
















DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-3

УДК 616-006.6

# Герминальные мутации как возможные биомаркеры эффективности терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета у пациентов с почечно-клеточной карциномой (мини-обзор)

И.Р. Гилязова<sup>\* 1,2,3</sup> , Д.Д. Асадуллина<sup>\* 1,4</sup> , Е.А. Иванова<sup>1,3</sup> , Р.Р. Рахимов<sup>5</sup> ,  
А.А. Измайлов<sup>2,5</sup> , М.А. Бермишева<sup>1,3</sup> , Г.Р. Гилязова<sup>2</sup> ,  
И.А. Шарифгалеев<sup>2,5</sup> , М.Ф. Урманцев<sup>2</sup> , Е.В. Попова<sup>5</sup> ,  
Р.Я. Сафиханов<sup>4</sup> , В.Н. Павлов<sup>2</sup> , Э.К. Хуснутдинова<sup>1,2,3,4</sup> 

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, пр-т. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет», ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Университетская набережная, д. 7/9, г. Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет», ул. Заки Валиди, д. 32, г. Уфа, 450076, Российская Федерация

<sup>5</sup> Государственное автономное учреждение здравоохранения Республиканский клинический онкологический диспансер, пр-т Октября, д. 73/1, г. Уфа, 450054, Российская Федерация

Автор для переписки: Д.Д. Асадуллина ([dilara.asadullina@yandex.ru](mailto:dilara.asadullina@yandex.ru))

## Резюме

**Актуальность:** Применение ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) является перспективной терапией в лечении онкологических заболеваний, в частности почечно-клеточной карциномы (ПКС). Несмотря на революционный прорыв в лечении рака данной группой препаратов, существенная доля пациентов не демонстрирует ответа на лечение. На сегодняшний день оценка уровня экспрессии белка PD-L1 (лиганда рецептора запрограммированной клеточной гибели 1) на опухолевых клетках является единственным одобренным методом определения показаний к назначению ИКТИ, однако, данный маркер не позволяет точно спрогнозировать ответ на терапию. В связи с этим, актуален поиск дополнительных прогностических факторов для контроля эффективности лечения пациентов препаратами ИКТИ на основе














\* авторы внесли равный вклад в написание статьи

комплексного генетического и эпигенетического анализа. **Цель исследования:** Проанализировать и обобщить результаты молекулярно-генетических исследований с целью возможного использования в качестве прогностических биомаркеров эффективности при назначении препаратов ИКТИ. **Материалы и методы:** Были проведены обзор и анализ российских и зарубежных источников литературы в базах данных Pubmed, Scopus, Google Academy, Elibrary за последние 5 лет по существующим исследованиям, позволяющим оценить возможные эффекты генетических полиморфизмов на результативность терапии ИКТИ и развитие резистентности. **Результаты:** Герминальные мутации генов, связанные с микроокружением опухоли и генов *PD-1*, *CTLA-4*, а также гетерозиготное носительство гена системы человеческого лейкоцитарного антигена класса I (*HLA-I*) были ассоциированы с улучшением показателей эффективности и выживаемости у пациентов, получающих терапию ИКТИ. Несмотря на существующую проблему невысокой эффективности существующих биомаркеров при назначении иммунотерапии, роль молекулярно-генетических особенностей пациентов с опухолями различной локализации мало изучена и требует проведения дальнейших исследований в этой области. **Заключение:** Молекулярно-генетические особенности пациента играют важную роль в формировании ответа на терапию, в том числе противоопухолевую. Использование их в качестве дополнительных прогностических маркеров эффективности терапии ИКТИ у пациентов с различными опухолями позволит персонифицировать подход в лечении онкологических заболеваний, повысить точность отбора кандидатов и уменьшить риск возникновения иммуноопосредованных нежелательных явлений.

**Ключевые слова:** ингибиторы контрольных точек иммунитета; *PD-1*; лекарственная резистентность; почечно-клеточная карцинома; генетика; герминальные мутации

**Для цитирования:** Гилязова ИР, Асадуллина ДД, Иванова ЕА, и др. Герминальные мутации как возможные биомаркеры эффективности терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета у пациентов с почечно-клеточной карциномой (мини-обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2022;8(2): 164-179. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-3

## Germline mutations as possible biomarkers of immune checkpoint inhibitor therapy efficacy in patients with renal cell carcinoma (mini review)

Irina R. Gilyazova\*<sup>1,2,3</sup> , Dilara D. Asadullina\*<sup>1,4</sup> , Elizaveta A. Ivanova<sup>1,3</sup> ,  
Radmira R. Rakhimov<sup>5</sup> , Adel A. Izmailov<sup>2,5</sup> , Marina A. Bermisheva<sup>1,3</sup> ,  
Gulshat R. Gilyazova<sup>2</sup> , Ildar A. Sharifgaleev<sup>2,5</sup> , Marat F. Urmantsev<sup>2</sup> ,  
Ekaterina V. Popova<sup>5</sup> , Rishat Ya. Safikhanov<sup>4</sup> , Valentin N. Pavlov<sup>2</sup> ,  
Elza K. Khusnutdinova<sup>1,2,3,4</sup> 

<sup>1</sup> Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS,  
71 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

<sup>2</sup> Bashkir State Medical University,

\* the authors have made an equal contribution to the writing of the article

3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia

<sup>3</sup> Saint Petersburg State University,

7/9 Universitetskaya Emb., St. Petersburg, 199034, Russia

<sup>4</sup> Bashkir State University,

32 Zaki Validi St., Ufa, 450076, Russia

<sup>5</sup> Republican Clinical Oncology Dispensary,

73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

Corresponding author: Dilara D. Asadullina (dilara.asadullina@yandex.ru)

## Abstract

**Background:** The use of immune checkpoint inhibitors (ICIs) is a promising therapy in cancer treatment, in particular renal cell carcinoma (RCC). Despite the revolutionary breakthrough in cancer treatment, a significant part of patients is resistant to ICIs. To date, the assessment of the PD-L1 protein expression level (programmed cell death receptor 1 ligand) on tumor cells is the only approved method for prescribing ICI therapy, however, this marker does not accurately predict the response to therapy. In this regard, the search for additional prognostic factors to control the treatment success of patients with ICI drugs based on complex genetic and epigenetic analysis is relevant. **The aim of the study:** To analyze and summarize the results of molecular genetic studies for the purpose of possible use as efficacy prognostic biomarkers when prescribing ICT drugs. **Materials and methods:** The review and analysis of Russian and foreign literature in the Pubmed, Scopus, Google Academy, Elibrary databases over the past 5 years was performed based on existing studies that allow to evaluate the possible effects of genetic polymorphisms on the ICI therapy efficacy and the resistance development. **Results:** Germline mutations in genes associated with the tumor microenvironment and *PD-1*, *CTLA-4* genes, as well as heterozygous carriage of the human leukocyte antigen class I (*HLA-I*) gene were associated with improved efficacy and survival rates in patients receiving ICI therapy. Despite the relevant problem of the existing biomarkers failure in the immunotherapy administration, the role of molecular genetic features of cancer patients has been underexplored and requires further research in this area. **Conclusion:** Molecular genetic characteristics of patients play an important role in the therapy response, including antitumor therapy. The use of additional prognostic markers for ICIs therapy efficacy in patients with different tumor types will make it possible to personalize the approach in cancer treatment, increase the accuracy of candidate selection and reduce the risk of immune-mediated adverse events.

**Keywords:** immune checkpoint inhibitors; *PD-1*; drug resistance; renal cell carcinoma; genetics; germline mutations

**For citation:** Gilyazova IR, Asadullina DD, Ivanova EA, et al. Germline mutations as possible biomarkers of immune checkpoint inhibitor therapy efficacy in patients with renal cell carcinoma (mini review). Research Results in Biomedicine. 2022;8(2): 164-179. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-2-0-3

**Введение.** Злокачественные новообразования почек составляют около 2% глобальных диагнозов рака и смертей от него. Около 95% всех случаев рака почки представлены почечно-клеточным раком (ПКР, ПКК). В большинстве молекулярно-биологических и клинических исследований исследуют самую частую форму рака почки –

светлоклеточную почечно-клеточную карциному (скПКК), составляющую около 75% случаев заболевания [1, 2]. За последние полвека заболеваемость ПКК в развитых странах увеличилась более чем вдвое. Согласно статистике GLOBOCAN, смертность от ПКК в 2020 году составила более 179 000 человек [3]. В России ПКК входит

в число наиболее часто возникающих опухолей в общей структуре онкологических заболеваний. В 2019 году в РФ летальный исход при ПЖК составил более 8000 человек [4].

Ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ) произвели прорыв в системной противоопухолевой терапии [5-21], в частности, в лечении метастатической ПЖК [1]. Их противоопухолевое действие основано на блокаде сигнальных пу-

тей CTLA-4 и PD-1/PD-L1 и усилении противоопухолевой активности лимфоцитов (Рис.1). Внедрение в клиническую практику ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, блокирующих цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный протеин 4 (CTLA-4), белок запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1) и лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели (PD-L1), позволило улучшить показатели выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями различной локализации, в том числе при ПЖК.

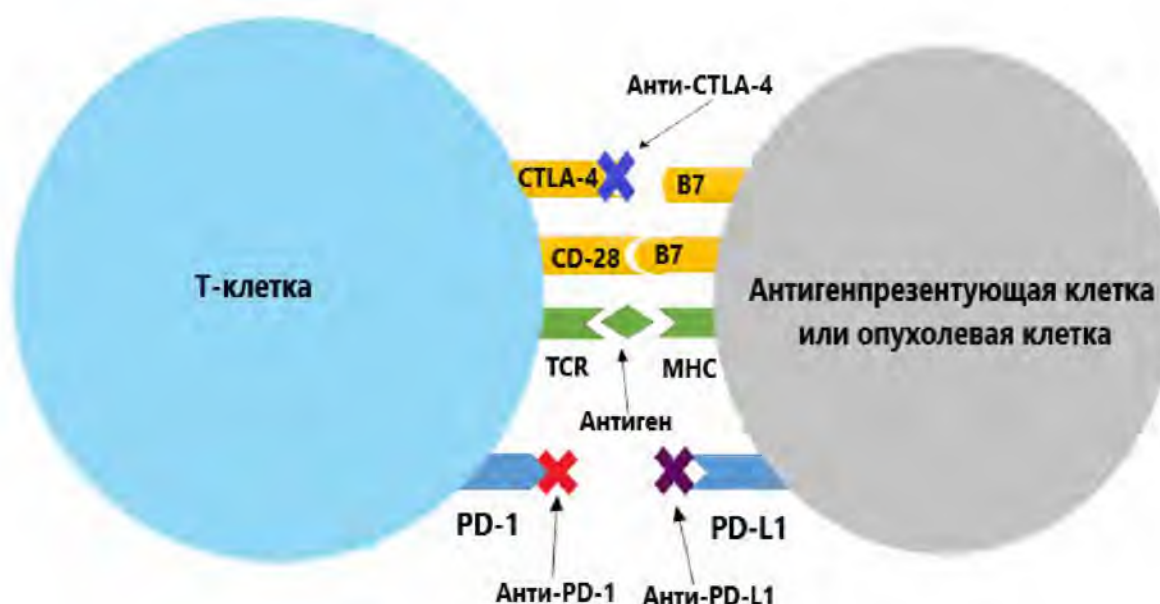


Рис. 1. Механизм действия ингибиторов сигнальных путей PD-1/PD-L1 и CTLA-4. МНС – молекулы главного комплекса гистосовместимости; TCR – рецептор Т-лимфоцитов; B7 – мембранный белок на поверхности антиген-презентирующих клеток; CD-28 – костимулирующий поверхностный белок на Т-клетке; PD-1 – белок запрограммированной клеточной гибели-1; PD-L1 – лиганд белка программируемой клеточной гибели 1; CTLA-4 – гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4; анти- PD-1, анти-CTLA-4, анти-PD-L1 – моноклональные антитела к белкам PD-1 и CTLA-4 и лиганду белка PD-L1.

Fig. 1. Mechanism of action of PD-1/PD-L1 and CTLA-4 signaling pathways inhibitors. MHC – major histocompatibility complex; TCR – T-cell receptor; B7 – membrane protein on the surface of antigen-presenting cells; CD-28 – costimulating surface protein on T cell; PD-1 – programmed cell death protein 1; PD-L1 – programmed cell death ligand 1; CTLA-4 – glycoprotein of cytotoxic T-lymphocytes 4; anti-PD-1, anti-CTLA-4, anti-PD-L1 – monoclonal antibodies to PD-1, CTLA-4 and PD-L1.

В настоящее время иммуноонкологические препараты, одобренные управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA), применяются

в качестве монотерапии или в комбинации с другими группами препаратов для терапии широкого спектра раковых опухолей (Таблица 1).

Таблица 1

**Перечень препаратов ингибиторов контрольных точек иммунитета, одобренных управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA)**

Table 1

**FDA-approved immune checkpoint inhibitors**

Тип опухоли	Терапевтический агент
Плоскоклеточный рак головы и шеи	Ниволумаб или Пембролизумаб как препараты второй линии терапии
	Пембролизумаб в комбинации с препаратами платины
Злокачественная меланома	Ипилимумаб, ниволумаб или пембролизумаб
	Ниволумаб + Ипилимумаб
Почечно-клеточная карцинома	Ниволумаб + Ипилимумаб
	Ниволумаб
Немелкоклеточный рак лёгкого	Дурвалумаб
	Пембролизумаб
	Пембролизумаб + препараты платины + Пеметрексед
	Атезолизумаб + Бевацизумаб
	Пембролизумаб в комбинации с препаратами платины
	Пембролизумаб
Мелкоклеточный рак лёгкого	Атезолизумаб или Ниволумаб
	Атезолизумаб или ниволумаб
Лимфома Ходжкина	Пембролизумаб
MSI-высокие или MMR-дефицитные солидные опухоли любой гистологии	Пембролизумаб

Несмотря на улучшение прогноза выживаемости и большое разнообразие схем лечения препаратами данной группы, только небольшая часть пациентов демонстрирует ответ на терапию, большинство остается невосприимчивыми и резистентными к лечению [5, 18, 21, 22, 23].

Существует несколько биомаркеров, ассоциированных с реакцией на терапию анти-PD-1/анти-PD-L1 антителами (Таблица 2). Эти биомаркеры охватывают

как саму опухоль, так и её микроокружение и включают экспрессию белка PD-L1, уровень лактатдегидрогеназы (LDH), мутации генов системы восстановления несоответствия (репарации) ДНК (MMR), варианты генов, мутационную нагрузку опухоли и т.д. [18]. Однако, перечисленные биомаркеры имеют ряд недостатков, что требует всестороннего поиска кандидатов, которые смогут восполнить недостатки существующих предикторов [19].



Таблица 2

**Биомаркеры, ассоциированные с ответом на терапию ИКТИ**

Table 2

**Biomarkers associated with response to ICI therapy**

Биомаркер	Заболевание
Уровень лактатдегидрогеназы	Меланома
Уровень проапоптотического белка семейства BCL2 (BIM) в циркулирующих Т-клетках	Меланома
Количество лимфоцитов и относительное количество эозинофилов	Меланома
Уровень SOX2 (SRY-box фактор транскрипции 2), экспрессируемый Т-клетками	Немелкоклеточный рак легкого
Соотношение нейтрофилов к лимфоцитам	Немелкоклеточный рак легкого
Концентрация циркулирующего растворимого белка PD-L1 (sPD-L1) в плазме	Меланома
Концентрация циркулирующего растворимого белка PD-1 (sPD-1) в плазме	Немелкоклеточный рак легкого
Экспрессия генов <i>IFN-γ</i> , <i>IDO1</i> , <i>CXCL9</i>	Меланома, немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточная карцинома
Мутации генов <i>EGFR</i> , <i>MDM2</i> , <i>MDM4</i>	Аденокарцинома лёгких, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, эндометриальная стромальная саркома
Мутации генов <i>EGFR</i> и <i>ALK</i>	Немелкоклеточный рак легкого
Мутации гена <i>KRAS</i> или <i>TP53</i>	Немелкоклеточный рак легкого
Мутация гена <i>STK11</i>	Аденокарцинома лёгкого, сопровождаемая мутацией гена <i>KRAS</i>
Мутации генов системы репарации ошибочно спаренных оснований ( <i>MMR</i> )	12 типов опухолей
Мутация гена <i>PBRM1</i>	Светлоклеточная почечно-клеточная карцинома
Мутация в гене реакции на повреждение ДНК ( <i>DDR</i> )	Прогрессивный уротелиальный рак
Однонуклеотидные полиморфные варианты в генах микроокружения опухоли	Немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак головы и шеи, меланома
rs17388568	Метастатическая меланома
Экспрессия генов, кодирующих белки CD8-, PD-1 PD-L1	Метастатическая меланома
Экспрессия гена, кодирующего белок PD-L2	Плоскоклеточный рак головы и шеи, меланома

**Цель исследования.** Анализ и обобщение результатов молекулярно-генетического изучения герминальных мутаций как возможных предикторов эффективности и безопасности при назначении терапии ИКТИ.

**Индивидуальные генетические особенности пациента**

На сегодняшний день большинство исследований, направленных на прогнозирование клинической эффективности иммуноонкологических препаратов, сосредоточены на анализе молекулярного портрета опухоли [5, 21, 24, 25] и её микроокружения [5, 21, 24, 26, 27]. Очень часто различия эффективности и токсичности любой терапии, в том

числе противоопухолевой, зависят от индивидуальных генетических особенностей пациента [21, 24, 28]. В терапии рака важен комплексный подход и анализ как генома опухоли (соматический), так и генома самого пациента (герминальный), которые определяют исход лечения. Совокупность герминальных изменений в геноме пациента, кодируя соответствующие белки, обеспечивает все жизненно важные процессы в организме. Следовательно, изменчивость генома может иметь последствия для любой системы организма пациента. Герминальные патогенные мутации возникают в половых клетках наследуются в последующих поколениях, обнаруживаются во всех клет-

ках организма [29] и редко встречаются в популяциях (частота их встречаемости меньше 1%). Однако, частота герминальных мутаций, ассоциированных с различными наследственными онкологическими заболеваниями [30, 31], с чувствительностью и резистентностью к определенному виду терапии, с развитием побочных реакций [32] может достигать порядка 15% [29].

Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) традиционно используются для понимания механизмов реакции на лекарственную терапию при различных заболеваниях и легче стандартизируются [19]. На сегодняшний день влияние генетических полиморфизмов ключевых генов на терапевтический ответ при лечении препаратами ИКТИ при различных онкологических заболеваниях мало изучено [21]. Выявление полиморфных вариантов генов как факторов эффективности иммунотерапии, а также факторов, способных предсказать токсичность, связанную с лечением, является актуальной задачей, решение которой будет способствовать формированию групп пациентов с наибольшей вероятностью отвечающих на терапию. Подобная информация целесообразна для применения в практической онкологии для персонифицированного подхода в иммунотерапии онкологических заболеваний различной локализации, в том числе при ПКК.

В связи с этим во всём мире активно ведутся исследования герминальных и соматических изменений, способных влиять на терапевтический ответ при лечении препаратами ИКТИ.

### **Иммунная система и эффективность терапии ИКТИ**

Доказано, что гомеостаз иммунной системы организма и ключевые биологические механизмы, её контролирующие, играют важную роль в успешном применении препаратов ИКТИ [5]. Взаимосвязь канцерогенеза с воспалительным компонентом опосредуется через активацию факторов врожденного иммунитета. Иммунная система представляет собой сложный многоуровневый комплекс систем разных типов клеток, распознающих чужеродные клетки. Данный

комплекс состоит из активизирующих и ингибирующих компонентов, включая многочисленные механизмы иммунологической толерантности. Нормальное функционирование иммунной системы подразумевает серию комплексных взаимодействий.

Регуляция защитных реакций организма, в том числе функций клеток-мишеней, осуществляется с помощью растворимых медиаторов, называемых цитокинами, на внеклеточном и внутриклеточном уровнях. Они являются ключевыми модуляторами тканевого повреждения, множества гомеостатических и воспалительных процессов, участвуют в патогенезе многих заболеваний. Цитокины классифицируют на отдельные группы на основе их структуры, связанного с ними сигнального пути, а также по характеру действия (интерлейкины, интерфероны, хемокины, факторы роста, фактор некроза опухоли (ФНО) [33]. Так, хемокины могут прямо и косвенно воздействовать на опухолевые клетки и способны регулировать их пролиферацию, миграцию, инвазию, метастазирование [34, 35]. Они также иницируют хемотаксис, который лежит в основе процесса «ускользания» опухолевых клеток от иммунного ответа; могут привести к иммунной толерантности и прогрессированию опухоли [36, 37]. Хемокины и цитокины также принимают участие в ангиогенезе опухоли, который необходим для оптимальной прогрессии онкологического процесса. Количество кровеносных сосудов в опухоли коррелирует с более высокой частотой метастазирования и более частыми рецидивами [37].

Не менее важную роль в формировании и регуляции иммунного ответа при раке играют интерлейкины, обеспечивающие медиаторное взаимодействие и связь иммунной системы с другими системами организма, а также интерфероны, которые оказывают антипролиферативную и противоопухолевую активность в отношении опухолевых клеток.

Определяющим фактором поддержания гомеостаза иммунной системы является наследственный компонент индивидуума

[5]; генетические особенности лежат в основе различий в активации определенных типов иммунных клеток, в частности CD4+ и CD8+ Т-клеток [38], иммуностимулирующих молекул и генов, связанных с иммунитетом [39].

Так, в недавнем исследовании обнаружена взаимосвязь между SNP генов, связанными с микроокружением опухоли (*CCL2*, *NOS3*, *IL1RN*, *IL12B*, *CXCR3* и *IL6R*) и эффективностью терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа у пациентов с опухолями различной локализации, в том числе ПКК [25]. Безопасность данной группы препаратов была ассоциирована с SNP, расположенными в генах *UNG*, *IFNW1*, *CTLA 4*, *PD-L1* и *IFNL4* у тех же пациентов [25].

### Герминальные мутации и прогнозирование ответа на терапию ИКТИ

При анализе однонуклеотидных полиморфных вариантов в генах *PD-L1* показано, что пациенты с немелкоклеточным раком лёгкого – носители генотипов rs4143815\*C/C и rs4143815\*C/G гена *PD-L1* при терапии ниволумабом демонстрировали лучшую эффективность и выживаемость без прогрессирования по сравнению с пациентами-носителями генотипа rs4143815\*G/G [40-44]. Аналогичным образом, взаимосвязь частоты объективного ответа на терапию препаратами ИКТИ и выживаемости без прогрессирования была продемонстрирована у пациентов с генотипами rs2282055\*G/G и rs2282055\*G/T гена *PD-L1* по сравнению с пациентами, являющимися носителями генотипа rs2282055\* T/T [40, 41].

В другом исследовании показано, что носители минорного аллеля rs17388568\*A демонстрировали ответ на терапию антителами к PD-1 рецептору [45].

У пациентов с меланомой, получающих терапию анти-PD-1 антителами, был проанализирован ряд однонуклеотидных полиморфизмов – rs36084323, rs11568821, rs2227981, rs102042256 rs2227982 и обнаружено, что носители генотипа rs11568821\*G/G демонстрировали более полный терапевтический ответ по сравнению с носителями генотипа

rs11568821\*A/G. Это свидетельствует о том, что аллель rs11568821\*G ассоциирован с лучшей выживаемостью без прогрессирования [46].

В работе, проведенной Mirjam de With с коллегами в 2021 году выявлено, что пациенты с сочетанием генотипов rs2227981\*СТ и rs2227981\*ТТ гена *PD-1* демонстрировали ухудшение общей выживаемости по сравнению с пациентами-носителями генотипа rs2227981\*СС. Кроме того, у носителей PDCD1 804C > T обнаружили снижение доли периферических PD-1+CD4+ Т-клеток [47].

С другой стороны, в другом исследовании продемонстрировали влияние полиморфных вариантов гена белка 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4) на ответ на терапию антителами к CTLA-4 у пациентов с меланомой [48].

Недавнее секвенирование нового поколения (NGS) позволило выявить взаимосвязь гетерозиготного носительства гена главного комплекса гистосовместимости (*HLA-I*), презентующего Т-клеткам опухолевые пептиды, с реакцией на терапию анти-PD-антителами и показателями выживаемости у пациентов с меланомой и раком легких [5]. Полученные данные соответствуют результатам более ранних исследований, которые показали, что эффективность терапии ИКТИ зависит от иммунной активности *HLA-I* [21, 49, 50, 51]. При этом эффективность терапии препаратами ИКТИ снижалась при соматической потере гетерозиготного носительства гена системы тканевой совместимости *HLA-I* в опухолевых клетках. Таким образом, это демонстрирует взаимосвязь презентации специфических опухолевых антигенов Т-эффекторным клеткам с разным носительством гена системы *HLA-I* [49]. А Hasan Ali O. с коллегами в своей работе выявили взаимосвязь развития побочных эффектов у пациентов со специфическими мутациями генов системы *HLA-I* при применении ИКТИ [52].

**Заключение.** Таким образом, несмотря на значительное количество проведенных исследований, до сих пор не выяв-



лены какие-либо надежные маркеры, способные предсказать эффективность применения препаратов ИКТИ у пациентов с онкологическими заболеваниями. В связи с этим, понимание механизмов, лежащих в основе индивидуальных особенностей ответа на терапию препаратами ИКТИ, остается одной из ключевых задач персонализированного подхода в современной онкотерапии. Акцент на герминальных изменениях в геноме пациента и использование их в качестве прогностических факторов, ввиду их специфичности, легкодоступности и неинвазивности, позволят потенциально прогнозировать эффективность и безопасность применения препаратов ИКТИ при лечении пациентов. Перечисленные выше исследования демонстрируют ассоциацию герминальных полиморфных вариантов ряда генов с показателями общей выживаемости в ответ на иммунотерапию у пациентов с опухолями различной локализации и должны учитываться вместе со свойствами опухоли и её микроокружением в качестве прогностических биомаркеров эффективности терапии ИКТИ. Полученные на небольших выборках данные подтверждают роль генетических полиморфизмов в прогнозировании эффективности и безопасности иммунотерапии. Последующее изучение и подтверждение данных на больших выборках позволит в дальнейшем применять генетические полиморфизмы в качестве дополнительных биомаркеров прогнозирования эффективности и безопасности иммунотерапии.

### Информация о финансировании

Работа проведена при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации [№ААА-А16-116020350032-1] и финансовой поддержки Санкт-Петербургского государственного университета (проект № 93025749).

### Financial support

*This work was supported by the Ministry of Science and Education of the Russian Federation [No. AAA-A16-116020350032-1] and financial support from St. Petersburg State University (project No 93025749).*

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Conflict of interests

*The authors have no conflict of interest to declare.*

### Список литературы

1. Tung I, Sahu A. Immune Checkpoint Inhibitor in First-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Review of Current Evidence and Future Directions. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:707214. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.707214>
2. Ross K, Jones RJ. Immune checkpoint inhibitors in renal cell carcinoma. *Clinical Science*. 2017;131(21):2627-2642. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20160894>
3. Global Cancer Observatory [Internet] [cited 2022 Mar 15]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/29-Kidney-fact-sheet.pdf>
4. Kaprin AD, Starinskogo VV, Shahzadov AO. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. M.: MNIOI P.A. Gerzena; 2020.
5. Chat V, Ferguson R, Kirchhoff T. Germline genetic host factors as predictive biomarkers in immuno-oncology. *Immuno-Oncology and Technology*. 2019;2:14-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iotech.2019.08.001>
6. Sul J, Blumenthal GM, Jiang X, et al. FDA Approval Summary: pembrolizumab for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer whose tumors express programmed death-ligand 1. *Oncologist*. 2016;21(5):643-650. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0498>
7. Pai-Scherf L, Blumenthal GM, Li H, et al. FDA Approval Summary: pembrolizumab for treatment of metastatic non-small cell lung cancer: first-line therapy and beyond. *Oncologist*. 2017;22(11):1392-1399. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0078>
8. Li H, Yu J, Liu C, et al. Time dependent pharmacokinetics of pembrolizumab in patients with solid tumor and its correlation with best overall response. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017;44(5):403-414. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10928-017-9528-y>
9. Larkins E, Blumenthal GM, Yuan W, et al. FDA Approval Summary: pembrolizumab for the treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma with disease pro-

gression on or after platinum-containing chemotherapy. *Oncologist*. 2017;22(7):873-878. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0496>

10. Three drugs approved for urothelial carcinoma by FDA. *Cancer Discovery*. 2017;7(7):659-660. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-NB2017-071>

11. Sheng J, Srivastava S, Sanghavi K, et al. Clinical pharmacology considerations for the development of immune checkpoint inhibitors. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2017;57(s10):S26-S42. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcph.990>

12. Kazandjian D, Suzman DL, Blumenthal G, et al. FDA Approval Summary: nivolumab for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with progression on or after platinum-based chemotherapy. *Oncologist*. 2016;21(5):634-642. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0507>

13. Weinstock C, Khozin S, Suzman D, et al. U.S. Food and Drug Administration Approval Summary: atezolizumab for metastatic non-small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(16):4534-4539. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0540>

14. Ning YM, Suzman D, Maher VE, et al. FDA Approval Summary: atezolizumab for the treatment of patients with progressive advanced urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy. *Oncologist*. 2017;22(6):743-749. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0087>

15. Nod for atezolizumab in advanced bladder cancer. *Cancer Discovery*. 2017;7(6):OF4. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-NB2017-064>

16. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, singlegroup, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(10):1374-1385. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30364-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30364-3)

17. Syed YY. Durvalumab: first global approval. *Drugs*. 2017;77(12):1369-1376. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0782-5>

18. Guo L, Wei R, Lin Y, et al. Clinical and Recent Patents Applications of PD-1/PD-L1 Targeting Immunotherapy in Cancer Treatment—Current Progress, Strategy, and Future Perspective. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1508. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01508>

19. Chen Q, Li T, Yue W. Drug response to PD-1/PD-L1 blockade: based on biomarkers. *OncoTargets and Therapy*. 2018;11:4673-4683. DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S168313>

20. Gong J, Chehrizi-Raffle A, Reddi S, et al. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2018;6(1):8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0316-z>

21. Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2019;19(3):133-150. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0116-x>

22. Weiss SA, Wolchok JD, Sznol M. Immunotherapy of Melanoma: Facts and Hopes. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(17):5191-5201. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1550>

23. Dempke WCM, Fenchel K, Uciechowski P, Dale SP. Second- and third-generation drugs for immuno-oncology treatment—The more the better? *European Journal of Cancer*. 2017;74:55-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.01.001>

24. Refae S, Gal J, Ebran N, et al. Germinal Immunogenetics predict treatment outcome for PD1/PD-L1 checkpoint inhibitors. *Investigational New Drugs*. 2020;38(1):160-171. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10637-019-00845-w>

25. McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science*. 2016;351(6280):1463-1469. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaf1490>

26. Chen P, Roh W, Reuben A, et al. Analysis of Immune Signatures in Longitudinal Tumor Samples Yields Insight into Biomarkers of Response and Mechanisms of Resistance to Immune Checkpoint Blockade. *Cancer Discovery*. 2016;6(8):827-837. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-1545>

27. Topalian SL, Taube JM, Anders RA, et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2016;16(5):275-287. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.36>

28. Tian C, Hromatka BS, Kiefer AK, et al. Genome-wide association and HLA region fine-mapping studies identify susceptibility loci for multiple common infections. *Nature Communications*. 2017;8:599. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00257-5>

29. Гордиев МГ, Бровкина ОИ, Еникеев РФ, и др. Руководство по интерпретации клинически значимых соматических мутаций при солидных опухолях, выявленных методом секвенирования следующего поколения (NGS), с целью их клинического использования. М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»; 2020.
30. Баранова ЕЕ, Бодунова НА, Воронцова МВ, и др. Наследственные опухолевые синдромы: современная парадигма. Проблемы Эндокринологии. 2020;66(4):24-34. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12366>
31. Carter H, Marty R, Hofree M, et al. Interaction Landscape of Inherited Polymorphisms with Somatic Events in Cancer. *Cancer Discovery*. 2017;7(4):410-423. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1045>
32. Yurgelun MB, Chenevix-Trench G, Lippman SM. Translating Germline Cancer Risk into Precision Prevention. *Cell*. 2017;168(4):566-570. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.031>
33. Tait Wojno ED, Hunter CA, Stumhofer JS. The Immunobiology of the Interleukin-12 Family: Room for Discovery. *Immunity*. 2019;50(4):851-870. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.011>
34. Johdi NA, Mazlan L, Sagap I, et al. Profiling of cytokines, chemokines and other soluble proteins as a potential biomarker in colorectal cancer and polyps. *Cytokine*. 2017;99:35-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.06.015>
35. Nagarsheth N, Wicha MS, Zou W. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*. 2017;17:559-572. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri.2017.49>
36. Korbecki J, Kojder K, Simińska D, et al. CC Chemokines in a Tumor: A Review of Pro-Cancer and Anti-Cancer Properties of the Ligands of Receptors CCR1, CCR2, CCR3, and CCR4. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(21):8412. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21218412>
37. Свитич ОА, Филина АБ, Давыдова НВ, и др. Роль факторов врожденного иммунитета в процессе опухолеобразования. Медицинская иммунология. 2018;20(2):151-162. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-151-162>
38. Patin E, Hasan M, Bergstedt J, et al. Natural variation in the parameters of innate immune cells is preferentially driven by genetic factors. *Nature Immunology*. 2018;19(3):302-314. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0049-7>
39. Urrutia A, Duffy D, Rouilly V, et al. Standardized Whole-Blood Transcriptional Profiling Enables the Deconvolution of Complex Induced Immune Responses. *Cell Reports*. 2016;16(10):2777-2791. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.08.011>
40. Nomizo T, Ozasa H, Tsuji T, et al. Clinical impact of single nucleotide polymorphism in PD-L1 on response to nivolumab for advanced nonsmall-cell lung cancer patients. *Scientific Reports*. 2017;7:45124. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep45124>
41. Refae S, Gal J, Brest P, et al. Germinal immunogenetics as a predictive factor for immunotherapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2019;141:146-152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.06.013>
42. Yeo MK, Choi SY, Seong IO, et al. Association of PD-L1 expression and PD-L1 gene polymorphism with poor prognosis in lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Human Pathology*. 2017;68:103-111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.08.016>
43. Lee SY, Jung DK, Choi JE, et al. Functional polymorphisms in PD-L1 gene are associated with the prognosis of patients with early stage non-small cell lung cancer. *Gene*. 2017;599:28-35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.11.007>
44. Minari R, Bonatti F, Mazzaschi G, et al. PD-L1 SNPs as biomarkers to define benefit in patients with advanced NSCLC treated with immune checkpoint inhibitors. *Tumori Journal*. 2022;108(1):47-55. DOI: <https://doi.org/10.1177/03008916211014954>
45. Chat V, Ferguson R, Simpson D, et al. Autoimmune genetic risk variants as germline biomarkers of response to melanoma immune-checkpoint inhibition. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2019;68(6):897-905. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02318-8>
46. Parakh S, Musafar A, Paessler S, et al. PDCD1 Polymorphisms May Predict Response to Anti-PD-1 Blockade in Patients With Metastatic Melanoma. *Frontiers in Immunology*. 2021;2:672521. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.672521>
47. With MD, Hurkmans DP, Oomen-de Hoop E, et al. Germline Variation in PDCD1 Is Associated with Overall Survival in Patients with Metastatic Melanoma Treated with anti-PD-1

Monotherapy Germline genetic host factors as predictive biomarkers in immuno-oncology. *Cancers*. 2021;13(6):1370. DOI:

<https://doi.org/10.3390/cancers13061370>

48. Queirolo P, Dozin B, Morabito A, et al. Association of CTLA-4 Gene Variants with Response to Therapy and Long-term Survival in Metastatic Melanoma Patients Treated with Ipilimumab: An Italian Melanoma Intergroup Study. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:386. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00386>

49. Chowell D, Morris LGT, Grigg CM, et al. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science*. 2018;359(6375):582-587. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aao4572>

50. Kvistborg P, Yewdell JW. Enhancing responses to cancer immunotherapy. *Science*. 2018;359(6375):516-517. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aar6574>

51. Chowell D, Krishna C, Pierini F, et al. Evolutionary divergence of HLA class I genotype impacts efficacy of cancer immunotherapy. *Nature Medicine*. 2019;25(11):1715-1720. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0639-4>

52. Ali OH, Berner F, Bomze D, et al. Human leukocyte antigen variation is associated with adverse events of checkpoint inhibitors. *European Journal of Cancer*. 2019;107:8-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.11.009>

## References

1. Tung I, Sahu A. Immune Checkpoint Inhibitor in First-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Review of Current Evidence and Future Directions. *Frontiers in Oncology*. 2021;11:707214. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.707214>

2. Ross K, Jones RJ. Immune checkpoint inhibitors in renal cell carcinoma. *Clinical Science*. 2017;131(21):2627-2642. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20160894>

3. Global Cancer Observatory [Internet] [cited 2022 Mar 15]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/29-Kidney-fact-sheet.pdf>

4. Kaprin AD, Starinskogo VV, Shahzadov AO. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. M.: MNIOI P.A. Gerzena; 2020.

5. Chat V, Ferguson R, Kirchhoff T. Germline genetic host factors as predictive biomarkers in immuno-oncology. *Immuno-Oncology and Technology*. 2019;2:14-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iotech.2019.08.001>

6. Sul J, Blumenthal GM, Jiang X, et al. FDA Approval Summary: pembrolizumab for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer whose tumors express programmed death-ligand 1. *Oncologist*. 2016;21(5):643-650. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0498>

7. Pai-Scherf L, Blumenthal GM, Li H, et al. FDA Approval Summary: pembrolizumab for treatment of metastatic non-small cell lung cancer: first-line therapy and beyond. *Oncologist*. 2017;22(11):1392-1399. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0078>

8. Li H, Yu J, Liu C, et al. Time dependent pharmacokinetics of pembrolizumab in patients with solid tumor and its correlation with best overall response. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2017;44(5):403-414. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10928-017-9528-y>

9. Larkins E, Blumenthal GM, Yuan W, et al. FDA Approval Summary: pembrolizumab for the treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma with disease progression on or after platinum-containing chemotherapy. *Oncologist*. 2017;22(7):873-878. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0496>

10. Three drugs approved for urothelial carcinoma by FDA. *Cancer Discovery*. 2017;7(7):659-660. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-NB2017-071>

11. Sheng J, Srivastava S, Sanghavi K, et al. Clinical pharmacology considerations for the development of immune checkpoint inhibitors. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2017;57(s10):S26-S42. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcph.990>

12. Kazandjian D, Suzman DL, Blumenthal G, et al. FDA Approval Summary: nivolumab for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with progression on or after platinum-based chemotherapy. *Oncologist*. 2016;21(5):634-642. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0507>

13. Weinstock C, Khozin S, Suzman D, et al. U.S. Food and Drug Administration Approval Summary: atezolizumab for metastatic non-small cell lung cancer. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(16):4534-4539. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0540>

14. Ning YM, Suzman D, Maher VE, et al. FDA Approval Summary: atezolizumab for the treatment of patients with progressive advanced urothelial carcinoma after platinum-containing chemotherapy. *Oncologist*. 2017;22(6):743-749.



DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0087>

15. Nod for atezolizumab in advanced bladder cancer. *Cancer Discovery*. 2017;7(6):OF4. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-NB2017-064>

16. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, singlegroup, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(10):1374-1385. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30364-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30364-3)

17. Syed YY. Durvalumab: first global approval. *Drugs*. 2017;77(12):1369-1376. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0782-5>

18. Guo L, Wei R, Lin Y, et al. Clinical and Recent Patents Applications of PD-1/PD-L1 Targeting Immunotherapy in Cancer Treatment—Current Progress, Strategy, and Future Perspective. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:1508. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01508>

19. Chen Q, Li T, Yue W. Drug response to PD-1/PD-L1 blockade: based on biomarkers. *OncoTargets and Therapy*. 2018;11:4673-4683. DOI: <https://doi.org/10.2147/OTT.S168313>

20. Gong J, Chehraz-Raffle A, Reddi S, et al. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2018;6(1):8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0316-z>

21. Havel JJ, Chowell D, Chan TA. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*. 2019;19(3):133-150. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0116-x>

22. Weiss SA, Wolchok JD, Sznol M. Immunotherapy of Melanoma: Facts and Hopes. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(17):5191-5201. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1550>

23. Dempke WCM, Fenchel K, Uciechowski P, Dale SP. Second- and third-generation drugs for immuno-oncology treatment—The more the better? *European Journal of Cancer*. 2017;74:55-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.01.001>

24. Refae S, Gal J, Ebran N, et al. Germinal Immunogenetics predict treatment outcome for PD1/PD-L1 checkpoint inhibitors. *Investigational New Drugs*. 2020;38(1):160-171. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10637-019-00845-w>

25. McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint

blockade. *Science*. 2016;351(6280):1463-1469. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaf1490>

26. Chen P, Roh W, Reuben A, et al. Analysis of Immune Signatures in Longitudinal Tumor Samples Yields Insight into Biomarkers of Response and Mechanisms of Resistance to Immune Checkpoint Blockade. *Cancer Discovery*. 2016;6(8):827-837. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-15-1545>

27. Topalian SL, Taube JM, Anders RA, et al. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2016;16(5):275-287. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.36>

28. Tian C, Hromatka BS, Kiefer AK, et al. Genome-wide association and HLA region fine-mapping studies identify susceptibility loci for multiple common infections. *Nature Communications*. 2017;8:599. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00257-5>

29. Gordiev MG, Brovkina OI, Enikeev RF, et al. Guidelines for the interpretation of clinically significant somatic mutations in solid tumors identified by next generation sequencing (NGS) for their clinical use. M.: Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya «Rossiyskoye obshchestvo klinicheskoy onkologii»; 2020. Russian.

30. Baranova EE, Bodunova NA, Vorontsova MV, et al. Hereditary cancer syndromes: a modern paradigm. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):24-34. Russian. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12366>

31. Carter H, Marty R, Hofree M, et al. Interaction Landscape of Inherited Polymorphisms with Somatic Events in Cancer. *Cancer Discovery*. 2017;7(4):410-423. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1045>

32. Yurgelun MB, Chenevix-Trench G, Lippman SM. Translating Germline Cancer Risk into Precision Prevention. *Cell*. 2017;168(4):566-570. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.031>

33. Tait Wojno ED, Hunter CA, Stumhofer JS. The Immunobiology of the Interleukin-12 Family: Room for Discovery. *Immunity*. 2019;50(4):851-870. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.011>

34. Johdi NA, Mazlan L, Sagap I, et al. Profiling of cytokines, chemokines and other soluble proteins as a potential biomarker in colorectal cancer and polyps. *Cytokine*. 2017;99:35-42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.06.015>

35. Nagarsheth N, Wicha MS, Zou W. Chemokines in the cancer microenvironment and



their relevance in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*. 2017;17:559-572. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri.2017.49>

36. Korbecki J, Kojder K, Simińska D, et al. CC Chemokines in a Tumor: A Review of Pro-Cancer and Anti-Cancer Properties of the Ligands of Receptors CCR1, CCR2, CCR3, and CCR4. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(21):8412. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21218412>

37. Svitich OA, Filina AB, Davydova NV, et al. The role of innate immunity factors in tumorigenesis process. *Medical Immunology (Russia)*. 2018;20(2):151-162. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-151-162>

38. Patin E, Hasan M, Bergstedt J, et al. Natural variation in the parameters of innate immune cells is preferentially driven by genetic factors. *Nature Immunology*. 2018;19(3):302-314. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0049-7>

39. Urrutia A, Duffy D, Rouilly V, et al. Standardized Whole-Blood Transcriptional Profiling Enables the Deconvolution of Complex Induced Immune Responses. *Cell Reports*. 2016;16(10):2777-2791. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.08.011>

40. Nomizo T, Ozasa H, Tsuji T, et al. Clinical impact of single nucleotide polymorphism in PD-L1 on response to nivolumab for advanced nonsmall-cell lung cancer patients. *Scientific Reports*. 2017;7:45124. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep45124>

41. Refae S, Gal J, Brest P, et al. Germinal immunogenetics as a predictive factor for immunotherapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2019;141:146-152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.06.013>

42. Yeo MK, Choi SY, Seong IO, et al. Association of PD-L1 expression and PD-L1 gene polymorphism with poor prognosis in lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Human Pathology*. 2017;68:103-111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.08.016>

43. Lee SY, Jung DK, Choi JE, et al. Functional polymorphisms in PD-L1 gene are associated with the prognosis of patients with early stage non-small cell lung cancer. *Gene*. 2017;599:28-35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.11.007>

44. Minari R, Bonatti F, Mazzaschi G, et al. PD-L1 SNPs as biomarkers to define benefit in patients with advanced NSCLC treated with immune checkpoint inhibitors. *Tumori Journal*.

2022;108(1):47-55. DOI: <https://doi.org/10.1177/03008916211014954>

45. Chat V, Ferguson R, Simpson D, et al. Autoimmune genetic risk variants as germline biomarkers of response to melanoma immune-checkpoint inhibition. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2019;68(6):897-905. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02318-8>

46. Parakh S, Musafir A, Paessler S, et al. PDCD1 Polymorphisms May Predict Response to Anti-PD-1 Blockade in Patients With Metastatic Melanoma. *Frontiers in Immunology*. 2021;2:672521. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.672521>

47. With MD, Hurkmans DP, Oomen-de Hoop E, et al. Germline Variation in PDCD1 Is Associated with Overall Survival in Patients with Metastatic Melanoma Treated with anti-PD-1 Monotherapy Germline genetic host factors as predictive biomarkers in immuno-oncology. *Cancers*. 2021;13(6):1370. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers13061370>

48. Queirolo P, Dozin B, Morabito A, et al. Association of CTLA-4 Gene Variants with Response to Therapy and Long-term Survival in Metastatic Melanoma Patients Treated with Ipilimumab: An Italian Melanoma Intergroup Study. *Frontiers in Immunology*. 2017;8:386. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00386>

49. Chowell D, Morris LGT, Grigg CM, et al. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy. *Science*. 2018;359(6375):582-587. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aao4572>

50. Kvistborg P, Yewdell JW. Enhancing responses to cancer immunotherapy. *Science*. 2018;359(6375):516-517. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aar6574>

51. Chowell D, Krishna C, Pierini F, et al. Evolutionary divergence of HLA class I genotype impacts efficacy of cancer immunotherapy. *Nature Medicine*. 2019;25(11):1715-1720. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0639-4>

52. Ali OH, Berner F, Bomze D, et al. Human leukocyte antigen variation is associated with adverse events of checkpoint inhibitors. *European Journal of Cancer*. 2019;107:8-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.11.009>

Статья поступила в редакцию 3 февраля 2022 г.  
Поступила после доработки 21 марта 2022 г.  
Принята к печати 25 марта 2022 г.

Received 3 February 2022

Revised 21 March 2022

Accepted 25 March 2022

### Информация об авторах

**Ирина Ришатовна Гилязова**, кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, г. Уфа, доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, старший научный сотрудник ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: gilyazova\_irina@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9499-5632>.

**Дилара Динаровна Асадуллина**, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, г. Уфа, младший научный сотрудник лаборатории популяционной и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: dilara.asadullina@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4911-8037>.

**Елизавета Алексеевна Иванова**, кандидат биологических наук, научный сотрудник ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, г. Уфа, научный сотрудник ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: lissa987@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7853-8658>.

**Радмир Радимович Рахимов**, кандидат медицинских наук, врач-онколог ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: radmir-rr@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2488-597X>.

**Адель Альбертович Измайлов**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, главный врач ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: izmailov75@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>.

**Марина Алексеевна Бермишева**, доктор биологических наук, старший научный сотрудник

ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, г. Уфа, старший научный сотрудник ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: marina\_berm@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0584-3969>.

**Гульшат Руслановна Гилязова**, студент ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: gulshatik2001@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7189-5532>.

**Ильдар Асхадуллович Шарифгалеев**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, заведующий отделением, врач-патологоанатом ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: ildarado@bk.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8334-4639>.

**Марат Фаязович Урманцев**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: urmantsev85@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4657-6625>.

**Екатерина Владимировна Попова**, врач-онколог, заведующий отделением ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: katusha-pv@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1242-759X>.

**Ришат Яхьявич Сафиханов**, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии, экологии и химии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» (Бирский филиал), г. Бирск, Российская Федерация, E-mail: safikhanov\_rishat@rambler.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8119-0699>.

**Валентин Николаевич Павлов**, доктор медицинских наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: vpavlov3@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>.

**Эльза Камилевна Хуснутдинова**, доктор биологических наук, профессор, директор ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, г. Уфа, заведующий кафедрой генетики и фунда-

ментальной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», г. Уфа, заведующий кафедрой медицинской генетики и фундаментальной медицины ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, главный научный сотрудник ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>.

#### Information about the authors

**Irina R. Gilyazova**, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Senior Research Fellow, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS, Ufa, Associate Professor at the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Senior Researcher, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, E-mail: [gilyazova\\_irina@mail.ru](mailto:gilyazova_irina@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9499-5632>.

**Dilara D. Asadullina**, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS, Ufa, Junior Researcher at the Laboratory of Population and Medical Genetics, Bashkir State University, Ufa, Russia, E-mail: [dilara.asadullina@yandex.ru](mailto:dilara.asadullina@yandex.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4911-8037>.

**Elizaveta A. Ivanova**, Cand. Sci. (Biology), Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS, Ufa, Researcher, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, E-mail: [lissa987@yandex.ru](mailto:lissa987@yandex.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7853-8658>.

**Radmir R. Rakhimov**, Cand. Sci. (Medicine), Oncologist, Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia, E-mail: [radmir-rr@mail.ru](mailto:radmir-rr@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2488-597X>.

**Adel A. Izmailov**, Doct. Sci. (Medicine), Associate Professor, Professor at the Department of Urology, Bashkir State Medical University, Ufa, Head Physician of Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia, E-mail: [izmailov75@mail.ru](mailto:izmailov75@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>.

**Marina A. Bermisheva**, Doct. Sci. (Biology), Senior Researcher, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS, Ufa, Senior Researcher, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, E-mail: [marina\\_berm@mail.ru](mailto:marina_berm@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0584-3969>.

**Gulshat R. Gilyazova**, Student, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: [gulshatik2001@mail.ru](mailto:gulshatik2001@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7189-5532>.

**Ildar A. Sharifgaleev**, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy, Bashkir State Medical University, Ufa, Head of Department, Pathologist, Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia, E-mail: [ildarado@bk.ru](mailto:ildarado@bk.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8334-4639>.

**Marat F. Urmantsev**, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor at the Department of Urology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: [urmantsev85@mail.ru](mailto:urmantsev85@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4657-6625>.

**Ekaterina V. Popova**, Oncologist, Head of Department, Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia, E-mail: [katusha-pv@mail.ru](mailto:katusha-pv@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1242-759X>.

**Rishat Ya. Safikhanov**, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor at the Department of Biology, Ecology and Chemistry, Bashkir State University (Birsk Branch), Birsk, Russia, E-mail: [safikhanov\\_rishat@rambler.ru](mailto:safikhanov_rishat@rambler.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8119-0699>.

**Valentin N. Pavlov**, Doct. Sci. (Medicine), Professor, Rector, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: [vpavlov3@yandex.ru](mailto:vpavlov3@yandex.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2125-4897>.

**Elza K. Khusnutdinova**, Doct. Sci. (Biology), Professor, Director of the Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center RAS, Ufa, Head of the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State University, Ufa, Head of the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Chief Researcher, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia, E-mail: [elzakh@mail.ru](mailto:elzakh@mail.ru), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>.