ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ БИОТЕХНОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТІ
БИОФИЗИКА, БИОМЕДИЦИНА ЖӘНЕ НЕЙРОҒЫЛЫМ КАФЕДРАСЫ

ДӘРІС №1
КІРІСПЕ. ОНКОИММУНОЛОГИЯ ДАМУЫНЫҢ ҚЫСҚАША ТАРИХЫ

Дәріскер: б.ғ.к., профессор Аблайханова Н.Т.

Алматы, 2026

ЖОСПАР

I

Кіріспе

- Онкоиммунология ұғымы
- Пәннің мақсаты
- Пәннің міндеттері

II

Негізгі бөлім

- Онкоиммунологияның даму тарихы
- Иммунологиялық бақылау және иммунноредакциялау
- Алғашқы иммунотерапия және молекулалық иммунология
- Иммундық бақылау нүктелері: CTLA-4, PD-1/PD-L1
- CAR-T жасушалық терапиясы
- Ісік микроортасы

III

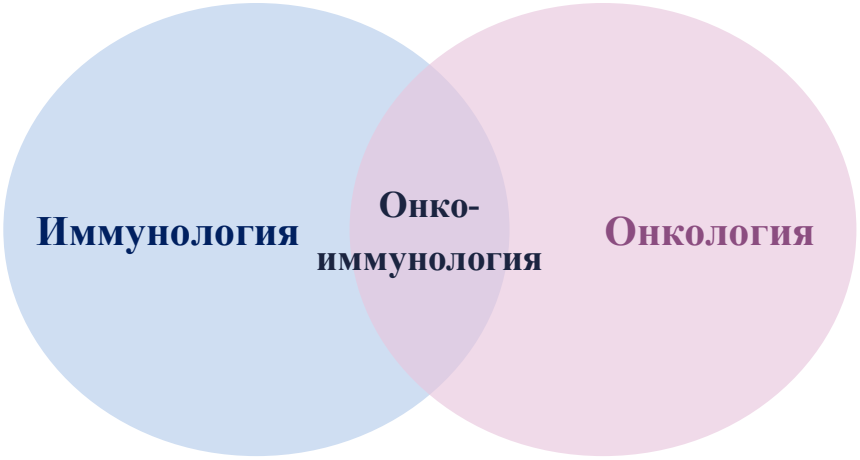
Қорытынды

- Негізгі тұжырымдар
- Бақылау сұрақтары
- Әдебиеттер

ОНКОИММУНОЛОГИЯ ҰҒЫМЫ

Онкоиммунология – ісіктердің пайда болуы, өсуі және таралуы процестеріндегі иммундық жүйенің рөлін зерттейтін ғылым.

Ол иммунология мен онкологияның тоғысуында қалыптасып, иммундық жүйе мен ісік жасушаларының өзара әрекеттесуін молекулалық, жасушалық және ағза деңгейінде қарастырады.





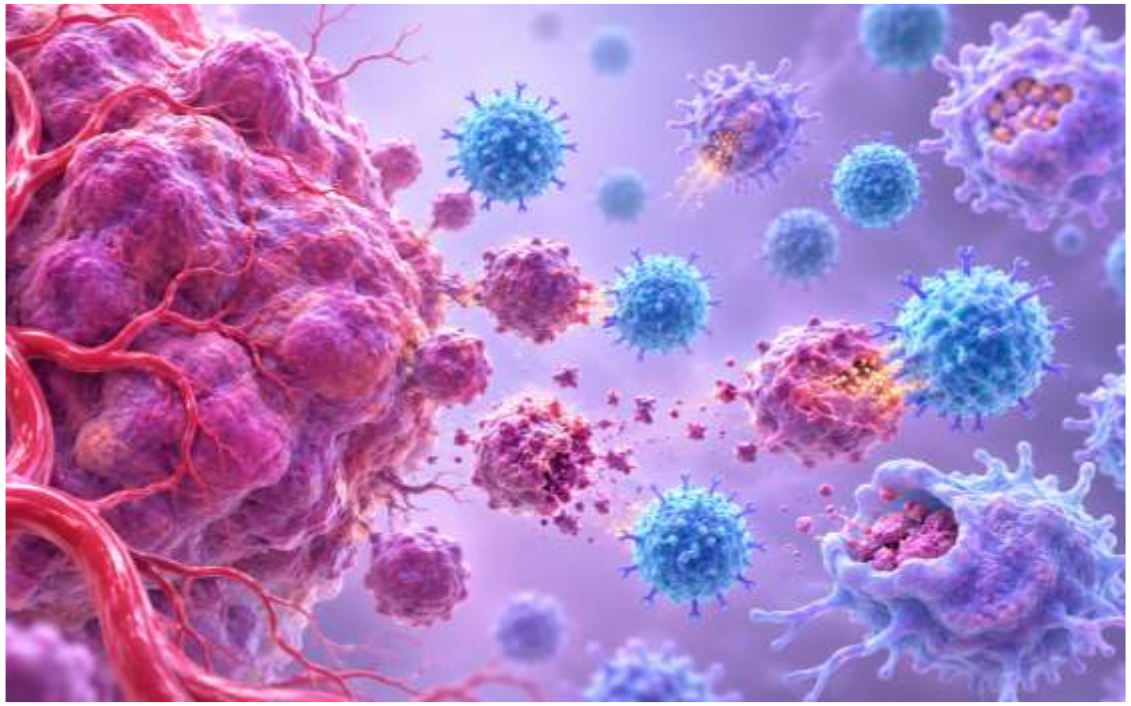
Термин шығуы: грек. *onkos* – «ісік, масса» + лат. *immunitas* – «босату, қорғалу» + грек. *logos* – «ілім».

Онкоиммунологияның практикалық нәтижесі – **иммунотерапия**.

ПӘННІҢ МАҚСАТЫ

МАҚСАТЫ

Ісіктердің пайда болуы, өсуі және метастазdануы процестерінде иммундық жүйенің рөлін зерттеу және осы білімді қатерлі ісіктердің алдын алу, диагностикасы мен емдеу әдістерін жетілдіруге қолдану.



1 **Алдын алу**

Онкогенді вирустарға (HBV, HPV) қарсы вакцинация, қауіп факторларын бақылау

2 **Ерте диагностика**

Иммундық биомаркерлер: PD-L1 экспрессиясы, ісік инфильтрациялайтын лимфоциттер

3 **Тиімді емдеу**

Иммунотерапия: checkpoint-ингибиторлар, CAR-T, онковакциналар

ПӘННІҢ МІНДЕТТЕРІ

1. Иммундық жүйенің ісікке қарсы жауаптарын зерттеу
2. Ісікке қарсы иммунитеттің заңдылықтары туралы түсінік қалыптастыру
3. Ісіктің иммундық жүйеден жалтару механизмдерін талдау
4. Иммунологиялық диагностика әдістерінің рөлі туралы түсінік қалыптастыру
5. Ісік микроортасының иммуносупрессиялық әсерін түсіндіру
6. Қазіргі заманғы иммунотерапияның негізгі принциптерімен таныстыру

Күтілетін нәтиже: білім алушы ісік пен иммундық жүйенің өзара әрекеттесуін түсінеді, иммунотерапия әдістерінің ғылыми негіздерін түсіндіре алады және онкоиммунологиядағы заманауи зерттеу бағыттарын бағалай алады.

ОНКОИММУНОЛОГИЯНЫҢ ДАМУ КЕЗЕҢДЕРІ

Бастапқы және классикалық кезең (XVIII–XX ғ.)

1796 — Э. Дженнер: алғашқы вакцинация

1863 — Р. Вирхов: ісіктегі лейкоциттер

1891 — У. Коли: «Коли токсиндері»

1909 — П. Эрлих: иммунитет ісікті басады

1957–59 — Бёрнет, Томас: иммундық бақылау

1975 — Кёлер, Мильштейн: гибридома

Молекулалық және клиникалық кезең (XX ғ. соңы – XXI ғ.)

1987 — CTLA-4 молекуласы ашылды

1992 — Т. Хондзё: PD-1 ашылды

1997 — Ритуксимаб – алғашқы мАт (FDA)

2011 — Ипилимумаб (анти-CTLA-4)

2017 — Алғашқы CAR-T препараты

2018 — Эллисон мен Хондзё – Нобель

200 жылдан астам уақыт ішінде онкоиммунология болжамдардан нақты емдеу әдістеріне дейін дамыды

ӘЛЕМДЕГІ АЛҒАШҚЫ ВАКЦИНА

Әлемдегі алғашқы вакцинаны **1796 жылы** ағылшын дәрігері **Эдвард Дженнер** (1749–1823) жасады.

1. 1796 жылы 14 мамырда Дженнер сиыр шешегімен ауырған сауыншының қолындағы көпіршіктен алынған материалды 8 жасар **Джеймс Фиппске** екті.

2. Кейін Фиппсті табиғи шешекпен жұқтыру әрекеті ауру тудырмады – бала шешектен сенімді қорғалды. Жұқпалы ауруға төзімділік жағдайы **«иммунитет»** деп аталды.

3. 1798 жылы Дженнер өз бақылауларын *«An Inquiry into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae»* еңбегінде жариялады. «Вакцина» сөзі лат. *vacca* – «сиыр» сөзінен шыққан.



Э. Дженнер Джеймс Фиппске алғашқы вакцинация жасауда (Э. Борд, XX ғ. басы)

БАСТАПҚЫ КЕЗЕҢДЕР (XIX ҒАСЫР): УИЛЬЯМ КОЛИ



Уильям Коли (1862–1936)

- 1891 жылы нью-йорктік хирург **Уильям Коли** операция жасалмайтын саркомасы бар науқасқа стрептококк дақылын енгізіп, ісіктің кішірейгенін байқады.
- Кейін ол қыздыру арқылы инактивтелген *Streptococcus pyogenes* пен *Serratia marcescens* қоспасын – **«Коли токсиндерін»** қолданды.
- Иммундық жүйенің ісікке жауап бере алатыны туралы алғашқы идеялар осылай пайда болды. Колиді **«иммунотерапияның атасы»** деп атайды.

Токсиндер → **Қызба, қабыну** → **Иммунитет белсенеді** → **Ісік кішірейеді**

Коли 1000-нан астам науқасты емдеген деп саналады

Коли әдісі тұрақсыз нәтиже бергендіктен кейін сәулелік және химиятерапиямен ығыстырылды, бірақ оның идеясы заманауи иммунотерапияның негізіне айналды.

ИММУНОТЕРАПИЯНЫҢ БАСТАУЫ (XIX ҒАСЫРДЫҢ СОҢЫ)

Иммунотерапия XIX ғасырдың аяғынан бастап дамыды:

1883

И.И. Мечников

Фагоцитоз және жасушалық иммунитет теориясы (Нобель сыйлығы, 1908)

1885

Л. Пастер

Құтыруға қарсы вакцинаны алғаш рет адамға қолданды

1890

Э. фон Беринг, С. Китасато

Сіреспе және дифтерия антитоксиндерін ашты (Беринг – Нобель, 1901)

1894

Э. Ру

Дифтерияға қарсы сарысумен емдеуді клиникаға енгізді



Иммунотерапияның клиникалық маңызды нәтижелері тек XX ғасырдың соңы – XXI ғасырдың басында, зертханалық техника мен ісік жасушаларын молекулалық деңгейде зерттеу әдістерінің дамуымен пайда болды.

ИММУНОЛОГИЯЛЫҚ БАҚЫЛАУ ТЕОРИЯСЫ (XX ҒАСЫРДЫҢ ОРТАСЫ)



Фрэнк Макфарлейн Бёрнет (1899–1985) Нобель сыйлығы, 1960

Л. Томас – американдық дәрігер, иммунолог, «Жасуша өмірі» эсселерінің авторы

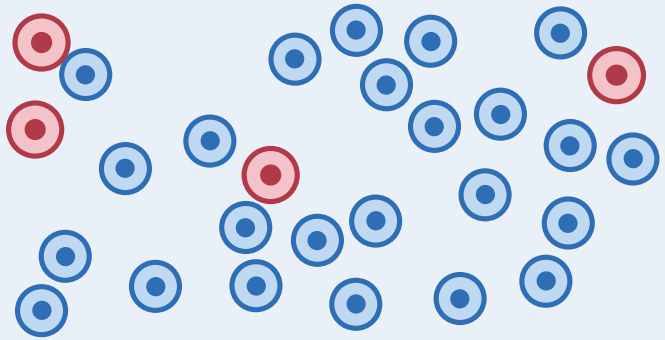
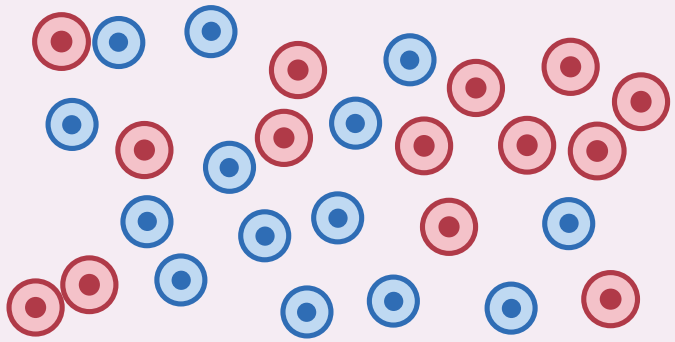
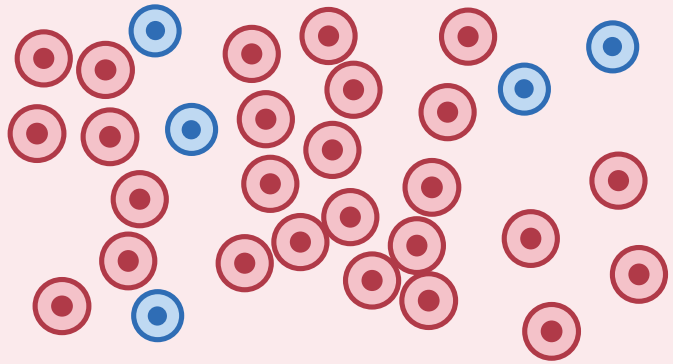
- 1957–1959 жылдары **Ф.М. Бёрнет** пен **Льюис Томас** (1913–1993) **иммунологиялық бақылау** (immune surveillance) гипотезасын ұсынды: иммундық жүйе ағзада үнемі пайда болатын трансформацияланған жасушаларды танып, жояды.
- Бұл кезеңде трансплантациялық иммунитет және ісікке тән антигендер зерттеліп, ісікке қарсы иммунитет туралы түсінік тереңдеді.

Ісік жасушасы пайда болады → **Ісік антигендері танылады** → **Т- және NK-жасушалар белсенеді** → **Ісік жасушасы жойылады**

Дәлелдер: иммун тапшылығы бар адамдарда (ВИЧ-инфекция, органдарды трансплантациялаудан кейінгі иммуносупрессия) кейбір ісіктердің жиілігі артады; ісік инфильтрациялайтын лимфоциттердің көп болуы көптеген ісікте жақсы болжаммен байланысты.

ИММУНОРЕДАКЦИЯЛАУ: «ЗЕ» ТҰЖЫРЫМДАМАСЫ

2002 жылы Р. Шрайбер, Л. Олд және әріптестері иммундық бақылау теориясын кеңейтіп, ісік пен иммундық жүйенің өзара әрекеттесуінің үш кезеңін сипаттады:

1. ЭЛИМИНАЦИЯ	2. ТЕПЕ-ТЕҢДІК	3. ЖАЛТАРУ
		
Туа біткен және жүре пайда болған иммунитет ісік жасушаларын тауып жояды (иммундық бақылау).	Қалған ісік жасушалары иммундық қысыммен бақыланады; кезең жылдарға созылуы мүмкін, ісік клондары «сұрыпталады».	Иммуногенділігі төмен клондар бақылаудан шығады: MHC-I азаяды, PD-L1, Treg, TGF-β, IL-10 – клиникалық ісік дамиды.

уақыт → ісік иммуногенділігінің төмендеуі

ИММУНОЛОГИЯЛЫҚ ТЕРАПИЯНЫҢ АЛҒАШҚЫ ЖЕТІСТІКТЕРІ (XX ҒАСЫРДЫҢ ЕКІНШІ ЖАРТЫСЫ)

Цитокиндер. 1970 жылдары интерферондар мен интерлейкиндер сияқты иммуномодуляторлық молекулалар зерттеліп, ісікке қарсы жауапты күшейту мақсатында клиникаға енгізілді.

Моноклоналды антиденелер. 1980 жылдары моноклоналды антиденелердің пайда болуы ісік жасушаларын нақты танып, жоюға мүмкіндік берді.

Негізгі кезеңдер:

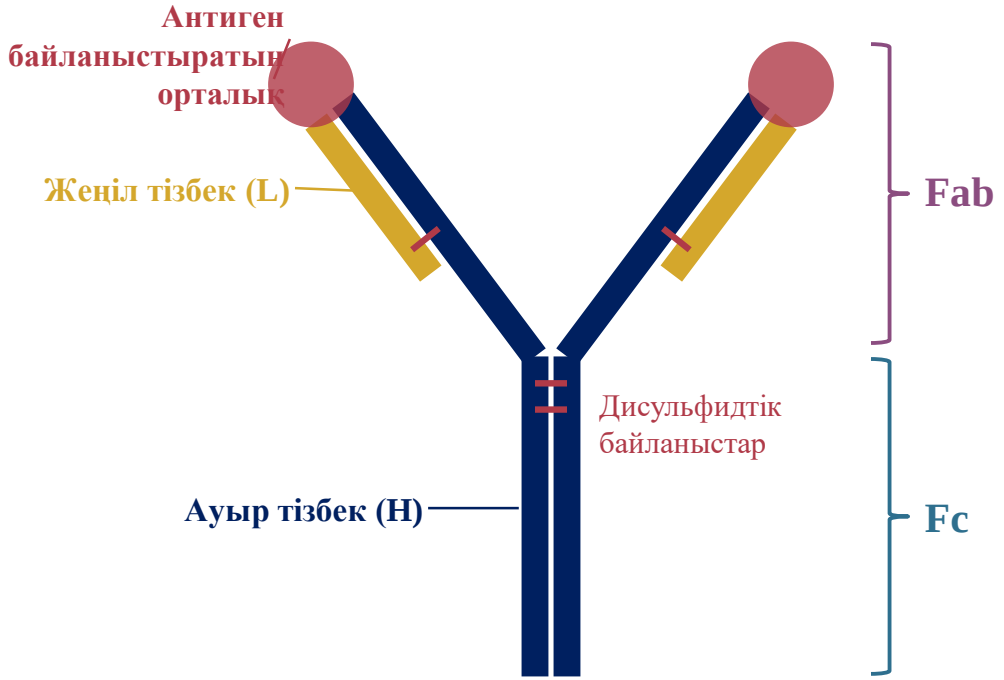
1957	1975	1976	1986	1992	1997
Интерферон ашылды (А. Айзекс, Ж. Линденман)	Гибридома технологиясы (Кёлер, Мильштейн)	IL-2 – Т-жасушалардың өсу факторы ашылды	IFN-α – алғашқы цитокин-препарат (түкті жасушалы лейкоз)	IL-2 (алдеслейкин) – бүйрек жасушалы карцинома	Ритуксимаб (анти-CD20) – В-жасушалы лимфома

МОЛЕКУЛАЛЫҚ ИММУНОЛОГИЯ

Молекулалық иммунология XX ғасырдың екінші жартысында пайда болды. 1959–1962 жж. **Р. Портер** пен **Дж. Эдельман** антидене молекуласының химиялық құрылымын анықтады (1972 ж. Нобель сыйлығы).



Родни Портер (1917–1985)



IgG құрылымы: 2 ауыр + 2 жеңіл тізбек



Джералд Эдельман (1929–2014)

МОЛЕКУЛАЛЫҚ ИММУНОЛОГИЯ (ЖАЛҒАСЫ)

С. Тонегава

Нобель 1987

Ашылуы: 1976 ж.

Иммуноглобулин гендерінің ДНҚ сегменттерінің соматикалық рекомбинациясын (V(D)J) ашты – антиденелер алуан түрлілігінің генетикалық негізі.

Ж. Доссе

Нобель 1980

Ашылуы: 1958 ж.

Адамның негізгі гистосәйкестік кешенін (HLA) және оның гендерінің құрылымын зерттеді.

П. Доэрти, Р. Цинкернагель

Нобель 1996

Ашылуы: 1974 ж.

Т-жасушалар антигенді тек өзіндік MHC молекуласымен бірге таниды («өзім – бөтен» қосарлы тану, MHC-рестрикция).

Н. Ерне, Г. Кёлер, Ц. Мильштейн

Нобель 1984

Ашылуы: 1975 ж.

Моноклоналды антиденелерді өндіру принципі – гибридома технологиясы әзірленді.

МОЛЕКУЛАЛЫҚ ОНКОИММУНОЛОГИЯНЫҢ ДАМУЫ (XXI ҒАСЫР)

2000 жылдары **иммундық бақылау нүктелері** (immune checkpoints) теориясы дамыды. Ісік жасушалары **PD-L1** лигандын экспрессиялап, Т-жасушалардағы **PD-1** және **CTLA-4** тежеуші рецепторлары арқылы иммундық жауапты басады.

Белсендіруші сигналдар («газ педалі»)

- TCR – MHC + антиген
- CD28 – B7 (CD80/CD86)
- Цитокиндер (IL-2, IFN-γ)

Тежеуші сигналдар («тежегіш»)

- CTLA-4 – B7
- PD-1 – PD-L1 / PD-L2
- LAG-3, TIM-3, TIGIT

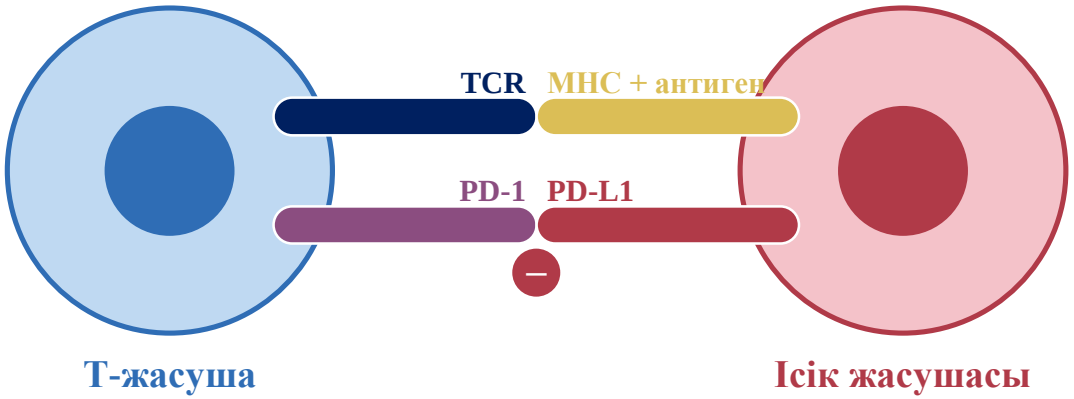
Checkpoint-ингибиторлар «тежегішті» босатып, Т-жасушаларды қайта белсендіреді

Ісік тежеуші жолдарды пайдаланып, иммундық жауаптан жалтарады

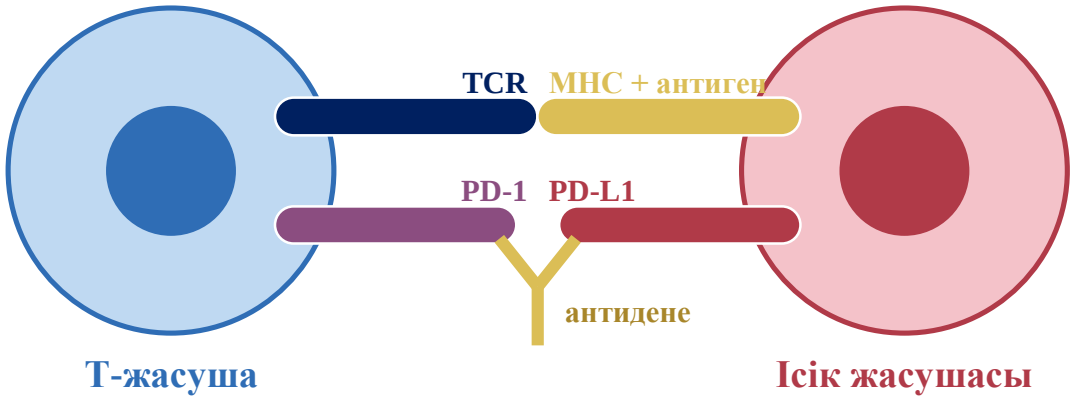
CHECKPOINT-ИНГИБИТОРЛАР ЖӘНЕ ЖАҢА ДӘУІР

Checkpoint-ингибиторлар – иммундық бақылау нүктелерінің белсенділігін тежейтін қосылыстар (әдетте моноклоналды антиденелер). 1990 жылдары иммундық жауапты реттейтін CTLA-4 және PD-1 молекулалары анықталды.

Ингибиторсыз: Т-жасуша тежеледі



Анти-PD-1 / PD-L1: Т-жасуша белсенеді



Жаңа дәуір **анти-PD-1** және **анти-PD-L1** препараттарымен байланысты: олар әртүрлі локализациядағы және даму сатысындағы қатерлі ісіктерді емдеуге мүмкіндік берді.

CTLA-4: АЛҒАШҚЫ ИММУНДЫҚ БАҚЫЛАУ НҮКТЕСІ

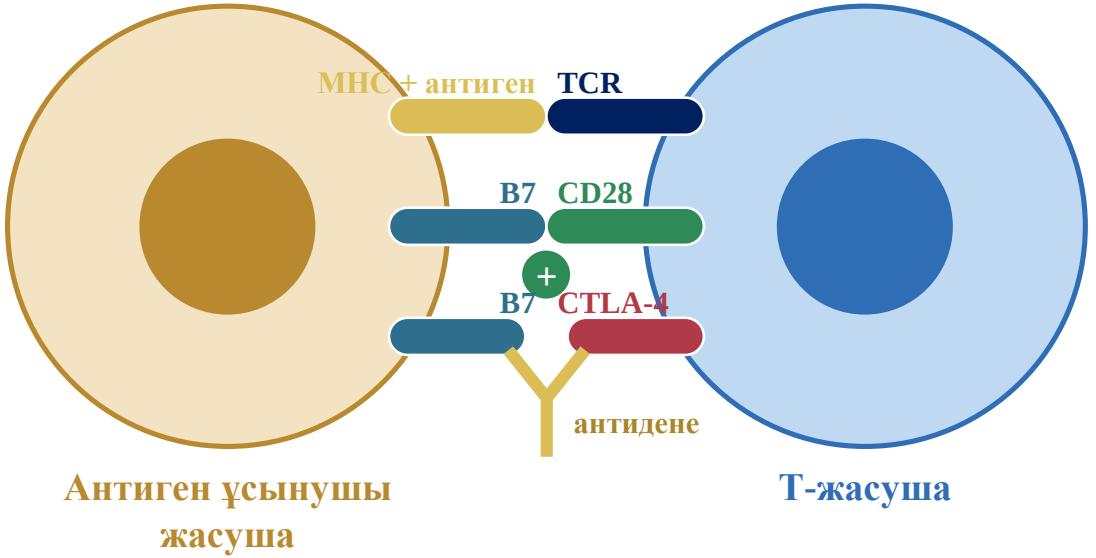
1 Алғашқы зерттеулер

- 1987 жылы француз ғалымы **Пьер Гольштейн** тобы CTLA-4 молекуласын сипаттады.
- 1995 ж. CTLA-4 – Т-жасуша белсенділігінің тежеуші реттеушісі екені анықталды.

2 Клиникалық қолданыс

- 1996 ж. **Джеймс Эллисон** CTLA-4-ті антиденемен бөгеу тышқандарда ісіктің жойылуына әкелетінін көрсетті.
- 2011 жылы **ипилимумаб** (анти-CTLA-4) метастаздық меланоманы емдеу үшін FDA тарапынан мақұлданды.

Анти-CTLA-4 B7 – CTLA-4 байланысын бөгейді



CTLA-4 B7-ге CD28-ден жоғары аффинитетпен байланысады

PD-1 ЖӘНЕ PD-L1: ЖАҢА БАҚЫЛАУ НҮКТЕЛЕРІ

1 Молекулалардың ашылуы

- 1992 жылы **Тасуку Хондзё** тобы PD-1 (*programmed cell death-1*) молекуласын анықтады; ол Т-жасушалардың белсенділігін басатыны көрсетілді.
- 1999–2000 жж. оның лиганды **PD-L1** сипатталды: ісік жасушалары оны иммундық жүйеден «жасырыну» үшін пайдаланады.

2 Клиникалық қолданыс

- 2014 жылы **пембролизумаб** және **ниволумаб** (PD-1 ингибиторлары) FDA тарапынан мақұлданды – алдымен меланома, кейін өкпе және бүйрек обырын емдеуде қолданылды.
- 2016 жылдан бастап PD-L1 ингибиторлары (атезолизумаб т.б.) енгізілді.

Тіркелген ингибиторлар (FDA)

Анти-CTLA-4

ипилимумаб (2011)
тремелимумаб (2022)

Анти-PD-1

пембролизумаб, ниволумаб (2014)
цемиплимаб (2018)

Анти-PD-L1

атезолизумаб (2016)
дурвалумаб, авелумаб (2017)

CTLA-4 ЖӘНЕ PD-1: САЛЫСТЫРМАЛЫ СИПАТТАМА

Көрсеткіш	CTLA-4	PD-1
Ашылған жылы	1987 (П. Гольштейн тобы)	1992 (Т. Хондзё тобы)
Лигандтары	B7-1 (CD80), B7-2 (CD86)	PD-L1 (B7-H1), PD-L2 (B7-DC)
Әсер ету орны	Лимфа түйіндері – Т-жасушалардың бастапқы белсенуі (прайминг)	Перифериялық тіндер мен ісік – эффекторлық кезең
Механизмі	B7 үшін CD28-бен бәсекелеседі, ко-стимуляцияны тоқтатады	SHP-2 фосфатазасы арқылы TCR/CD28 сигналын тежейді
Ингибиторлар	Ипилимумаб, тремелимумаб	Ниволумаб, пембролизумаб; анти-PD-L1: атезолизумаб, дурвалумаб
Иммундық жанама әсерлер	Жиірек және ауырырақ	Салыстырмалы түрде сирек

Екі нүктені бірге бөгеу (ниволумаб + ипилимумаб) тиімділікті арттырады, бірақ жанама әсерлер жиілейді

CHECKPOINT-ИНГИБИТОРЛАРДЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖЕТІСТІКТЕРІ

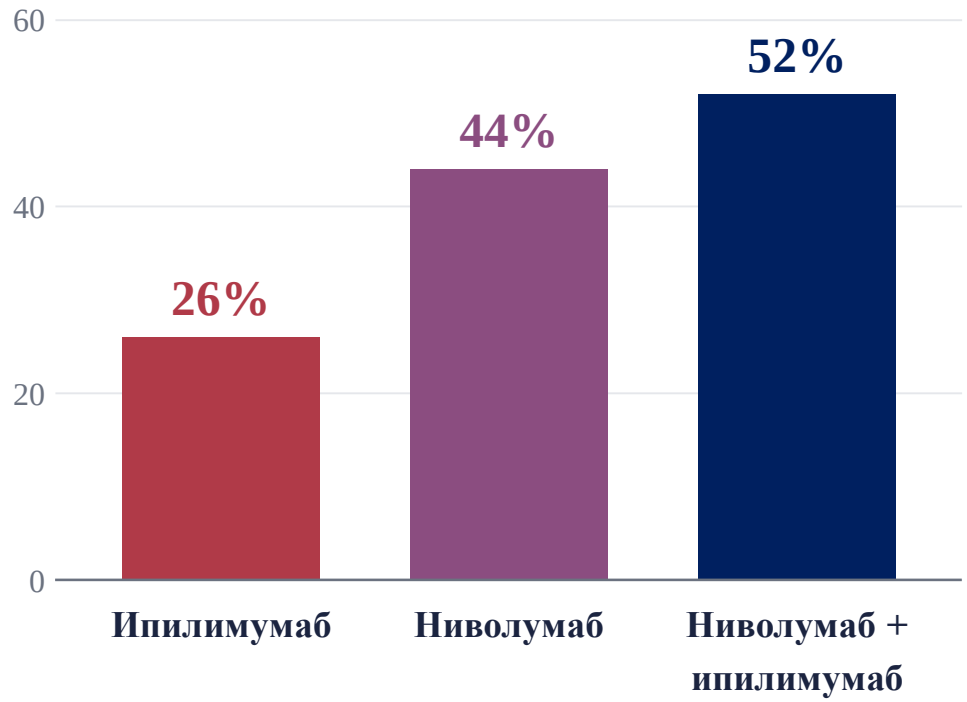
1

Иммундық бақылау нүктелері терапиясының революциясы. Бұл препараттар меланома, өкпе обыры, бүйрек жасушалы карцинома сияқты көптеген қатерлі ісік түрлерін емдеуде жоғары тиімділік көрсетті. Науқастардың ұзақ өмір сүру мүмкіндігі артып, кейбір жағдайларда толық ремиссияға қол жеткізілді.

2

Нобель сыйлығы, 2018. Джеймс Эллисон (АҚШ) және Тасуку Хондзё (Жапония) «теріс иммундық реттелуді тежеу арқылы қатерлі ісікті емдеу әдісін ашқаны үшін» физиология және медицина саласындағы Нобель сыйлығын алды.

Метастаздық меланома: 5 жылдық жалпы өміршеңдік, %



Дереккөз: Larkin J. et al. N Engl J Med. 2019;381:1535–1546 (CheckMate 067)

ИММУНОТЕРАПИЯНЫҢ КЛИНИКАЛЫҚ ҚОЛДАНЫЛУЫ

Иммунотерапияның қазіргі заманғы жетістіктеріне **CAR-T жасушалық терапиясы** жатады: пациенттің иммундық жасушалары генетикалық түрде модификацияланып, ісік жасушаларын мақсатты түрде жояды.

Онкологиялық вакциналар, атап айтқанда HPV вакцинасы, ісіктердің алдын алу құралдары ретінде дамыды.

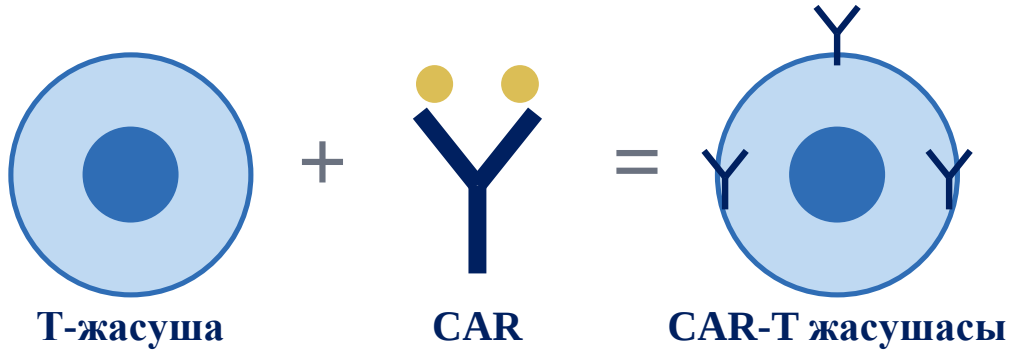
1981	HBV вакцинасы – бауыр обырының алдын алу
2006	HPV вакцинасы – жатыр мойны обырының алдын алу
2010	Сипулейцел-Т – алғашқы емдік вакцина (простата обыры)



HPV вакцинасы адам папилломавирусының L1 капсид ақуызынан түзілген вирус тәрізді бөлшектерден тұрады

ЖАҢА ДӘУІР: CAR-T ЖАСУШАЛЫҚ ТЕРАПИЯСЫ

CAR-T терапиясы (ағылш. *Chimeric Antigen Receptor T-cells*) – жасушалық терапияның инновациялық әдісі: пациенттің өз Т-лимфоциттеріне ісік антигенін (мысалы, CD19) тануға арналған жасанды химералық рецептор енгізіледі. 2017 жылы алғашқы CAR-T препараттары FDA тарапынан мақұлданды.



CAR құрылымы:

- scFv – антиген танитын бөлік (антидене фрагменті)
- Трансмембраналық домен
- CD3ζ + ко-стимуляторлық домен (CD28 / 4-1BB)

1. **Лейкаферез: Т-жасушаларды бөліп алу**
2. **CAR генін вектормен енгізу**
3. **Зертханада көбейту**
4. **Лимфодеплеция**
5. **Науқасқа қайта енгізу**

Негізгі көрсеткіштері: В-жасушалы жедел лимфобластық лейкоз, В-жасушалы лимфомалар, көптік миелома

ІСІК МИКРООРТАСЫ

Ісік микроортасы (*tumor microenvironment, TME*) – қатерлі ісікті қоршап, оның өсуі мен дамуына ықпал ететін жасушалар мен молекулалардың күрделі жүйесі. Оған мыналар кіреді:

1

Иммундық жасушалар

Т- және В-жасушалар, табиғи киллерлер (NK), макрофагтар, дендриттік жасушалар

2

Қан тамырлары

Ісікке оттегі мен қоректік заттарды тасымалдайды (ангиогенез)

3

Фибробластар

Ісікпен байланысты фибробластар (CAF) ісікті құрылымдық қолдайды

4

Жасушадан тыс матрикс

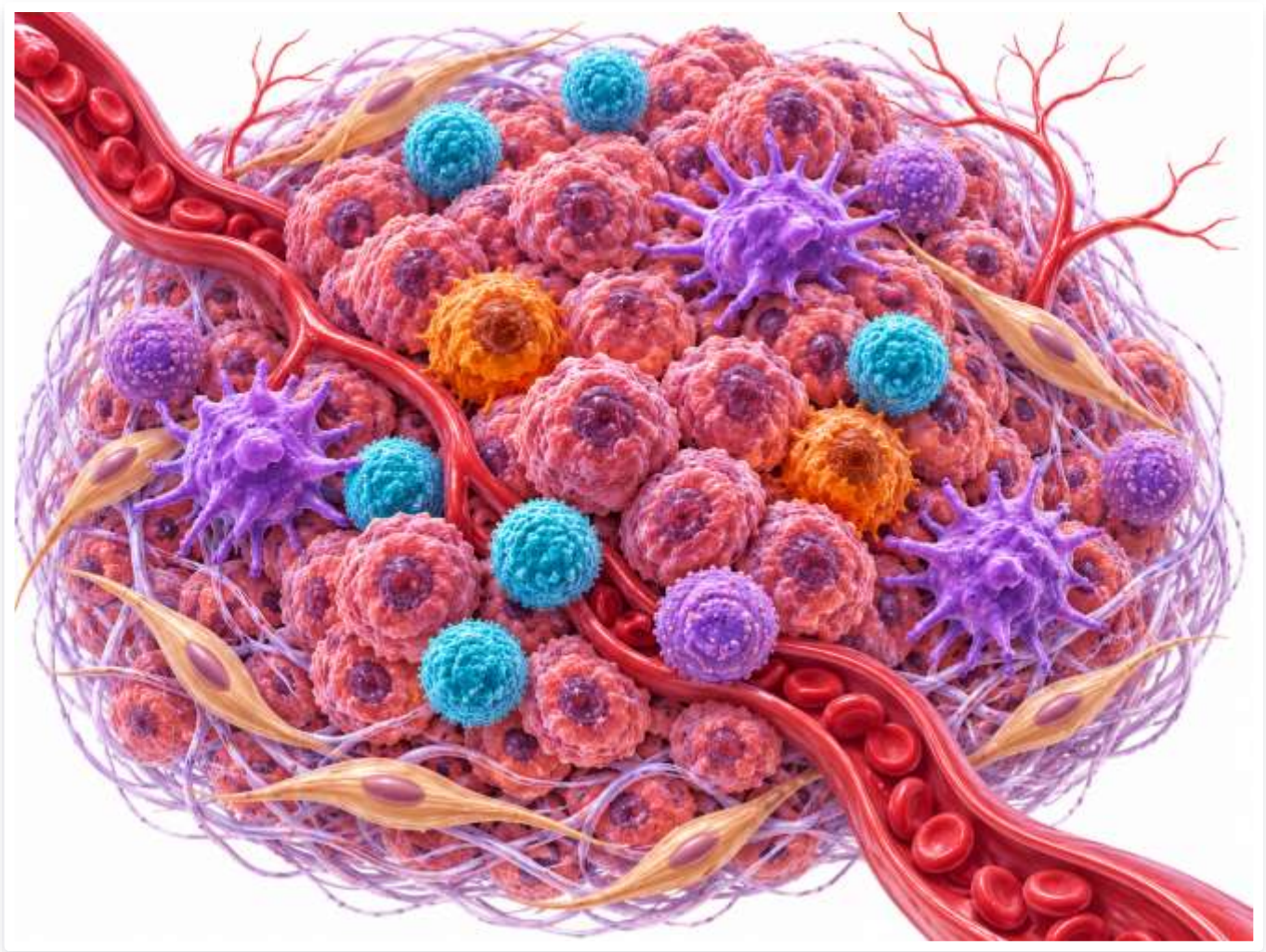
Ісіктің физикалық ортасы, инвазияға жол ашады

5

Цитокиндер мен хемокиндер

Қабыну процестерін және жасушалардың миграциясын реттейді

ІСІК МИКРООРТАСЫ (TUMOR MICROENVIRONMENT, TME)



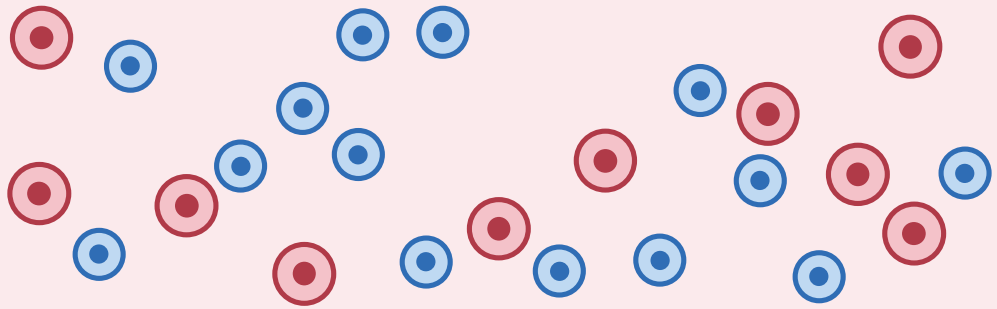
Шартты белгілер

- Ісік жасушалары
- Ісіктің бағаналы жасушалары
- Лимфоциттер
- NK-жасушалар (табиғи киллерлер)
- Макрофагтар
- Ісікпен байланысты фибробластар
- Қан тамырлары мен эритроциттер
- Жасушадан тыс матрикс

«ЫСТЫҚ» ЖӘНЕ «СУЫҚ» ІСІКТЕР

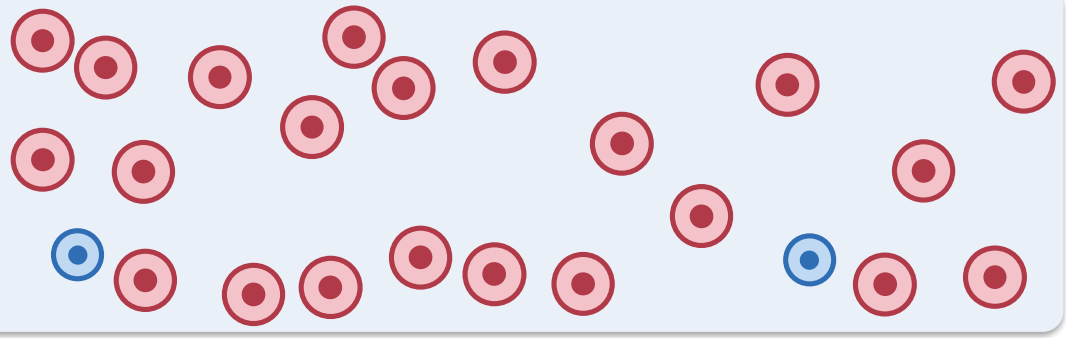
Ісік микроортасындағы Т-жасушалардың болуына қарай ісіктер иммунотерапияға әртүрлі жауап береді:

«ЫСТЫҚ» ІСІК (иммундық инфильтрацияланған)



- Т-жасушалар ісік ішінде көп
- PD-L1 экспрессиясы, мутациялық жүктеме жоғары
- IFN-γ белсенділігі айқын
- Checkpoint-ингибиторларға **жақсы жауап береді**

«СУЫҚ» ІСІК (иммундық «шөл»)



- Т-жасушалар жоқ немесе шетте қалады
- Мутациялық жүктеме төмен, MHC-I аз
- Иммуносупрессиялық жасушалар басым
- Иммунотерапияға **нашар жауап береді**

көк – Т-лимфоциттер; қызыл – ісік жасушалары

ҚОРЫТЫНДЫ

1

Тарих

Онкоиммунология иммунология мен онкологияның тоғысуынан басталып, XIX ғасырдағы У. Коли тәжірибелерінен иммундық бақылау нүктелерін ашуға және CAR-T терапиясына дейін қарқынды дамыды.

2

Механизмдер

Иммунологиялық бақылау мен иммунноредакциялау теориясы, CTLA-4 және PD-1/PD-L1 жолдарының ашылуы ісікке қарсы күрестегі жаңа дәуірдің негізін қалады.

3

Болашақ

Онкоиммунологияның заманауи жетістіктері қатерлі ісіктерді диагностикалау мен емдеудің жаңа, тиімді әрі қауіпсіз, жекелендірілген стратегияларын жасауға мүмкіндік береді.

БАҚЫЛАУ СҰРАҚТАРЫ

1. Онкоиммунология ұғымына анықтама беріңіз. Пәннің мақсаты мен міндеттері қандай?
2. У. Колидің тәжірибелері иммунотерапияның дамуында қандай рөл атқарды?
3. Иммунологиялық бақылау теориясының мәні неде? Оны кім ұсынды?
4. Иммуноредакциялаудың «3Е» кезеңдерін сипаттаңыз.
5. Антидене молекуласының құрылымын сипаттаңыз. Моноклоналды антиденелер қалай алынады?
6. CTLA-4 және PD-1 молекулаларының әсер ету механизмдерін салыстырыңыз.
7. CAR-T терапиясының принципі мен кезеңдерін түсіндіріңіз.
8. Ісік микроортасының құрамына не кіреді? «Ыстық» және «суық» ісіктердің айырмашылығы неде?

ӘДЕБИЕТТЕР

1. Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 10th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2022. – 587 p.
2. Murphy K., Weaver C., Berg L. Janeway's Immunobiology. 10th ed. – New York: W.W. Norton & Company, 2022. – 912 p.
3. Dong, H. The Basics of Cancer Immunotherapy / H. Dong, S. N. Markovic (eds.). — 2nd ed. — Cham : Springer International Publishing, 2024. — XIII, 221 p.
4. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma // N Engl J Med. – 2019. – Vol. 381, № 16. – P. 1535–1546.
5. June C.H., O'Connor R.S., Kawalekar O.U., Ghassemi S., Milone M.C. CAR T cell immunotherapy for human cancer // Science. – 2018. – Vol. 359, № 6382. – P. 1361–1365.
6. Binnewies M., Roberts E.W., Kersten K. et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy // Nat Med. – 2018. – Vol. 24, № 5. – P. 541–550.