



© Ф.М. Кипкеева¹, Д.Ж. Мансорунов¹, Т.А. Музаффарова¹,
Н.В. Апанович¹, М.П. Никулин², А.А. Алимов¹

Иммунные контрольные точки PD-1/PD-L1 и TIM-3/Gal-9 и перспективы их совместного ингибирования

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Fatima M. Kipkeeva¹, Danzan Z. Mansorunov¹, Tatiana A. Muzaffarova¹,
Natalia V. Apanovich¹, Maksim P. Nikulin², Andrey A. Alimov¹

Immune checkpoints PD-1/PD-L1 and TIM-3/GAL-9 and prospects for their simultaneous inhibition

¹Federal State Budgetary Scientific Institution Research Centre of Medical Genetics, Moscow,
the Russian Federation

²Federal State Budgetary Institution «NN Blokhin National Medical Research Center of Oncology»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

В настоящее время широкое распространение в клинической практике получили препараты, нацеленные на ингибирование иммунных контрольных точек (ИКТ). Однако для значительной группы больных монотерапия ингибиторами ИКТ не является эффективной. Одна из причин этого кроется в сложном механизме взаимодействия между рядом белков, являющихся рецепторами и лигандами разных ИКТ, которые одновременно присутствуют на поверхности клетки. Одно из решений этой проблемы — совместное подавление экспрессии нескольких молекул ИКТ. В настоящее время проходят клинические исследования, в которых тестируются комбинации ингибиторов ИКТ. Некоторые из таких комбинаций одобрены для использования в клинической практике. Также в последнее время активно изучаются сигнальные пути, вовлеченные в формирование иммунного ответа в результате трансдукции сигнала через белки ИКТ. Таргетное воздействие на ключевые молекулы этих путей совместно с ингибированием контрольных точек рассматривается в качестве новой стратегии иммунотерапии. В обзоре рассмотрены перспективные мишени иммунотаргетной терапии — PD-1/PD-L1 и TIM-3/Gal-9. Охарактеризованы сигнальные пути, ассоциированные с молекулами этих ИКТ. Проведена оценка потенциальных подходов, основанных на одновременном воздействии на молекулы PD-1, PD-L1, TIM-3, Gal-9 и их сигнальные пути.

Ключевые слова: обзор; иммунотерапия; иммунные контрольные точки; сигнальные пути

Для цитирования: Кипкеева Ф.М., Мансорунов Д.Ж., Музаффарова Т.А., Апанович Н.В., Никулин М.П., Алимов А.А. Иммунные контрольные точки PD-1/PD-L1 и TIM-3/Gal-9 и перспективы их совместного ингибирования. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(2): 202-211.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-202-211

Currently, immune checkpoints inhibitors (ICIs) are widely used in clinical practice. However, for a significant group of patients, monotherapy with an ICI is not effective. One of the reasons for this lies in the complex mechanism of interaction between receptors and ligands of different ICs, which are simultaneously present on the cell surface. Simultaneous inhibition of various ICs is considered as one of possible solutions to this problem. Clinical trials of ICI combinations are currently underway. Some of these combinations are approved for use in clinical practice. The signaling pathways associated with ICs are being actively studied. Targeting of these pathways together with ICIs is a new therapy strategy. This review summarizes data on PD-1/PD-L1 and TIM-3/Gal-9 immune checkpoints as a promising targets of ICI combination. The signaling pathways associated with the molecules of these ICs have also been characterized. The prospect of therapies based on simultaneous blocking of PD-1, PD-L1, TIM-3, Gal-9 molecules and their signaling pathways were evaluated.

Keywords: review; immunotherapy; immune checkpoints; signaling pathways

For Citation: Fatima M. Kipkeeva, Danzan Z. Mansorunov, Tatiana A. Muzaffarova, Natalia V. Apanovich, Maksim P. Nikulin, Andrey A. Alimov. Immune checkpoints PD-1/PD-L1 and TIM-3/Gal-9 and prospects for their simultaneous inhibition. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(2): 202-211. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-2-202-211

✉ Контакты: Мансорунов Данзан Жаргалович, gah3ah@mail.ru

Введение

Одним из широко распространенных направлений современной иммунотерапии является блокада иммунных контрольных точек (ИКТ). ИКТ участвуют в стимуляции или подавлении иммунного ответа, регулируя его силу и продолжительность, что в норме имеет решающее значение для предотвращения аутоиммунных реакций. Однако ко-ингибирующие ИКТ также связаны с подавлением противоопухолевого иммунного ответа при злокачественных новообразованиях. В настоящее время разрабатываются и внедряются в клиническую практику препараты, нацеленные на ингибирование этих ИКТ. Для лечения онкологических больных одобрены моноклональные антитела против белков PD-1, PD-L1 и CTLA-4, которые показали высокую эффективность при разных типах рака [1]. Сообщается, что при применении анти-PD-1/PD-L1 терапии у больных наблюдался стойкий и продолжительный ответ и увеличивалась длительность выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) при многих типах рака [2].

Однако для значительной группы больных эти препараты неэффективны. Кроме того, в ряде случаев отмечалось прогрессирование заболевания после их применения [3]. Одной из причин неэффективности лечения и прогрессирования опухолевого процесса является то, что подавление какой-либо одной ИКТ может приводить к повышению экспрессии других молекул ИКТ. Например, анти-PD-1/PD-L1 терапия приводит к повышению экспрессии ко-рецепторов TIGIT, TIM-3 и LAG-3 [4]. В частности, для пациентов с прогрессирующим немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) после курса анти-PD-1 терапии отмечалось повышение экспрессии TIM-3 на опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах. Подобный результат был получен в исследованиях на мышинных моделях аденокарциномы легкого [5].

Один из способов решения проблемы резистентности и прогрессирования опухоли при монотерапии ингибиторами ИКТ — одновременное подавление экспрессии нескольких мишеней. В настоящее время разрабатываются и проходят клинические испытания схемы лечения больных комбинациями ингибиторов ИКТ, некоторые из них одобрены к использованию в клинической практике [6].

Также в последнее время активно изучаются сигнальные пути, взаимодействующие с белками ИКТ и разрабатываются новые терапевтические подходы воздействия на ключевые молекулы этих путей в дополнение к существующим способам блокады контрольных точек.

PD-1/PD-L1 и TIM-3/Gal-9 как перспективные мишени терапии, основанной на комбинировании ингибиторов ИКТ

Как было сказано выше, одновременное ингибирование нескольких ИКТ является обоснованным терапевтическим подходом. Перспективные мишени такого подхода — ИКТ PD-1/PD-L1 и TIM-3/Gal-9. Необходимо отметить, что PD-1 и TIM-3 нередко одновременно экспрессируются на поверхности Т-клеток. В частности, при колоректальном раке (КРР), раке желудка (РЖ) и поздней стадии меланомы преобладающая фракция опухоль-инфильтрирующих CD8+ Т-лимфоцитов представлена лимфоцитами, экспрессирующими PD-1 и TIM-3. При всех этих типах рака было показано, что совместное подавление PD-1 и TIM-3 устраняет индуцированный опухолью эффект истощения Т-клеток и активирует их пролиферацию [7–9]. Кроме того, при комплексном анализе экспрессии рецепторов ИКТ на Т-клетках периферической крови и в опухолях разных типов рака было показано, что уровни экспрессии PD-1 и TIM-3 на опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах были выше, чем на Т-клетках периферической крови. Таким образом, при введении ингибиторов PD-1 и TIM-3 путем системной инфузии, их воздействие на Т-клетки периферической крови не будет значимым. Следовательно, можно ожидать относительно низкий и контролируемый риск развития аутоиммунных реакций [10]. Было показано, что на опухолевых клетках могут совместно экспрессироваться лиганды PD-L1 и Gal-9. В частности, их совместная экспрессия была обнаружена при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы. Комбинация ингибиторов PD-L1 и Gal-9 значимо подавляла рост опухоли в экспериментах *in vivo*, по сравнению с ингибированием одного из лигандов [11].

В настоящее время проводятся клинические исследования по совместному применению ингибиторов иммунных контрольных точек PD-1/PD-L1 и TIM-3/Gal-9 (таблица).

Характеристика молекул иммунных контрольных точек PD-1, PD-L1, TIM-3 и Gal-9

Рецептор PD-1 (*CD279*) кодируется геном *PDCD1*, является ингибирующим рецептором, относится к семейству регуляторов Т-клеток CD28/CTLA-4. PD-1 экспрессируется субпопуляциями Т-клеток, В-клеток, естественными клетками-киллерами, некоторыми типами миелоидных клеток. Экспрессия этого рецептора активируется при взаимодействии антигена с Т-клеточным рецептором. Уровень экспрессии

Клинические исследования по одновременной блокаде ИКТ PD-1/PD-L1 и TIM-3/Gal-9
Clinical studies on simultaneous blockade of PD-1/PD-L1 and TIM-3/Gal-9 ICs

Клиническое исследование	Фаза	Схема лечения	Тип опухоли	Результат	Источник
NCT03680508	II	достарлимаб (TSR-042; анти-PD-1) + коболимаб (TSR-022; анти-TIM-3)	Метастатическая ГЦК (n=16)	Переносимость удовлетворительная с приемлемым профилем безопасности; полный ответ — у 1 пациента (6,25 %), частичный ответ — у 5 пациентов (31,25 %), стабилизация заболевания — у 3 пациентов (23 %), прогрессирование заболевания — у 4 пациентов (31 %); из 7 пациентов с исходно повышенным уровнем АФП у 4 (57 %) наблюдалось снижение уровня АФП более чем на 50 %; НЯ (нейтропения 4-й степени тяжести) — у 1 пациента (6,25 %)	[12]
NCT04139902	II	достарлимаб (TSR-042; анти-PD-1) + коболимаб (TSR-022; анти-TIM-3)	Меланома	Нет данных	[13]
NCT03708328	I	ломвастомиг (RO7121661; биспецифическое антитело анти-PD-1/ TIM-3)	Метастатические солидные опухоли	Нет данных	[14]
NCT04931654	I/II	AZD7789 (биспецифическое антитело анти-PD-1/ TIM-3)	НМРЛ	НЯ, возникшие во время лечения, наблюдались в 82 % случаев, в 23 % случаев ≥ 3 степени. Наиболее частым НЯ было повышение уровня креатинина в крови (18 %); Связанные с лечением НЯ наблюдались в 41 % случаев; наиболее распространенной была астения (8 %). Уменьшение целевых очагов наблюдалось у 8 пациентов. Стабилизация заболевания наблюдалась у 7 пациентов, прогрессирование наблюдалось у 11 пациентов, и 1 пациент не подлежал оценке	[15]
NCT04370704	I/II	ретифанлимаб (INCMGA00012; анти-PD-1) + INCAGN02385 (анти-LAG-3) + INCAGN02390 (анти-TIM-3) (триpletная схема)	Метастатические солидные опухоли (n=11)	Переносимость препаратов удовлетворительная с приемлемым профилем безопасности; НЯ: у 1 пациента (9 %) — миокардит и перикардиальный выпот, у 3 пациентов (27 %) — анемия; подтвержденный и стойкий частичный ответ — у 1 пациента (9 %)	[16]
NCT03961971	I	сабатолимаб (MBG453; анти-TIM-3) + спартализумаб (анти-PD-1)	Рецидивирующая мультиформная глиобластома	Нет данных	[17]
NCT03311412	I	Sym021 (анти-PD-1) + Sym022 (анти-LAG-3); Sym021 + (анти-PD-1) Sym023 (анти-TIM-3)	Метастатические солидные опухоли, лимфома (n = 17)	Удовлетворительная переносимость; частичный ответ — 2 (11,7 %); НЯ: повышение АЛТ — 1 (5,9 %), лимфопения — 1 (5,9 %), усталость — 1 (5,9 %), кашель — 1 (5,9 %), сыпь — 1 (5,9 %)	[18]
NCT03744468	I/II	BGB-A425 (анти-TIM-3) + тислелизумаб (анти-PD-1)	Метастатические солидные опухоли	Нет данных	[19]
NCT04641871	I	Sym021 (анти-PD-1) + Sym023 (анти-TIM-3); Sym021 + Sym023 + иринотекан	Метастатические солидные опухоли	Нет данных	[20]
NCT04785820	II	RO7121661 (биспецифическое антитело анти-PD-1/ TIM-3)	Плоскоклеточный рак пищевода	Нет данных	[21]

Клиническое исследование	Фаза	Схема лечения	Тип опухоли	Результат	Источник
NCT02817633	I	коболимаб (анти-TIM-3) + ниволумаб/ достарлимаб (анти-PD-1)	Солитарные опухоли (n = 62)	Приемлемая переносимость терапии; НЯ средней тяжести наблюдались в 12,7 % случаев (коболимаб + достарлимаб) тяжелые в 28,6 % (коболимаб + ниволумаб) и 9,0 % (коболимаб + достарлимаб)	[22]
NCT02608268	I/II	сабатололимаб (анти-TIM-3) + спартализумаб (анти-PD-1)	Прогрессирующие солидарные опухоли (n = 86)	Хорошая переносимость терапии; частичный ответ — 6 %; НЯ (утомляемость) — 15 %	[23]
NCT03752177	I	LY3415244, биспецифическое антитело анти-PD-1/TIM-3	Метастатические солидарные опухоли (n = 12)	Частичный ответ — 29,6 %; анафилактические реакции — 16,7 %; у всех пациентов появились антилекарственные антитела	[24]
NCT03099109	Ia/b	LY3321367 (анти-TIM-3) + LY300054 (анти-PD-L1)	Метастатические солидарные опухоли, резистентные к терапии (n = 28)	Частичный ответ — 4 %; стабилизация состояния — 42 %; инфильтрация CD8 в парных биоптатах увеличивалась примерно у половины пациентов; антилекарственные антитела были выявлены у 50–70 % пациентов, но не влияли на воздействие препарата	[25]
NCT02791334	I	LY3321367 (анти-TIM-3) + LY300054 (анти-PD-L1)	Опухоли с микросателлитной нестабильностью (n = 42)	Объективный ответ составил 45,0 % для пациентов без предшествовавшей анти-PD-1/PD-L1 терапии; 4,5 % — для пациентов с резистентностью к предшествовавшей анти-PD-1/PD-L1 терапии; в 7,1 % случаев наблюдались НЯ	[26]
NCT04666688	I/II	LYT-200 (анти-Gal-9) + тислелизумаб (анти-PD-1)	Местнораспространенные или метастатические солидарные опухоли	Нет данных	[27]

Примечание: ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома; НМРЛ — мелкоклеточный рак легкого; АФП — альфа-фетопротеин; НЯ — нежелательные явления

PD-1 зависит от представленности опухолевых специфических антигенов на поверхности опухолевых клеток. Гиперэкспрессия рецептора PD-1 приводит к инактивации Т-клеток и подавлению иммунного ответа. Лигандами рецептора являются PD-L1 и PD-L2 [28, 29].

Иммуноглобулины PD-L1 и PD-L2 кодируются генами CD274 и CD273 соответственно, и относятся к молекулам контроля иммунитета семейства B7. PD-L1 обнаруживается как на гемопоэтических клетках (Т-клетки, В-клетки, дендритные клетки и макрофаги), так и на эндотелиальных клетках, островковых клетках поджелудочной железы, кератиноцитах и плацентарных синцитиотрофобластах. PD-L2 преимущественно экспрессируется дендритными клетками, макрофагами и популяциями В-клеток. Также PD-L1 и PD-L2 экспрессируются опухолевыми клетками, обеспечивая ускользание опухолевой клетки от иммунного надзора [30].

Рецептор TIM-3 кодируется геном HAVCR2, является членом семейства иммунорегуляторных белков TIM, экспрессируется на CD4⁺ и CD8⁺ продуцирующих интерферон- γ Т-клетках, а также на многих других типах клеток, включая регуляторные Т-клетки, миелоидные клетки, естественные клетки-киллеры и тучные клетки. При раке гиперэкспрессия TIM-3 наблюдается на истощенных CD8⁺ Т-лимфоцитах [31]. Ли-

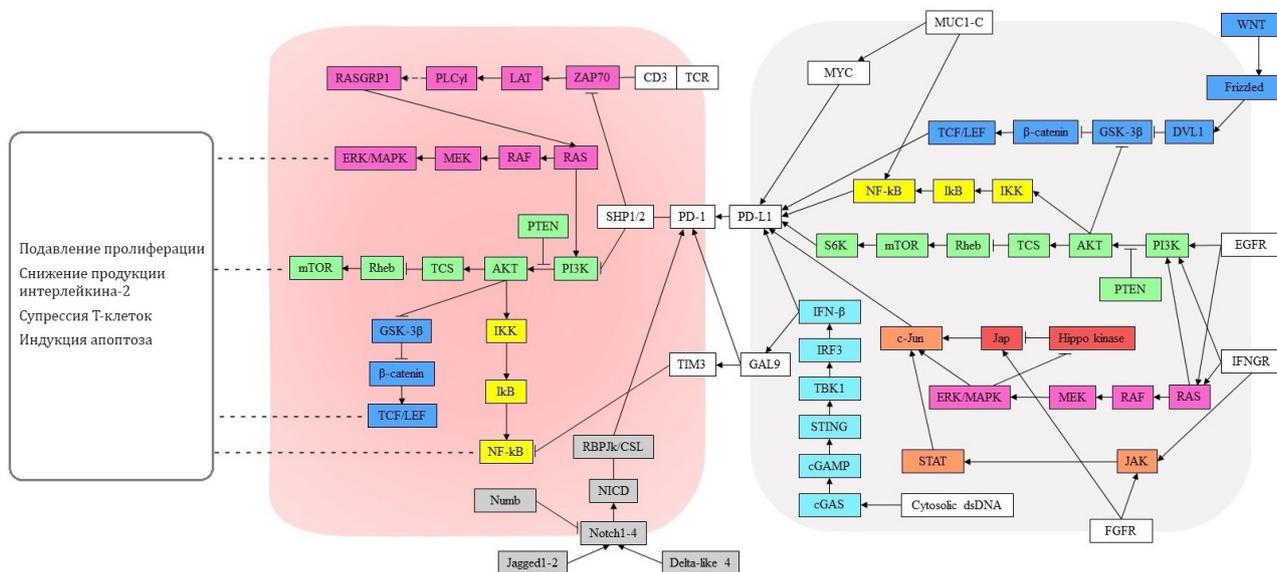
гандами рецептора являются галектин-9 (Gal-9), фосфатидилсерин (PtdSer), CEACAM1 и белок группы высокой подвижности B1 (HMGB1) [32].

Галектин-9 кодируется геном LGALS9, относится к членам семейства галектинов. Gal-9 представлен почти во всех тканях организма человека, но преимущественно экспрессируется Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, а также опухолевыми клетками. Этот лиганд участвует в регуляции процессов роста и дифференцировки клеток, адгезии и апоптоза. Экспрессия Gal-9 связана с развитием опухолевого процесса и метастазированием. ИКТ TIM-3/Gal-9 является наиболее исследуемой терапевтической мишенью после PD-1/PD-L1 [33, 34].

В последнее время активно изучаются механизмы регуляции ИКТ и исследуются связанные с ними сигнальные пути. Воздействие на ключевые молекулы этих путей совместно с ингибированием контрольных точек может рассматриваться как новая стратегия иммунотерапии.

Ниже рассмотрены сигнальные пути, ассоциированные с молекулами ИКТ PD-1/PD-L1 и TIM-3/Gal-9. Проведена оценка потенциальных терапевтических подходов, основанных на одновременном воздействии на молекулы ИКТ и их сигнальные пути.

На рисунке представлены схемы сигнальных путей TIM-3 и PD-1 в Т-клетке, а также Gal-9 и PD-L1 в опухолевой клетке.



Схемы сигнальных путей, ассоциированных с рецепторами PD-1 и TIM-3 в Т-клетке (розовым цветом), и лигандами PD-L1 и Gal-9 в опухолевой клетке (серым цветом)
Diagrams of signaling pathways associated with PD-1 and TIM-3 receptors in a T-cell (pink), and PD-L1 and Gal-9 ligands in a tumor cell (gray)

Сигнальные пути, ассоциированные с рецепторами PD-1 и TIM-3

В настоящее время достаточно хорошо изучены ассоциированные с рецепторами сигнальные пути Notch, PI3K/AKT/mTOR, Ras/MEK/ERK, Wnt и NF-κB в Т-клетках.

Сигнальный путь Notch. Длительная активация пути Notch индуцирует экспрессию PD-1 на Т-клетках. Было показано, что внутриклеточный домен рецептора Notch (NICD) транслоцируется в ядро и взаимодействует с транскрипционным фактором RBPjk/CSL, что приводит к активации экспрессии гена *PDCD1* и может являться причиной истощения CD8⁺ Т-клеток. Ингибирование сигнального пути Notch при помощи ингибитора γ-секретазы (DAPT) приводило к подавлению экспрессии PD-1 [35, 36]. На животных моделях плоскоклеточной карциномы головы и шеи было показано, что при ингибировании Notch1 с использованием DAPT, помимо подавления экспрессии PD-1, снижалась экспрессия CTLA-4, TIM-3 и LAG-3 на CD8⁺ Т-клетках [37].

Сигнальные пути PI3K/AKT/mTOR и Ras/MEK/ERK. Регуляторная функция рецептора PD-1 обусловлена внутриклеточным доменом рецептора, содержащим ITSM мотив (мотив активации иммунорецептора на основе тирозина), который рекрутирует тирозинфосфатазы SHP-1 и SHP-2, что приводит к подавлению функции тирозинкиназ LCK и регуляторного белка ZAP70 и, как следствие, ингибированию сигнальных путей PI3K/AKT/mTOR и Ras/MEK/ERK [30, 38]. Сравнительно недавно

было показано, что в регуляторных Т-клетках, экспрессирующих TIM-3, наблюдается снижение доли фосфорилированных белков AKT, mTOR и S6, что свидетельствует в пользу того, что TIM-3 также ингибирует путь PI3K/AKT/mTOR [39].

Сигнальный путь Wnt/β-катенин. На образцах НМРЛ были исследованы опухоль-инфильтрирующие лимфоциты с повышенной экспрессией PD-1. Показано, что отличительной чертой Т-клеток с повышенной экспрессией PD-1 была пониженная экспрессия генов *WNT1*, *WNT10A* и *DKK3*, являющихся молекулами сигнального пути Wnt. Фармакологическое подавление серин/треониновой протеинкиназы GSK3β способствовало снижению уровня экспрессии PD-1 и, как следствие, активировало CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты [40, 41].

Сигнальный путь NF-κB. Известно, что семейство транскрипционных факторов NF-κB играет важную роль в регуляции иммунного ответа. На нескольких модельных системах Т-клеток со стабильно высоким уровнем экспрессии TIM-3 продемонстрировано, что гиперэкспрессия TIM-3 способствует снижению активности транскрипционного фактора NF-κB. Предполагается, что TIM-3 вовлечен в процесс блокирования экспрессии цитокина ИЛ-2 [42, 43].

Таким образом, рецепторы PD-1 и TIM-3 блокируют процесс передачи сигналов, что способствует дисфункции опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов. Поиск подходов по активации этих путей является перспективным направлением современных исследований.

Сигнальные пути, ассоциированные с лигандами PD-L1 и Gal-9

В настоящее время достаточно хорошо изучены ассоциированные с лигандами сигнальные пути, включая: STING, JAK/STAT, PI3K/AKT, MAPK, NF-κB, Wnt, Hippo/YAP в опухолевых клетках.

Сигнальный путь cGAS/STING. Путь STING является одним из ключевых регуляторов врожденного иммунитета. На моделях мелкоклеточного рака легкого было показано, что в результате активации пути cGAS/STING/IRF3 увеличивается экспрессия PD-L1. Кроме того, активация этого пути приводит к усилению экспрессии хемокинов CXCL10 и CCL5 опухолевыми клетками. Эти хемокины индуцируют рекрутирование Т-клеток в опухоль. При лечении олапарибом и прекасертибом происходит активация данного пути, что подтверждено экспериментами *in vitro* и *in vivo* [44].

На линиях клеток разных типов рака также было показано, что активация сигнального пути cGAS-STING-IFNβ, помимо PD-L1 приводит к индукции Gal-9 *in vitro* и *in vivo*. Таким образом, с одной стороны, путь cGAS/STING способствует привлечению в опухоль CD8+ Т-лимфоцитов, а с другой, усиливает экспрессию лигандов ИКТ в клетках опухоли. В экспериментах *in vivo* при подавлении экспрессии Gal-9 или PD-L1 в сочетании с активацией пути STING наблюдали заметное снижение роста опухоли на модели мелкоклеточного рака легкого [45–47]. На мышиных моделях меланомы анти-PD-L1 терапия не была эффективна при ингибированном пути STING [48].

Таким образом, комбинацию агонистов STING с ингибиторами ИКТ можно рассматривать в качестве новой стратегии иммунотерапии рака.

Сигнальный путь JAK/STAT. Путь JAK/STAT является одним из ключевых путей, регулирующих многие клеточные процессы, часть из которых может быть инициирована цитокинами. На клеточных линиях меланомы показано, что сигнальный путь IFNγ-JAK1/JAK2-STAT1/STAT2/STAT3-IRF1 повышал экспрессию PD-L1 и PD-L2 [49]. При колоректальном раке активация PD-L1 была связана с сигнальным путем JAK/STAT3 [50]. Совместное ингибирование STAT1 и STAT3 полностью подавляло экспрессию PD-L1 в клетках трижды негативного рака молочной железы (РМЖ) [51]. В ходе анализа нуклеотидных последовательностей промоторных участков генов *CD274* и *CD273* выявлены потенциальные сайты связывания для факторов транскрипции STAT3 и MYC [52]. В экспериментах на клетках меланомы было показано, что совместное ингибирование STAT3 и c-Jun

приводило к снижению уровня экспрессии гена *CD274* [53].

Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR и MAPK/ERK. В эксперименте *in vitro* на клеточных линиях глиомы было показано, что активация пути PI3K-AKT-mTOR-S6K1 может индуцировать экспрессию белка PD-L1 в опухолевых клетках [54]. На линиях клеток НМРЛ повышение уровня экспрессии PD-L1 наблюдали при активации сигнального пути MAPK/ERK [55]. В то же время в экспериментах на разных клеточных линиях меланомы ингибирование BRAF, MEK и PI3K оказывало неоднозначный эффект на уровень экспрессии PD-L1 [56].

Сигнальный путь NF-κB. Сигнальный путь NF-κB — основной регулятор воспаления и иммунного ответа. Также этот путь является одним из ключевых индукторов PD-L1 при разных типах рака. Факторы транскрипции NF-κB могут активировать экспрессию гена *CD274* как непосредственно связываясь с его промотором, так и опосредованно, через другие сигнальные пути [57, 58].

В качестве активатора PD-L1 может выступать муцин 1 (MUC1), гетеродимерный белок, связанный с NF-κB. В экспериментах на линиях клеток трижды негативного РМЖ было показано, что MUC1-C активирует ген *CD274* через путь MUC1-C → MYC → PD-L1 или путь MUC1-C → NF-κB p65 → PD-L1. Отмечено, что эти пути играют важную роль в регуляции экспрессии PD-L1 и могут взаимодействовать между собой [59]. Подобный результат был получен в исследованиях на клеточных линиях НМРЛ [60].

Сигнальный путь Wnt/β-катенин. Еще один механизм регуляции гена *CD274* связан с сигнальным путем Wnt/β-катенин. В работе Du и др. показано, что комплекс β-катенин/TCF/LEF связывается с промоторной областью гена *CD274* и является непосредственным индуктором PD-L1. На уровень экспрессии PD-L1 также оказывают влияние Wnt, EGFR и AKT [61, 62].

Сигнальный путь Hippo/YAP. Сигнальный путь Hippo/YAP играет ключевую роль в процессах пролиферации клеток и способствует прогрессированию многих заболеваний, включая злокачественные новообразования [63]. В экспериментах на клеточных линиях НМРЛ и плоскоклеточного рака легкого было показано, что YAP (yes-associated protein), компонент сигнального пути Hippo/YAP, может являться активатором PD-L1 и увеличивать уровень экспрессии белка PD-L1 в клетках опухоли [64, 65].

В большинстве случаев компоненты описанных сигнальных путей индуцируют экспрессию генов, кодирующих PD-L1 и Gal-9 в опухолевых клетках.

Большинство опубликованных работ описывают пути, ассоциированные с PD-L1. О сигнальных путях, связанных также и с Gal-9 сведений пока немного. Тем не менее этот лиганд — одна из наиболее предпочтительных терапевтических мишеней для совместного с PD-1/PD-L1 ингибирования. Показано, что Gal-9 непосредственно взаимодействует с рецептором PD-1. В персистирующих PD-1+ ТИМ-3+ Т-клетках Gal-9 связывается с PD-1, образуя комплекс ТИМ-3/Gal-9/PD-1 [66]. Также была обнаружена корреляция уровней экспрессии PD-L1 и Gal-9 на опухолевых клетках [67]. Дальнейшее изучение механизмов регуляции PD-1/PD-L1 и ТИМ-3/Gal-9 может дополнить существующие сведения об их взаимодействии и определить наиболее эффективные схемы терапии.

Заключение

В данной статье рассмотрены взаимодействия между молекулами ИКТ PD-1/PD-L1 и ТИМ-3/Gal-9 при разных типах рака и связанные с этими молекулами сигнальные пути. Лиганды PD-L1 и Gal-9 связываются со своими рецепторами PD-1 и ТИМ-3 на поверхности иммунных клеток, что ведет к снижению активности сигнальных путей в опухоль-инфильтрирующих Т-лимфоцитах, способствуя их дисфункции, и, следовательно, подавлению противоопухолевого иммунитета.

С целью повышения эффективности иммунотерапии активно разрабатываются новые подходы, основанные на совместном подавлении нескольких молекул ИКТ. Перспективными мишенями таких подходов являются белки PD-1, PD-L1, ТИМ-3 и Gal-9. В настоящее время проводятся клинические исследования I/II фазы по совместному ингибированию этих белков. Исследования показали приемлемый профиль безопасности, хорошую переносимость терапии, а также ее эффективность.

Кроме того, в доклинических экспериментах высокую эффективность продемонстрировал подход, основанный на совместном воздействии на белки ИКТ и ассоциированные с ними сигнальные пути. Предложенная стратегия имеет значительный потенциал для применения в клинической практике.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Минобрнауки России для ФГБНУ «МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова».

Financing

The study was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for Federal State Budgetary Scientific Institution Research Centre of Medical Genetics.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразил(и) согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All the authors made a significant contribution to the search and analytical study and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and agreed to assume responsibility for the integrity of all parts of the article. All the authors have approved the final version of the article to be published, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wojtkiewicz M.Z., Rek M.M., Karpowicz K., et al. Inhibitors of immune checkpoints—PD-1, PD-L1, CTLA-4—new opportunities for cancer patients and a new challenge for internists and general practitioners. *Cancer Metastasis Rev.* 2021; 40: 949-982.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s10555-021-09976-0>. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10555-021-09976-0>.
2. Sun L., Zhang L., Yu J., et al. Clinical efficacy and safety of anti-PD-1/PD-L1 inhibitors for the treatment of advanced or metastatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 2083.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58674-4>. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-58674-4>.
3. Abbas W., Rao R.R., Popli S. Hyperprogression after immunotherapy. *South Asian J Cancer.* 2019; 08(04): 244-246.-DOI: https://doi.org/10.4103/sajc.sajc_389_18. URL: https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.4103/sajc.sajc_389_18.
4. Zhao L., Hu J., Hu D., et al. Hyperprogression, a challenge of PD-1/PD-L1 inhibitors treatments: potential mechanisms and coping strategies. *Biomed Pharmacother.* 2022; 150: 112949.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112949>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332222003389?via%3Dihub>.
5. Koyama S., Akbay E.A., Li Y.Y., et al. Adaptive resistance to therapeutic PD-1 blockade is associated with upregulation of alternative immune checkpoints. *Nat Commun.* 2016; 7(1): 10501.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms10501>. URL: <https://www.nature.com/articles/ncomms10501>.
6. Walsh R.J., Sundar R., Lim J.S.J. Immune checkpoint inhibitor combinations—current and emerging strategies. *Br J Cancer.* 2023; 128(8): 1415-1417.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41416-023-02181-6>. URL: <https://www.nature.com/articles/s41416-023-02181-6>.
7. Liu J., Zhang S., Hu Y., et al. Targeting PD-1 and Tim-3 pathways to reverse CD8 T-cell exhaustion and enhance ex vivo T-cell responses to autologous dendritic/tumor vaccines. *J Immunother.* 2016; 39(4): 171-180.-DOI: <https://doi.org/10.1089/jim.2015.0018>.

- org/10.1097/CJ.000000000000122. URL: https://journals.lww.com/immunotherapy-journal/fulltext/2016/05000/targeting_pd_1_and_tim_3_pathways_to_reverse_cd8.3.aspx.
8. Fourcade J., Sun Z., Benallaoua M., et al. Upregulation of Tim-3 and PD-1 expression is associated with tumor antigen-specific CD8+ T cell dysfunction in melanoma patients. *J Exp Med.* 2010; 207(10): 2175-2186.-DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20100637>. URL: <https://rupress.org/jem/article/207/10/2175/40768/Upregulation-of-Tim-3-and-PD-1-expression-is>.
 9. Lu X., Yang L., Yao D., et al. Tumor antigen-specific CD8+ T cells are negatively regulated by PD-1 and Tim-3 in human gastric cancer. *Cell Immunol.* 2017; 313: 43-51.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2017.01.001>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0008874917300011?via%3Dihub>.
 10. Li X., Wang R., Fan P., et al. A comprehensive analysis of key immune checkpoint receptors on tumor-infiltrating t cells from multiple types of cancer. *Front Oncol.* 2019; 9.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01066>. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2019.01066/full>.
 11. Li E., Xu J., Chen Q., et al. Galectin-9 and PD-L1 antibody blockade combination therapy inhibits tumour progression in pancreatic cancer. *Immunotherapy.* 2023; 15(3): 135-147.-DOI: <https://doi.org/10.2217/imt-2021-0075>. URL: https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/imt-2021-0075?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&.
 12. Acoba J.D., Rho Y., Fukaya E. Phase II study of cobolimab in combination with dostarlimab for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2023; 41(4 suppl): 580-580.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.4_suppl.580. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.580?role=tab.
 13. Kelly Z., Najjar Y., Zarour H., et al. Randomized phase II neoadjuvant study: PD-1 inhibitor TSR-042 vs. combination PD-1 inhibitor TSR-042 and Tim-3 inhibitor TSR022 in borderline resectable stage III or oligometastatic stage IV melanoma. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1 suppl): 282.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0763-1>. URL: <https://jitc.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40425-019-0763-1>.
 14. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier: NCT03708328. Hoffmann-La Roche. A Phase 1 Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Anti-Tumor Activity of RO7121661, a PD-1/TIM-3 Bispecific Antibody, in Patients with Advanced and/or Metastatic Solid Tumors. 2024. (22 Mar 2024). URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03708328>.
 15. Besse B., Italiano A., Cousin S., et al. Safety and preliminary efficacy of AZD7789, a bispecific antibody targeting PD-1 and TIM-3, in patients (pts) with stage IIIB-IV non-small-cell lung cancer (NSCLC) with previous anti-PD-(L)1 therapy. *Ann Oncol.* 2023; 34: S755.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.09.2347>. URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753423031848>.
 16. Hamid O., Gutierrez M., Mehmi I., et al. A phase 1/2 study of retifanlimab (INCMGA00012, Anti-PD-1), INCAGN02385 (Anti-LAG-3), and INCAGN02390 (Anti-TIM-3) combination therapy in patients (Pts) with advanced solid tumors. *J Clin Oncol.* 2023; 41(16 suppl): 2599-2599.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2023.41.16_suppl.2599. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.2599.
 17. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier: NCT03961971. Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. A phase I trial of anti-Tim-3 in combination with anti-PD-1 and SRS in recurrent GBM. 2024 (22 Mar 2024). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03961971>.
 18. Lakhani N., Spreafico A., Tolcher A.W., et al. A phase I studies of Sym021, an anti-PD-1 antibody, alone and in combination with Sym022 (anti-LAG-3) or Sym023 (anti-TIM-3). *Ann Oncol.* 2020; 31: S704.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.1139>. URL: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)41135-4/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)41135-4/fulltext).
 19. Desai J., Meniawy T., Beagle B., et al. Bgb-A425, an investigational anti-TIM-3 monoclonal antibody, in combination with tislelizumab, an anti-PD-1 monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors: A phase I/II trial in progress. *J Clin Oncol.* 2020; 38(15 suppl): TPS3146-TPS3146.
 20. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier: NCT04641871. Symphogen A/S. A Phase Ib Trial of Sym021 in combination with either Sym022 or Sym023 or Sym023 and irinotecan in patients with recurrent advanced selected solid tumor malignancies. 2024. (22 Mar 2024). URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04641871>.
 21. ClinicalTrials.gov. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier: NCT04785820. Hoffmann-La Roche. A Phase II Study of Lomvostomig 121661) and Tobemstomig (RO7247669) Compared With Nivolumab in Participants With Advanced or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. 2024. (22 Mar 2024) URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04785820>.
 22. Falchook G.S., Ribas A., Davar D., et al. Phase 1 trial of TIM-3 inhibitor cobolimab monotherapy and in combination with PD-1 inhibitors nivolumab or dostarlimab (AMBER). *J Clin Oncol.* 2022; 40(16 suppl): 2504-2504.-DOI: https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.16_suppl.2504. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.2504.
 23. Curigliano G., Gelderblom H., Mach N., et al. Phase I/Ib clinical trial of sabatolimab, an anti-TIM-3 antibody, alone and in combination with spartalizumab, an anti-PD-1 antibody, in advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(13): 3620-3629.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4746>. URL: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/27/13/3620/671520/Phase-I-Ib-Clinical-Trial-of-Sabatolimab-an-Anti>.
 24. Hellmann M.D., Bivi N., Calderon B., et al. Safety and immunogenicity of LY3415244, a bispecific antibody against TIM-3 and PD-L1, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(10): 2773-2781.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-3716>. URL: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/27/10/2773/665643/Safety-and-Immunogenicity-of-LY3415244-a>.
 25. Harding J.J., Moreno V., Bang Y.J., et al. Blocking TIM-3 in treatment-refractory advanced solid tumors: A phase Ia/b study of LY3321367 with or without an Anti-PD-L1 antibody. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(8): 2168-2178.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4405>. URL: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/27/8/2168/672067/Blocking-TIM-3-in-Treatment-refractory-Advanced>.
 26. Hollebecque A., Chung H.C., Miguel M.J.D., et al. Safety and Antitumor Activity of a-PD-L1 Antibody as Monotherapy or in Combination with-TIM-3 Antibody in Patients with Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Tumors. *Clin Cancer Res.* 2021; 27(23): 6393-6404.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0261>. URL: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/27/23/6393/675031/Safety-and-Antitumor-Activity-of-PD-L1-Antibody-as>.
 27. Filipovic A., Wainber Z., Wang J., et al. Phase ½ study of an anti-galectin-9 antibody, LYT-200, in patients with metastatic solid tumors. *J Immunother Cancer.* 2021; 9: A512-A512.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-SITC2021.482>. URL: <https://jitc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/jitc-2021-SITC2021.482>.

28. Sharpe A.H., Pauken K.E. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. *Nat Rev Immunol.* 2018; 18(3): 153-167.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nri.2017.108>. URL: <https://www.nature.com/articles/nri.2017.108>.
29. Parry R.V., Chemnitz J.M., Frauwirth K.A., et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol.* 2005; 25(21): 9543-9553.-DOI: <https://doi.org/10.1128/MCB.25.21.9543-9553.2005>. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1128/MCB.25.21.9543-9553.2005>.
30. Bardhan K., Anagnostou T., Boussiotis V.A. The PD1: PD-L1/2 pathway from discovery to clinical implementation. *Front Immunol.* 2016; 7.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00550>. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2016.00550/full>.
31. Acharya N., Sabatos-Peyton C., Anderson A.C. Tim-3 finds its place in the cancer immunotherapy landscape. *J Immunother Cancer.* 2020; 8(1): e000911.-DOI: <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000911>. URL: <https://jitc.bmj.com/lookup/lookup?view=long&pmid=32601081>.
32. Wolf Y., Anderson A.C., Kuchroo V.K. TIM3 comes of age as an inhibitory receptor. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(3): 173-185.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0224-6>. URL: <https://www.nature.com/articles/s41577-019-0224-6>.
33. Chou F.-C., Chen H.-Y., Kuo C.-C., Sytwu H.-K. Role of galectins in tumors and in clinical immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(2): 430.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19020430>. URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/2/430>.
34. Lv Y., Ma X., Ma Y., et al. A new emerging target in cancer immunotherapy: Galectin-9 (LGALS9). *Genes Dis.* 2023; 10(6): 2366-2382.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.05.020>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352304222001556>.
35. Mathieu M., Cotta-Grand N., Daudelin J., et al. Notch signaling regulates PD-1 expression during CD8 + T-cell activation. *Immunol Cell Biol.* 2013;91(1):82-88.-DOI: <https://doi.org/10.1038/icb.2012.53>. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/icb.2012.53>.
36. Yu W., Wang Y., Guo P. Notch signaling pathway dampens tumor-infiltrating CD8+ T cells activity in patients with colorectal carcinoma. *Biomed Pharmacother.* 2018; 97: 535-542.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.143>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332217345808?via%3Dihub>.
37. Mao L., Zhao Z., Yu G., et al. γ -Secretase inhibitor reduces immunosuppressive cells and enhances tumour immunity in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2018; 142(5): 999-1009.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.31115>. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.31115>.
38. Salmaninejad A., Valilou S.F., Shabgah A.G., et al. PD-1/PD-L1 pathway: Basic biology and role in cancer immunotherapy. *J Cell Physiol.* 2019; 234(10): 16824-16837.-DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.28358>. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcp.28358>.
39. Banerjee H., Nieves-Rosado H., Kulkarni A., et al. Expression of Tim-3 drives phenotypic and functional changes in Treg cells in secondary lymphoid organs and the tumor microenvironment. *Cell Rep.* 2021; 36(11): 109699.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109699>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124721011463?via%3Dihub>.
40. Lipp J.J., Wang L., Yang H., et al. Functional and molecular characterization of PD1 + tumor-infiltrating lymphocytes from lung cancer patients. *Oncimmunology.* 2022; 11(1).-DOI: <https://doi.org/10.1080/2162402X.2021.2019466>. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2162402X.2021.2019466>.
41. Taylor A., Harker J.A., Chanthong K., et al. Glycogen synthase kinase 3 inactivation drives T-bet-mediated downregulation of co-receptor PD-1 to enhance CD8+ cytolytic T cell responses. *Immunity.* 2016; 44(2): 274-286.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.01.018>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S107476131630005X?via%3Dihub>.
42. Tomkowicz B., Walsh E., Cotty A., et al. TIM-3 Suppresses anti-CD3/CD28-induced TCR activation and IL-2 expression through the NFAT signaling pathway. *PLoS One.* 2015; 10(10): e0140694.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140694>. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0140694>.
43. Lee M.J., Woo M.-Y., Chwae Y.-J., et al. Down-regulation of interleukin-2 production by CD4+ T cells expressing TIM-3 through suppression of NFAT dephosphorylation and AP-1 transcription. *Immunobiology.* 2012; 217(10): 986-995.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2012.01.012>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0171298512000162?via%3Dihub>.
44. Sen T., Rodriguez B.L., Chen L., et al. Targeting DNA damage response promotes antitumor immunity through STING-mediated T-cell activation in small cell lung cancer. *Cancer Discov.* 2019; 9(5): 646-661.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-1020>. URL: <https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/9/5/646/42069/Targeting-DNA-Damage-Response-Promotes-Antitumor>.
45. Fu J., Kanne D.B., Leong M., et al. STING agonist formulated cancer vaccines can cure established tumors resistant to PD-1 blockade. *Sci Transl Med.* 2015; 7(283).-DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa4306>. URL: https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aaa4306?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed.
46. Hu M., Zhou M., Bao X., et al. ATM inhibition enhances cancer immunotherapy by promoting mtDNA leakage and cGAS/STING activation. *J Clin Invest.* 2021; 131(3).-DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI139333>. URL: <https://www.jci.org/articles/view/139333>.
47. Zheng S., Song J., Linghu D., et al. Galectin-9 blockade synergizes with ATM inhibition to induce potent anti-tumor immunity. *Int J Biol Sci.* 2023; 19(3): 981-993.-DOI: <https://doi.org/10.7150/ijbs.79852>. URL: <https://www.ijbs.com/v19p0981.htm>.
48. Wang H., Hu S., Chen X., et al. cGAS is essential for the antitumor effect of immune checkpoint blockade. *Proc Natl Acad Sci.* 2017; 114: 1637-1642.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1621363114>. URL: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.1621363114>.
49. Garcia-Diaz A., Shin D.S., Moreno B.H., et al. Interferon receptor signaling pathways regulating PD-L1 and PD-L2 expression. *Cell Rep.* 2017; 19(6): 1189-1201.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.04.031>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211124717305259?via%3Dihub>.
50. Li P., Huang T., Zou Q., et al. FGFR2 promotes expression of PD-L1 in colorectal cancer via the JAK/STAT3 signaling pathway. *J Immunol.* 2019; 202(10): 3065-3075.-DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801199>. URL: <https://journals.aai.org/jimmunol/article/202/10/3065/845/FGFR2-Promotes-Expression-of-PD-L1-in-Colorectal>.
51. Sasidharan Nair V., Toor S.M., Ali B.R., Elkord E. Dual inhibition of STAT1 and STAT3 activation downregulates expression of PD-L1 in human breast cancer cells. *Expert Opin Ther Targets.* 2018; 22(6): 547-557.-DOI: <https://doi.org/10.1080/14728222.2018.1471137>. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14728222.2018.1471137>.

52. Atsaves V., Tsesmetzis N., Chioureas D., et al. PD-L1 is commonly expressed and transcriptionally regulated by STAT3 and MYC in ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma. *Leukemia*. 2017; 31(7): 1633-1637.-DOI: <https://doi.org/10.1038/leu.2017.103>. URL: <https://www.nature.com/articles/leu2017103>.
53. Jiang X., Zhou J., Giobbie-Hurder A., et al. The activation of MAPK in melanoma cells resistant to BRAF inhibition promotes PD-L1 expression that is reversible by MEK and PI3K inhibition. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(3): 598-609.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2731>. URL: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/19/3/598/208668/The-Activation-of-MAPK-in-Melanoma-Cells-Resistant>.
54. Parsa A.T., Waldron J.S., Panner A., et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat Med*. 2007; 13(1): 84-88.-DOI: <https://doi.org/10.1038/nm1517>. URL: <https://www.nature.com/articles/nm1517>.
55. Chen N., Fang W., Zhan J., et al. Upregulation of PD-L1 by EGFR activation mediates the immune escape in EGFR-driven NSCLC: implication for optional immune targeted therapy for NSCLC patients with EGFR mutation. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(6): 910-923.-DOI: <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000500>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086415330422?via%3Dihub>.
56. Atefi M., Avramis E., Lassen A., et al. Effects of MAPK and PI3K pathways on PD-L1 expression in melanoma. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(13): 3446-3457.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2797>. URL: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/20/13/3446/78466/Effects-of-MAPK-and-PI3K-Pathways-on-PD-L1>.
57. Antonangeli F., Natalini A., Garassino M.C., et al. Regulation of PD-L1 expression by NF- κ B in cancer. *Front Immunol*. 2020; 11.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.584626>. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.584626/full>.
58. Gowrishankar K., Gunatilake D., Gallagher S.J., et al. Inducible but not constitutive expression of PD-L1 in human melanoma cells is dependent on activation of NF- κ B. *PLoS One*. 2015; 10(4): e0123410.-DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123410>. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0123410>.
59. Maeda T., Hiraki M., Jin C., et al. MUC1-C induces PD-L1 and immune evasion in triple-negative breast cancer. *Cancer Res*. 2018; 78(1): 205-215.-DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-1636>. URL: <https://aacrjournals.org/cancerres/article/78/1/205/625019/MUC1-C-Induces-PD-L1-and-Immune-Evasion-in-Triple>.
60. Bouillez A., Rajabi H., Jin C., et al. MUC1-C integrates PD-L1 induction with repression of immune effectors in non-small-cell lung cancer. *Oncogene*. 2017; 36(28): 4037-4046.-DOI: <https://doi.org/10.1038/onc.2017.47>. URL: <https://www.nature.com/articles/onc201747>.
61. Du L., Lee J.-H., Jiang H., et al. β -Catenin induces transcriptional expression of PD-L1 to promote glioblastoma immune evasion. *J Exp Med*. 2020; 217(11).-DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20191115>. URL: <https://rupress.org/jem/article/217/11/e20191115/152055/Catenin-induces-transcriptional-expression-of-PD>.
62. Castagnoli L., Cancila V., Cordoba-Romero S.L., et al. WNT signaling modulates PD-L1 expression in the stem cell compartment of triple-negative breast cancer. *Oncogene*. 2019; 38(21): 4047-4060.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41388-019-0700-2>. URL: <https://www.nature.com/articles/s41388-019-0700-2>.
63. Han Y. Analysis of the role of the Hippo pathway in cancer. *J Transl Med*. 2019; 17: 116. -DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1869-4>. URL: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-019-1869-4>.
64. Hsu P.-C., Jablons D.M., Yang C.-T., You L. Epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway, yes-associated protein (YAP) and the regulation of programmed death-ligand 1 (PD-L1) in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Mol Sci*. 2019; 20(15): 3821.-DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20153821>. URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/15/3821>.
65. Lu M., Wang K., Ji W., et al. FGFR1 promotes tumor immune evasion via YAP-mediated PD-L1 expression upregulation in lung squamous cell carcinoma. *Cell Immunol*. 2022; 379: 104577.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2022.104577>. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000874922001022?via%3Dihub>.
66. Yang R., Sun L., Li C.-F., et al. Galectin-9 interacts with PD-1 and TIM-3 to regulate T cell death and is a target for cancer immunotherapy. *Nat Commun*. 2021; 12(1): 832.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21099-2>. URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-21099-2>.
67. Ju M.-H., Byun K.-D., Park E.-H., et al. Association of galectin 9 expression with immune cell infiltration, programmed cell death ligand-1 expression, and patient's clinical outcome in triple-negative breast cancer. *Biomedicines*. 2021; 9(10): 1383.-DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101383>. URL: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/10/1383>.

Поступила в редакцию / Received / 13.10.2023
 Прошла рецензирование / Reviewed / 18.12.2023
 Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Фатима Магомедовна Кипкеева / Fatima M. Kipkeeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4778-9726>, SPIN-code: 5902-4070.

Данзан Жаргалович Мансорунов / Danzan Z. Mansorunov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1561-2504>, SPIN-code: 4335-9680.

Татьяна Александровна Музаффарова / Tatiana A. Muzaffarova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2345-2056>, SPIN-code: 4657-2770.

Наталья Владимировна Апанович / Natalia V. Apanovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9221-115X>, SPIN-code: 1951-0616.

Максим Петрович Никулин / Maksim P. Nikulin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9608-4696>, SPIN-code: 9455-5566.

Андрей Анатольевич Алимов / Andrey A. Alimov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8495-7728>, SPIN-code: 1289-6931.

