



© А.В. Султанбаев¹, И.А. Тузанкина^{2,3}, А.Ф. Насретдинов¹,
 Н.И. Султанбаева¹, Ш.И. Мусин¹, К.В. Меньшиков^{1,4}, М.В. Султанбаев⁴, О.В. Сатышев⁵,
 А.А. Измаилов¹, Д.А. Кудлай^{6,7}, Е.Н. Имянитов^{8,9}

Механизмы формирования специфического противоопухолевого иммунитета и резистентности к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа

¹Государственное автономное учреждение здравоохранения Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Российская Федерация

³Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница», г. Екатеринбург, Российская Федерация

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет», г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

⁵Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования «Институт профессионального образования в сфере здравоохранения и социального развития», г. Уфа, Республика Башкортостан, Российская Федерация

⁶Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

⁷Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

⁸Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

© Alexander V. Sultanbaev¹, Irina A. Tuzankina^{2,3}, Ainur F. Nasretdinov¹, Nadezhda I. Sultanbaeva¹,
 Shamil I. Musin¹, Konstantin V. Menshikov^{1,4}, Mikhail V. Sultanbaev⁴, Oleg V. Satyshev⁵,
 Adel A. Izmailov¹, Dmitry A. Kudlay^{6,7}, Evgeny N. Imyanitov^{8,9}

Mechanisms of Formation of Specific Antitumor Immunity and Resistance to Immune Checkpoint Inhibitors

¹State Autonomous Health Care Institution «Republican Clinical Oncology Dispensary» of the Ministry of Health for the Republic of Bashkortostan, Ufa, the Russian Federation

²Federal State Budgetary Institution of Science «Institute of Immunology and Physiology», Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, the Russian Federation

³State Autonomous Health Care Institution of the Sverdlovsk Region, Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, the Russian Federation

⁴State Budget Educational Institution Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, the Russian Federation

⁵Autonomous Non-Profit Organization of Continuing Professional Education «Institute of Professional Education in the Sphere of Health and Social Development», Ufa, the Russian Federation

⁶Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, the Russian Federation

⁷Federal State Budgetary Institution National Research Center Institute of Immunology of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, the Russian Federation

⁸N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

⁹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, the Russian Federation

Данный обзор посвящен механизмам работы противоопухолевого иммунитета и особенностям его формирования. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа изменили парадигму лечения больных со злокачественными но-

This review is dedicated to the mechanisms of antitumor immunity and to the features of its formation. Immune checkpoint inhibitors have changed the treatment paradigm for cancer patients. Immunotherapy has shown superior efficacy

вообразованиями (ЗНО). Иммуноterapia при многих ЗНО показала превосходящую стандартные химиотерапевтические опции эффективность. В данной работе представлен обзор литературных данных о механизмах формирования специфического противоопухолевого иммунитета и резистентности ЗНО к препаратам контроля иммунных точек. Для определения эффективности применения ингибиторов контрольных точек в клинической практике широко распространены маркеры: PD-L1 статус и микросателлитная нестабильность. Результаты исследований показывают, что уровень экспрессии PD-L1 определяет эффективность иммунотерапии. Наличие высокой микросателлитной нестабильности определяет чувствительность к терапии ИКТ независимо от гистологического подтипа. Наличие статусов PD-L1 и MSI является показанием для назначения блокаторов PD1 и PD-L1. Даже при наличии MSI и высокой экспрессии PD-L1 у определенной группы пациентов отсутствует эффект от проводимой терапии, что указывает о резистентности и отсутствии специфического противоопухолевого иммунитета. V(D)J-рекомбинации ДНК обеспечивают продукцию разнообразных антигенных рецепторов в развивающихся Т- и В-лимфоцитах, что представляется ключевым фактором развития специфического противоопухолевого иммунитета. Для определения эффективности иммунотерапии следует рассмотреть количественные показатели TREC и KREC.

Ключевые слова: противоопухолевый иммунитет; ингибиторы контрольных точек; Т-клеточный рецептор; V(D)J-рекомбинация ДНК; TREC; KREC

Для цитирования: Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И., Меньшиков К.В., Султанбаев М.В., Сатышев О.В., Измайлов А.А., Кудлай Д.А., Имянитов Е.Н. Механизмы формирования специфического противоопухолевого иммунитета и резистентности к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(3): 433-439. DOI 10.37469/0507-3758-2024-70-3-433-439

✉ Контакты: Султанбаев Александр Валерьевич, rkodrb@yandex.ru

Модуляция противоопухолевого иммунитета представляет особый интерес в сфере лечения злокачественных новообразований (ЗНО). В настоящее время доказали свою эффективность и широко распространены в клинической практике так называемые ингибиторы контрольных точек (ИКТ). Эта группа препаратов взаимодействует с регуляторными механизмами, позволяющими заблокировать сформировавшийся специфический иммунный ответ и поддерживающими иммунный гомеостаз. К ингибиторам контрольных точек относятся специфические антитела против цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4 (CTLA-4), рецептора программируемой клеточной гибели (PD-1) и его лиганда — PD-L1. Блокировка этих белков приводит к инактивации эффекторных Т-лимфоцитов, обладающих цитотоксическими свойствами [1].

Внедрение ИКТ радикально изменило терапевтические стратегии, используемые для многих типов солидных опухолей [2–8]. Во многих клинических исследованиях иммуноterapia показала эффективность, превосходящую стандартные химиотерапевтические опции. Так, например, при распространенной меланоме назначение

to standard chemotherapy in many malignant neoplasms. This paper reviews literature data on the mechanisms of specific anti-tumour immunity and resistance of malignant neoplasms (MN) to immune checkpoint inhibitors. The following markers are widely used to determine the efficacy of checkpoint inhibitors in clinical practice PD-L1 status and microsatellite instability. Research shows that the level of PD-L1 expression determines the effectiveness of immunotherapy. The presence of high microsatellite instability determines sensitivity to ICT therapy regardless of histological subtype. The presence of PD-L1 and MSI status is an indication for the prescription of PD1 and PD-L1 immune checkpoint blockers. Even in the presence of MSI and high expression of PD-L1, a certain group of patients do not respond to therapy, indicating resistance and a lack of specific antitumor immunity. V(D)J DNA recombinations ensure the production of different antigen receptors in developing T and B lymphocytes, which appears to be a key factor in the development of specific antitumor immunity. TREC and KREC metrics should be considered to determine the efficacy of immunotherapy.

Keywords: antitumor immunity; checkpoint inhibitors; T-cell receptor; V(D)J DNA recombination; TREC; KREC

For Citation: Alexander V. Sultanbaev, Irina A. Tuzankina, Ainur F. Nasretdinov, Nadezhda I. Sultanbaeva, Shamil I. Musin, Konstantin V. Menshikov, Mikhail V. Sultanbaev, Oleg V. Satyshev, Adel A. Izmailov, Dmitry A. Kudlay, Evgeny N. Imyanitov. Mechanisms of formation of specific antitumor immunity and resistance to immune checkpoint inhibitors. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(3): 433-439. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-433-439

анти-PD-1 агента ниволумаба увеличило уровни выживаемости без прогрессирования (ВБП) и частоту объективных ответов (ЧОО) в 2 раза, по сравнению классической терапией дакарбазином [9]. Успехи применения ИКТ ипилимумаба, ниволумаба, пембролизумаба и пролголимаба позволили им стать первой рекомендуемой опцией для лечения не только распространенных форм меланомы, но и для терапии других форм ЗНО [10–16]. Рак легкого, традиционно занимающий первую позицию в смертности среди ЗНО, также стал предметом пристального изучения в качестве цели для иммунотерапии [17]. Каскад исследований CheckMate и KEYNOTE один за другим подтверждали преимущество использования иммунотерапии, по сравнению с известным цитотоксическим опциями, что привело к смене парадигмы лечения многих ЗНО [18].

В клинической практике широко распространены маркеры эффективности ИКТ: PD-L1 статус и микросателлитная нестабильность (MSI). PD-1 рецептор экспрессируется на активированных Т- и В-лимфоцитах. Его главный лиганд — PD-L1 (B7-H1) обычно выявляется на макрофагах, но может встречаться и в других тканях

при воздействии воспалительных цитокинов [19, 20]. Взаимодействие PD-1 и PD-L1 определяет естественную иммунологическую толерантность организма, определяя уровень иммунного ответа [19]. Этот же эффект используют опухолевые клетки для ускользания от иммунного надзора. На примере оценки сразу нескольких типов опухолей доказано, что чем выше уровень экспрессии PD-L1, тем эффективнее будет иммунотерапевтическое лечение [20].

Для терапии различных ЗНО также применяются анти-CTLA4 препараты, которые ингибируют пролиферацию Т-клеток путем блокады взаимодействия с B7-рецептором, а также путем вмешательства во взаимодействие B7-рецептора и CD28. CTLA-4 представляет собой молекулу иммунной контрольной точки. В основном экспрессируется на активированных Т-клетках и регуляторных Т-клетках (Treg); ингибирует активацию Т-клеток и регулирует иммунный гомеостаз. CTLA-4 конкурирует с CD28 за взаимодействие с B7-рецептором [21].

Микросателлитная нестабильность — результат спонтанных гипермутационных изменений, неразрывно связанных с явлением дефицита системы репарации неспаренных оснований (dMMR) [22]. Результатом таких нарушений является увеличение мутационной нагрузки и количества опухолевых неоантигенов, приводящее к стимуляции противоопухолевого иммунного ответа [22]. Наличие высокой микросателлитной нестабильности определяет чувствительность к терапии ИКТ независимо от гистологического подтипа [23–25].

Отмечают и другие состояния, которые могут предопределять эффективность иммунотерапии: мутационная нагрузка (ТМВ), профиль экспрессии генов, связанных с иммунным ответом (GER), наличие опухоли-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL), но в клинической практике на них ориентируются гораздо реже [26, 27]. Наличие PD-L1-статуса и MSI является показанием для назначения блокаторов PD1 и PD-L1. Соответственно, в случае их отсутствия, явных преимуществ от назначения ИКТ, по сравнению со стандартной химиотерапией, пациент не получит, что отражено в современных клинических рекомендациях и чему доверяют практикующие врачи [3, 4].

На этапах развития ЗНО могут проявлять различные механизмы, позволяющие избежать иммунологического наблюдения за опухолью и подавить противоопухолевые иммунные реакции. Вовлечение путей иммунных контрольных точек лежит в основе уклонения опухоли от иммунного надзора [1, 2, 22].

Механизмы резистентности к ИКТ подразделяются на два типа:

а) первичные — терапия неэффективна с самого начала лечения;

б) приобретенные — после противоопухолевого ответа развивается рефрактерность к препарату [1, 28]. При этом следует отметить, что об успехе или неудаче применения ИКТ могут свидетельствовать различные предикторы. Кроме самых известных факторов (низкий или отсутствующий уровень экспрессии PD-L1, микросателлитная стабильность/отсутствие дефицита белков репарации, низкая мутационная/антигенная нагрузка) к факторам первичной резистентности можно отнести:

- коморбидный статус пациента;
- особые группы пациентов: пациенты с аутоиммунными заболеваниями, пациенты с трансплантацией органов или костного мозга в анамнезе, пациенты с нарушением функции органов, пациенты очень молодого или пожилого возраста, беременные, а также пациенты с хроническими вирусными, бактериальными или грибковыми инфекциями;
- изменения в микроопухолевом окружении — увеличение стромального компонента, уменьшение или деактивация иммунных клеток, метаболитические изменения, микробиотические изменения и др. [29, 30].

Вторичная резистентность является следствием эволюции опухоли на фоне активной иммунной агрессии. Существует сразу несколько различных теорий приобретенной резистентности. Среди них:

- нарушения в сигнальном пути IFN (интерфероновый сигнал);
- нарушения в сигнальном пути JAK-STAT (Янус-киназа — преобразователь сигнала и активатор транскрипционных белков);
- потеря влияния PTEN (фосфатаза и гомолог тензина);
- потеря функции B2M (бета 2 микроглобулин);
- активирующие мутации пути Wnt/ β -катенина;
- внеклеточные пузырьки, содержащие функциональные PD-L1 на поверхности [29, 30].

Все перечисленные изменения влияют на определенные звенья иммунного ответа, вызывая истощение Т-клеток и нарушение Т-клеточной памяти [29, 30].

За одно десятилетие иммунотерапия стала одним из основных методов в лечении ЗНО. Однако не у всех пациентов эффективна моно- или комбинированная терапия анти-CTLA-4 и анти-PD-1/PD-L1 препаратами. Эффективность большого количества препаратов ИКТ оценивается в клинических исследованиях, но при этом у определенной группы пациентов отсутствует эффект от проводимой терапии [2, 5, 6].

Поиск механизмов формирования резистентности и путей их преодоления является перспективным направлением в онкологии. В частности, в работе G. Morad и соавт. (2021) [28] описываются причины неудач в терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета. В ряде работ описан механизм формирования специфического противоопухолевого иммунитета [30, 32], а также предлагается использовать количественные показатели TREC (эксцизионные кольца Т-клеточного рецептора) и KREC (каппа — делеционный элемент В-клеток) для контроля состояния иммунной системы [30, 31].

На этапах формирования специфического противоопухолевого иммунитета происходит созревание Т-лимфоцитов, в которых синтезируется рецептор, комплементарный к опухолевому антигену. Первичными анатомическими участками для созревания наивных Т- и В-клеток из унипотентных гемопоэтических предшественников являются тимус и костный мозг [31, 33–35]. На протяжении всего этапа дифференцировки образуется различный репертуар лимфоцитов со сформировавшимися специфическими рецепторами, который позволяет дифференцированным клеткам реагировать на широкий спектр антигенных стимулов [36–38]. В тимусе созревание Т-лимфоцитов проходит через множество различных механизмов, которые фенотипически определяются экспрессией Т-клеточного рецептора (TCR) и корецепторов CD4 и CD8. При формировании гуморального иммунитета одним из этапов является созревание В-лимфоцитов, которое включает антигеннезависимую и антигензависимую фазы [39]. В основе формирования клеточного иммунитета происходит фенотипические и генотипические изменения, прежде чем достичь конечной стадии дифференцировки Т-лимфоцитов [40].

Т-лимфоциты являются ключевым звеном в формировании специфического противоопухолевого иммунитета. При этом ключевая роль кроме цитотоксических Т-лимфоцитов отводится и Т-хелперам. При дифференцировке Т-лимфоцитов разнообразие репертуара TCR определяет вероятность формирования комплементарных связей с антигенами опухолевых клеток [41–44].

Т-лимфоциты распознают опухолевый антиген лишь при презентации на поверхности антиген презентующих клеток (АПК). Наивные Т-лимфоциты с опухолевыми антигенами взаимодействуют при их презентации на главном комплексе гистосовместимости II (HLA-II) [45].

В лимфатических узлах происходит взаимодействие АПК как с наивными Т-киллерами, так и с наивными Th0-лимфоцитами. Между АПК и Т-лимфоцитами формируется иммуно-

логический синапс, приводящий к активации клеток. Комплекс антиген HLA-I (представленный на АПК) взаимодействует с TCR и корецепторной молекулой CD8 на Т-лимфоците. В результате происходит активация Т-лимфоцита. Также экспрессируется рецептор к IL2 и начинается его секреция Т-лимфоцитом, что активирует Т-клетку, что его приводит в стадию пролиферации. Взаимодействие TCR антигеном презентированным на HLA-II запускает синтез АПК интерлейкина-12 (IL12), который совместно с интерфероном- γ (IFN γ) способствует дифференцировке Th0 в Th1-лимфоцит. Th1-клетки запускают продукцию IL2, что способствует дифференцировке Т-киллеров в зрелые цитотоксические лимфоциты (ЦТЛ). В последующем обученные Т-лимфоциты при взаимодействии с антигенами лизируют опухолевые клетки. Но в результате дрейфа мутаций меняется антигенный состав опухолевых клеток, которые могут быть распознанными компонентами врожденной и адаптивной иммунной системы, так называемый иммунный контроль [45].

Процесс дифференцировки Т-клеток и В-клеток сопровождается формированием уникальных Т- и В-клеточных рецепторов в результате перестроек (V(D)J-рекомбинации) в цепи ДНК. Побочными продуктами таких рекомбинаций являются удаленные участки ДНК, которые образуют эксцизионные кольца. Эти кольца получили название TREC (T-cell Receptor Excision Circles) и KREC (Kappa-deleting Recombination Excision Circles). TREC сопровождают созревание практически всех Т-лимфоцитов, а KREC — всех В-лимфоцитов [41–45].

Система V(D)J-рекомбинаций занимает важную роль в формировании специфического противоопухолевого иммунитета, в частности определяет разнообразие репертуара антигенных рецепторов [46]. На фоне дрейфа опухолевых антигенов наблюдается «ускользание» опухоли от иммунного ответа, в то время как непрерывный синтез антигенных рецепторов лимфоцитов способствует постоянному «обновлению» специфического противоопухолевого иммунитета [46, 47]. В синтезе лимфоцитарных рецепторов важное значение имеет комплекс белков, активирующих рекомбинацию участков ДНК- RAG1 и RAG2 (RAG1/2) [46]. Также важное значение имеет специфичность рекомбиназы V(D)J [48]. При низком потенциале формирования Т-клеточных рецепторов даже при высокой не-оантигенной нагрузке уровень иммунного ответа чаще всего будет недостаточен для подавления опухолевого роста. Наоборот, при некоторых ЗНО с низким уровнем экспрессии PD-L1, регистрация объективного ответа объясняется возможностью формирования широкого анти-

генного репертуара TCR [30, 49]. Поэтому определение уровня эксцизионных колец рекомбинации TREC и KREC, являющихся предикторами формирования антигенного репертуара рецепторов иммунокомпетентных клеток, следует рассматривать как маркер для определения эффективности применения ингибиторов контрольных точек [42].

Заключение

Внутриопухолевая гетерогенность обусловлена механизмами генетической нестабильности, которые могут как включать иммунный надзор, так и приводить к уклонению от иммунного контроля.

Более глубокое понимание механизма формирования специфического противоопухолевого иммунитета может стать ключом к увеличению доли пациентов, которые длительно отвечают на терапию ИКТ. В развитии специфического противоопухолевого иммунитета ключевую роль занимает механизм V(D)J рекомбинации ДНК, который обеспечивает продукцию разнообразных антигенных рецепторов в развивающихся Т- и В-лимфоцитах. Понимание механизма формирования специфического противоопухолевого иммунитета в неоднородной группе пациентов с гетерогенной опухолью позволит определять эффективность применения ИКТ и прогнозировать вероятность развития резистентности. Для определения эффективности иммунотерапии следует рассмотреть уровни эксцизионных колец V(D)J рекомбинации TREC и KREC.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Данная работа поддержана Российским научным фондом (грант 23-45-10038).

Financing

This work is supported by the Russian Science Foundation (grant No 23-45-10038).

Участие авторов

Султанбаев А.В., Имянитов Е.Н. — концепция, сбор и обработка материала, написание текста;

Мусин Ш.И., Меньшиков К.В., Султанбаева Н.И., Насретдинов А.Ф., Кудлай Д.А., Султанбаев М.В., Сатышев О.В., Измайлов А.А. — редактирование;

Тузанкина И.А., Кудлай Д.А., Имянитов Е.Н. — критический анализ работы и редактирование текста с внесением ценного интеллектуального содержания.

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

Authors' contributions

Sultanbaev A.V., Imyanitov E.N. — suggested the idea of the article, collected and processed the material, wrote the text of the article;

Musin S.I., Menshikov K.V., Sultanbaeva N.I., Nasretdinov A.F., Kudlay D.A., Sultanbaev M.V., Satsyshev O.V., Izmailov A.A. — edited the article;

Tuzankina I.A., Kudlay D.A., Imyanitov E.N. — carried out critical analysis of the work, edited of the text and introduced valuable intellectual content.

All authors have approved the final version of the article before publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring the accuracy and integrity of any part of the work.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCE

1. Amodio V., Mauri G., Reilly N.M., et al. Mechanisms of immune escape and resistance to checkpoint inhibitor therapies in mismatch repair deficient metastatic colorectal cancers. *Cancers*. 2021; 13(11): 2638.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13112638>.
2. Schmid P., Rugo H.S., Adams S., et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(1): 44-59.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30689-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30689-8).
3. Michielin O., van Akkooi A., Ascierto P., et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019; 30(12).-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz411>.
4. Planchard D., Popat S., Kerr K., et al. Correction to: «Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up». *Ann Oncol*. 2019; 30(5): 863-70.-DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy474>.
5. Chung H.C., Ros W., Delord J.P., et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(17): 1470-8.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01265>.
6. Stratigos A.J., Sekulic A., Peris K., et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(6): 848-57.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00126-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00126-1).
7. Saada-Bouzi E., Peyrade F., Guigay J. Immunotherapy in recurrent and or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Current Opinion in Oncology*. 2019; 31(3): 146-51.-DOI: <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000522>.
8. Herbst R.S., Arkenau H.T., Santana-Davila R., et al. Ramucicromab plus pembrolizumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer, gastro-oesophageal cancer, or urothelial carcinomas (JVDF): a multicohort, non-randomised, open-label, phase 1a/b trial. *Lancet Oncol*. 2019; 20(8): 1109-23.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30458-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30458-9).
9. Robert C., Long G.V., Brady B., et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015; 372(4): 320-30.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082>.
10. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic mela-

- noma. *N Engl J Med.* 2010; 363(8): 711-23.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>.
11. van Dijk N., Gil-Jimenez A., Silina K., et al. Preoperative ipilimumab plus nivolumab in locoregionally advanced urothelial cancer: the NABUCCO trial. *Nature Medicine.* 2020; 26(12): 1839-44.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1085-z>.
 12. Robert C., Schachter J., Long G.V., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2521-32.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>.
 13. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(14): 1345-56.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684>.
 14. Weber J., Mandala M., Del Vecchio M., et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med.* 2017; 377(19): 1824-35.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709030>.
 15. Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandala M., et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(19): 1789-801.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1802357>.
 16. Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V., et al. Novel PD-1 inhibitor prololimumab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990).* 2021; 149: 222-32.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.02.030>.
 17. Torre L.A., Siegel R.L., Jemal A. Lung cancer statistics. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 1-19.-DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-24223-1_1.
 18. Lahiri A., Maji A., Potdar P.D., et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises. *Molecular Cancer.* 2023; 22(1).-DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01740-y>.
 19. Taube J.M., Klein A., Brahmer J.R., et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(19): 5064-74.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3271>.
 20. Ott P.A., Bang Y.J., Piha-Paul S.A., et al. T-cell-inflamed gene-expression profile, programmed death ligand 1 expression, and tumor mutational burden predict efficacy in patients treated with pembrolizumab across 20 cancers: KEYNOTE-028. *J Clin Oncol.* 2019; 37(4): 318-27.- DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.2276>
 21. Gao C., Li X., Ji Y., et al. CTLA-4 regulates T follicular regulatory cell differentiation and participates in intestinal damage caused by spontaneous autoimmunity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018; 505(3): 865-71.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.09.182>.
 22. Zhao P., Li L., Jiang X., Li Q. Mismatch repair deficiency/microsatellite instability-high as a predictor for anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy efficacy. *Journal of Hematology & Oncology.* 2019; 12(1).-DOI: <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0738-1>.
 23. Le D.T., Uram J.N., Wang H., et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2509-20.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596>.
 24. Marcus L., Lemery S.J., Keegan P., Pazdur R. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2019; 25(13): 3753-8.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-4070>.
 25. Taube J.M., Klein A., Brahmer J.R., et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to Anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(19): 5064-74.-DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-3271>.
 26. Cristescu R., Mogg R., Ayers M., et al. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science.* 2018; 362(6411): eaar3593.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aax1384>.
 27. Bagchi S., Yuan R., Engleman E.G. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance. *Annu Rev Pathol.* 2021; 16(1): 223-49.-DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-042020-042741>.
 28. Morad G., Helmink B.A., Sharma P., Wargo J.A. Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade. *Cell.* 2021; 184(21): 5309-37.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.09.020>.
 29. Seto T., Sam D., Pan M. Mechanisms of primary and secondary resistance to immune checkpoint inhibitors in cancer. *Medical Sciences.* 2019; 7(2): 14.-DOI: <https://doi.org/10.3390/medsci7020014>.
 30. Султанбаев А.В., Мусин Ш.И., Меньшиков К.В., et al. Роль хромосомных V(D)J рекомбинаций лимфоцитов в формировании противоопухолевого иммунитета и эффективности применения иммунотерапии. Молекулярная медицина. 2023; 21(4): 11-19.-DOI: <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-04-02>. [Sultanbaev A.V., Musin Sh.I., Menshikov K.V., et al. The role of chromosomal V(D)J recombinations of lymphocytes in the formation of antitumor immunity and the effectiveness of immunotherapy. *Molecular Medicine.* 2023; 21(4): 11-19.-DOI: <https://doi.org/10.29296/24999490-2023-04-02>. (In Rus)].
 31. Serana F., Chiarini M., Zanotti C., et al. Use of V(D)J recombination excision circles to identify T- and B-cell defects and to monitor the treatment in primary and acquired immunodeficiencies. *J Transl Med.* 2013; 11(1): 119.-DOI: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-119>.
 32. Toubert A., Glauzy S., Douay C., Clave E. Thymus and immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in humans: never say never again. *Tissue Antigens.* 2012; 79(2): 83-9.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2011.01820.x>.
 33. Velardi E., Clave E., Arruda L.C.M., et al. The role of the thymus in allogeneic bone marrow transplantation and the recovery of the peripheral T-cell compartment. *Seminars in Immunopathology.* 2021; 43(1): 101-17.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00828-7>.
 34. Mensen A., Ochs C., Stroux A., et al. Utilization of TREC and KREC quantification for the monitoring of early T- and B-cell neogenesis in adult patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Transl Med.* 2013; 11(1).-DOI: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-188>.
 35. Negative selection of lymphocytes. *Cell.* 1994; 76(2): 229-39.-DOI: [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90331-x](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90331-x).
 36. Fry A.M., Jones L.A., Kruisbeek A.M., Matis L.A. Thymic requirement for clonal deletion during T cell development. *Science (New York, NY).* 1989; 246(4933): 1044-6.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.2511630>.
 37. Hodes R.J., Sharrow S.O., Solomon A. Failure of T cell receptor V beta negative selection in an athymic environment. *Science (New York, NY).* 1989; 246(4933): 1041-4.-DOI: <https://doi.org/10.1126/science.2587987>.
 38. Ghia P., ten Boekel E., Rolink A.G., Melchers F. B-cell development: a comparison between mouse and man.

- Immunol Today*. 1998; 19(10): 480-5.-DOI: [https://doi.org/10.1016/s0167-5699\(98\)01330-9](https://doi.org/10.1016/s0167-5699(98)01330-9).
39. Dik W.A., Pike-Overzet K., Floor Weerkamp, et al. New insights on human T cell development by quantitative T cell receptor gene rearrangement studies and gene expression profiling. *J Exp Med*. 2005; 201(11): 1715-23.-DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20042524>.
 40. Kwok J.S.Y., Cheung S.K.F., Ho J.C.Y., et al. Establishing Simultaneous T cell receptor excision circles (TREC) and K-deleting recombination excision circles (KREC) quantification assays and laboratory reference intervals in healthy individuals of different age groups in Hong Kong. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01411>.
 41. Образцов И.В., Гордукова М.А., Цветкова Е.В., et al. Экзцизионные кольца V(D)J рекомбинации В- и Т-клеток как показатели иммунологической реконституции у детей с острым лимфобластным лейкозом. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(4): 42-50.-DOI: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2016-15-4-42-50>. [Obraztsov I.V., Gordukova M.A., Tsvetkova E.V., et al. V(D)J excision rings of B- and T-cell recombination as indicators of immunological reconstitution in children with acute lymphoblastic leukemia. *Issues of Hematology/Oncology and Immunopathology in Pediatrics*. 2016; 15(4): 42-50.-DOI: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2016-15-4-42-50>. (In Rus)].
 42. Sultanbaev A.V., Musin S., Menshikov K., et al. 99P Quantitative indicators of TREC and KREC excision rings in malignant neoplasms. *ESMO Open*. 2023; 8(1): 100957.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.100957>.
 43. Hoolehan W., Harris J.C., Byrum J.N., et al. An updated definition of V(D)J recombination signal sequences revealed by high-throughput recombination assays. *Nucleic Acids Res*. 2022.-DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1038>.
 44. Корсунский И.А., Кудлай Д.А., Пролдеус А.П., et al. Неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния и Т-/В-клеточные лимфопении как основа формирования групп риска детей с врожденными патологиями. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99(2): 8-15.-DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-8-15>. [Korsunsky I.A., Kudlay D.A., Prodeus A.P., et al. Neonatal screening for primary immunodeficiency conditions and T-/B-cell lymphopenia as the basis for the formation of risk groups for children with congenital pathologies. *Pediatrics Journal named after G.N. Speransky*. 2020; 99(2): 8-15.-DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-8-15>. (In Rus)].
 45. Козлов В.А., Тихонова Е.П., Савченко А.А., et al. Клиническая иммунология. Практическое пособие для инфекционистов. Красноярск: Поликор. 2021; 563.-DOI: <https://doi.org/10.17513/np.518>. [Kozlov V.A., Tikhonova E.P., Savchenko A.A., et al. Clinical immunology. A practical guide for infectious disease specialists. Krasnoyarsk: Polikor. 2021; 563.-DOI: <https://doi.org/10.17513/np.518>. (In Rus)].
 46. Ru H., Zhang P., Wu H. Structural gymnastics of RAG-mediated DNA cleavage in V(D)J recombination. *Curr Opin Struct Biol*. 2018; 53: 178-86.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2018.11.001>.
 47. Wu G.S., Bassing C.H. Inefficient V(D)J recombination underlies monogenic T cell receptor β expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020; 117(31): 18172-4.-DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.2010077117>.
 48. Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R., et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372(21): 2018-28.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824>.
 49. Daud A.I., Wolchok J.D., Robert C., et al. Programmed death 1 expression and response to the anti-programmed death 1 antibody pembrolizumab in melanoma. *J Clin Oncol*. 2016; 34(34): 4102-9.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.2477>.

Поступила в редакцию / Received / 08.11.2023

Прошла рецензирование / Reviewed / 20.12.2023

Принята к печати / Accepted for publication / 21.12.2023

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

- Александр Валерьевич Султанбаев / Alexander V. Sultanbaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>.
 Ирина Александровна Тузанкина / Irina A. Tuzankina / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7496-0950>.
 Айнуф Фанутович Насретдинов / Ainur F. Nasretdinov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>.
 Надежда Ивановна Султанбаева / Nadezhda I. Sultanbaeva / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>.
 Шамиль Исмагилович Мусин / Shamil I. Musin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>.
 Константин Викторович Меньшиков / Konstantin V. Menshikov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>.
 Михаил Валерьевич Султанбаев / Mikhail V. Sultanbaev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2222-4940>.
 Олег Викторович Сатышев / Oleg V. Satyshev / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4407-7558>.
 Адель Альбертович Измайлов / Adel A. Izmailov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>.
 Дмитрий Анатольевич Кудлай / Dmitry A. Kudlay / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>.
 Евгений Наумович Имянитов / Evgeny N. Imyanitov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>.

