



КОМИСАРЕНКО
Сергій Васильович —
академік НАН України,
директор Інституту біохімії
ім. О.В. Палладіна НАН України



РОМАНЮК
Світлана Іванівна —
кандидат біологічних наук,
старший науковий співробітник
Інституту біохімії ім. О.В. Пал-
ладіна НАН України

НОВА СТРАТЕГІЯ БОРОТЬБИ З РАКОМ, АБО ЯК ПРАЦЮЮТЬ «ГАЛЬМА» СИСТЕМИ ІМУНІТЕТУ

Нобелівська премія
з фізіології та медицини 2018 року

Нобелівську премію з фізіології та медицини у 2018 р. присуджено двом ученим-імунологам — Джеймсу Патрику Еллісону (James Patrick Allison) з Онкологічного центру ім. М.Д. Андерсона при Техаському університеті (США) та Тасуку Хондзьо (Tasuku Honjo) з Кіотського університету (Японія) за «відкриття терапії онкологічних захворювань шляхом пригнічення негативної імунної регуляції». Найпрестижнішою науковою нагородою 2018 року відзначено втілення в медичну практику результатів сучасних імунологічних досліджень, які останніми роками вже допомагають онкологам успішно боротися зі злякисними пухлинами.

На початку жовтня 2018 р. науковий світ у черговий раз завмер в очікуванні щорічного оголошення Нобелівським комітетом при Каролінському медичному інституті імен лауреатів Нобелівських премій: 117-й Нобелівський тиждень у Стокгольмі розпочався 1 жовтня з оголошення лауреатів Нобелівської премії з фізіології та медицини.

Напередодні компанія Clarivate Analytics, яка до 2016 р. була відділенням інтелектуальної власності та науки відомої корпорації Thomson Reuters, за аналізом кількості цитувань традиційно оприлюднила список імовірних претендентів на Нобелівську премію з фізіології та медицини 2018 р. [1]. Насамперед було названо ім'я Мінору Канехіса (Minoru Kanehisa), професора Інституту хімічних досліджень Університету Кіото (Японія), який зробив значний внесок у розвиток біоінформатики та створення Кіотської енциклопедії генів і геномів. Іншим потенційним претендентом визначили Соломона Х. Снайдера (Solomon H. Snyder), професора кафедри неврології, фармакології та психіатрії Медичної школи Університету Джона Хопкінса у Балтиморі (США), за відкриття рецепторів для багатьох нейромедіаторів та психотропних агентів, зокрема рецепторів мозку, пов'язаних з опіатами, що сприяло розро-

бленню низки ефективних лікарських препаратів, наприклад знеболювальних. Крім того, Нобелівську премію пророкували Наполеону Феррарі (Napoleone Ferrara), професору кафедри патології Університету штату Каліфорнія в Сан-Дієго (США), який відкрив фактор росту ендотелію судин (VEGF), що дало змогу створити лікарські препарати для гальмування росту судин у злоякісних пухлинах, а також для запобігання розвитку сліпоти внаслідок вікової макулодистрофії. Цікаво, що прогнози Clarivate Analytics у певному сенсі справдилися: імена нинішніх лауреатів було передбачено компанією у 2016 р.

Отже, лауреатами 109-ї Нобелівської премії з фізіології та медицини стали двоє імунологів: американець Джеймс Патрик Еллісон (James Patrick Allison) та японець Тасуку Хондзьо (Tasuku Honjo). Секретар Нобелівського комітету з фізіології та медицини Томас Перлманн (Thomas Perlmann) оголосив мотивувальну частину рішення про нагородження: вчених було удостоєно цієї престижної нагороди за «відкриття терапії онкологічних захворювань шляхом пригнічення негативної імунної регуляції». Згідно з офіційним прес-релізом, лауреати «показали, як різні стратегії гальмування імунітету можуть бути використані для лікування раку. Протиракова терапія, розроблена завдяки їхнім відкриттям, виявилася вражаюче ефективною в боротьбі з цим захворюванням» [2].

10 грудня, в день смерті Альфреда Нобеля, на офіційній церемонії у Стокгольмі Король Швеції Карл XVI Густав вручив лауреатам Нобелівської премії дипломи та золоті медалі, на реверсі яких зображено жінку з розкритою книгою на колінах, яка уособлює Геній медицини. Жінка збирає воду, що ллється з каменя, щоб втамувати спрагу хворої дівчинки, яка стоїть поруч з нею. Розмір грошової винагороди в 2018 р. становив 9 млн крон (\$1,02 млн).

Нам, імунологам, приємно, що Нобелівською премією з фізіології і медицини часто відзначають роботи з імунології. Зокрема, варто згадати, що перша Нобелівська премія з фізіології та медицини була присуджена Емілю

фон Берингу в 1901 р. за боротьбу з дифтерією за допомогою антидифтерійної (імунної) сироватки. У 2018 р. Нобелівською премією відзначено не стільки самі відкриття в імунології, скільки втілення в медичну практику результатів сучасних імунологічних досліджень, які вже протягом 7 років допомагають онкологам успішно боротися зі злоякісними пухлинами, рятуючи життя пацієнтів.

Боротьба зі злоякісним ростом, який часто (і не зовсім коректно) загалом називають «рак», є одним з найважливіших і найглобальніших завдань як медицини, так і всього людства, оскільки рівень захворюваності на рак постійно зростає. Вважають, що кожна третя людина хворіє на рак, і кожна шоста — помирає від нього [3]. Тому не дивно, що Нобелівську премію з фізіології та медицини вже не вперше присуджують за методи боротьби з цим захворюванням. Зокрема, у 1966 р. було відзначено американського винахідника гормональної терапії раку передміхурової залози Чарльза Хаггінса (Charles B. Huggins); у 1988 р. — винахідників хіміотерапії британця Джеймса Блека (James W. Black) і американців Гертруді Елайон (Gertrude B. Elion) та Джорджа Хітчінгса (George Hitchings); а у 1990 р. — американських учених, які запропонували проводити трансплантації кісткового мозку при лейкоміях, Джозефа Мюррея (Joseph Murray) і Едварда Томаса (Edward D. Thomas).

Отже, познайомимося ближче з ученими, які були удостоєні честі стати нобелівськими лауреатами з фізіології та медицини 2018 року.

70-річний заслужений професор **Джеймс Патрик Еллісон** (James Patrick Allison) працює в США в Онкологічному центрі ім. М.Д. Андерсона (M.D. Anderson Cancer Center) при Техаському університеті. Народився він 7 серпня 1948 р. в м. Еліс (штат Техас), був наймолодшим з трьох синів у сім'ї Альберта Мерфі Еллісона і Констанції Калупі (Лінн). Коли Джеймсу було 11 років, його мати померла від лімфоми (згодом, у 2005 р., його брат також помер від раку передміхурової залози). Стати вченим Джеймса надихнув його шкільний учитель



Джеймс
Еллісон
(James
P. Allison)

математики. У 1969 р. Джеймс Еллісон здобув бакалаврський ступінь з мікробіології в Техаському університеті в Остіні, а в 1973 р. в тому самому університеті під керівництвом Дж. Баррі Кітто (G. Barrie Kitto) — ступінь доктора філософії з біології.

У 1974–1977 рр. Джеймс Еллісон проходив стажування у Клінічному і дослідницькому фонді Скриппс (Scripps Clinic and Research Foundation) у Сан-Дієго (штат Каліфорнія), потім, до 1984 р., працював в Онкологічному центрі ім. М.Д. Андерсона при Техаському університеті. У 1985 р. Джеймс Еллісон став професором імунології та директором Науково-дослідної лабораторії раку Каліфорнійського університету в Берклі (Cancer Research Laboratory at the University of California, Berkeley). У 2004 р. перейшов до Меморіального онкологічного центру ім. Слоуна-Кеттерінга (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) у Нью-Йорку, де очолював Людвіг-центр з онкологічної імунотерапії (Ludwig Center for Cancer Immunotherapy), кафедру імунології, а також кафедру Коха з імунологічних досліджень. У 2004–2012 рр. Джеймс Еллісон працював у Медичній школі Вейла (Weill Cornell Medicine) та Вищій школі медичних наук Вейла (Weill Cornell Graduate School of Medical Sciences) при Корнелльському університеті у Нью-Йорку, а також у Медичному інститу-

ті ім. Говарда Х'юза у Чеві Чейзі (штат Меріленд). У 2012 р. вчений повернувся до Онкологічного центру ім. М.Д. Андерсона, де створив імунотерапевтичну платформу для дослідження імунної відповіді у хворих на рак.

Джеймс Еллісон є членом Національної академії наук США, Національної медичної академії США, Американської академії мікробіології, Американської асоціації сприяння науці, а також директором Наукової консультативної ради Інституту онкологічних досліджень (Cancer Research Institute). У минулому очолював Американську асоціацію імунологів.

Внесок Джеймса Еллісона в науку відзначено понад 60 нагородами, серед яких премія Якоба Хеселя Габбая з біотехнології та медицини (2011), премія Американської асоціації імунологів за життєві досягнення (2011), премія Novartis з клінічної імунології (2013), премія Тан з біофармацевтичної науки (2014), премія Сент-Дьйорді за прогрес у дослідженні раку Національної фундації досліджень онкологічних захворювань (2014), премія канадського фонду Гарднера в галузі наук про життя (2014), премія Луїзи Гросс Хорвіц (2014), премія Гарві Ізраїльського технологічного інституту (2014), премія Ласкера-Дебейкі з клінічних медичних досліджень (2015), премія Вольфа з медицини (2017), премія Бальзана з імунологічних підходів у терапії раку (2017), Міжнародна премія Короля Фейсала з медицини (2018), медаль ім. Джессі Стівенсона Коваленка (2018), премія медичного центру Олбані з медицини та медико-біологічних досліджень (2018) та ін.

Джеймс Еллісон одружений з Падмані Шарма (Padmanee Sharma), професором Онкологічного центру ім. М.Д. Андерсона індійсько-гаянського походження, яка має трьох доньок від першого шлюбу. Він захоплюється музикою: грає на гармоніці у блюзовій групі імунологів та онкологів Checkpoints та у місцевій групі Checkmates [4].

76-річний професор **Тасуку Хондзьо** (Tasuku Honjo) працює в Кіотському університеті (Kyoto University). Народився нобелівський лауре-

ат 27 січня 1942 р. в Кіото. У 1966 р. закінчив медичний факультет Кіотського університету і здобув ступінь магістра, а у 1975 р. під керівництвом Ясутомі Нісідзука (Yasutomi Nishizuka) і Осаму Хаяісі (Osamu Hayaishi) — ступінь доктора філософії в галузі медичної хімії.

Присвятити себе дослідженням злоякісного росту Тасуку Хондзьо вирішив після того, як його однокласник з Медичної школи помер від раку шлунка. Тасуку Хондзьо працював у США: в 1971–1973 рр. — у департаменті ембріології Інституту Карнегі у Вашингтоні (Carnegie Institution of Washington), а в 1973–1977 рр. — у Національному інституті здоров'я США (U.S. National Institutes of Health) в Бетесді (штат Меріленд). Вивчав генетичні основи імунної відповіді у Національному інституті здоров'я дітей та розвитку людини (National Institute of Child Health and Human Development). З 1992 р. Тасуку Хондзьо є постійним науковим співробітником Національного інституту здоров'я США. У 1974–1979 рр. вчений періодично працював доцентом на медичному факультеті Токійського університету, в 1979–1984 рр. — професором кафедри генетики на медичному факультеті Університету Осаки, в 1984–2005 рр. — професором кафедри медичної хімії на медичному факультеті Кіотського університету, а з 2005 р. — професором кафедри імунології та геномної медицини на тому самому факультеті.

У 2012–2017 рр. Тасуку Хондзьо був президентом Державного університету префектури Сідзуока. Він іноземний член Національної академії наук США (з 2001 р.), член Японської академії (з 2005 р.), Німецької академії дослідників природи «Леопольдина» (з 2003 р.), почесний член Американської асоціації імунологів, член японського імунологічного товариства (яке він очолював у 1999–2000 рр.). Тасуку Хондзьо має цілу низку нагород: премія Роберта Коха (2012), Орден культури від імператора Акіхіто (2013), премія Тан у галузі біофармацевтичної науки (2014), премія Вільяма Б. Коулі (2014), Кіотська премія в галузі фундаментальних наук (2016), премія фонду Воррена Альперта (2017) та ін.



Тасуку
Хондзьо
(Tasuku Honjo)

Найбільшим захопленням Тасуку Хондзьо є гра в гольф [5].

Що ж саме відкрили лауреати Нобелівської премії з фізіології та медицини? І що взагалі таке «негативна імунна регуляція»?

Система імунітету виконує в організмі багато різних функцій, які є надважливими починаючи ще до народження організму і до самої його смерті. Зокрема, ця система регулює взаємозв'язок між плодом та матір'ю, впливає на розвиток органів і тканин в онтогенезі, захищає організм від вторгнення чужорідних у генетичному (а отже, і в антигенному) плані об'єктів, наприклад патогенних бактерій, грибів, гельмінтів, «чужих» трансплантантів, знешкоджує власні клітини, які містять чужорідні протеїни (вірусного походження) або власні мутантні протеїни, що є ознакою трансформованих (пухлинних) клітин. Для виконання цих функцій імунна система має потужну «зброю»: по-перше, специфічні імуноглобуліни (антитіла), що зв'язуються з чужорідними об'єктами і сприяють їх виведенню з організму або перетравленню макрофагами, а по-друге, цитотоксичні Т-лімфоцити (Т-кілери) та природні клітини-кілери (NK-клітини), здатні знешкоджувати як чужорідні, так і власні клітини, якщо вони становлять загрозу організму (наприклад, пухлинні клітини). Ця «зброя»

є настільки потужною, що може вбити свого «господаря» (іноді так і відбувається при автоімунних порушеннях). Тому імунні клітини використовують спеціальні молекулярні механізми для розпізнавання «свого» і «чужого» та мають складну систему регуляції функцій з великою кількістю «запобіжників», що забезпечує баланс між позитивними реакціями (атакування) і негативними реакціями (гальмування) знешкодження відповідних клітин-«мішеней». Чому ж тоді бактеріальну інфекцію організм може подолати протягом двох тижнів чи навіть менше, а знешкодити злоякісну пухлину здебільшого виявляється не в змозі?

Насамперед вкрай схематично розглянемо, як імунна система взаємодіє з пухлиною, і чому боротьба з раком є надскладним завданням для організму. Внаслідок мутацій, що можуть бути різного походження, здорові клітини трансформуються в пухлинні, які здатні до нестримного розмноження і часто містять змінені протеїни, чужорідні для цього організму. Імунна система «зобов'язана» розпізнати трансформовані клітини та знищити їх. Виконати цю функцію Т-лімфоцитам допомагають дендритні клітини, описані німецьким анатомом Паулем Лангергансом ще наприкінці ХІХ ст. А от роль дендритних клітин у формуванні специфічного імунітету було відкрито у 1973 р. канадським ученим Ральфом Стайнманом (Ralph M. Steinman), за що йому в 2011 р. було присуджено Нобелівську премію з фізіології та медицини (незважаючи на смерть ученого за три дні до оголошення імен лауреатів). Більшість дендритних клітин (вони ж — антигенпрезентуючі клітини) мігрують тканинами організму, поглинаючи всі протеїни, що трапляються їм на шляху, і після розщеплення на фрагменти презентують їх на своїй поверхні у складі з протеїнами головного комплексу гістосумісності (МНС ІІ). У лімфатичному вузлі дендритні клітини можуть активувати проти-пухлинну імунну відповідь щонайменше двох типів. Перший — коли дендритні клітини демонструють експоновані фрагменти чужорідних протеїнів цитотоксичним Т-лімфоцитам, які після розпізнавання «чужого» активують-

ся, розмножуються та вирушають на пошуки клітин-«мішеней». Ці Т-лімфоцити «перевіряють» на поверхні всіх клітин фрагменти внутрішньоклітинних протеїнів, що представлені в комплексі з протеїнами МНС І. І якщо фрагменти внутрішньоклітинних протеїнів розпізнаються як чужорідні, то цитотоксичний Т-лімфоцит вбиває клітину-«мішень», утворюючи дірки в її мембрані і запускаючи в ній спеціальну програму загибелі — апоптоз. Другий тип — активування синтезу специфічних антитіл проти антигенів, що експресовані на поверхні пухлинних клітин. Такі антитіла потім зв'язуються з пухлинними клітинами і активують цитотоксичні НК-клітини, які вбивають відповідні пухлинні клітини (так звана антитілозалежна цитотоксичність).

Дендритні клітини є потужними активаторами цитотоксичних лімфоцитів, і тому вважалося, що вони є чи не головними компонентами у протипухлинному імунітеті. Однак, зараз відомо, що існують різні популяції дендритних клітин, серед яких є такі, що малоефективні в боротьбі з раком або навіть викликають імунологічну толерантність.

В ідеалі жодна мутантна клітина, що стала пухлинною, не повинна залишитися живою. Однак пухлинні клітини використовують багато «хитрощів», щоб уникнути знешкодження імунними клітинами. Вони здатні прибирати комплекси МНС зі своєї поверхні, виділяти речовини, що пригнічують активність імунних клітин, знищувати мутантні протеїни і навіть зливатися з клітинами імунної системи, наприклад з макрофагами [6]. З'являються все нові й нові механізми «обману» імунного захисту організму, оскільки пухлинні клітини постійно «намагаються» змінюватися, підвищувати своє різноманіття, конкурувати між собою за виживання та вдосконалюватися в результаті еволюції. Така стратегія призводить до загибелі багатьох пухлинних клітин, але забезпечує виживання пухлини в цілому та швидку колонізацію організму.

Найпоширеніші до останнього часу традиційні способи лікування онкологічних захворювань (променева терапія та хіміотерапія)

грунтуються на впливі зовнішніх чинників на клітини, які мають дві головні ознаки пухлинних клітин: вони активно проліферують (розмножуються поділом, але опромінення пошкоджує ДНК і перешкоджає цьому) та є стійкими до апоптозу (токсичні хімічні препарати здатні це успішно долати). Однак зазначені методи лікування недостатньо ефективні, оскільки шкодять в організмі здоровим клітинам, що активно діляться, та слабо впливають на «сплячі» пухлинні клітини, які є малоактивними. Наслідком такого лікування є занадто тяжкі побічні ефекти, пов'язані з порушенням роботи багатьох систем внутрішніх органів.

Тому ідея імунотерапії, тобто боротьби з онкологічними захворюваннями за допомогою мобілізації внутрішніх сил організму (системи імунітету), виглядає дуже привабливо, адже лише імунна система з її високоспецифічними механізмами розпізнавання потенційно здатна відрізнити пухлинну клітину від здорової.

Вперше імунотерапевтичні ідеї з'явилися в Німеччині наприкінці XIX ст., коли хворих на рак інфікували бактеріями, намагаючись активізувати їхній імунітет, але безуспішно [7]. Проте батьком імунотерапії вважають американського хірурга Вільяма Колі (William V. Coley), який у 1890 р. зіткнувся з випадком, коли близька подруга Джона Рокфеллера, 17-річна дівчина з саркомою, померла від метастазів через 10 тижнів після операції, а німецький емігрант з таким самим діагнозом позбувся пухлини, перехворівши на інфекційне захворювання бешиху (рожу) [8]. Вільям Колі зібрав свідчення про велику кількість подібних випадків і почав вводити пацієнтам у пухлину збудник бешихи, перейшовши згодом до використання неживих бактерій. Він створив вакцину, відому під назвою «токсини Колі» або «флюїди Колі», яка містила вбиті бактерії збудника бешихи *Streptococcus pyogenes* групи А та збудника госпітальних інфекцій *Serratia marcescens*. Цю вакцину продовжували використовувати і після смерті Вільяма Колі у 1936 р., і продавали її до 1962 р. Потім про вакцину забули не стільки через розвиток хіміо- та радіотерапії, скільки через незрозумілість на той

час механізму її дії. До речі, у 2005 р. вакцину Колі було відтворено Канадською фармацевтичною фірмою MBVax, яка зараз проводить її клінічні випробування. Крім того, в Японії в 1975 р. після 30 років випробувань було схвалено для використання аналог вакцини Колі — препарат піцибаніл, що містить бактерії непатогенного штаму *Streptococcus pyogenes* групи А, спеціально оброблені для знешкодження токсинів і позбавлення бактерій здатності до розмноження [9]. Задокументовані результати досліджень Вільяма Колі збереглися завдяки його доньці Хелені Колі Наутс (Helen Coley Nauts), яка на гроші Нельсона Рокфеллера в 1953 р. заснувала Інститут дослідження раку в Нью-Йорку. Імунотерапевтичні методи лікування онкологічних захворювань, розроблені іншими вченими, не були надто ефективними, і до цього способу лікування перестали ставитися серйозно. Однак відкриття, яке зробили нинішні нобелівські лауреати з фізіології та медицини, змусило повірити в перспективність нового імунотерапевтичного підходу до лікування раку.

Історія цього відкриття почалася з детального дослідження взаємодії дендритних клітин з Т-клітинами. Виявилось, що крім Т-клітинного рецептора і комплексу імуногенний пептид-МНС II (pMHC II) у взаємодію вступають багато інших молекул на поверхні цих клітин, утворюючи так званий імунний синапс. Першими було відкрито коstimуляторні молекули: рецептор CD28 на поверхні Т-клітин [10] і його ліганд B7 (CD80) на поверхні дендритних клітин [11]. Взаємодія цих молекул активувала Т-клітини, стимулювала їх поділ, приводячи імунну систему у стан бойової готовності. Джеймс Еллісон і Тасуку Хондзьо незалежно один від одного відкрили дві інгібуючі молекули, які також входять до складу імунного синапсу і є «гальмами» імунних клітин, — CTLA-4 і PD-1.

Інгібуючу молекулу CTLA-4 (від англ. cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 — антиген 4 цитотоксичних Т-лімфоцитів), або CD152, Джеймс Еллісон відкрив у 1987 р [12]. Вона виявлялася лише на активованих Т-лімфоцитах. Тому

спочатку вважали, що це ще одна коstimуляторна молекула, необхідна для активації Т-лімфоцитів. Дж. Еллісон зробив неймовірне припущення, що молекула CTLA-4 потрібна на Т-лімфоцитах не для того, щоб їх активувати, а для того, щоб мати можливість їх зупинити [13]. Потім з'ясували, що молекула CTLA-4 за структурою дуже подібна до CD28 [14], і обидві ці молекули на поверхні Т-клітини конкурують за зв'язування з молекулою B7 на поверхні дендритної клітини, викликаючи протилежні ефекти (активації чи гальмування Т-лімфоцита) [13].

У який же спосіб Т-лімфоцит робить вибір між атакою та бездіяльністю? Виявляється, що до складу імунного синапсу входить багато молекул CD28 і CTLA-4, які намагаються зв'язатися з B7, а кінцевий результат залежить від того, яких молекул зв'язалося з B7 більше [15]. Цікаво, що CTLA-4 зв'язується з B7 сильніше, ніж CD28, що, ймовірно, має значення для запобігання розвитку надмірних імунних реакцій і виникненню автоімунних захворювань [16].

Другу інгібуючу молекулу PD-1 (від англ. programmed death — програмована смерть), або CD279, на поверхні Т-лімфоцитів відкрив Тасуку Хондзьо у 1992 р. [17]. Ця молекула зв'язувалася з рецептором на поверхні дендритної клітини і запускала механізм загибелі Т-лімфоцита. У мишей, позбавлених гена PD-1, розвивалися різноманітні автоімунні ушкодження органів, наприклад автоімунна кардіоміопатія [18]. Тому Тасуку Хондзьо висунув припущення, що PD-1 стримує Т-лімфоцити від ушкодження здорових клітин і перешкоджає автоімунній агресії. Об'єднаними зусиллями кількох наукових груп (зокрема й групи Т. Хондзьо) було знайдено рецептори PD-L1 [19] і PD-L2 [20] на поверхні дендритної клітини, які взаємодіють з PD-1. Цікаво, що за структурою молекула PD-1 виявилася подібною до CD28 і CTLA-4, а молекула PD-L1 — до B7, хоча ці молекули є головними компонентами двох абсолютно незалежних механізмів інгібування імунної активності [21]. У 2002 р. одночасно група Тасуку Хондзьо [22] і група

Ліпінга Чена [23] зробили припущення про наявність рецепторів PD-L на пухлинних клітинах для пригнічення активності Т-лімфоцитів і про можливість блокування рецептора PD-L з метою лікування раку.

Згодом інгібуючі молекули CTLA-4 і PD-1 назвали імунними чекпоінтами (від англ. checkpoint — контрольна точка, або точка перевірки). Тобто це — точка прийняття рішення, в якій визначається подальша доля імунної клітини. Цю назву дали за аналогією з клітинними чекпоінтами — контрольними точками клітинного циклу, в яких вирішується, чи відбудеться поділ клітини. До речі, відкриття та дослідження клітинних чекпоінтів американцем Леландом Хартвеллом (Leland Hartwell) і британцями Тімоті Хантом (Timothy Hunt) та Полом Нерсом (Paul M. Nurse) також було відзначено Нобелівською премією з фізіології та медицини у 2001 р. Після відкриття імунних чекпоінтів розпочалися пошуки способу їх стимулювання для боротьби з автоімунними захворюваннями [24]. Заслугою Джеймса Еллісона і Тасуку Хондзьо є те, що вони подивилися на імунні чекпоінти під іншим кутом зору та запропонували (спочатку Дж. Еллісон [25], а потім і Т. Хондзьо [22]), навпаки, активувати Т-клітини для боротьби з раком за допомогою специфічних інгібіторів імунних чекпоінтів (наприклад, антитіл проти CTLA-4 і PD-1). Такі антитіла заважали б імунним чекпоінтам взаємодіяти з молекулами B7 і PD-L1 дендритних клітин, унаслідок чого Т-лімфоцит, не отримавши інгібуючих сигналів, розпочав би активно атакувати пухлинні клітини (хоча неминуче пошкодив би і здорові клітини, викликавши автоімунні ускладнення).

Перший експеримент на мишах, поставлений Джеймсом Еллісоном наприкінці 1994 р., дав фантастичні результати: антитіла проти CTLA-4 стимулювали імунну відповідь і позбавили експериментальних тварин від пухлин [25]. Протягом трьох наступних років було перевірено дію інгібітора CTLA-4 на різні типи пухлин: рак передміхурової залози, рак молочної залози, меланому. У 2005 р. група Тасуку Хондзьо [26] одночасно з групою Ліпінга

Чена [27] опублікували аналогічні результати експериментів із застосуванням антитіл проти PD-1 як протипухлинних засобів.

Однак ці відкриття не зацікавили виробників фармацевтичних препаратів, передусім через високий ризик важких побічних ефектів у вигляді аутоімунних захворювань. Лише завдяки наполегливості Джеймса Еллісона в 1999 р. маленька біотехнологічна компанія Medarex з Принстона (Нью-Джерсі, США), яка пізніше була придбана фірмою Bristol-Myers Squibb, за допомогою технології трансгенних мишей створила людське моноклональне антитіло проти CTLA-4, яке назвали іпілімумаб (ipilimumab) [28]. Перше антитіло проти PD-1 – ніволумаб (nivolumab) було розроблено компанією Opo Pharmaceuticals (на ранній стадії – у співпраці з Bristol-Myers Squibb). Випробування препарату Opdivo (ніволумаб), розпочаті у 2006 р., продемонстрували обнадійливі результати: успішність лікування становила 20–25% у хворих з раком легень, нирок і меланомою, причому ефект був тривалим, а в деяких випадках спостерігався повний регрес пухлини [29].

Лише через 15 років після відкриття імунних чекпоінтів FDA – Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США дозволило використовувати ліки на основі їх інгібіторів. Зараз на ринку є шість таких препаратів. Першим лікарським засобом на основі інгібіторів імунних чекпоінтів (антитіл проти CTLA-4), схваленим у 2011 р. для лікування меланоми, став іпілімумаб або Єрвой (Yervoy). У 2014 р. було схвалено два препарати на основі моноклональних антитіл проти PD-1: ніволумаб (Opdivo) та пембролізумаб (Keytruda); у 2016 р. – препарат атезолізумаб (Tecentriq) на основі антитіл проти PD-L1, а у 2017 р. – ще два препарати на основі антитіл проти PD-L1 – авелумаб (Bavencio) і дурвалумаб (Imfinzi).

Інгібітори імунних чекпоінтів продемонстрували ефективність при лікуванні меланоми, розвиненого недрібноклітинного раку легень, раку нирок, рідкісної форми раку шкіри – карциноми Меркеля (антитіло – авелу-

маб), карциноми сечового міхура, лімфоми. Причому інгібітори взаємодії PD-1 з PD-L1 виявилися більш ефективними та викликали менше ускладнень, ніж інгібітори CTLA-4 [30], мабуть, через те, що вони здатні блокувати інгібуючі сигнали не тільки від дендритних клітин, а й від пухлинних клітин, діяти локально та більш вибірково. Ще ефективнішою виявилася комбінована терапія, при якій блокуються механізми дії обох імунних чекпоінтів [31].

Протягом кількох останніх років імунотерапія стала одним із чотирьох основних підходів до лікування онкологічних захворювань (разом із хірургічним втручанням, променевою терапією та хімотерапією). Нові імунотерапевтичні препарати врятували життя багатьом онкохворим. Серед них найвідоміший пацієнт – лауреат Нобелівської премії миру 2002 р., 39-й президент США (1977–1981 рр.) Джиммі Картер, якому у віці 91 рік вдалося подолати меланому з метастазами у мозку та печінці за допомогою променевої терапії і препарату Кітруда (Keytruda), або пембролізумаб, – першого схваленого в США моноклонального антитіла проти PD-1 [32]. Виживання без рецидивів після 1,5 року лікування пембролізумабом при меланомі з метастазами зараз становить 71% [33], хоча зовсім недавно для більшості пацієнтів такий діагноз означав смерть протягом 2 років. Завдяки імунотерапії успішність лікування лімфоми Ходжкіна сьогодні становить 50–90% [34]. Ці результати не можуть не вражати.

На жаль, застосування інгібіторів імунних чекпоінтів не гарантує виживання всіх хворих на рак, і до повної перемоги над цим захворюванням ще далеко. Справа в тому, що інгібітори імунних чекпоінтів діють не на всі типи пухлин однаково ефективно. Хоча останнім часом з'являється все більше інформації про те, що ефективність лікування інгібіторами імунних чекпоінтів більшою мірою пов'язана не з типом пухлинної тканини, а з генетичною характеристикою раку [35]. Для того щоб імунотерапія спрацювала, пухлина має бути імунногенною та доступною для розпізнавання: вона повинна представляти на своїй поверхні зміне-

ні власні антигени, які можуть бути розпізнані Т-лімфоцитами як «чужі». Недарма чутливою до інгібіторів імунних чекпоінтів виявилася меланома, яка накопичує дуже багато мутацій і є сильно імуногенною. Відомо, що ефективність лікування безпосередньо пов'язана зі здатністю Т-лімфоцитів проникати всередину пухлини (інфільтруючі Т-лімфоцити) і там активуватися, причому дуже важливим є нормальний перебіг процесу розпізнавання цитотоксичними Т-лімфоцитами пухлинних антигенів. Мабуть, тому ефективність дії інгібіторів чекпоінтів залежить від генотипу пацієнта (чим різноманітніші його молекули МНС I, тим вищі шанси на успіх) [36]. Очевидно, що на кінцевий результат імунотерапії можуть впливати не тільки набір мутацій у пухлинних клітинах [35] та їх відображення в представлених Т-лімфоцитам антигенах, а й інші різноманітні чинники: перенесені людиною інфекції, вакцинація, вплив нормофлори [37] та цитокінів (наприклад, TGF β пригнічує проникнення Т-клітин у пухлину [38]).

Незалежно від результату імунотерапевтичного лікування викликає серйозні побічні ефекти автоімунного характеру, які можуть бути небезпечними для життя: запалення гіпофіза, руйнування кори надниркових залоз, пневмонія тощо [39]. Тому пацієнти, які проходять лікування інгібіторами імунних чекпоінтів, часто потребують підтримувальної терапії гормональними та протизапальними препаратами. Зараз активно досліджуються можливості поєднання інгібіторів імунних чекпоінтів з іншими засобами лікування раку та різними підтримувальними препаратами. Важливим напрямом досліджень для поліпшення лікування пацієнтів і зниження витрат є пошук маркерів, за якими можна передбачити, чи буде ефективним імунотерапевтичне лікування конкретного пацієнта. Також дуже важливими є дослідження механізму дії інгібіторів імунних чекпоінтів, який і досі до кінця не зрозумілий. Наприклад, невідомо, на що діють інгібітори CTLA-4: на цитотоксичні Т-лімфоцити, дендритні клітини чи регуляторні Т-клітини, здатні пригнічувати інші типи Т-лімфоцитів. І як інгібітори PD-1

успішно діють проти пухлин, які не мають молекул PD-L1?

В Україні лікування онкохворих інгібіторами імунних чекпоінтів проводять протягом останніх п'яти років. Однак, оскільки в нашій країні не працює загальноприйнята в міжнародній практиці система реімбурсації (виплати державою компенсацій), дозволити собі таке лікування можуть далеко не всі пацієнти (вартість лікування становить приблизно 150 тис. грн на місяць, тривалість — від 2–3 тижнів до кількох років). До того ж в Україні офіційно зареєстровано лише два препарати: пембролізумаб (Кітруда) і атезолізумаб (Тецентрик) [40]. Вони є у продажу лише в кількох аптеках Києва, а ціна на них вища, ніж за кордоном (100–120 тис. грн за 4 мл (100 мг) пембролізумабу та 180–220 тис. грн за 20 мл (1,2 г) атезолізумабу). Ймовірно, можливості для широкого використання в медичній практиці найсучасніших досягнень світової науки зростуть із введенням обов'язкового медичного страхування. Зараз для більшості пацієнтів шанс отримати імунотерапевтичне лікування, про яке йдеться в цій статті, є лише в разі участі у клінічних випробуваннях закордонних інгібіторів чекпоінтів, які проводяться в Київському міському клінічному онкологічному центрі, київському Національному інституті раку, а також у Центрі міжнародних клінічних досліджень при 4-й міській лікарні Дніпра.

Одночасно з розвитком терапії на основі інгібіторів імунних чекпоінтів розвиваються й інші імунотерапевтичні напрями: терапія антигенпрезентуючими дендритними клітинами, протипухлинна вакцинація та перша генна терапія раку на основі химерного антигенного рецептора Т-клітин (CAR-T, від англ. chimeric antigen receptor T-cell therapy). Розробляються також аналогічні імунотерапевтичні підходи із залученням природних кілерів (NK-клітин) [41].

При терапії антигенпрезентуючими дендритними клітинами у хворого вилучають з крові моноцити, примушують їх диференціюватися в дендритні клітини, які «знайомлять» з антигенами, виділеними з пухлини саме цього хворого, а потім повертають до організму. Дендритні

клітини презентують антиген цитотоксичним Т-лімфоцитам і активують їх для боротьби з пухлиною. Цей метод став першим імунотерапевтичним методом, який було схвалено FDA у 2010 р. для лікування раку простати [42].

Простішим у технічному сенсі і дешевшим варіантом такого лікування є протипухлинна вакцинація, коли антигени пухлини вводять в організм, як звичайну вакцину, де вони захоплюються дендритними клітинами, які, у свою чергу, активують Т-лімфоцити для боротьби з пухлиною. Такі індивідуальні вакцини (автовакцини) розробляють і в Україні, в Інституті експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України [43] за ідеєю, яку запропонували ще у 1960–1970-х роках член-кореспондент АН УРСР Д.Г. Затула і професор М.П. Мазуренко. Є багато методичних підходів до виготовлення протипухлинних вакцин, зокрема, випробовують ДНК- і РНК-вакцини. Наприклад, отримано позитивні результати при лікуванні хворих на меланому РНК-ліпоплексами — наночастинками з негативним зарядом, що містять ліпідний носій, який забезпечує проникнення в тканини, та РНК, що кодує пухлинні антигени [44]. Такі комплекси стимулювали не тільки Т-клітинну імунну відповідь, а й виділення дендритними клітинами та макрофагами значної кількості інтерферону α , що сприяло знешкодженню пухлини. З метою поліпшення протипухлинної терапії (зменшення токсичності протипухлинних препаратів та цільової їх доставки до пухлинних клітин) у відділі молекулярної імунології Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України було створено наноконструкцію імуноліпосом, що склалися з ліпосом, на поверхні яких знаходилися рекомбінантні scFv-антитіла (від англ. single chain fragment variable — одноланцюговий варіабельний фрагмент), специфічні до онкомаркера proHB-EGF (від англ. heparin binding epidermal growth factor — like growth factor — гепарин-зв'язуючий фактор росту, подібний до епідермального фактора росту), який у значній кількості експресується на поверхні пухлинних клітин [45].

При терапії CAR-T у хворого вилучають Т-лімфоцити і модифікують їх на генетичному рівні, внаслідок чого Т-лімфоцити починають експресувати на поверхні химерний антигенний рецептор, до складу якого входить специфічне до певного пухлинного антигену scFv-антитіло, що за будовою нагадує активний центр природного антитіла. В серпні 2017 р. у США вперше було схвалено терапію CAR-T для лікування В-клітинної гострої лімфобластної лейкемії — Tisagenlecleucel (Kymriah), при якій генетична модифікація частини Т-лімфоцитів хворого приводить до експресії на них химерного антиген-розпізнавального рецептора, частиною якого є scFv-антитіло проти маркера В-клітин CD19. Одноразове введення таких Т-лімфоцитів коштує близько 500 тис. дол. США. Зараз досліджуються та проходять клінічні випробування понад 300 різних варіантів терапії CAR-T, зокрема терапія TanCAR з біспецифічними химерними антигенними рецепторами, які запобігають так званій «втечі» пухлинного антигену внаслідок мутацій; системи універсальних антигенних рецепторів (наприклад, SUPRA CAR), в яких можна легко змінити специфічність scFv-антитіла, а також терапія папоCAR на основі ододомених наноантитіл, які завдяки малому розміру вирішують проблеми агрегації та імуногенності scFv [46].

Час покаже, який метод лікування (або комбінація методів) виявиться найефективнішим. А на сьогодні результати використання інгібіторів імунних чекпоїнтів свідчать, що розроблення цього методу не дарма вважають найбільшим проривом у терапії пухлин за останні 20 років. Очевидно, що ми перебуваємо лише на початку вивчення описаних механізмів імунорегуляції та імунотерапії і що, ймовірно, є інші імунні чекпоїнти або допоміжні молекули, які беруть участь у механізмах інгібування протипухлинного імунітету. Ясно одне, що рано чи пізно розвиток фундаментальної науки приведе до появи надзвичайно ефективних препаратів і методів лікування раку — одного з найжахливіших захворювань людини.

REFERENCES

[СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ]

1. The 2018 Clarivate Citation Laureates. <https://web.ornl.gov/sci/first/ClarivateAnalyticsCitationLaureates.pdf>
2. Press release: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/press-release/>
3. Global Cancer Observatory, 2018. <http://gco.iarc.fr/>
4. From Wikipedia, the free encyclopedia. James P. Allison. https://en.wikipedia.org/wiki/James_P._Allison
5. From Wikipedia, the free encyclopedia. Tasuku Honjo. https://en.wikipedia.org/wiki/Tasuku_Honjo
6. Gast C.E., Silk A.D., Zarour L., Riegler L., Burkhart J.G., Gustafson K.T., Parappilly M.S., Roh-Johnson M., Goodman J.R., Olson B., Schmidt M., Swain J.R., Davies P.S., Shasthri V., Iizuka S., Flynn P., Watson S., Korkola J., Courtneidge S.A., Fischer J.M., Jaboin J., Billingsley K.G., Lopez C.D., Burchard J., Gray J., Coussens L.M., Shepard B.C., Wong M.H. Cell fusion potentiates tumor heterogeneity and reveals circulating hybrid cells that correlate with stage and survival. *Science Advances*. 2018. **4**(9): eaat7828. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aat7828>
7. Busch W. Aus der Sitzung der medizinischen Section vom 18 November 1867. *Berliner klinische Wochenschr.* 1868. **5**: 137.
8. Coley W.B. Contribution to the knowledge of sarcoma. *Ann Surg.* 1891. **14**(3): 199.
9. From Wikipedia. Coley's toxins. https://en.wikipedia.org/wiki/Coley%27s_toxins
[Матеріал из Вікіпедії. Противоракова вакцина Вільяма Коли. https://ru.wikipedia.org/wiki/Противораковая_вакцина_Вильяма_Коли]
10. Lesslauer W., Koning F., Ottenhoff T., Giphart M., Goulmy E., van Rood J.J. T90/44 (9.3 antigen). A cell surface molecule with a function in human T cell activation. *Eur. J. Immunol.* 1986. **16**(10): 1289. <https://doi.org/10.1002/eji.1830161017>
11. López de Castro J.A., Orr H.T., Robb R.J., Kostyk T.G., Mann D.L., Strominger J.L. Complete amino acid sequence of a papain-solubilized human histocompatibility antigen HLA-B7. 1. Isolation and amino acid composition of fragments and of tryptic and chymotryptic peptides. *Biochemistry.* 1979. **18**(25): 5704. <https://doi.org/10.1021/bi00592a029>
12. Brunet J.F., Denizot F., Luciani M.F., Roux-Dosseto M., Suzan M., Mattei M.G., Golstein P. A new member of the immunoglobulin superfamily – CTLA-4. *Nature.* 1987. **328**(6127): 267. <https://doi.org/10.1038/328267a0>
13. Krummel M.F., Allison J.P. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J. Exp. Med.* 1995. **182**(2): 459.
14. Harper K., Balzano C., Rouvier E., Mattéi M.G., Luciani M.F., Golstein P. CTLA-4 and CD28 activated lymphocyte molecules are closely related in both mouse and human as to sequence, message expression, gene structure, and chromosomal location. *J. Immunol.* 1991. **147**(3): 1037.
15. Egen J.G., Allison J.P. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 accumulation in the immunological synapse is regulated by TCR signal strength. *Immunity.* 2002. **16**(1): 23. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(01\)00259-X](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(01)00259-X)
16. Ganesan A., Moon T.C., Barakat K.H. Revealing the atomistic details behind the binding of B7-1 to CD28 and CTLA-4: A comprehensive protein-protein modelling study. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2018. **1862**(12): 2764. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2018.08.010>
17. Ishida Y., Agata Y., Shibahara K., Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* 1992. **11**(11): 3887. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x>
18. Nishimura H., Okazaki T., Tanaka Y., Nakatani K., Hara M., Matsumori A., Sasayama S., Mizoguchi A., Hiai H., Minato N., Honjo T. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science.* 2001. **291**(5502): 319. <https://doi.org/10.1126/science.291.5502.319>
19. Freeman G.J., Long A.J., Iwai Y., Bourque K., Chernova T., Nishimura H., Fitz L.J., Malenkovich N., Okazaki T., Byrne M.C., Horton H.F., Fouser L., Carter L., Ling V., Bowman M.R., Carreno B.M., Collins M., Wood C.R., Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J. Exp. Med.* 2000. **192**(7): 1027. <https://doi.org/10.1084/jem.192.7.1027>
20. Latchman Y., Wood C.R., Chernova T., Chaudhary D., Borde M., Chernova I., Iwai Y., Long A.J., Brown J.A., Nunes R., Greenfield E.A., Bourque K., Boussiotis V.A., Carter L.L., Carreno B.M., Malenkovich N., Nishimura H., Okazaki T., Honjo T., Sharpe A.H., Freeman G.J. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation. *Nat. Immunol.* 2001. **2**(3): 261. <https://doi.org/10.1038/85330>

21. Zhang X., Schwartz J.C., Guo X., Bhatia S., Cao E., Lorenz M., Cammer M., Chen L., Zhang Z.Y., Edidin M.A., Nathanson S.G., Almo S.C. Structural and functional analysis of the costimulatory receptor programmed death-1. *Immunity*. 2004. **20**(3): 337. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(04\)00051-2](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(04)00051-2)
22. Iwai Y., Ishida M., Tanaka Y., Okazaki T., Honjo T., Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. **99**(19): 12293. <https://doi.org/10.1073/pnas.192461099>
23. Dong H., Strome S.E., Salomao D.R., Tamura H., Hirano F., Flies D.B., Roche P.C., Lu J., Zhu G., Tamada K., Lennon V.A., Celis E., Chen L. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat. Med.* 2002. **8**(8): 793. <https://doi.org/10.1038/nm730>
24. Lenschow D.J., Zeng Y., Thistlethwaite J.R., Montag A., Brady W., Gibson M.G., Linsley P.S., Bluestone J.A. Long-term survival of xenogeneic pancreatic islet grafts induced by CTLA4lg. *Science*. 1992. **257**(5071): 789. <https://doi.org/10.1126/science.1323143>
25. Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996. **271**(5256): 1734. <https://doi.org/10.1126/science.271.5256.1734>
26. Iwai Y., Terawaki S., Honjo T. PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells. *Int. Immunol.* 2005. **17**(2): 133. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh194>
27. Hirano F., Kaneko K., Tamura H., Dong H., Wang S., Ichikawa M., Rietz C., Flies D.B., Lau J.S., Zhu G., Tamada K., Chen L. Blockade of B7-H1 and PD-1 by monoclonal antibodies potentiates cancer therapeutic immunity. *Cancer Res.* 2005. **65**(3): 1089.
28. Wolchok J.D., Hodi F.S., Weber J.S., Allison J.P., Urba W.J., Robert C., O'Day S.J., Hoos A., Humphrey R., Berman D.M., Lonberg N., Korman A.J. Development of ipilimumab: a novel immunotherapeutic approach for the treatment of advanced melanoma. *Ann. NY Acad. Sci.* 2013. **1291**: 1. <https://doi.org/10.1111/nyas.12180>
29. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F., Powderly J.D., Carvajal R.D., Sosman J.A., Atkins M.B., Leming P.D., Spigel D.R., Antonia S.J., Horn L., Drake C.G., Pardoll D.M., Chen L., Sharfman W.H., Anders R.A., Taube J.M., McMiller T.L., Xu H., Korman A.J., Jure-Kunkel M., Agrawal S., McDonald D., Kollia G.D., Gupta A., Wigginton J.M., Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012. **366**(26): 2443. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200690>
30. Weber J., Mandala M., Del Vecchio M., Gogas H.J., Arance A.M., Cowey C.L., Dalle S., Schenker M., Chiarion-Sileni V., Marquez-Rodas I., Grob J.J., Butler M.O., Middleton M.R., Maio M., Atkinson V., Queirolo P., Gonzalez R., Kudchadkar R.R., Smylie M., Meyer N., Mortier L., Atkins M.B., Long G.V., Bhatia S., Lebbé C., Rutkowski P., Yokota K., Yamazaki N., Kim T.M., de Pril V., Sabater J., Qureshi A., Larkin J., Ascierto P.A.; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017. **377**(19): 1824. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709030>
31. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Rutkowski P., Grob J.J., Cowey C.L., Lao C.D., Wagstaff J., Schandendorf D., Ferrucci P.F., Smylie M., Dummer R., Hill A., Hogg D., Haanen J., Carlino M.S., Bechter O., Maio M., Marquez-Rodas I., Guidoboni M., McArthur G., Lebbé C., Ascierto P.A., Long G.V., Cebon J., Sosman J., Postow M.A., Callahan M.K., Walker D., Rollin L., Bhorre R., Hodi F.S., Larkin J. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017. **377**(14): 1345. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709684>
32. USA former president Carter recovered from brain cancer. <https://korrespondent.net/world/3599395-eks-prezydent-ssha-karter-yzlechytsia-ot-raka-mozgha>
[Экс-президент США Картер излечился от рака мозга. <https://korrespondent.net/world/3599395-eks-prezydent-ssha-karter-yzlechytsia-ot-raka-mozgha>]
33. Eggermont A.M.M., Robert C., Ribas A. The new era of adjuvant therapies for melanoma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018. **15**(9): 535. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0048-5>
34. Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I., Halwani A., Scott E.C., Gutierrez M., Schuster S.J., Millenson M.M., Cattry D., Freeman G.J., Rodig S.J., Chapuy B., Ligon A.H., Zhu L., Grosso J.F., Kim S.Y., Timmerman J.M., Shipp M.A., Armand P. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 2015. **372**(4): 311. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411087>
35. Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A., Kvistborg P., Makarov V., Havel J.J., Lee W., Yuan J., Wong P., Ho T.S., Miller M.L., Rekhman N., Moreira A.L., Ibrahim F., Bruggeman C., Gasmi B., Zappasodi R., Maeda Y., Sander C., Garon E.B., Merghoub T., Wolchok J.D., Schumacher T.N., Chan T.A. Cancer immunology. Mutational landscape

- determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015. **348**(6230): 124. <https://doi.org/10.1126/science.aaa1348>
36. Chowell D., Morris L.G.T., Grigg C.M., Weber J.K., Samstein R.M., Makarov V., Kuo F., Kendall S.M., Requena D., Riaz N., Greenbaum B., Carroll J., Garon E., Hyman D.M., Zehir A., Solit D., Berger M., Zhou R., Rizvi N.A., Chan T.A. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science*. 2018. **359**(6375): 582. <https://doi.org/10.1126/science.aao4572>
 37. Routy B., Le Chatelier E., Derosa L., Duong C.P.M., Alou M.T., Daillère R., Fluckiger A., Messaoudene M., Rauber C., Roberti M.P., Fidelle M., Flament C., Poirier-Colame V., Opolon P., Klein C., Iribarren K., Mondragón L., Jacquilot N., Qu B., Ferrere G., Clémenson C., Mezquita L., Masip J.R., Naltet C., Brosseau S., Kaderbhai C., Richard C., Rizvi H., Levenez F., Galleron N., Quinquis B., Pons N., Ryffel B., Minard-Colin V., Gonin P., Soria J.C., Deutsch E., Lloriot Y., Ghiringhelli F., Zalcman G., Goldwasser F., Escudier B., Hellmann M.D., Eggermont A., Raoult D., Albiges L., Kroemer G., Zitvogel L. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*. 2018. **359**(6371): 91. <https://doi.org/10.1126/science.aan3706>
 38. Mariathasan S., Turley S.J., Nickles D., Castiglioni A., Yuen K., Wang Y., Kadel E.E. III, Koeppen H., Astarita J.L., Cubas R., Jhunjhunwala S., Banchereau R., Yang Y., Guan Y., Chalouni C., Ziai J., Şenbabaoglu Y., Santoro S., Sheinson D., Hung J., Giltner J.M., Pierce A.A., Mesh K., Lianoglou S., Riegler J., Carano R.A.D., Eriksson P., Höglund M., Somarriba L., Halligan D.L., van der Heijden M.S., Lloriot Y., Rosenberg J.E., Fong L., Mellman I., Chen D.S., Green M., Derleth C., Fine G.D., Hegde P.S., Bourgon R., Powles T. TGFβ attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature*. 2018. **554**(7693): 544. <https://doi.org/10.1038/nature25501>
 39. Postow M.A., Sidlow R., Hellmann M.D. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N. Engl. J. Med.* 2018. **378**(2): 158. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703481>
 40. Liskovych M. Nobel Prize in Medicine is a forward step in immunotherapy of cancer. Rather costly yet... <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/2551020-nobel-z-medicini-ce-krok-vpered-v-imunoterapii-raku-nedesevij-pokiso.html>
[Ліскович М. Нобель з медицини – це крок вперед в імунотерапії раку. Недешевий поки що... <https://www.ukrinform.ua/rubric-society/2551020-nobel-z-medicini-ce-krok-vpered-v-imunoterapii-raku-nedesevij-pokiso.html>]
 41. Fang F., Xiao W., Tian Z. NK cell-based immunotherapy for cancer. *Semin. Immunol.* 2017. **31**: 37. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.07.009>
 42. Mulcahy N. FDA Approves provenge, the first immunotherapy for metastatic prostate cancer. <https://www.medscape.com/viewarticle/721014>
 43. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine. Anticancer autovaccinum. <http://iepor.org.ua/innovations/anticancer-autovaccinum.html>
[Сайт Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України. Протиопухлинна аутовакцина. <http://iepor.org.ua/innovations/anticancer-autovaccinum.html>]
 44. Kranz L.M., Diken M., Haas H., Kreiter S., Loquai C., Reuter K.C., Meng M., Fritz D., Vascotto F., Hefesha H., Grunwitz C., Vormehr M., Hüsemann Y., Selmi A., Kuhn A.N., Buck J., Derhovanessian E., Rae R., Attig S., Diekmann J., Jabulowsky R.A., Heesch S., Hassel J., Langguth P., Grabbe S., Huber C., Türeci Ö., Sahin U. Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy. *Nature*. 2016. **534**(7607): 396. <https://doi.org/10.1038/nature18300>
 45. Oleinik E.S., Labyntsev A.Yu., Manoylov K.Yu., Kolibo D.V., Komisarenko S.V. Immunoliposomes for the targeted delivery of biologically active compounds into the cells of tumor tissues. In: Nano-Sized Systems and Nanomaterials: Research in Ukraine. (Kyiv: Akadempriodyka, 2014). P. 510–514.
[Олейник Е.С., Лабинцев А.Ю., Манойлов К.Ю., Колибо Д.В., Комисаренко С.В. Иммунолипосомы для направленной доставки биологически активных соединений в клетки опухолевых тканей. В кн.: *Наноразмерные системы и наноматериалы: исследования в Украине*. К.: Академперіодика, 2014. С. 510–514.]
 46. Zaroff S. CAR T-Cell Therapies with a Bispecific Twist. *Tutorials*. 2018. **38** (13). <https://www.genengnews.com/magazine/car-t-cell-therapies-with-a-bispecific-twist/>

S.V. Komisarenko, S.I. Romaniuk

Palladin Institute of Biochemistry
of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

A NEW STRATEGY FOR FIGHTING CANCER,
OR HOW THE “BRAKE” OF THE IMMUNE SYSTEM WORKS

Nobel Prize in Physiology or Medicine for 2018

The Nobel Prize in Physiology and Medicine in 2018 was awarded to two immunologists - James Patrick Allison from the M.D. Anderson Cancer Center at the University of Texas (USA) and Tasuku Honjo from Kyoto University (Japan) for “the discovery of cancer therapy through inhibition of negative immune regulation”. The most prestigious scientific award in 2018 celebrated the implementation of the results of modern immunological research in medical practice, which in recent years has already helped the oncologists successfully fight malignant tumors.