

Особенности экспрессии ингибиторных рецепторов на эффекторных и регуляторных Т-клетках в контексте терапии ингибиторами «контрольных точек» иммунного ответа

Е.В. Баторов^{1,2}, П.В. Васильченко^{1,2}, Е.Р. Черных¹

¹ НИИ фундаментальной и клинической иммунологии
630099, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

² Новосибирский государственный университет
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1

Резюме

Ингибиторные рецепторы PD-1, TIM-3, LAG-3 и др. – «контрольные точки» иммунного ответа (immune checkpoint, «чек-пойнт») – экспрессируются активированными эффекторными Т-лимфоцитами с целью ограничения интенсивности иммунного ответа. В условиях хронического инфекционного процесса и при опухолевом росте чек-пойнт-рецепторы экспрессируют Т-клетки в состоянии «истощения» (T cell exhaustion), характеризующемся снижением их пролиферативной, цитотоксической и цитокин-продуцирующей активности. Восстановление функциональной активности Т-клеток лежит в основе механизма действия терапевтических моноклональных антител – «чек-пойнт-ингибиторов», таких как анти-PD-1/PD-L1 и анти-LAG-3, используемые в противоопухолевой терапии. В то же время чек-пойнт-рецепторы экспрессируют многие другие популяции клеток, в том числе регуляторные Т-клетки (T-reg), супрессирующие реакции иммунного ответа. Данные о функциях ингибиторных рецепторов на Т-рег продолжают изучаться. В настоящей публикации мы приводим современные представления об экспрессии ингибиторных чек-пойнт-рецепторов популяциями Т-рег и их связи с эффектами терапии чек-пойнт-ингибиторами.

Ключевые слова: Т-клеточное истощение, анти-PD-1/PD-L1 моноклональные антитела, PD-1, TIM-3, LAG-3, TIGIT, регуляторные Т-клетки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 20-75-10132-П.

Автор для переписки. Баторов Е.В., e-mail: e.batorov@g.nsu.ru

Для цитирования. Баторов Е.В., Васильченко П.В., Черных Е.Р. Особенности экспрессии ингибиторных рецепторов на эффекторных и регуляторных Т-клетках в контексте терапии ингибиторами «контрольных точек» иммунного ответа. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(5):27–37. doi: 10.18699/SSMJ20250503

Peculiarities of inhibitory receptor expression on effector and regulatory T cells in the context of immune checkpoint inhibitor therapy

E.V. Batorov^{1,2}, P.V. Vasilchenko^{1,2}, E.R. Chernykh¹

¹ Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
630099, Novosibirsk, Yadrintsevskaya st., 14

² Novosibirsk State University
630090, Novosibirsk, Pirogova st., 1

Abstract

Inhibitory receptors PD-1, TIM-3, LAG-3, etc. – “immune checkpoints” – are expressed by activated effector T cells in order to limit the intensity of the immune response. Under the conditions of chronic infectious process and tumor growth, checkpoint receptors are expressed by T lymphocytes in a state of T cell exhaustion, characterized by a decrease

in its proliferative, cytotoxic and cytokine-producing activity. Restoring the functional activity of T cells underlies the mechanism of action of therapeutic monoclonal antibodies – “checkpoint inhibitors”, such as anti-PD-1/PD-L1 and anti-LAG-3 used in antitumor therapy. At the same time, checkpoint receptors are expressed by multiple cell populations, including regulatory T cells (T-regs), which suppress immune response. Data on the functions of inhibitory receptors on T-reg continue to be studied. In this article, we provide the recent knowledge on T-reg populations’ expression of inhibitory checkpoint receptors and how these relate to checkpoint inhibitor therapy’s outcomes.

Key words: T cell exhaustion, anti-PD-1/PD-L1 monoclonal antibodies, PD-1, TIM-3, LAG-3, TIGIT, regulatory T cells.

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

Financing. The study was funded by the Russian Science Foundation project № 20-75-10132-P.

Correspondence author. Batorov E.V., e-mail: e.batorov@g.nsu.ru

Citation. Batorov E.V., Vasilchenko P.V., Chernykh E.R. Peculiarities of inhibitory receptor expression on effector and regulatory T cells in the context of immune checkpoint inhibitor therapy. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(5):27–37. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250503

Введение

Моноклональные антитела, блокирующие белок программируемой гибели клеток 1 (PD-1) (пембролизумаб, ниволумаб, цемиплимаб) и его лиганд (PD-L1) (атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб), активно используются в терапии поздних стадий меланомы [1], немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ), почечно-клеточного рака, рака молочной железы, рака яичников, плоскоклеточного рака головы и шеи, гепатоцеллюлярной карциномы и других солидных опухолей [2], а также классической лимфомы Ходжкина и отдельных неходжкинских лимфом [3, 4]. Частота объективного ответа варьирует от 15–30 % для большинства солидных опухолей до 40–50 % для меланомы и 73–85 % для лимфомы Ходжкина [1, 3, 5].

Рецепторы PD-1 экспрессируются активированными Т-клетками после встречи с антигеном, их лиганды PD-L1 и PD-L2 – большинством иммуннокомпетентных и стромальных клеток в очаге воспаления. В норме взаимодействие PD-1 с PD-L1 участвует в защите окружающих тканей, ограничивая Т-клеточный иммунный ответ, а также в поддержании периферической толерантности и контроле аутореактивных клонов лимфоцитов. Этот же механизм реализуется в процессе ухода различных типов опухолей из-под иммунного надзора: опухолевые и иммуносупрессорные клетки в микроокружении, экспрессирующие PD-L1, подавляют функциональную активность PD-1-позитивных инфильтрирующих опухоль Т-клеток. Анти-PD-1 или анти-PD-L1 моноклональные антитела блокируют прием ингибирующего сигнала Т-лимфоцитами, что может приводить к восстановлению их противоопухолевой активности [6]. Первоначальный успех анти-PD-1/PD-L1 препаратов привел к всплеску

интереса к другим чек-пойнт-рецепторам и росту исследований их ингибиторов.

Чек-пойнт-рецепторы на эффекторных Т-клетках

Эффекторные Т-клетки начинают экспрессировать ингибиторные рецепторы PD-1, TIM-3, LAG-3, TIGIT после активации через Т-клеточные рецепторы. Наша группа и ряд других исследователей продемонстрировали возможность экспрессии PD-1 и TIM-3 при стимуляции «гомеостатическими» цитокинами IL-2, IL-7, IL-15, IL-21 [7–10]. Таким образом, при транзиторной антигенной стимуляции чек-пойнт-рецепторы, в особенности PD-1, являются маркерами активации Т-клеток.

При продолжающейся персистенции антигена и, соответственно, длительной стимуляции Т-клеточных рецепторов (хронические вирусные инфекции, рост опухоли, более двух недель стимуляции *in vitro*) активированные Т-клетки начинают переходить в состояние Т-клеточного истощения (T cell exhaustion), которое характеризуется снижением цитотоксичности, продукции цитокинов (TNF α , IL-2, IFN γ), пролиферативной активности, а также стойкой экспрессией ингибиторных чек-пойнт-рецепторов, причем коэкспрессия двух и более молекул ассоциирована с более поздними стадиями истощения. Помимо длительного контакта с опухолевыми антигенами, развитию Т-клеточного истощения способствуют неблагоприятные для Т-клеток метаболические изменения в опухолевом микроокружении: дефицит глюкозы, избыток лактата, холестерина, жирных кислот, высокая концентрация супрессорных молекул (аргиназы-1, аденозина, индоламин-2,3-диоксигеназы) и иммунорегуляторных цитоки-

нов (IL-10, IL-35, TGF β). Опухолевые клетки и стромальное микроокружение экспрессируют лиганды ингибиторных рецепторов (PD-L1/PD-L2, галектин-9, галектин-3, CD155 и др.) с целью ухода из-под иммунного надзора. Т-клеточное истощение обратимо на ранних этапах, одним из способов «перезагрузки» «истощенных» Т-клеток является анти-PD-1 таргетная терапия [11–14].

Помимо истощения, экспрессия чек-пойнт-рецепторов описана для других дисфункциональных состояний эффекторных Т-клеток: анергии и Т-клеточного старения (T cell senescence) [12, 15–18]. Анергия, состояние неответственности на антигенную стимуляцию, возникает на этапе презентации антигена при неадекватной презентации (без костимулирующего сигнала). Возможность ухода из-под иммунного надзора в канцерогенезе путем индукции анергии, а также экспрессия PD-1 и LAG-3 при этом состоянии описана в мышинных моделях [12, 15]. Также в мышинной модели более высокое содержание анергичных CD8⁺PD-1⁺CD38^{hi} Т-клеток было ассоциировано с развитием резистентности к анти-PD-1 терапии [16]. У человека в настоящее время неизвестны степень вовлеченности анергии в уход из-под противоопухолевого иммунного надзора, фенотип анергичных Т-клеток и их роль в развитии резистентности к терапии (в том числе чек-пойнт-ингибиторам).

Т-клеточное старение – по-видимому, необратимое состояние сниженной пролиферативной активности (остановка клеточного цикла) терминально дифференцированных эффекторных Т-клеток в условиях многократно повторяющейся антигенной стимуляции и/или воздействия повреждающих факторов [12, 17]. Теломерозависимое старение возникает в случае повторяющихся воздействий антигена и многократной клональной экспансии, приводящей к укорочению теломер (месяцы – годы от первой презентации АГ). Теломеронезависимое (стресс-индуцированное) старение развивается вследствие воздействия повреждающих ДНК агентов (активные формы O₂, облучение, химиотерапевтические препараты). Оба типа старения характеризуются выраженным снижением пролиферативной активности и цитотоксичности, однако сохраненной или увеличенной продукцией провоспалительных (IL-6, IL-8, IFN γ , TNF α) и противовоспалительных (IL-10, TGF β) цитокинов, а также экспрессией чек-пойнт-рецепторов TIM-3 и TIGIT; экспрессия PD-1 и LAG-3 при данном состоянии остается предметом дискуссий. Более высокое содержание циркулирующих Т-клеток CD8⁺ в состоянии старения ассоциировано с развитием резистент-

ности к анти-PD-1/PD-L1 таргетной терапии при меланоме и НМКРЛ [12, 17–19].

Таким образом, эффекторные Т-клетки экспрессируют PD-1 и другие ингибиторные чек-пойнт-рецепторы как в условиях активации, так и при различных обратимых и необратимых дисфункциональных состояниях, и таргетная терапия чек-пойнт-ингибиторами направлена на возможное восстановление их функциональной активности.

Прогностические факторы эффективности анти-PD-1 моноклональных антител

Вероятность терапевтического ответа отчасти зависит от иммуногенности опухоли, происходящей из увеличения соматических мутаций в геноме опухоли (так называемой «мутационной нагрузки опухоли», tumor mutational burden, оценивается методом секвенирования нового поколения) и выражающейся в экспрессии относительно большого количества неоантигенов, потенциальных мишеней для Т-клеток, также более интенсивно инфильтрирующих такие опухоли (меланома, НМКРЛ) по сравнению с неиммуногенными «холодными» неоплазиями (рак поджелудочной железы, герминогенные опухоли), при которых клинические испытания чек-пойнт-ингибиторов не приводили к достижению объективного ответа [20, 21]. Определенное значение, независимо от мутационной нагрузки опухоли, также имеет экспрессия PD-L1 как клетками опухоли, так и иммунокомпетентными и стромальными клетками в опухолевом микроокружении. Более высокое относительное содержание клеток PD-L1⁺ (≥ 1 –10 % или > 50 % опухолевых клеток PD-L1⁺ и/или > 50 % иммунных клеток PD-L1⁺, в зависимости от набора тестов для иммуногистохимического исследования и заболевания) ассоциировано с большей вероятностью ответа на терапию и используется для определения показаний к назначению препаратов анти-PD-1/PD-L1 моноклональных антител для отдельных опухолей [22–24]. Оба фактора лишь отчасти влияют на чувствительность опухоли к чек-пойнт-ингибиторам. По данным метаанализа 45 публикаций, секвенирование нового поколения и иммуногистохимический метод, позволяющие оценить мутационную нагрузку и содержание клеток PD-L1⁺ в образцах опухоли соответственно, обладали сопоставимой точностью в прогнозе ответа на анти-PD-1/анти-PD-L1 терапию (площади под кривой при проведении ROC-анализа 0,69 и 0,65, соответственно) [25].

Наиболее четко связь между эффективностью анти-PD-1 терапии и экспрессией PD-L1 просле-

живается лишь для В-клеточных лимфопролиферативных заболеваний. Значимого улучшения показателей выживаемости при использовании чек-пойнт-ингибиторов удалось добиться при классической лимфоме Ходжкина, первичной медиастиальной В-клеточной лимфоме, первичной лимфоме ЦНС и первичной лимфоме яичка; при этих заболеваниях у 43–87 % пациентов описана гиперэкспрессия PD-L1 в образцах опухоли, как правило, ассоциированная с изменениями гена *PD-L1/PD-L2* (полисомия, увеличение числа копий, амплификация локуса 9p24.1) [26–28]. При других В-клеточных лимфомах повышенное содержание клеток PD-L1⁺ и/или увеличение числа копий гена *PD-L1/PD-L2* наблюдалось значительно реже, и в большинстве случаев объективный ответ на терапию в клинических испытаниях не достигнут [27, 28].

Основными неблагоприятными факторами, выявленными в ходе клинических испытаний и практического применения анти-PD-1/PD-L1 антител, являются развитие вторичной резистентности, иммуноопосредованные нежелательные реакции и гиперпрогрессия опухоли [29–31]. В основе как ответа на анти-чек-пойнт-терапию, так и возможных нежелательных эффектов лежат количественные и функциональные изменения опухолевого клона, опухолевого микроокружения и иммунокомпетентных клеток, среди которых важную роль играют регуляторные Т-клетки (Т-рег).

Клиническая роль Т-рег при опухолевом росте

Патогенетическое значение Т-рег в онкогенезе, прогрессии и метастазировании опухолей, а также задействованные в этих процессах молекулярные и клеточные механизмы многократно описаны в литературе [32–34]. Здесь мы приведем лишь значимые для настоящей публикации данные.

Регуляторные Т-клетки представляют собой гетерогенную популяцию Т-хелперов CD4⁺, способных подавлять иммунный ответ. Наиболее изучены «естественные» (natural) Т-рег тимусного происхождения с фенотипом CD4⁺CD25^{hi}CD127⁺FOXP3⁺, дополнительные поверхностные и внутриклеточные маркеры (CD45RA, CD39, CTLA-4, Helios и др.) могут быть использованы для оценки функциональной активности [35]. В настоящее время активно ведется изучение так называемых регуляторных Т-клеток 1-го типа (type 1 regulatory T cells, Tr1), продуцирующих супрессорный цитокин IL-10 [36, 37]. Основная физиологическая функция Т-рег – поддержание периферической толерантности к аутоантигенам

путем антиген-зависимой и неспецифической супрессии иммунокомпетентных клеток. В норме содержание Т-рег составляет 2–10 % от пула циркулирующих Т-клеток CD4⁺ [33, 34].

Опухолевые клетки активно способствуют миграции Т-рег в свое микроокружение путем секреции хемокинов. Метаболические изменения, характерные для опухоли, – гипоксия, избыток лактата и жирных кислот, дефицит глюкозы, триптофана, увеличение концентрации кинуренина и супрессорных цитокинов – благоприятны для экспансии и функциональной активности Т-рег, популяции этих клеток в опухолевом микроокружении, как правило, обладают более высоким супрессорным потенциалом по сравнению с циркулирующей фракцией [33, 38, 39]. Для многих солидных опухолей и гемобластозов описано увеличение содержания Т-рег в периферической крови, дренирующих лимфатических узлах и в микроокружении, где доля этих клеток может составлять до 50 % Т-лимфоцитов CD4⁺; в ряде случаев повышенное содержание Т-рег ассоциировано с более поздними стадиями болезни, снижением ответа на терапию и плохим прогнозом [32, 33, 40, 41]. В то же время в части публикаций не отмечено связи между содержанием этих клеток и ухудшением прогноза, а в животных моделях рака молочной железы и поджелудочной железы выявлено сдерживающее влияние Т-рег на рост опухоли за счет контроля воспаления и пролиферативной активности малигнизированных клеток [41–44].

Чек-пойнт-рецепторы на регуляторных Т-клетках

Популяции Т-рег человека экспрессируют те же ингибиторные чек-пойнт-рецепторы, что и эффекторные Т-клетки. Естественные Т-рег CD4⁺CD25^{hi}FOXP3⁺, по-видимому, также начинают экспрессировать PD-1, TIM-3, LAG-3, TIGIT после активации через Т-клеточные рецепторы, поверхностная экспрессия этих молекул ассоциирована с выраженной супрессорной активностью, а более высокое содержание чек-пойнт-позитивных Т-рег наблюдается в опухолевом микроокружении [45–51]. Экспрессия данных молекул (по отдельности) также описана для Tr1, продуцирующих IL-10 [37, 48, 49, 51, 52].

Роль чек-пойнт-рецепторов в функционировании Т-рег остается предметом пристального изучения, однако данные чрезвычайно противоречивы. В ранних экспериментальных работах показано, что взаимодействие PD-L1 с PD-1 ведет к ингибированию функциональной активности Т-рег. При обработке PD-L1 *in vitro* был снижен супрессорный потенциал Т-клеток CD4⁺FOXP3⁺

[53], а при блокаде взаимодействия PD-L1 с PD-1 наблюдалось усиление экспансии и супрессорных свойств Т-рег, выделенных из печени больных хроническим вирусным гепатитом С [54]. В мышинной модели PD-1-дефицитные Т-рег обладали выраженным супрессорным и пролиферативным потенциалом, также выявлено усиление иммуносупрессорной активности Т-клеток CD4⁺CD25^{hi}CD45RA-PD-1⁺ здоровых доноров при обработке ниволумабом *in vitro* [55].

В отдельных исследованиях экспрессия Т-рег рецепторов PD-1 и LAG-3 и их контакт с соответствующими лигандами на цитотоксических Т-лимфоцитах CD8⁺ и дендритных клетках, соответственно, рассматривалась в качестве одного из механизмов передачи супрессорного сигнала от Т-рег этим иммунокомпетентным клеткам [56–59]. Х. Chen et al. в мышинной модели не нашли подтверждения ингибиторной роли PD-1 на Т-рег, однако сделали вывод о важности этого рецептора для конверсии эффекторных Т-клеток в индурцированные Т-рег [60]. Вовлеченность пути PD-L1/PD-1 в генерацию индуцированных Т-рег также продемонстрирована в других экспериментальных работах [61, 62], однако не во всех [63].

По-видимому, возможно развитие дисфункции Т-рег на фоне длительной антигенной стимуляции, аналога истощения эффекторных Т-клеток. Так, более высокое содержание Т-рег PD-1⁺ в биоптатах печени больных хроническим вирусным гепатитом С обратно коррелировало с вирусной нагрузкой, авторы интерпретировали это как снижение супрессорной активности Т-рег PD-1⁺ [54]. При изучении PD-1^{hi} Т-рег, выделенных из периферической крови и образцов опухоли больных глиобластомами и периферической крови здоровых лиц, показано снижение супрессорной активности этих клеток, при использовании методов протеомного анализа и масс-цитометрии выявлены молекулярные «подписи» (molecular signatures), ассоциированные с Т-клеточным истощением, в Т-рег PD-1^{hi} микроокружения опухоли. Интересно, что при этом отмечена ко-экспрессия PD-1, TIM-3 и LAG-3, также характерная для глубокой дисфункции эффекторных Т-клеток [64].

Разнообразные и часто взаимоисключающие данные о функциях ингибиторных рецепторов, экспрессируемых Т-рег, в первую очередь PD-1, существенно усложняют прогнозирование эффектов терапии чек-пойнт-ингибиторами.

Анти-PD-1 таргетная терапия и Т-рег

Отдельные экспериментальные исследования давали надежду на снижение супрессорной

функции Т-рег в условиях анти-PD-1 блокады при одновременном восстановлении противоопухолевого иммунного ответа. Отмечены нарушения ингибиторной активности и более низкая внутриклеточная экспрессия FOXP3 Т-клетками CD4⁺CD25^{hi} больных меланомой после обработки анти-PD-1 моноклональными антителами *in vitro* [65], в мышинной модели бронхиальной астмы анти-PD-1 терапия также угнетала супрессорный эффект Т-рег [66]. Из недавних исследований только в работе К. Yoshida et al. в мышинной модели остеосаркомы продемонстрировано селективное снижение представленности Т-рег в образцах опухоли и увеличение числа инфильтрирующих опухоль лимфоцитов на фоне анти-PD-1 терапии [67]. D. Lowther et al. описали увеличение продукции провоспалительного цитокина IFN γ циркулирующими Т-рег PD-1^{hi} у восьми пациентов с глиобластомой после трех инфузий ниволумаба, интерпретируя это как углубление состояния истощения Т-рег, однако данных о возможной связи с клиническим эффектом от анти-PD-1 терапии не представлено [64].

Большая часть экспериментальных исследований, однако, свидетельствует о стимулирующем влиянии анти-PD-1/анти-PD-L1 моноклональных антител на пролиферативный и супрессорный потенциал Т-рег, выделенных от здоровых доноров, больных хроническим вирусным гепатитом С и вирусемией при ВИЧ-инфекции [54, 55, 68], а также в мышинных моделях плоскоклеточного рака, рака молочной железы, колоректального рака, мезотелиомы и др. [69–72].

Экспериментальные наблюдения подтверждены клиническими данными. Т. Kamada et al., сравнивая образцы опухоли (рак желудка) до и после терапии ниволумабом, обнаружили выраженное увеличение количества пролиферирующих Т-рег PD-1⁺ у четверых больных с гиперпрогрессией после анти-PD-1 терапии, в то время как у 32 пациентов без гиперпрогрессии пролиферация этих клеток снижалась [55]. M. van Gulijk et al. по результатам протеомного анализа описали активацию супрессорных генов в инфильтрирующих опухоль Т-рег после анти-PD-1 терапии у десяти больных немеланомными опухолями кожи и НМКРЛ, не ответивших на терапию. В этом же исследовании показано усиление пролиферации Т-рег PD-1⁺ периферической крови после двух недель анти-PD-1/PD-L1 терапии по сравнению с исходными значениями у больных МКРЛ ($n = 7$), НМКРЛ ($n = 21$) и мезотелиомой ($n = 15$). У пациентов с НМКРЛ ($n = 11$) и мезотелиомой ($n = 9$), не ответивших на терапию ниволумабом или пембролизумабом, усиление пролиферации Т-рег PD-1⁺ сопровождалось значимым увеличением

их относительного содержания [72]. S. Kumagai et al. выявили, что нарушение баланса между содержанием инфильтрирующих опухоль PD-1-позитивных цитотоксических Т-лимфоцитов CD8⁺ и Т-рег PD-1⁺ в сторону увеличения последней популяции перед проведением анти-PD-1 терапии у больных НМКРЛ и раком желудка (семь из 15 и 19 из 24 человек соответственно) является прогностическим фактором отсутствия ответа на терапию [73]. Быстрое прогрессирование Т-клеточной лейкемии/лимфомы взрослых также описаны D. Rauch et al. у трех больных в ходе клинических испытаний ниволумаба; малигнизированные клетки при данном заболевании фенотипически представляют собой Т-рег [74].

Таким образом, при блокаде PD-1/PD-L1 сигнала происходит активация как эффекторных Т-лимфоцитов, обеспечивающих противоопухолевый иммунный ответ, так и Т-рег, препятствующих его развитию. Фактором риска прогрессии при лечении анти-PD-1 моноклональными антителами, по-видимому, является более высокое относительное содержание инфильтрирующих опухоль Т-рег PD-1⁺. К изолированному увеличению экспрессии PD-1 на Т-рег, но не на цитотоксических Т-клетках, может приводить, например, избыток лактата в опухолевом микроокружении [75], и, вероятно, другие факторы, инициирующие и поддерживающие функциональную активность Т-рег [33, 38, 39].

Другие чек-пойнт-ингибиторы и Т-рег

Помимо анти-PD-1/PD-L1 препаратов в настоящее время допущено к применению первое анти-LAG-3 моноклональное антитело и проходят клинические испытания ингибиторы рецепторов TIM-3 и TIGIT. В клинических испытаниях комбинация ингибитора LAG-3 релатлимаба и ниволумаба для терапии неоперабельной и метастатической меланомы способствовала улучшению выживаемости до прогрессии по сравнению с монотерапией ниволумабом [76]; релатлимаб допущен для комбинированного использования в марте 2022 г. Ввиду относительной ограниченности использования нет данных о влиянии анти-LAG-3 терапии на экспансию Т-рег и последующее развитие нежелательных реакций. Результаты экспериментальных исследований противоречивы, описано ингибирование функций Т-рег как при стимуляции, так и при блокаде LAG-3 [47, 77]. В многочисленных (> 60) клинических испытаниях изучается возможность расширения показаний для релатлимаба, а также новых препаратов анти-LAG-3 антител [78], и вопрос о вовлечении Т-рег в ближайшие годы должен быть рассмотрен.

В настоящее время зарегистрировано 38 клинических испытаний анти-TIM-3 моноклональных антител для лечения солидных опухолей и гемобластозов [78]. Данных о возможном влиянии анти-TIM-3 препаратов на функциональную активность Т-рег у человека нет, при этом в большинстве публикаций TIM-3-позитивные Т-рег и Tr1 представлены как активированные клетки с выраженным супрессорным потенциалом, причем даже в случаях ко-экспрессии PD-1 [46, 51, 79–83]. В мышинных моделях плоскоклеточного рака головы и шеи блокада анти-TIM-3 моноклональными антителами приводила к временному снижению содержания инфильтрирующих опухоль Т-рег и усилению противоопухолевого иммунного ответа [84, 85]. С учетом высокой доли Т-рег TIM-3⁺ в образцах опухоли (до 50 % и более [51, 79, 80, 83]) деплеция Т-рег представляется вероятной, однако риск активации Т-рег TIM-3⁺, аналогичный случаям при анти-PD-1 терапии, сохраняется и требует пристального контроля.

Зарегистрировано более 20 клинических испытаний анти-TIGIT моноклональных антител, из них три – III фазы [78]. Т-рег TIGIT⁺ являются популяцией с высокой супрессорной активностью у онкологических пациентов и в мышинных моделях [48, 50, 86–88]. Результаты экспериментальных исследований вселяют надежду на снижение супрессорной активности и деплецию Т-рег на фоне анти-TIGIT терапии в монорежиме или в комбинации с анти-PD-1 антителами [88–90].

Связь возможных гиперпрогрессии, резистентности и нежелательных реакций при использовании существующих и перспективных чек-пойнт-ингибиторов и изменения количества и/или функциональной активности Т-рег и других супрессорных популяций клеток требует дальнейшего изучения. Выявленные изменения могут быть использованы в качестве маркеров прогноза эффективности терапии и в свою очередь служить потенциальными мишенями будущих направлений противоопухолевой терапии.

Список литературы / References

1. Gellrich F.F., Schmitz M., Beissert S., Meier F. Anti-PD-1 and novel combinations in the treatment of melanoma-an update. *J. Clin. Med.* 2020;9(1):223. doi: 10.3390/jcm9010223
2. Fitzsimmons T.S., Singh N., Walker T.D.J., Newton C., Evans D.G.R., Crosbie E.J., Ryan N.A.J. Immune checkpoint inhibitors efficacy across solid cancers and the utility of PD-L1 as a biomarker of response: a systematic review and meta-analysis. *Front. Med. (Lausanne)*. 2023;10:1192762. doi: 10.3389/fmed.2023.1192762

3. Sun C., Chen H., Wang Y., Zheng C. Safety and efficacy of PD-1 and PD-L1 inhibitors in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a systematic review and meta-analysis of 20 prospective studies. *Hematology*. 2023;28(1):2181749. doi: 10.1080/16078454.2023.2181749
4. Lin N., Song Y., Zhu J. Immune checkpoint inhibitors in malignant lymphoma: Advances and perspectives. *Chin. J. Cancer Res.* 2020;32(3):303–318. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2020.03.03
5. Das S., Johnson D.B. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J. Immunother. Cancer*. 2019;7(1):306. doi: 10.1186/s40425-019-0805-8
6. Hamanishi J., Mandai M., Matsumura N., Abiko K., Baba T., Konishi I. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues. *Int. J. Clin. Oncol.* 2016;21(3):462–473. doi: 10.1007/s10147-016-0959-z
7. Simon S., Labarriere N. PD-1 expression on tumor-specific T cells: Friend or foe for immunotherapy? *Oncoimmunology*. 2017;7(1):e1364828. doi: 10.1080/2162402X.2017.1364828
8. Kinter A.L., Godbout E.J., McNally J.P., Serti I., Roby G.A., O'Shea M.A., Fauci A.S. The common gamma-chain cytokines IL-2, IL-7, IL-15, and IL-21 induce the expression of programmed death-1 and its ligands. *J. Immunol.* 2008;181(10):6738–6746. doi: 10.4049/jimmunol.181.10.6738
9. Mujib S., Jones R.B., Lo C., Aidarus N., Clayton K., Sakhdari A., Benko E., Kovacs C., Ostrowski M.A. Antigen-independent induction of Tim-3 expression on human T cells by the common γ -chain cytokines IL-2, IL-7, IL-15, and IL-21 is associated with proliferation and is dependent on the phosphoinositide 3-kinase pathway. *J. Immunol.* 2012;188(8):3745–3756. doi: 10.4049/jimmunol.1102609
10. Batorov E.V., Ineshina A.D., Aristova T.A., Denisova V.V., Sizikova S.A., Batorova D.S., Ushakova G.Y., Shevela E.Y., Chernykh E.R. PD-1⁺ and TIM-3⁺ T cells widely express common γ -chain cytokine receptors in multiple myeloma patients, and IL-2, IL-7, IL-15 stimulation up-regulates PD-1 and TIM-3 on T cells. *Oncology Research*. 2024;32(10):1575–1587. doi: 10.32604/or.2024.047893
11. Wherry E.J., Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat. Rev. Immunol.* 2015;15(8):486–499. doi: 10.1038/nri3862
12. ElTanbouly M.A., Noelle R.J. Rethinking peripheral T cell tolerance: checkpoints across a T cell's journey. *Nat. Rev. Immunol.* 2021;21(4):257–267. doi: 10.1038/s41577-020-00454-2
13. Franco F., Jaccard A., Romero P., Yu Y.R., Ho P.C. Metabolic and epigenetic regulation of T-cell exhaustion. *Nat. Metab.* 2020;2(10):1001–1012. doi: 10.1038/s42255-020-00280-9
14. van der Leun A.M., Thommen D.S., Schumacher T.N. CD8⁺ T cell states in human cancer: insights from single-cell analysis. *Nat. Rev. Cancer*. 2020;20(4):218–232. doi: 10.1038/s41568-019-0235-4
15. Abe B.T., Macian F. Uncovering the mechanisms that regulate tumor-induced T-cell anergy. *Oncoimmunology*. 2013;2(2):e22679. doi: 10.4161/onci.22679
16. Verma V., Shrimali R.K., Ahmad S., Dai W., Wang H., Lu S., Nandre R., Gaur P., Lopez J., Sade-Feldman M., ... Khleif S.N. PD-1 blockade in subprimed CD8 cells induces dysfunctional PD-1⁺CD38^{hi} cells and anti-PD-1 resistance. *Nat. Immunol.* 2019;20(9):1231–1243. doi: 10.1038/s41590-019-0441-y
17. Zhao Y., Shao Q., Peng G. Exhaustion and senescence: two crucial dysfunctional states of T cells in the tumor microenvironment. *Cell Mol. Immunol.* 2020;17(1):27–35. doi: 10.1038/s41423-019-0344-8
18. Zhang J., He T., Xue L., Guo H. Senescent T cells: a potential biomarker and target for cancer therapy. *EBioMedicine*. 2021;68:103409. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103409
19. Moreira A., Gross S., Kirchberger M.C., Erdmann M., Schuler G., Heinzerling L. Senescence markers: Predictive for response to checkpoint inhibitors. *Int. J. Cancer*. 2019;144(5):1147–1150. doi: 10.1002/ijc.31763
20. Galluzzi L., Chan T.A., Kroemer G., Wolchok J.D., López-Soto A. The hallmarks of successful anticancer immunotherapy. *Sci. Transl. Med.* 2018;10(459):eaat7807. doi: 10.1126/scitranslmed.aat7807
21. Yarchoan M., Hopkins A., Jaffee E.M. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(25):2500–2501. doi: 10.1056/NEJMc1713444
22. Carbognin L., Pilotto S., Milella M., Vaccaro V., Brunelli M., Calìo A., Cuppone F., Sperduti I., Giannarelli D., Chilosì M., ... Tortora G. Differential activity of nivolumab, pembrolizumab and MPD-L3280A according to the tumor expression of programmed death-ligand-1 (PD-L1): sensitivity analysis of trials in melanoma, lung and genitourinary cancers. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130142. doi: 10.1371/journal.pone.0130142
23. Doroshov D.B., Bhalla S., Beasley M.B., Sholl L.M., Kerr K.M., Gnjjatic S., Wistuba II., Rimm D.L., Tsao M.S., Hirsch F.R. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2021;18(6):345–362. doi: 10.1038/s41571-021-00473-5
24. Vranic S., Gatalica Z. PD-L1 testing by immunohistochemistry in immuno-oncology. *Biomol. Biomed.* 2023;23(1):15–25. doi: 10.17305/bjbms.2022.7953
25. Lu S., Stein J.E., Rimm D.L., Wang D.W., Bell J.M., Johnson D.B., Sosman J.A., Schalper K.A., Anders R.A., Wang H., ... Taube J.M. Comparison of biomarker modalities for predicting response to PD-1/PD-L1 checkpoint blockade: a systematic review and

meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019;5(8):1195–1204. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.1549

26. Roemer M.G., Advani R.H., Ligon A.H., Natkunam Y., Redd R.A., Homer H., Connelly C.F., Sun H.H., Daadi S.E., Freeman G.J., ... Shipp M.A. PD-L1 and PD-L2 genetic alterations define classical hodgkin lymphoma and predict outcome. *J. Clin. Oncol.* 2016;34(23):2690–2697. doi: 10.1200/JCO.2016.66.4482

27. Jelinek T., Mihalyova J., Kascak M., Duras J., Hajek R. PD-1/PD-L1 inhibitors in hematological malignancies: update 2017. *Immunology.* 2017;152(3):357–371. doi: 10.1111/imm.12788

28. Armengol M., Santos J.C., Fernández-Serrano M., Profitós-Pelejà N., Ribeiro M.L., Roué G. Immune-checkpoint inhibitors in B-cell lymphoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(2):214. doi: 10.3390/cancers13020214

29. Schoenfeld A.J., Hellmann M.D. Acquired resistance to immune checkpoint inhibitors. *Cancer Cell.* 2020;37(4):443–455. doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.017

30. Yin Q., Wu L., Han L., Zheng X., Tong R., Li L., Bai L., Bian Y. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a review. *Front Immunol.* 2023;14:1167975. doi: 10.3389/fimmu.2023.1167975

31. Adashek J.J., Kato S., Ferrara R., Lo Russo G., Kurzrock R. Hyperprogression and immune checkpoint inhibitors: hype or progress? *Oncologist.* 2020;25(2):94–98. doi: 10.1634/theoncologist.2019-0636

32. Beyer M., Schultze J.L. Regulatory T cells in cancer. *Blood.* 2006;108(3):804–811. doi: 10.1182/blood-2006-02-002774

33. Itahashi K., Irie T., Nishikawa H. Regulatory T-cell development in the tumor microenvironment. *Eur. J. Immunol.* 2022;52(8):1216–1227. doi: 10.1002/eji.202149358

34. Huppert L.A., Green M.D., Kim L., Chow C., Leyfman Y., Daud A.I., Lee J.C. Tissue-specific Tregs in cancer metastasis: opportunities for precision immunotherapy. *Cell Mol. Immunol.* 2022;19(1):33–45. doi: 10.1038/s41423-021-00742-4

35. Santegeets S.J., Dijkgraaf E.M., Battaglia A., Beckhove P., Britten C.M., Gallimore A., Godkin A., Gouttefangeas C., de Gruijl T.D., Koenen H.J., ... van der Burg S.H. Monitoring regulatory T cells in clinical samples: consensus on an essential marker set and gating strategy for regulatory T cell analysis by flow cytometry. *Cancer Immunol. Immunother.* 2015;64(10):1271–1286. doi: 10.1007/s00262-015-1729-x

36. Freeborn R.A., Strubbe S., Roncarolo M.G. Type 1 regulatory T cell-mediated tolerance in health and disease. *Front. Immunol.* 2022;13:1032575. doi: 10.3389/fimmu.2022.1032575

37. Roncarolo M.G., Gregori S., Bacchetta R., Battaglia M., Gagliani N. The biology of T regulatory type 1 cells and their therapeutic application in immune-mediated diseases. *Immunity.* 2018;49(6):1004–1019. doi: 10.1016/j.immuni.2018.12.001

38. Deng G. Tumor-infiltrating regulatory T cells: origins and features. *Am. J. Clin. Exp. Immunol.* 2018;7(5):81–87.

39. Paluskievicz C.M., Cao X., Abdi R., Zheng P., Liu Y., Bromberg J.S. T regulatory cells and priming the suppressive tumor microenvironment. *Front. Immunol.* 2019;10:2453. doi: 10.3389/fimmu.2019.02453

40. Fang R., Xie C., Long Y., Zhang C., Zhang Z., Chen L., Wei Y. Significance of peripheral blood Tregs in tumor: a narrative review. *Ann. Blood* 2020;5:34. doi: 10.21037/aob-20-53

41. Shang B., Liu Y., Jiang S.J., Liu Y. Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2015;5:15179. doi: 10.1038/srep15179

42. Kos K., de Visser K.E. The multifaceted role of regulatory T cells in breast cancer. *Annu. Rev. Cancer Biol.* 2021;5:291–310. doi: 10.1146/annurev-cancer-bio-042920-104912

43. Martinez L.M., Robila V., Clark N.M., Du W., Idowu M.O., Rutkowski M.R., Bos P.D. Regulatory T cells control the switch from *in situ* to invasive breast cancer. *Front. Immunol.* 2019;10:1942. doi: 10.3389/fimmu.2019.01942

44. Zhang Y., Lazarus J., Steele N.G., Yan W., Lee H.J., Nwosu Z.C., Halbrook C.J., Menjivar R.E., Kemp S.B., Sirihorachai V.R., ... Pasca di Magliano M. Regulatory T-cell depletion alters the tumor microenvironment and accelerates pancreatic carcinogenesis. *Cancer Discov.* 2020;10(3):422–439. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-0958

45. Raimondi G., Shufesky W.J., Tokita D., Morelli A.E., Thomson A.W. Regulated compartmentalization of programmed cell death-1 discriminates CD4+CD25+ resting regulatory T cells from activated T cells. *J. Immunol.* 2006;176(5):2808–2816. doi: 10.4049/jimmunol.176.5.2808

46. Gautron A.S., Dominguez-Villar M., de Marcken M., Hafler D.A. Enhanced suppressor function of TIM-3+ FoxP3+ regulatory T cells. *Eur. J. Immunol.* 2014;44(9):2703–2711. doi: 10.1002/eji.201344392

47. Huang C.T., Workman C.J., Flies D., Pan X., Marson A.L., Zhou G., Hipkiss E.L., Ravi S., Kowalski J., Levitsky H.I., ... Vignali D.A. Role of LAG-3 in regulatory T cells. *Immunity.* 2004;21(4):503–513. doi: 10.1016/j.immuni.2004.08.010

48. Joller N., Lozano E., Burkett P.R., Patel B., Xiao S., Zhu C., Xia J., Tan T.G., Sefik E., Yajnik V., ... Kuchroo V.K. Treg cells expressing the coinhibitory molecule TIGIT selectively inhibit proinflammatory Th1 and Th17 cell responses. *Immunity.* 2014;40(4):569–581. doi: 10.1016/j.immuni.2014.02.012

49. Camisaschi C., Casati C., Rini F., Perego M., de Filippo A., Triebel F., Parmiani G., Belli F., Rivoltini L., Castelli C. LAG-3 expression defines a subset of CD4(+)CD25(high)Foxp3(+) regulatory T cells that are expanded at tumor sites. *J. Immunol.*

- nol. 2010;184(11):6545–6551. doi: 10.4049/jimmunol.0903879
50. Yang Z.Z., Kim H.J., Wu H., Jalali S., Tang X., Krull J.E., Ding W., Novak A.J., Ansell S.M. TIGIT expression is associated with T-cell suppression and exhaustion and predicts clinical outcome and anti-PD-1 response in follicular lymphoma. *Clin. Cancer Res.* 2020;26(19):5217–5231. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0558
51. Banerjee H., Nieves-Rosado H., Kulkarni A., Murter B., McGrath K.V., Chandran U.R., Chang A., Szymczak-Workman A.L., Vujanovic L., Delgoffe G.M., Ferris R.L., Kane L.P. 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: 10.1016/j.celrep.2021.109699
52. Roessner P.M., Llaó Cid. L., Lupar E., Roeder T., Bordas M., Schifflers C., Arseni L., Gaupel A.C., Kilpert F., Krötschel M., ... Seiffert M. EOMES and IL-10 regulate antitumor activity of T regulatory type 1 CD4⁺ T cells in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2021;35(8):2311–2324. doi: 10.1038/s41375-021-01136-1
53. Karim R., Jordanova E.S., Piersma S.J., Kenter G.G., Chen L., Boer J.M., Melief C.J., van der Burg S.H. Tumor-expressed B7-H1 and B7-DC in relation to PD-1⁺ T-cell infiltration and survival of patients with cervical carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2009;15(20):6341–6347. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1652
54. Franceschini D., Paroli M., Francavilla V., Videtta M., Morrone S., Labbadia G., Cerino A., Mondelli M.U., Barnaba V. PD-L1 negatively regulates CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ Tregs by limiting STAT-5 phosphorylation in patients chronically infected with HCV. *J. Clin. Invest.* 2009;119(3):551–564. doi: 10.1172/JCI36604
55. Kamada T., Togashi Y., Tay C., Ha D., Sasaki A., Nakamura Y., Sato E., Fukuoka S., Tada Y., Tanaka A., ... Nishikawa H. PD-1⁺ regulatory T cells amplified by PD-1 blockade promote hyperprogression of cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019;116(20):9999–10008. doi: 10.1073/pnas.1822001116
56. Jinushi M., Takehara T., Tatsumi T., Yamaguchi S., Sakamori R., Hiramatsu N., Kanto T., Ohkawa K., Hayashi N. Natural killer cell and hepatic cell interaction via NKG2A leads to dendritic cell-mediated induction of CD4⁺ CD25⁺ T cells with PD-1-dependent regulatory activities. *Immunology.* 2007;120(1):73–82. doi: 10.1111/j.1365-2567.2006.02479.x
57. Park H.J., Park J.S., Jeong Y.H., Son J., Ban Y.H., Lee B.H., Chen L., Chang J., Chung D.H., Choi I., Ha S.J. PD-1 upregulated on regulatory T cells during chronic virus infection enhances the suppression of CD8⁺ T cell immune response via the interaction with PD-L1 expressed on CD8⁺ T cells. *J. Immunol.* 2015;194(12):5801–5811. doi: 10.4049/jimmunol.1401936
58. Segal E.I., Leveson-Gower D.B., Florek M., Schneidawind D., Luong R.H., Negrin R.S. Role of lymphocyte activation gene-3 (Lag-3) in conventional and regulatory T cell function in allogeneic transplantation. *PLoS One.* 2014;9(1):e86551. doi: 10.1371/journal.pone.0086551
59. Do J.S., Visperas A., Sanogo Y.O., Bechtel J.J., Dvorina N., Kim S., Jang E., Stohlman S.A., Shen B., Fairchild R.L., Baldwin W.M. III., Vignali D.A., Min B. An IL-27/Lag3 axis enhances Foxp3⁺ regulatory T cell-suppressive function and therapeutic efficacy. *Mucosal. Immunol.* 2016;9(1):137–145. doi: 10.1038/mi.2015.45
60. Chen X., Fosco D., Kline D.E., Meng L., Nishi S., Savage P.A., Kline J. PD-1 regulates extrathymic regulatory T-cell differentiation. *Eur. J. Immunol.* 2014;44(9):2603–2616. doi: 10.1002/eji.201344423
61. Stathopoulou C., Gangaplara A., Mallett G., Flomerfelt F.A., Liniany L.P., Knight D., Samsel L.A., Berlinguer-Palmini R., Yim J.J., Felizardo T.C., ... Amarnath S. PD-1 inhibitory receptor downregulates asparaginyl endopeptidase and maintains Foxp3 transcription factor stability in induced regulatory T cells. *Immunity.* 2018;49(2):247–263.e7. doi: 10.1016/j.immuni.2018.05.006
62. Dong Y., Han Y., Huang Y., Jiang S., Huang Z., Chen R., Yu Z., Yu K., Zhang S. PD-L1 Is Expressed and promotes the expansion of regulatory T cells in acute myeloid leukemia. *Front. Immunol.* 2020;11:1710. doi: 10.3389/fimmu.2020.01710
63. Ellestad K.K., Thangavelu G., Ewen C.L., Boon L., Anderson C.C. PD-1 is not required for natural or peripherally induced regulatory T cells: Severe autoimmunity despite normal production of regulatory T cells. *Eur. J. Immunol.* 2014;44(12):3560–3572. doi: 10.1002/eji.201444688
64. Lowther D.E., Goods B.A., Lucca L.E., Lerner B.A., Raddassi K., van Dijk D., Hernandez A.L., Duan X., Gunel M., Coric V., ... Hafler D.A. PD-1 marks dysfunctional regulatory T cells in malignant gliomas. *JCI Insight.* 2016;1(5):e85935. doi: 10.1172/jci.insight.85935
65. Wang W., Lau R., Yu D., Zhu W., Korman A., Weber J. PD1 blockade reverses the suppression of melanoma antigen-specific CTL by CD4⁺ CD25(Hi) regulatory T cells. *Int. Immunol.* 2009;21(9):1065–1077. doi: 10.1093/intimm/dxp072
66. McGee H.S., Yagita H., Shao Z., Agrawal D.K. Programmed Death-1 antibody blocks therapeutic effects of T-regulatory cells in cockroach antigen-induced allergic asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2010;43(4):432–442. doi: 10.1165/rcmb.2009-0258OC
67. Yoshida K., Okamoto M., Sasaki J., Kuroda C., Ishida H., Ueda K., Ideta H., Kamanaka T., Sobajima A., Takizawa T., ... Saito N. Anti-PD-1 antibody decreases

es tumour-infiltrating regulatory T cells. *BMC Cancer*. 2020;20(1):25. doi: 10.1186/s12885-019-6499-y

68. Peligero C., Argilaguet J., Güerri-Fernandez R., Torres B., Ligerio C., Colomer P., Plana M., Knobel H., García F., Meyerhans A. PD-1 blockade differentially impacts regulatory T cells from HIV-infected individuals depending on plasma viremia. *PLoS Pathog.* 2015;11(12):e1005270. doi: 10.1371/journal.ppat.1005270

69. Dodagatta-Marri E., Meyer D.S., Reeves M.Q., Paniagua R., To M.D., Binnewies M., Broz M.L., Mori H., Wu D., Adoumie M., ... Akhurst R.J. 6-PD-1 therapy elevates Treg/Th balance and increases tumor cell pSmad3 that are both targeted by 6-TGF β antibody to promote durable rejection and immunity in squamous cell carcinomas. *J. Immunother. Cancer*. 2019;7(1):62. doi: 10.1186/s40425-018-0493-9

70. Vick S.C., Kolupaev O.V., Perou C.M., Seroody J.S. Anti-PD-1 checkpoint therapy can promote the function and survival of regulatory T cells. *J. Immunol.* 2021;207(10):2598–2607. doi: 10.4049/jimmunol.2001334

71. Wakiyama H., Kato T., Furusawa A., Okada R., Inagaki F., Furumoto H., Fukushima H., Okuyama S., Choyke P.L., Kobayashi H. Treg-dominant tumor microenvironment is responsible for hyperprogressive disease after PD-1 blockade therapy. *Cancer Immunol. Res.* 2022;10(11):1386–1397. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0041

72. van Gulijk M., van Krimpen A., Schetters S., Eterman M., van Elsas M., Mankor J., Klaase L., de Bruijn M., van Nimwegen M., van Tienhoven T., ... van Hall T. PD-L1 checkpoint blockade promotes regulatory T cell activity that underlies therapy resistance. *Sci. Immunol.* 2023;8(83):eabn6173. doi: 10.1126/sciimmunol.abn6173

73. Kumagai S., Togashi Y., Kamada T., Sugiyama E., Nishinakamura H., Takeuchi Y., Vitaly K., Itahashi K., Maeda Y., Matsui S., ... Nishikawa H. The PD-1 expression balance between effector and regulatory T cells predicts the clinical efficacy of PD-1 blockade therapies. *Nat. Immunol.* 2020;21(11):1346–1358. doi: 10.1038/s41590-020-0769-3

74. Rauch D.A., Conlon K.C., Janakiram M., Brammer J.E., Harding J.C., Ye B.H., Zang X., Ren X., Olson S., Cheng X., ... Ratner L. Rapid progression of adult T-cell leukemia/lymphoma as tumor-infiltrating Tregs after PD-1 blockade. *Blood*. 2019;134(17):1406–1414. doi: 10.1182/blood.2019002038

75. Kumagai S., Koyama S., Itahashi K., Tanegashima T., Lin Y.T., Togashi Y., Kamada T., Irie T., Okumura G., Kono H., ... Nishikawa H. Lactic acid promotes PD-1 expression in regulatory T cells in highly glycolytic tumor microenvironments. *Cancer Cell*. 2022;40(2):201–218.e9. doi: 10.1016/j.ccell.2022.01.001

76. Tawbi H.A., Schadendorf D., Lipson E.J., Ascierto P.A., Matamala L., Castillo Gutiérrez E.,

Rutkowski P., Gogas H.J., Lao C.D., de Menezes J.J., ... RELATIVITY-047 Investigators. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2022;386(1):24–34. doi: 10.1056/NEJMoa2109970

77. Zhang Q., Chikina M., Szymczak-Workman A.L., Horne W., Kolls J.K., Vignali K.M., Normolle D., Bettini M., Workman C.J., Vignali D.A.A. LAG3 limits regulatory T cell proliferation and function in autoimmune diabetes. *Sci. Immunol.* 2017;2(9):eaah4569. doi: 10.1126/sciimmunol.aah4569

78. Cai L., Li Y., Tan J., Xu L., Li Y. Targeting LAG-3, TIM-3, and TIGIT for cancer immunotherapy. *J. Hematol. Oncol.* 2023;16(1):101. doi: 10.1186/s13045-023-01499-1. Erratum in: *J. Hematol. Oncol.* 2023;16(1):105.

79. Gao X., Zhu Y., Li G., Huang H., Zhang G., Wang F., Sun J., Yang Q., Zhang X., Lu B. TIM-3 expression characterizes regulatory T cells in tumor tissues and is associated with lung cancer progression. *PLoS One*. 2012;7(2):e30676. doi: 10.1371/journal.pone.0030676

80. Sakuishi K., Ngiew S.F., Sullivan J.M., Teng M.W., Kuchroo V.K., Smyth M.J., Anderson A.C. TIM3+FOXP3+ regulatory T cells are tissue-specific promoters of T-cell dysfunction in cancer. *Oncoimmunology*. 2013;2(4):e23849. doi: 10.4161/onci.23849

81. Bu M., Shen Y., Seeger W.L., An S., Qi R., Sanderson J.A., Cai Y. Ovarian carcinoma-infiltrating regulatory T cells were more potent suppressors of CD8(+) T cell inflammation than their peripheral counterparts, a function dependent on TIM3 expression. *Tumour. Biol.* 2016;37(3):3949–3956. doi: 10.1007/s13277-015-4237-x

82. Pang N., Alimu X., Chen R., Muhashi M., Ma J., Chen G., Zhao F., Wang L., Qu J., Ding J. Activated Galectin-9/Tim3 promotes Treg and suppresses Th1 effector function in chronic lymphocytic leukemia. *FASEB J.* 2021;35(7):e21556. doi: 10.1096/fj.202100013R

83. Liu Z., McMichael E.L., Shayan G., Li J., Chen K., Srivastava R., Kane L.P., Lu B., Ferris R.L. Novel effector phenotype of Tim-3+ regulatory T cells leads to enhanced suppressive function in head and neck cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 2018;24(18):4529–4538. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1350

84. Liu J.F., Wu L., Yang L.L., Deng W.W., Mao L., Wu H., Zhang W.F., Sun Z.J. Blockade of TIM3 relieves immunosuppression through reducing regulatory T cells in head and neck cancer. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2018;37(1):44. doi: 10.1186/s13046-018-0713-7

85. Oweida A., Hararah M.K., Phan A., Binder D., Bhatia S., Lennon S., Bukkapatnam S., van Court B., Uyanga N., Darragh L., ... Karam S.D. Resistance to Radiotherapy and PD-L1 Blockade Is Mediated by TIM-3 Upregulation and Regulatory T-Cell Infiltration. *Clin. Cancer Res.* 2018; 24(21):5368–5380. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1038

86. Fuhrman C.A., Yeh W.I., Seay H.R., Saikumar Lakshmi P., Chopra G., Zhang L., Perry D.J., McClymont S.A., Yadav M., Lopez M.C., ... Brusko T.M. Divergent phenotypes of human regulatory T cells expressing the receptors TIGIT and CD226. *J. Immunol.* 2015;195(1):145–155. doi: 10.4049/jimmunol.1402381
87. Fourcade J., Sun Z., Chauvin J.M., Ka M., Davar D., Pagliano O., Wang H., Saada S., Menna C., Amin R., ... Zarour H.M. CD226 opposes TIGIT to disrupt Tregs in melanoma. *JCI Insight.* 2018;3(14):e121157. doi: 10.1172/jci.insight.121157
88. Chen F., Xu Y., Chen Y., Shan S. TIGIT enhances CD4⁺ regulatory T-cell response and mediates immune suppression in a murine ovarian cancer model. *Cancer Med.* 2020;9(10):3584–3591. doi: 10.1002/cam4.2976
89. Preillon J., Cuende J., Rabolli V., Garnero L., Mercier M., Wald N., Pappalardo A., Denies S., Jamart D., Michaux A.C., ... Hoofd C. Restoration of T-cell Effector Function, Depletion of Tregs, and Direct Killing of Tumor Cells: The Multiple Mechanisms of Action of a-TIGIT Antagonist Antibodies. *Mol. Cancer Ther.* 2021;20(1):121–131. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0464
90. Zeng Q., Yuan X., Cao J., Zhao X., Wang Y., Liu B., Liu W., Zhu Z., Dou J. Mycophenolate mofetil enhances the effects of tacrolimus on the inhibitory function of regulatory T cells in patients after liver transplantation via PD-1 and TIGIT receptors. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 2021;43(2):239–246. doi: 10.1080/08923973.2021.1891247

Сведения об авторах:

Баторов Егор Васильевич, к.м.н., ORCID: 0000-0003-2902-9336, e-mail: e.batorov@g.nsu.ru

Васильченко Полина Вячеславовна, ORCID: 0009-0000-1100-9826, e-mail: p.vasilchenko@g.nsu.ru

Черных Елена Рэмовна, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, ORCID: 0000-0003-2346-6279, e-mail: ct_lab@mail.ru

Information about the authors:

Egor V. Batorov, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-2902-9336, e-mail: e.batorov@g.nsu.ru

Polina V. Vasilchenko, ORCID: 0009-0000-1100-9826, e-mail: p.vasilchenko@g.nsu.ru

Elena R. Chernykh, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of the RAS, ORCID: 0000-0003-2346-6279, e-mail: ct_lab@mail.ru

Поступила в редакцию 25.04.2025

Принята к публикации 04.09.2025

Received 25.04.2025

Accepted 04.09.2025