунологического надзора [12]. В связи с этим разработка иммунотерапевтических методов, направленных на активацию эффекторных противоопухолевых механизмов и подавление иммуносупрессивных механизмов, является важнейшей задачей современной онкоиммунологии.

Литература

- Кадагидзе З. Г., Черткова А. И., Славина Е. Г. NKT клетки и противоопухолевый иммунитет. // РБЖ — 2011.— Том. 10, № 3 — Стр. 9.—15.
- Кадагидзе З. Г., Черткова А. И., Славина Е. Г. Регуляторные Т-клетки и их роль в противоопухолевом иммунном ответе // Вопр. Онкол.— 2009.— Т. 55 — С. 269–277.
- Berzofsky J. A., Terabe M. NKT cells in tumor immunity: opposing subsets define a new immunoregulatory axis. // J. Immunol.— 2008.— Vol. 180.— P. 3627–3635.
- Berzofsky J. A., Terabe M. The contrasting roles of NKT cells in tumor immunity // Curr. Mol. Med.— 2009.— Vol. 9.— P. 667–672.
- Bulliard Y., Jolicoeur R., Windman M. et al. Activating Fc γ receptors contribute to the antitumor activities of immunoregulatory receptor-targeting antibodies // J. Exp. Med.— 2013.— Vol.210.— P.1685–1693.
- deLeeuw R.J., Kost S.E, Kakal J. A. et al. The prognostic value of FoxP3⁺ tumor-infiltrating lymphocytes in cancer: a critical review of the literature. // Clin. Cancer Res.— 2012.— Vol. 18.— P. 3022–3029.
- Dieu-Nosjean M–C., Antoine M., Danel C. Et al. Long-term survival for patients with non–small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures // J. Clin. Oncol.— 2008.— Vol. 26.— P. 4410–4417. 4410–4417.
- Eiro’N., Pidal I., Fernandez-Garcia B. et al. Impact of CD68/ (CD3+CD20) ratio at the invasive front of primary tumors on distant metastasis development in breast cancer // PLOS one.— 2012.— Vol.7.— Issue 12 — P. e52796. pone 0052796.
- Facciabene A., Motz G. T., Coukos G. T-regulatory cells: key players in tumor immune escape and angiogenesis // Cancer Res.— 2012 Vol.— 72.— P. 2162–2171.
- Filaci G., Fenoglio D., Fravega M. CD8+CD28- T regulatory lymphocytes inhibiting T cell proliferative and cytotoxic functions infiltrate human cancers // J. Immunol.— 2007.— Vol. 179.— P. 4323–4334.
- Filaci G., Rizzi M., Setti M. et al. Non-antigen-specific CD8+ T suppressor lymphocytes in diseases characterized by chronic immune responses and inflammation // Ann. NY Acad. Sci.— 2005.— Vol. 1050. P. 115–123.
- Finn O. J. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer // Ann Oncol.— 2012.— Suppl. 8viii 6–9.
- Hald S. M., Bremnes R. M., Al-Shibli K. et al. CD4/ CD8 co-expression shows independent prognostic impact in resected non-small cell lung cancer patients treated with adjuvant radiotherapy // Lung Cancer.— 2013.— Vol. 80.— P. 209–215. 209–215.
- Hino R, Kabashima K, Kato Y. et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma // Cancer.— 2010.— Vol. 116 — P. 1757–1766.
- Hodi F. S., Butler M., Oble D. A. et al. Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.— 2008.— Vol.105.— P.3005–3010.
- Hodi F. S., O’Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // N. Engl. J. Med.— 2010.— Vol. 363 — P.711–723.
- Izhak L., Ambrosino E., Kato S. et al. Delicate balance among three types of T cells in concurrent regulation of tumor immunity // Cancer Res.— 2013.— Vol. 73. P. 1514–1523.
- Karagöz B., Bilgi O., Gümüs M. et al.CD8⁺CD28⁻ cells and CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in the peripheral blood of advanced stage lung cancer patients // Med. Oncol.— 2010.— Vol. 27.— P. 29–33.
- Keir M. E., Butte M. J., Freeman G. J., Sharpe A. H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity // Annu. Rev. Immunol.— 2008.— Vol. 26.— P.677–704.
- Kim P. S., Ahmed R. Features of responding T cells in cancer and chronic infection // Curr. Opin. Immunol.— 2010.— Vol. 22 — P. 223–230.
- Kyi C., Postow M. A. Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy // FEBS Lett.— 2014.— Vol. 588.— P. 368–376.
- Li S-Y., Liu Y. Immunotherapy of melanoma with the immune costimulatory monoclonal antibodies targeting CD137 // Clinical Pharmacol: Adv. Appl.— 2013.— Vol.5 (Suppl 1) — P. 47–53.
- Liakou C. I., Kamat A., Tang D. N. CTLA-4 blockade increases IFN γ -producing CD4+ICOS^{hi} cells to shift the ratio of effector to regulatory T cells in cancer patients // Proc.

- Natl. Acad. Sci. U S A. — 2008.— Vol.105.— P.14987–14992.
24. Lippitz B. E. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review // *Lancet Oncol.* — 2013.— Vol.14.— P. e218-e228.
 25. Meloni F., Morosini M., Solari N. et al. Foxp3 expressing CD4+CD25+ and CD8+CD28- T regulatory cells in the peripheral blood of patients with lung cancer and pleural mesothelioma // *Hum Immunol.* — 2006.— Vol. 67.— P. 1–12.
 26. Monu N. R., Frey A. B. Myeloid-derived suppressor cells and anti-tumor T cells: a complex relationship // *Immunol. Invest.* — 2012.— Vol. 41.— P. 595–613.
 27. Najafian N., Chitnis T., Salama A.D, et al. Regulatory functions of CD8+CD28- T cells in an autoimmune disease model // *J Clin Invest.* — 2003.— Vol. 112.— P.1037–1048.
 28. Postow M. A., Harding J., Wolchok J.D. Targeting immune checkpoints: releasing the restraints on anti-tumor immunity for patients with melanoma // *Cancer J.* — 2012.— Vol. 18 — P. 153–159.
 29. Quezada S. A., Peggs K. S., Curran M. A., Allison J. P. CTLA4 blockade and GM-CSF combination immunotherapy alters the intratumor balance of effector and regulatory T cells // *J. Clin. Invest.* — 2006.— Vol.116.— P.1935–1945.
 30. Senovilla L., Vacchelli E., Galon J. et al. Prognostic and predictive value of the immune infiltrate in cancer // *Oncolimmunol.* — 2012.— Vol. 1 — P.1323–1343.
 31. Simpson T. R., Li F., Montalvo-Ortiz W. et al. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma // *J. Exp. Med.* — 2013.— Vol. 210.— P. 1695–1710.
 32. Subleski J. J., Jiang Q., Weiss J. M., Wiltout R. H. The split personality of NKT cells in malignancy, autoimmune and allergic disorders // *Immunotherapy.* — 2011.— Vol. 10.— P. 1167–1184.
 33. Tarhini A. A., Edington H., Butterfield L. H. et al. Immune monitoring of the circulation and the tumor microenvironment in patients with regionally advanced melanoma receiving neoadjuvant ipilimumab // *PLoS One.* — 2014.— Vol. 9.— P. e87705.
 34. Urbaniak-Kujda D., Kapelko-Słowik K., Wołowiec D. et al. Increased percentage of CD8+CD28-suppressor lymphocytes in peripheral blood and skin infiltrates correlates with advanced disease in patients with cutaneous T-cell lymphomas // *Postepy Hig Med Dosw.* — 2009.— Vol. 63.— P. 355–359.
 35. Viganó S., Perreau M., Pantaleo G., Harari A. Positive and negative regulation of cellular immune responses in physiologic conditions and diseases // *Clin. Dev. Immunol.* — 2012.— Vol. 2012—485781.
 36. Vonderheide R. H., Flaherty K. T., Khalil M. et al. Clinical activity and immune modulation in cancer patients treated with CP-870,893, a novel CD40 agonist monoclonal antibody // *J Clin Oncol.* — 2007.— Vol. 25 — P. 876–883.
 37. Voron T., Marcheteau E., Pernot S. et al. Control of the immune response by pro-angiogenic factors // *Front. Oncol.* — 2014.— Vol. 4 — Article.70.
 38. Wang S., Chen L. T lymphocyte co-signaling pathways of the B7-CD28 family // *Cell Mol. Immunol.* — 2004.— Vol. N 1.— P. 37–42.
 39. Watanabe N., Nakajima H. Coinhibitory molecules in autoimmune diseases. *Clin. Dev. Immunol.* — 2012.— Vol. 2012—269756.
 40. Weinberg A. D., Morris N. P., Kovacsovics-Bankowski M. et al. Science gone translational: the OX40 agonist story// *Immunol Rev.* — 2011.— Vol. 244 — P. 218–231.
 41. West E. E., Jin H-T., Rasheed A-U. PD-L1 blockade synergizes with IL-2 therapy in reinvigorating exhausted T cells // *J. Clin. Invest.* — 2013.— Vol. 123 — P. 2604–2615.
 42. Wherry E. J., Ha S. J., Kaech S. M. Molecular signature of CD8+ T cell exhaustion during chronic viral infection // *Immunity.* — 2007.— Vol. 27 — P. 670–684.
 43. Whiteside T. L. What are regulatory T cells (Treg) regulating in cancer and why? // *Semin. Cancer Biol.* — 2012.— Vol. 22.— P. 327–334.
 44. Wolchok J. D., Kluger H., Callahan M. K. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma // *N. Engl. J. Med.* — 2013.— Vol.369.— P.122–133.

References

- Kadagidze Z.G., Chertkova A.I., Slavina E.G. NKT-cells and antitumor immunity. *RBZh*. 2011. vol.11, no.3, p.9–15.
- Kadagidze Z.G., Chertkova A.I., Slavina E.G. Regulatory T-cells and its role in antitumor immune response. *Voprosy Onkologii [Questions in Oncology]*. 2009. vol.55, p.269–277.
- Berzofsky J. A., Terabe M. NKT cells in tumor immunity: opposing subsets define a new immunoregulatory axis. // *J. Immunol.*— 2008.— Vol. 180.— P. 3627–3635.
- Berzofsky J. A., Terabe M. The contrasting roles of NKT cells in tumor immunity // *Curr. Mol. Med.*— 2009.— Vol. 9.— P. 667–672.
- Bulliard Y., Jolicoeur R., Windman M. et al. Activating Fc γ receptors contribute to the antitumor activities of immunoregulatory receptor-targeting antibodies // *J. Exp. Med.*— 2013.— Vol.210.— P.1685–1693.
- deLeeuw R.J., Kost S.E, Kakal J. A. et al. The prognostic value of FoxP3⁺ tumor-infiltrating lymphocytes in cancer: a critical review of the literature. // *Clin. Cancer Res.*— 2012.— Vol. 18.— P. 3022–3029.
- Dieu-Nosjean M–C., Antoine M., Danel C. Et al. Long-term survival for patients with non–small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures // *J. Clin. Oncol.*— 2008.— Vol. 26.— P. 4410–4417. 4410–4417.
- Eiro’N., Pidal I., Fernandez-Garcia B. et al. Impact of CD68/ (CD3+CD20) ratio at the invasive front of primary tumors on distant metastasis development in breast cancer // *PLOS one.*— 2012.— Vol.7.— Issue 12 — P. e52796. pone 0052796.
- Facciabene A., Motz G. T., Coukos G. T-regulatory cells: key players in tumor immune escape and angiogenesis // *Cancer Res.*— 2012 Vol.— 72.— P. 2162–2171.
- Filaci G., Fenoglio D., Fravega M. CD8+CD28- T regulatory lymphocytes inhibiting T cell proliferative and cytotoxic functions infiltrate human cancers // *J. Immunol.*— 2007.— Vol. 179.— P. 4323–4334.
- Filaci G., Rizzi M., Setti M. et al. Non-antigen-specific CD8⁺ T suppressor lymphocytes in diseases characterized by chronic immune responses and inflammation // *Ann. NY Acad. Sci.*— 2005.— Vol. 1050. P. 115–123.
- Finn O. J. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer // *Ann Oncol.*— 2012.— Suppl. 8viii 6–9.
- Hald S. M., Bremnes R. M., Al-Shibli K. et al. CD4/ CD8 co-expression shows independent prognostic impact in resected non-small cell lung cancer patients treated with adjuvant radiotherapy // *Lung Cancer.*— 2013.— Vol. 80.— P. 209–215. 209–215.
- Hino R, Kabashima K, Kato Y. et al. Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma // *Cancer.*— 2010.— Vol. 116 — P. 1757–1766.
- Hodi F. S., Butler M., Oble D. A. et al. Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*— 2008.— Vol.105.— P.3005–3010.
- Hodi F. S., O’Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // *N. Engl. J. Med.*— 2010.— Vol. 363 — P.711–723.
- Izhak L., Ambrosino E., Kato S. et al. Delicate balance among three types of T cells in concurrent regulation of tumor immunity // *Cancer Res.*— 2013.— Vol. 73. P. 1514–1523.
- Karagöz B., Bilgi O., Gümüs M. et al. CD8⁺CD28⁻ cells and CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in the peripheral blood of advanced stage lung cancer patients // *Med. Oncol.*— 2010.— Vol. 27.— P. 29–33.
- Keir M. E., Butte M. J., Freeman G. J., Sharpe A. H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity // *Annu. Rev. Immunol.*— 2008.— Vol. 26.— P.677–704.
- Kim P. S., Ahmed R. Features of responding T cells in cancer and chronic infection // *Curr. Opin. Immunol.*— 2010.— Vol. 22 — P. 223–230.
- Kyi C., Postow M. A. Checkpoint blocking antibodies in cancer immunotherapy // *FEBS Lett.*— 2014.— Vol. 588.— P. 368–376.
- Li S-Y., Liu Y. Immunotherapy of melanoma with the immune costimulatory monoclonal antibodies targeting CD137 // *Clinical Pharmacol. Adv. Appl.*— 2013.— Vol.5 (Suppl 1) — P. 47–53.
- Liakou C. I., Kamat A., Tang D. N. CTLA-4 blockade increases IFN γ -producing CD4⁺ICOS^{hi} cells to shift the ratio of effector to regulatory T cells in cancer patients // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*— 2008.— Vol.105.— P.14987–14992.

24. Lippitz B. E. Cytokine patterns in patients with cancer: a systematic review // *Lancet Oncol.* — 2013.— Vol.14.— P. e218-e228.
25. Meloni F., Morosini M., Solari N. et al. Foxp3 expressing CD4+CD25+ and CD8+CD28- T regulatory cells in the peripheral blood of patients with lung cancer and pleural mesothelioma // *Hum Immunol.* — 2006.— Vol. 67.— P. 1–12.
26. Monu N. R., Frey A. B. Myeloid-derived suppressor cells and anti-tumor T cells: a complex relationship // *Immunol. Invest.* — 2012.— Vol. 41.— P. 595–613.
27. Najafian N., Chitnis T., Salama A.D, et al. Regulatory functions of CD8+CD28- T cells in an autoimmune disease model // *J Clin Invest.* — 2003.— Vol. 112.— P.1037–1048.
28. Postow M. A., Harding J., Wolchok J. D. Targeting immune checkpoints: releasing the restraints on anti-tumor immunity for patients with melanoma // *Cancer J.* — 2012.— Vol. 18 — P. 153–159.
29. Quezada S. A., Peggs K. S., Curran M. A., Allison J. P. CTLA4 blockade and GM-CSF combination immunotherapy alters the intratumor balance of effector and regulatory T cells // *J. Clin. Invest.* — 2006.— Vol.116.— P.1935–1945.
30. Senovilla L., Vacchelli E., Galon J. et al. Prognostic and predictive value of the immune infiltrate in cancer // *Oncolimmunol.* — 2012.— Vol. 1 — P.1323–1343.
31. Simpson T. R., Li F., Montalvo-Ortiz W. et al. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma // *J. Exp. Med.* — 2013.— Vol. 210.— P. 1695–1710.
32. Subleski J. J., Jiang Q., Weiss J. M., Wiltout R.H. The split personality of NKT cells in malignancy, autoimmune and allergic disorders // *Immunotherapy.* — 2011.— Vol. 10.— P. 1167–1184.
33. Tarhini A. A., Edington H., Butterfield L. H. et al. Immune monitoring of the circulation and the tumor microenvironment in patients with regionally advanced melanoma receiving neoadjuvant ipilimumab // *PLoS One.* — 2014.— Vol. 9.— P. e87705.
34. Urbaniak-Kujda D., Kapelko-Słowik K., Wołowiec D. et al. Increased percentage of CD8+CD28-suppressor lymphocytes in peripheral blood and skin infiltrates correlates with advanced disease in patients with cutaneous T-cell lymphomas // *Postepy Hig Med Dosw.* — 2009.— Vol. 63.— P. 355–359.
35. Viganó S., Perreau M., Pantaleo G., Harari A. Positive and negative regulation of cellular immune responses in physiologic conditions and diseases // *Clin. Dev. Immunol.* — 2012.— Vol. 2012–485781.
36. Vonderheide R. H., Flaherty K. T., Khalil M. et al. Clinical activity and immune modulation in cancer patients treated with CP-870,893, a novel CD40 agonist monoclonal antibody // *J Clin Oncol.* — 2007.— Vol. 25 — P. 876–883.
37. Voron T., Marcheteau E., Pernet S. et al. Control of the immune response by pro-angiogenic factors // *Front. Oncol.* — 2014.— Vol. 4 — Article.70.
38. Wang S., Chen L. T lymphocyte co-signaling pathways of the B7-CD28 family // *Cell Mol. Immunol.* — 2004.— Vol. N 1.— P. 37–42.
39. Watanabe N., Nakajima H. Coinhibitory molecules in autoimmune diseases. *Clin. Dev. Immunol.* — 2012.— Vol. 2012–269756.
40. Weinberg A. D., Morris N. P., Kovacsovics-Bankowski M. et al. Science gone translational: the OX40 agonist story// *Immunol Rev.* — 2011.— Vol. 244 — P. 218–231.
41. West E. E., Jin H-T., Rasheed A-U. PD-L1 blockade synergizes with IL-2 therapy in reinvigorating exhausted T cells // *J. Clin. Invest.* — 2013.— Vol. 123 — P. 2604–2615.
42. Wherry E. J., Ha S. J., Kaech S. M. Molecular signature of CD8+ T cell exhaustion during chronic viral infection // *Immunity.* — 2007.— Vol. 27 — P. 670–684.
43. Whiteside T. L. What are regulatory T cells (Treg) regulating in cancer and why? // *Semin. Cancer Biol.* — 2012.— Vol. 22.— P. 327–334.
44. Wolchok J. D., Kluger H., Callahan M. K. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma // *N. Engl. J. Med.* — 2013.— Vol.369.— P.122–133