

РОЛЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ В ПРОТИВООПУХОЛЕВОМ ИММУНИТЕТЕ

THE ROLE OF REGULATORY T-CELLS IN TUMOR IMMUNITY

■ Селиванов Глеб Александрович

■ Selivanov Gleb Alexandrovich

■ Смолянкина Полина Юрьевна

■ Smolyankina Polina Yurievna

■ Гречко Александр Андреевич

■ Grechko Alexander Andreevich

■ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы

■ Peoples Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba

E-mail: 1032216380@pfur.ru

Резюме

Статья посвящена изучению роли регуляторных Т-клеток (Treg) в развитии опухолевых процессов и их влиянию на иммунологическую толерантность организма. Рассмотрены этапы формирования Treg, начиная с развития в тимусе и заканчивая функциональной дифференциацией в периферических тканях, а также механизмы их активации под воздействием цитокинов, таких как IL-2, TGF- β и IL-10. Особое внимание уделено фенотипическим маркерам (FoxP3, CD25, CTLA-4, PD-1), определяющим иммуноподавляющую активность Treg, которая приводит к снижению эффективности противоопухолевого ответа. Анализируются противоречивые данные о двойственной роли Treg в онкологии: их участие в поддержании гомеостаза тканей и одновременное способствование прогрессированию опухолей. Обсуждаются современные подходы к модуляции активности Treg с целью повышения эффективности лечения рака и минимизации побочных эффектов. Подробно описаны молекулярные механизмы, регулирующие экспрессию ключевых генов, участвующих в функциональной активности Treg, и перспективные подходы.

Ключевые слова: регуляторные Т-лимфоциты, иммунотерапия рака, FoxP3, опухолевое микроокружение, Treg.

This article focuses on the role of regulatory T cells (Treg) in tumor development and their influence on immune tolerance. It describes the stages of Treg formation in the thymus and their functional differentiation in peripheral tissues, as well as activation mechanisms by cytokines such as IL-2, TGF- β , and IL-10. Special attention is given to phenotypic markers (FoxP3, CD25, CTLA-4, PD-1) that determine the immunosuppressive activity of Treg, leading to reduced antitumor responses. Conflicting data regarding the dual role of Treg in oncology are analyzed, demonstrating their contribution to tissue homeostasis and tumor progression. Molecular mechanisms regulating key gene expression in Treg function are described, and clinical as well as experimental data confirming their role in cancer pathogenesis are discussed. These findings open perspectives for developing new strategies in cancer therapy, providing promising approaches. The review evaluates advances in understanding Treg biology and highlights potential as therapeutic targets in oncology.

Key words: regulatory T-cells, cancer immunotherapy, FoxP3, tumor microenvironment, Treg.

Библиографическая ссылка на статью

Селиванов Г.А., Смолянкина П.Ю., Гречко А.А. Роль регуляторных т-лимфоцитов в противоопухолевом иммунитете // Innova. - 2025. - Т. 11. - № 1. - С.34-39.

References to the article

Selivanov G.A., Smolyankina P.Yu., Grechko A.A. The role of regulatory t-cells in tumor immunity // Innova. - 2025. - Т. 11. - № 1. - P.34-39.

Регуляторные Т-клетки (Treg) играют ключевую роль в поддержании иммунологического баланса организма и подавлении избыточной иммунной активности, что особенно важно в онкологии. Они способны подавлять активность других иммунных клеток, что может предотвратить неадекватные иммунные реакции организма на опухоли. Исследования показывают, что нарушения функций регуляторных Т-клеток могут способствовать развитию опухолей и прогрессированию рака, поэтому понимание закономерностей их функционирования, а также

поиск и изучение возможных способов воздействия на эти клетки имеет важное значение для современной онкологии.

На 7 неделе существования плода начинается развитие Т-клеток в тимусе, содержащих CD7 и CD45 на своей поверхности. К 10 неделе развития на лимфоцитах появляются CD1a, CD4 и D8. Согласно Ohkura N и соавт., дальнейшая дифференцировка Treg связана с гипометилированными участками генов FoxP3 CNS2 [1; 2]. Тимус покидают функционально зрелые FoxP3+CD25+CD4+ tTreg, которые участвуют в поддержании

периферической иммунологической аутоотолерантности.

О существовании Т-регуляторных клеток наука узнала относительно недавно. Революционное исследование проведено S Sakaguchi и соавт. в 1995 году, в ходе которого было доказано, что Treg составляют основу аутоотолерантности организма путем подавления иммунного ответа на собственные клетки [3]. С тех пор постепенно Treg обращают на себя все больше внимания ученых по всему миру, становится известно о том, что они играют одну из ключевых ролей в патогенезе многих опухолей, соответственно, изучение Treg как возможных мишеней терапии онкологии представляет собой крайне перспективное направление. Так перенос суспензий Т-лимфоцитов, обедненных CD25+ Т-клетками, вызывает аутоиммунное заболевание у бестимусных голых мышей, в то время как совместный перенос небольшого количества CD25+CD4+ Т-клеток явно ингибирует развитие аутоиммунитета [4].

Относительный вклад Treg в противоопухолевый иммунный ответ все еще не ясен до конца. Наиболее вероятно, что эти клетки выполняют дополнительные функции, способствующие толерантности к опухоли [5].

Функциональные характеристики Treg при опухолевом процессе.

Помимо разделения Treg на центральные и периферические, их можно разделить по функциональной, а также фенотипической составляющей на две функциональные группы, согласно номенклатуре, предложенной в 2013 году Abbas et al: естественные Treg (nTreg) и индуцируемые Treg (iTreg). nTreg образуются в тимусе, функцию подавления обеспечивают через зависимые от контакта с другими клетками механизмы, (гранзим В / перфорин или пути Fas/FasL) [6]. В большей степени участвуют в поддержании периферической толерантности среди подгрупп Treg [7; 8]. iTreg (в литературе также часто называемые регуляторными Т-клетками типа 1 (Tr1)) активируются на периферии в ответ на действие сигналов окружающей среды, в том числе в ответ на цитокины: IL-2, TGF-β и IL-10 [9; 10].

На сегодняшний день актуальной проблемой является определение и идентификация человеческих регуляторных Т-клеток из-за отсутствия конкретных и универсальных маркеров, которые бы однозначно отличали Treg от других типов Т-клеток [11]. Различные маркеры, такие как FoxP3,

CD25, CTLA-4, GITR, PD-1, а также некоторые рецепторы хемокинов, использовались для идентификации Treg, но ни один из них не обладает полной специфичностью для этих клеток [12; 13; 14]. Авторы отмечают, что отсутствие определенных маркеров на Treg, таких как CD127 и CD49d, стало методом отрицательного отбора для выделения этих клеток [15; 16; 17]. Однако даже такой метод не обеспечивает абсолютной точности, и для подтверждения принадлежности клеток к Treg часто требуется функциональное тестирование, основанное на их способности подавлять активацию других Т-клеток [18].

У популяции клеток, выделенных у пациентов с почечноклеточной карциномой, была обнаружена совместная экспрессия FoxP3 и Helios, транскрипционный фактор семейства Ikaros, который не экспрессируется iTregs [19; 20].

Международный семинар по обнаружению и функциональному тестированию Treg с участием ведущих экспертов определил, что маркеры CD3, CD4, CD25, CD127 и FoxP3 являются минимально необходимыми для определения регуляторных Т-клеток в человеческих тканях при помощи методов проточной цитометрии. Использование маркеров было подтверждено в серии РВМС от здоровых доноров и онкологических больных [21].

Treg при иммунотерапии.

Современным специалистам при выборе успешных стратегий лечения надо понимать механизмы, которые способствуют накоплению Treg в опухолях. Treg могут развиваться вне тимуса: в периферических лимфоидных и нелимфоидных тканях (pTreg), или индуцироваться в клеточной культуре (iTreg) из CD4+ Tcon, приобретая FoxP3 в ответ на специфические сигналы TGF-β и IL-2 или пищевые метаболиты [5; 22]. pTreg в основном специализируются на подавлении иммунного ответа на чужеродные антигены, включая аллергены, и обеспечивают периферическую толерантность и гомеостаз тканей [5; 23]. iTregs в первую очередь предотвращают активность Т-клеток путем воздействия на антигенпрезентирующие дендритные клетки за счет IL10 [22].

В своей обзорной статье Oleinika K и соавт. выделяют три возможных способа накопления Treg в опухолях. Первый обеспечивается за счет усиленного транспорта Treg в опухоль, второй - при увеличении численности регуляторных Т-клеток, а третьему способствует дифференцирование de novo [24].

По причине того, что Трег являются ключевыми клетками в подавлении опухоль-ассоциированных антиген-специфических лимфоцитов [25; 26], важным для иммунотерапии является предотвращение миграции Трег к опухоли. Хемотаксис регуляторных Т-лимфоцитов, экспрессирующих CCR4 и CCR10, обеспечивается за счет синтезируемых опухолевыми клетками CCL22 и CCL28 соответственно [26; 27; 28; 29]. Блокада этих лигандов приводит к снижению инфильтрации опухоли Трег-лимфоцитами [30; 31].

Программированная смерть клеток 1 (PD-1) является иммуноподавляющим корецептором, экспрессирующимся в основном на поверхности Т- и В-лимфоцитов [32]. Кодирована геном *Pdcd1* и располагается на q-плече второй хромосомы (2q37.3) [33]. Его лигандами являются PD-L1 и PD-L2 [34]. PD-1/PD-L1 и PD-1/PD-L2 обеспечивают негативное влияние на иммунные клетки, поддерживая иммунную толерантность [11; 35; 36; 37; 38]. На сегодняшний день одним из методов иммунотерапии различных типов рака является блокада PD-1 рецепторов [39; 40]. В своем исследовании Kamada T и соавт. обнаружили, что у некоторых пациентов данный способ терапии приводит к гиперпрогрессии опухоли, что объясняется повышенной пролиферацией высокосупрессивных PD-1+ эффекторных Трег и как результат подавление противоопухолевого иммунного ответа [41]. Возможно, антитела к PD-1 модифицируют иммунную среду опухоли в целом, оказывая влияние на выработку цитокинов и хемокинов и непосредственно связываясь с различными клетками, экспрессирующими PD-1, включая иммуносупрессивные CD4+FoxP3+ Трег-клетки. Блокада PD-1 увеличивает количество tumor-Tрег в иммуногенных опухолях, что ограничивает эффективность иммунотерапии [42].

Гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4) кодируется геном *Hu-CTLA-4*, локализованным в q33 хромосомы 2 (2q33.2) [43]. Его лигандами являются CD80 и CD86 [44]. Специфичная блокада CTLA4, также называемая блокада контрольных точек, значительно подавляет способность Трег регулировать противоопухолевый иммунитет [45; 46; 47]. Основной проблемой в использовании анти-CTLA4 моноклональных антител является развитие нежелательных реакций, связанных с иммунной системой, большинство из которых были ассоциированы с развитием аутоагрессии [48; 49; 50]. Это объясняется истощением Трег за счет активации Fc-рецепторов и, как следствие, вовлечение в процесс клеток с фагоцитарной

активностью [51]. Zhang A и соавт. разработали гетеродимер анти-CTLA-4 × SIRPα, приводящий к истощению Трег в опухолевом микроокружении, но не влияющий значительно на периферические регуляторные Т-клетки [52]. Такой подход позволяет снизить риск развития нежелательных реакций, связанных с иммунной системой.

Роль IL-2 в поддержании экспрессии FoxP3 является критической, поскольку нейтрализация IL-2 потенцирует потерю экспрессии FoxP3 [22]. Schwartzenuber DJ и соавт. в своем исследовании пациентов с меланомой, получавших высокие дозы IL-2, в чистом виде или с белковой вакциной, сообщили о связи между количеством Трег и клиническими проявлениями. У пациентов с клиническими проявлениями, включенных в группу, которым вводился IL-2, частота Трег была значительно выше, чем у пациентов, у которых клинический ответ отсутствовал. Здесь результаты указывают на благоприятную клиническую роль увеличения количества Трег [53]. В другом исследовании при колоректальном раке высокий уровень экспрессии Трег часто коррелировал с благоприятным прогнозом [54]. Выявленные противоречия в результате снижения числа Трег при различных видах рака, когда это может привести как к благоприятным исходам, так и к развитию гиперпрогрессии, подчеркивают необходимость предварительного анализа эффективности истощения Трег в опухоли и, напротив, их поддержания [55].

Заключение.

Становится очевидной перспективность изучения методик терапевтического воздействия на Трег в лечении онкологических заболеваний: современные исследования демонстрируют неразрывную связь данных клеток и развития опухоли. Несмотря на успехи в определении функций данных клеток, некоторые факторы их деятельности в организме остаются не до конца изученными и по сей день, что препятствует разработке удачной терапии, в основе которой может лежать воздействие на Трег. Дальнейшее изучение регуляторных Т-клеток может быть важным шагом к победе над онкологией.

Литература.

1. Ohkura N., Kitagawa Y., Sakaguchi S. Development and maintenance of regulatory T cells. *Immunity*. 2013 Mar 21;38(3):414-23. doi: 10.1016/j.immuni.2013.03.002. PMID: 23521883.
2. Polansky J.K., Schreiber L., Thelemann C. et al. Methylation matters: binding of Ets-1 to the demethylated Foxp3 gene contributes to the stabilization of Foxp3 expression in regulatory T cells. *J Mol Med (Berl)*. 2010 Oct;88(10):1029-40.

- doi: 10.1007/s00109-010-0642-1. Epub 2010 Jun 24. PMID: 20574810; PMCID: PMC2943068.
3. Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T. et al. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*. 2008 May 30;133(5):775-87. doi: 10.1016/j.cell.2008.05.009. PMID: 18510923.
4. Zhou G., Levitsky H.I. Natural regulatory T cells and de novo-induced regulatory T cells contribute independently to tumor-specific tolerance. *J Immunol*. 2007 Feb 15;178(4):2155-62. doi: 10.4049/jimmunol.178.4.2155. PMID: 17277120.
5. Moo-Young T.A., Larson J.W., Belt B.A. et al. Tumor-derived TGF-beta mediates conversion of CD4+Foxp3+ regulatory T cells in a murine model of pancreas cancer. *J Immunother*. 2009 Jan;32(1):12-21. doi: 10.1097/CJI.0b013e318189f13c. PMID: 19307989; PMCID: PMC3862184.
6. Abbas A.K., Benoist C., Bluestone J.A. et al. Regulatory T cells: recommendations to simplify the nomenclature. *Nat Immunol*. 2013 Apr;14(4):307-8. doi: 10.1038/ni.2554. PMID: 23507634.
7. Raimondi G., Turner M.S., Thomson A.W. et al. Naturally occurring regulatory T cells: recent insights in health and disease. *Crit Rev Immunol*. 2007;27(1):61-95. doi: 10.1615/critrevimmunol.v27.i1.50. PMID: 17430097.
8. Jonuleit H., Schmitt E., Stassen M. et al. Identification and functional characterization of human CD4(+)CD25(+) T cells with regulatory properties isolated from peripheral blood. *J Exp Med*. 2001 Jun 4;193(11):1285-94. doi: 10.1084/jem.193.11.1285. PMID: 11390435; PMCID: PMC2193380.
9. Bergmann C., Strauss L., Wang Y. et al. T regulatory type 1 cells in squamous cell carcinoma of the head and neck: mechanisms of suppression and expansion in advanced disease. *Clin Cancer Res*. 2008 Jun 15;14(12):3706-15. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5126. PMID: 18559587; PMCID: PMC3708468.
10. Roncarolo M.G., Bacchetta R., Bordignon C. et al. Type 1 T regulatory cells. *Immunol Rev*. 2001 Aug;182:68-79. doi: 10.1034/j.1600-065x.2001.1820105.x. PMID: 11722624.
11. Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22;12(4):252-64. doi: 10.1038/nrc3239. PMID: 22437870; PMCID: PMC4856023.
12. Fife B.T., Bluestone J.A. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev*. 2008 Aug;224:166-82. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00662.x. PMID: 18759926.
13. Franceschini D., Paroli M., Francavilla V. et al. PD-L1 negatively regulates CD4+CD25+Foxp3+ Tregs by limiting STAT-5 phosphorylation in patients chronically infected with HCV. *J Clin Invest*. 2009 Mar;119(3):551-64. doi: 10.1172/JCI36604. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19229109; PMCID: PMC2648671.
14. Strauss L., Bergmann C., Szczepanski M.J. et al. Expression of ICOS on human melanoma-infiltrating CD4+CD25highFoxp3+ T regulatory cells: implications and impact on tumor-mediated immune suppression. *J Immunol*. 2008 Mar 1;180(5):2967-80. doi: 10.4049/jimmunol.180.5.2967. PMID: 18292519.
15. Liu W., Putnam A.L., Xu-Yu Z. et al. CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4+ T reg cells. *J Exp Med*. 2006 Jul 10;203(7):1701-11. doi: 10.1084/jem.20060772. Epub 2006 Jul 3. PMID: 16818678; PMCID: PMC2118339.
16. Kleinewietfeld M., Starke M., Di Mitri D. et al. CD49d provides access to "untouched" human Foxp3+ Treg free of contaminating effector cells. *Blood*. 2009 Jan 22;113(4):827-36. doi: 10.1182/blood-2008-04-150524. Epub 2008 Oct 21. PMID: 18941119.
17. Peters J.H., Preijers F.W., Woestenenk R. et al. Clinical grade Treg: GMP isolation, improvement of purity by CD127 Depletion, Treg expansion, and Treg cryopreservation. *PLoS One*. 2008 Sep 8;3(9):e3161. doi: 10.1371/journal.pone.0003161. PMID: 18776930; PMCID: PMC2522271.
18. Tran D.Q. In vitro suppression assay for functional assessment of human regulatory T cells. *Methods Mol Biol*. 2013;979:199-212. doi: 10.1007/978-1-62703-290-2_16. PMID: 23397398.
19. Elkord E., Sharma S., Burt D.J. et al. Expanded subpopulation of FoxP3+ T regulatory cells in renal cell carcinoma co-express Helios, indicating they could be derived from natural but not induced Tregs. *Clin Immunol*. 2011 Sep;140(3):218-22. doi: 10.1016/j.clim.2011.04.014. Epub 2011 Apr 29. PMID: 21570917.
20. Getnet D., Grosso J.F., Goldberg M.V. et al. A role for the transcription factor Helios in human CD4(+)CD25(+) regulatory T cells. *Mol Immunol*. 2010 Apr;47(7-8):1595-600. doi: 10.1016/j.molimm.2010.02.001. Epub 2010 Mar 11. PMID: 20226531; PMCID: PMC3060613.
21. Santegoets S.J., Dijkgraaf E.M., Battaglia A. et al. 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 Oct;64(10):1271-86. doi: 10.1007/s00262-015-1729-x. Epub 2015 Jun 28. PMID: 26122357; PMCID: PMC4554737.
22. Shevach E.M., Thornton A.M. tTregs, pTregs, and iTregs: similarities and differences. *Immunol Rev.* 2014 May;259(1):88-102. doi: 10.1111/imr.12160. PMID: 24712461; PMCID: PMC3982187.
23. Fontenot J.D., Gavin M.A., Rudensky A.Y. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nat Immunol.* 2003 Apr;4(4):330-6. doi: 10.1038/ni904. Epub 2003 Mar 3. PMID: 12612578.
24. Oleinika K., Nibbs R.J., Graham G.J. et al. Suppression, subversion and escape: the role of regulatory T cells in cancer progression. *Clin Exp Immunol.* 2013 Jan;171(1):36-45. doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04657.x. PMID: 23199321; PMCID: PMC3530093.
25. Quezada S.A., Peggs K.S., Simpson T.R. et al. Shifting the equilibrium in cancer immunoediting: from tumor tolerance to eradication. *Immunol Rev.* 2011 May;241(1):104-18. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01007.x. PMID: 21488893; PMCID: PMC3727276.
26. Ménétrier-Caux C., Curiel T., Faget J. et al. Targeting regulatory T cells. *Target Oncol.* 2012 Mar;7(1):15-28. doi: 10.1007/s11523-012-0208-y. Epub 2012 Feb 12. PMID: 22327882.
27. Facciabene A., Peng X., Hagemann I.S. et al. Tumour hypoxia promotes tolerance and angiogenesis via CCL28 and T(reg) cells. *Nature.* 2011 Jul 13;475(7355):226-30. doi: 10.1038/nature10169. PMID: 21753853.
28. Röhrle N., Knott M.M.L., Anz D. CCL22 Signaling in the Tumor Environment. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1231:79-96. doi: 10.1007/978-3-030-36667-4_8. PMID: 32060848.
29. Mergia Terefe E., Catalan Opulencia M.J., Rakhshani A. et al. Roles of CCR10/CCL27-CCL28 axis in tumour development: mechanisms, diagnostic and therapeutic approaches, and perspectives. *Expert Rev Mol Med.* 2022 Sep 26;24:e37. doi: 10.1017/erm.2022.28. PMID: 36155126.
30. Curiel T.J., Coukos G., Zou L. et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med.* 2004 Sep;10(9):942-9. doi: 10.1038/nm1093. Epub 2004 Aug 22. PMID: 15322536.
31. Ji L., Qian W., Gui L. et al. Blockade of β -Catenin-Induced CCL28 Suppresses Gastric Cancer Progression via Inhibition of Treg Cell Infiltration. *Cancer Res.* 2020 May 15;80(10):2004-2016. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3074. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32156780.
32. Okazaki T., Chikuma S., Iwai Y. et al. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol.* 2013 Dec;14(12):1212-8. doi: 10.1038/ni.2762. PMID: 24240160.
33. Shinohara T., Taniwaki M., Ishida Y. et al. Structure and chromosomal localization of the human PD-1 gene (PDCD1). *Genomics.* 1994 Oct;23(3):704-6. doi: 10.1006/geno.1994.1562. PMID: 7851902.
34. Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J. et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331. PMID: 18173375; PMCID: PMC10637733.
35. Mi Y., Han J., Zhu J. et al. Role of the PD-1/PD-L1 Signaling in Multiple Sclerosis and Experimental Autoimmune Encephalomyelitis: Recent Insights and Future Directions. *Mol Neurobiol.* 2021 Dec;58(12):6249-6271. doi: 10.1007/s12035-021-02495-7. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34480337; PMCID: PMC8639577.
36. Martin-Orozco N., Wang Y.H., Yagita H. et al. Cutting Edge: Programmed death (PD) ligand-1/PD-1 interaction is required for CD8+ T cell tolerance to tissue antigens. *J Immunol.* 2006 Dec 15;177(12):8291-5. doi: 10.4049/jimmunol.177.12.8291. PMID: 17142723.
37. Yi M., Zheng X., Niu M. et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions. *Mol Cancer.* 2022 Jan 21;21(1):28. doi: 10.1186/s12943-021-01489-2. PMID: 35062949; PMCID: PMC8780712.
38. Mataka N., Kikuchi K., Kawai T. et al. Expression of PD-1, PD-L1, and PD-L2 in the liver in autoimmune liver diseases. *Am J Gastroenterol.* 2007 Feb;102(2):302-12. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00948.x. PMID: 17311651.
39. Pu Y., Ji Q. Tumor-Associated Macrophages Regulate PD-1/PD-L1 Immunosuppression. *Front Immunol.* 2022 May 3;13:874589. doi: 10.3389/fimmu.2022.874589. PMID: 35592338; PMCID: PMC9110638.
40. Brahmer J.R., Tykodi S.S., Chow L.Q. et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012 Jun 28;366(26):2455-65. doi: 10.1056/NEJMoa1200694. Epub 2012 Jun 2. PMID: 22658128; PMCID: PMC3563263.
41. Kamada T., Togashi Y., Tay C. et al. PD-1+ regulatory T cells amplified by PD-1 blockade promote hyperprogression of cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019 May 14;116(20):9999-10008. doi: 10.1073/pnas.1822001116. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31028147; PMCID: PMC6525547.

42. Geels S.N., Moshensky A., Sousa R.S. et al. Interruption of the intratumor CD8+ T cell:Treg crosstalk improves the efficacy of PD-1 immunotherapy. *Cancer Cell*. 2024 Jun 10;42(6):1051-1066.e7. doi: 10.1016/j.ccell.2024.05.013. PMID: 38861924; PMCID: PMC11285091.
43. Dariavach P., Mattéi M.G., Golstein P. et al. Human Ig superfamily CTLA-4 gene: chromosomal localization and identity of protein sequence between murine and human CTLA-4 cytoplasmic domains. *Eur J Immunol*. 1988 Dec;18(12):1901-5. doi: 10.1002/eji.1830181206. PMID: 3220103.
44. Linsley P.S., Greene J.L., Brady W. et al. Human B7-1 (CD80) and B7-2 (CD86) bind with similar avidities but distinct kinetics to CD28 and CTLA-4 receptors. *Immunity*. 1994 Dec;1(9):793-801. doi: 10.1016/s1074-7613(94)80021-9. Erratum in: *Immunity* 1995 Feb;2(2):following 203. PMID: 7534620.
45. Wing K., Onishi Y., Prieto-Martin P. et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science*. 2008 Oct 10;322(5899):271-5. doi: 10.1126/science.1160062. PMID: 18845758.
46. Stockem C.F., Galsky M.D., van der Heijden M.S. Turning up the heat: CTLA4 blockade in urothelial cancer. *Nat Rev Urol*. 2023 Aug 22. doi: 10.1038/s41585-023-00801-7. Epub ahead of print. PMID: 37608154.
47. Gao J., Shi L.Z., Zhao H. et al. Loss of IFN- γ Pathway Genes in Tumor Cells as a Mechanism of Resistance to Anti-CTLA-4 Therapy. *Cell*. 2016 Oct 6;167(2):397-404.e9. doi: 10.1016/j.cell.2016.08.069. Epub 2016 Sep 22. PMID: 27667683; PMCID: PMC5088716.
48. Weber J.S., Dummer R., de Pril V. et al. Patterns of onset and resolution of immune-related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer*. 2013 May 1;119(9):1675-82. doi: 10.1002/cncr.27969. Epub 2013 Feb 7. PMID: 23400564.
49. Michot J.M., Bigenwald C., Champiat S. et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016 Feb;54:139-148. doi: 10.1016/j.ejca.2015.11.016. Epub 2016 Jan 5. PMID: 26765102.
50. Sosa A., Lopez Cadena E., Simon Olive C. et al. Clinical assessment of immune-related adverse events. *Ther Adv Med Oncol*. 2018 Mar 30;10:1758835918764628. doi: 10.1177/1758835918764628. PMID: 29623110; PMCID: PMC5882039.
51. Simpson T.R., Li F., Montalvo-Ortiz W. et al. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. *J Exp Med*. 2013 Aug 26;210(9):1695-710. doi: 10.1084/jem.20130579. Epub 2013 Jul 29. PMID: 23897981; PMCID: PMC3754863.
52. Zhang A., Ren Z., Tseng K.F. et al. Dual targeting of CTLA-4 and CD47 on Treg cells promotes immunity against solid tumors. *Sci Transl Med*. 2021 Aug 4;13(605):eabg8693. doi: 10.1126/scitranslmed.abg8693. PMID: 34349035; PMCID: PMC10234635.
53. Schwartzenruber D.J., Lawson D.H., Richards J.M. et al. gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2011 Jun 2;364(22):2119-27. doi: 10.1056/NEJMoa1012863. PMID: 21631324; PMCID: PMC3517182.
54. Fridman W.H., Pagès F., Sautès-Fridman C. et al. The Immune Contexture in Human Tumours: Impact on Clinical Outcome. *Nat Rev Cancer*. 2012;12:298–306. doi: 10.1038/nrc3245.
55. Whiteside T.L., Schuler P., Schilling B. et al. Induced and natural regulatory T cells in human cancer. *Expert Opin Biol Ther*. 2012 Oct;12(10):1383-97. doi: 10.1517/14712598.2012.707184. Epub 2012 Jul 31. PMID: 22849383; PMCID: PMC3730844.