



<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.647>

Иммуносупрессивная роль TIGIT в опухолях женской репродуктивной системы: от механизма к терапии

А.У. Хамадьянова¹, А.И. Романова², А.Н. Скляр³, А.П. Ямилова⁴, М.Г. Миранда Планас⁵,
Г.Д. Галеева¹, С.Р. Хакимов¹, А.А. Якубов⁶, С.К. Бикиняев⁷, Ш.М. Маммаев⁸,
А.А. Варданян⁸, П.А. Кантаева⁹, Т.Р. Алгириева¹⁰

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, д. 3;

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 127006 Москва, Долгоруковская ул., д. 4;

³ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 153012 Иваново, Шереметевский проспект, д. 8;

⁴ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 3;

⁵ГБУ ДНР «Центр первичной медико-санитарной помощи» № 3 г. Мариуполя;
Россия, 287501, Донецкая народная республика, Мариуполь, проспект Ленина, д. 80;

⁶Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино;
Республика Таджикистан, 734003 Душанбе, проспект Рудаки, д. 139;

⁷ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2»;
Россия, 625039 Тюмень, ул. Мельникайте, д. 75;

⁸ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29;

⁹ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет имени А.А. Кадырова»;
Россия, 364034 Грозный, ул. А. Шерипова, д. 32;

¹⁰ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»;
Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Для контактов: Аида Ульфатовна Хамадьянова, e-mail: aida.khamadyanova@mail.ru

Мы предоставляем данную авторскую версию для обеспечения раннего доступа к статье. Эта рукопись была принята к публикации и прошла процесс рецензирования, но не прошла процесс редактирования, верстки, присвоения порядковой нумерации и корректуры, что может привести к различиям между данной версией и окончательно отредактированной версией статьи.

We are providing this an author-produced version to give early visibility of the article. This manuscript has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the final typeset and edited version of the article.

Резюме

Введение. Злокачественные новообразования женской репродуктивной системы – рак яичников, эндометрия и шейки матки занимают значительное место в структуре онкологической заболеваемости и смертности у женщин. Стандартные методы лечения, включая хирургическое вмешательство, химио- и лучевую терапию, имеют ограниченную эффективность при рецидивирующих и лекарственно устойчивых формах опухолей. Развитие иммунотерапии, в частности, ингибиторов иммунных контрольных точек (англ. immune checkpoint inhibitors, ICI), открыло новые терапевтические возможности, однако их клиническая эффективность в онкогинекологии остается недостаточной. В связи с этим возрастает интерес к новым мишеням, среди которых выделяется Т-клеточный иммуноглобулин и домен, содержащий ингибирующий мотив на основе тирозина (англ. T-cell immunoglobulin and ITIM domain, TIGIT), коингибирующий рецептор, экспрессируемый на Т- и NK-клетках (англ. natural killer cells; естественные киллеры) и играющий важную роль в формировании иммуносупрессивного опухолевого микроокружения.

Цель: систематизировать современные данные о биологической функции TIGIT и его лигандов, участии в иммуносупрессии при злокачественных опухолях женской репродуктивной системы, а также оценить терапевтический потенциал его блокады в рамках персонализированной иммунотерапии.

Материалы и методы. Обзор подготовлен по методологии PRISMA. Проведен систематический поиск публикаций за 2013–2024 гг. в базах PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, Google Scholar и ClinicalTrials.gov. Включены 91 научный источник и 7 зарегистрированных клинических исследований. Оценивались оригинальные статьи, метаанализы, обзоры, руководства и отчеты по клиническим испытаниям.

Результаты. TIGIT взаимодействует с рядом лигандов (CD155, CD112, Nectin-4, Fap2), что приводит к подавлению активности NK-клеток и CD8⁺ Т-клеток, поляризации макрофагов в M2-фенотип, активации регуляторных Т-клеток (англ. regulatory T cells, Treg) и нарушению антигенпрезентации. TIGIT коэкспрессируется с белком программируемой клеточной гибели 1 (англ. programmed cell death protein 1, PD-1) и CD96, формируя иммуносупрессивную сигнальную сеть. Повышенная экспрессия TIGIT ассоциирована с прогрессированием рака яичников, эндометрия и шейки матки, сниженной цитотоксичностью опухолеинфильтрирующих лимфоцитов (англ. tumor-infiltrating lymphocytes, TIL) и неблагоприятным прогнозом. Блокада TIGIT, особенно в комбинации с PD-1/PD-L1 (англ. programmed cell death ligand 1; лиганд программируемой клеточной гибели 1), восстанавливает активность эффекторных клеток и усиливает иммунный ответ в доклинических и клинических исследованиях.

Заключение. TIGIT является перспективной иммунотерапевтической мишенью при злокачественных опухолях женской репродуктивной системы. Его блокада может повысить эффективность лечения у пациенток с рецидивирующими и резистентными опухолями. Комбинированные схемы с использованием анти-TIGIT препаратов требуют дальнейшей клинической валидации, но уже сегодня открывают новые направления в таргетной терапии и персонализированном подходе в онкогинекологии.

Ключевые слова: Т-клеточный иммуноглобулин и домен, содержащий ингибирующий мотив на основе тирозина, TIGIT, иммунотерапия, иммунные контрольные точки, гинекологические злокачественные новообразования, рак яичников, рак эндометрия, рак шейки матки

Для цитирования: Хамадянова А.У., Романова А.И., Скляр А.Н., Ямилова А.П., Миранда Планас М.Г., Галеева Г.Д., Хакимов С.Р., Якубов А.А., Бикиняев С.К., Маммаев Ш.М., Варданын А.А., Кантаева П.А., Алгириева Т.Р. Иммуносупрессивная роль TIGIT в опухолях женской репродуктивной системы: от механизма к терапии. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;[принятая рукопись]. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.647>.

TIGIT immunosuppressive role in female reproductive system malignant neoplasms: from mechanism to therapy

Aida U. Khamadyanova¹, Aleksandr I. Romanova², Aleksandr N. Sklyar³, Adelina P. Yamilova⁴, Marina G. Miranda Planas⁵, Guzel D. Galeeva¹, Salavat R. Khakimov¹, Abdumanon A. Yakubov⁶, Salavat K. Bikinyaev⁷, Shapaudin M. Mammaev⁸, Anastasia A. Vardanyan⁸, Petimat A. Kantaeva⁹, Tanzila R. Algirieva¹⁰

¹Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
3 Lenin Str., Ufa 450008, Russia;

²Russian University of Medicine, Ministry of Health of the Russian Federation;
4 Dolgorukovskaya Str., Moscow 127006, Russia;

³Ivanovo State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
8 Sheremetevsky Avenue, Ivanovo 153012, Russia;

⁴Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
3 Repin Str., Ekaterinburg 620028, Russia;

⁵Primary Health Care Center No. 3;
80 Lenin Avenue, Mariupol, Donetsk People's Republic 287501, Russia;

⁶Avicenna Tajik State Medical University;
139 Rudaki Avenue, Dushanbe 734003, Republic of Tajikistan;

⁷Regional Clinical Hospital No. 2; 75 Melnikaite Str., Tyumen 625039, Russia;

⁸Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
29 Nakhichevansky Lane, 29 Rostov-on-Don 344022, Russia;

⁹Kadyrov Chechen State University; 32 A. Sheripov Str., Grozny 364034, Russia;

¹⁰Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia;
6 Miklukho-Maklaya Str., Moscow 117198, Russia

Corresponding author: Aida U. Khamadyanova, e-mail: aida.khamadyanova@mail.ru.

Abstract

Introduction. Malignant neoplasms of the female reproductive system (ovarian, endometrial, and cervical cancers) account for a significant proportion of female oncology morbidity and mortality. Standard treatment methods, including surgery, chemotherapy, and radiotherapy, show limited efficacy in recurrent and drug-resistant tumors. The development of immunotherapy, particularly immune checkpoint inhibitors (ICI), has opened new therapeutic avenues; however, their clinical effectiveness in gynecologic oncology remains suboptimal. In connection with this, it has increased an interest in novel targets, notably TIGIT (T-cell immunoglobulin and ITIM domain), a co-inhibitory receptor expressed on T-cells and natural killer cells (NK-cells), which plays a key role in establishing an immunosuppressive tumor microenvironment.

Aim: to systematize current data on the biological function of TIGIT and relevant ligands, its role in immunosuppression in malignant neoplasms of the female reproductive system as well as evaluate a therapeutic potential of its blockade during a personalized immunotherapy.

Materials and Methods. This review was conducted according to the PRISMA methodology. There was performed a systematic literature search for publications from 2013 to 2024 in the databases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, Google Scholar, and ClinicalTrials.gov. A total of 91 scientific sources and 7 registered clinical trials were included. Original studies, meta-analyses, reviews, guidelines, and clinical trial reports were analyzed.

Results. TIGIT interacts with several ligands (CD155, CD112, Nectin-4, Fap2), leading to suppression of NK-cells and CD8⁺ T-cells activity, macrophage polarization toward M2 phenotype, activation of regulatory T-cells (Treg), and impaired antigen presentation. TIGIT is co-expressed with PD-1 (programmed cell death protein 1) and CD96, forming a suppressive signaling network. Its elevated expression is associated with disease progression in ovarian, endometrial, and cervical cancers, reduced cytotoxicity of tumor-infiltrating lymphocytes (TIL), and poor prognosis. TIGIT blockade, especially in combination with PD-1/PD-L1 (programmed cell death ligand 1), restores effector cell function and enhances antitumor immunity in preclinical and clinical studies.

Conclusion. TIGIT is a promising immunotherapeutic target in malignant neoplasms of the female reproductive system. Its blockade may improve treatment outcomes in patients with recurrent and

resistant cancer types. Combined approaches involving anti-TIGIT agents require further clinical validation but even today they offer new directions in targeted therapy and personalized management in gynecologic oncology.

Keywords: T-cell immunoglobulin and ITIM domain, TIGIT, immunotherapy, immune checkpoints, gynecologic malignancies, ovarian cancer, endometrial cancer, cervical cancer

For citation: Khamadyanova A.U., Romanova A.I., Sklyar A.N., Yamilova A.P., Miranda Planas M.G., Galeeva G.D., Khakimov S.R., Yakubov A.A., Bikinyaev S.K., Mammaev Sh.M., Vardanyan A.A., Kantaeva P.A., Algirieva T.R. TIGIT immunosuppressive role in female reproductive system malignant neoplasms: from mechanism to therapy. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;[accepted manuscript]. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.647>.

Основные моменты	Highlights
Что уже известно об этой теме?	What is already known about this subject?
Т-клеточный иммуноглобулин и домен, содержащий ингибирующий мотив на основе тирозина (TIGIT) – ингибиторный рецептор, играющий ключевую роль в регуляции иммунного ответа. Он экспрессируется на Т- и НК-клетках (естественных киллерах) и участвует в формировании иммуносупрессивной опухолевой микросреды.	T-cell immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT) is an inhibitory receptor that plays a key role in regulating the immune response. It is expressed on T-cells and natural killer cells (NK-cells) by contributing to developing immunosuppressive tumor microenvironment.
Повышенная экспрессия TIGIT ассоциирована с истощением эффекторных иммунных клеток и снижением их цитотоксичности. Его коэкспрессия с белком программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) наблюдается при различных опухолях.	Elevated TIGIT expression is associated with exhaustion of effector immune cells and reduced cytotoxic activity. Co-expression with programmed cell death protein 1 (PD-1) has been observed in various tumor types.
Ингибиторы TIGIT находятся в стадии клинической разработки. Комбинированная блокада TIGIT и PD-1 демонстрирует перспективные результаты в исследованиях на солидных опухолях.	TIGIT inhibitors are currently under clinical development. Combined TIGIT and PD-1 blockade has shown promising results in studies on solid tumors.
Что нового дает статья?	What are the new findings?
TIGIT обнаруживается на эффекторных CD8 ⁺ Т-клетках, регуляторных Т-клетках (Treg) и НК-клетках при раке яичников, эндометрия и шейки матки. Его экспрессия повышается в зависимости от стадии опухоли и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и иммуносупрессивной микросредой.	TIGIT is expressed on effector CD8 ⁺ T-cells, regulatory T-cells (Treg), and NK-cells in ovarian, endometrial, and cervical cancers. Its expression elevates with tumor progression being associated with poor prognosis and immunosuppressive tumor microenvironment.
TIGIT снижает продукцию интерферона гамма (IFN- γ) и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), усиливает экспрессию интерлейкина (IL) IL-10, подавляет функцию НК-клеток и Т-клеточных рецепторов, способствует поляризации макрофагов в M2-фенотип и стабилизирует супрессивный фенотип Treg, коэкспрессирующих транскрипционный фактор Foxp3 и CD103.	TIGIT lowers interferon gamma (IFN- γ) and tumor necrosis factor alpha (TNF- α) production, enhances interleukin (IL) IL-10 expression, suppresses NK-cells and T-cells receptor-related signaling, promotes macrophage polarization to M2 phenotype and stabilizes the suppressive phenotype of Treg co-expressing transcription factor Foxp3 and CD103.
Коэкспрессия TIGIT и PD-1 выявлена у	Co-expression of TIGIT and PD-1 is observed in

истощенных резидентных Т-клеток памяти (TRM) и CD8+TIL. Блокада TIGIT в комбинации с PD-1 ингибиторами усиливает пролиферацию Т-клеток, восстанавливает их цитотоксичность и повышает клиническую эффективность при рецидивирующих гинекологических опухолях.	exhausted tissue-resident memory T-cells (TRM) and CD8+TIL. TIGIT blockade combined with PD-1 inhibitors enhances T-cells proliferation, restores cytotoxic function, and improves clinical efficacy in recurrent gynecologic malignancies.
Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?	How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?
Комбинированная блокада TIGIT и PD-1 может повысить эффективность иммунотерапии при резистентных формах гинекологических опухолей.	Combined TIGIT and PD-1 blockade may enhance the effectiveness of immunotherapy in treatment-resistant gynecologic malignancies.
TIGIT-ингибиторы обладают потенциалом восстановления активности истощенных CD8+ Т-клеток и NK-клеток в опухолевом микроокружении.	TIGIT inhibitors have the potential to restore activity of exhausted CD8+ T-cells and NK-cells within the tumor microenvironment.
Идентификация TIGIT как биомаркера истощения может использоваться для стратификации пациенток и индивидуализации терапии.	Identification of TIGIT as a biomarker of immune exhaustion could support patient stratification and guide personalized treatment strategies.

Введение / Introduction

Злокачественные новообразования (ЗНО) женской репродуктивной системы составляют значительную долю всех случаев онкологических заболеваний у женщин. К наиболее распространенным формам относятся рак шейки матки (РШМ), рак эндометрия (РЭ) и рак яичников (РЯ) [1]. Согласно данным GLOBOCAN за 2020 г., глобальная заболеваемость РШМ, РЭ и РЯ составила 604127, 417367 и 313959 случаев соответственно, а число летальных исходов достигло 341831, 97370 и 207252 случаев [2, 3]. Возрастающая распространенность этих опухолей представляет собой серьезную угрозу для здоровья женщин и требует разработки новых эффективных методов терапии.

Стандартные подходы к лечению, включающие хирургическое вмешательство, лучевую терапию и химиотерапию, сохраняют клиническую значимость, однако демонстрируют ограниченную эффективность у значительной части пациенток, особенно при наличии рецидивов, метастазов и лекарственной резистентности [3, 4]. Это подчеркивает необходимость поиска инновационных терапевтических стратегий, направленных на повышение выживаемости, улучшение прогноза и качества жизни женщин с опухолями репродуктивной системы.

В последние десятилетия в онкологии активно развивается направление иммунотерапии, в частности, использование ингибиторов иммунных контрольных точек (англ. immune check point inhibitors, ICI), которые модулируют иммунный ответ за счет блокирования молекул, подавляющих активность Т-лимфоцитов [5]. В нормальных физиологических условиях иммунные контрольные точки (англ. immune check points, ICPs)

участвуют в поддержании иммунного гомеостаза и предотвращении аутоиммунных реакций [5, 6]. Однако при развитии злокачественного процесса опухолевые клетки способны эксплуатировать эти механизмы, гиперэкспрессируя ICPs, тем самым формируя иммуносупрессивное опухолевое микроокружение (англ. tumor microenvironment, TME), способствующее уклонению от иммунного надзора [7].

Для преодоления данной иммунной блокады были разработаны ICI, направленные на такие мишени, как белок программируемой клеточной гибели 1 (англ. programmed cell death protein 1, PD-1), лиганд программируемой клеточной гибели (англ. programmed cell death ligand 1, PD-1) и цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный белок (англ. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein type 4, CTLA-4). Препараты, блокирующие эти молекулы, продемонстрировали эффективность при различных видах ЗНО [6]. В онкогинекологии ингибиторы контрольных точек также показали перспективные результаты, особенно у пациенток с рецидивами и поздними стадиями заболевания [5, 6]. Тем не менее клиническая эффективность этих агентов при ЗНО женской репродуктивной системы остается ограниченной, что связано с высокой гетерогенностью опухолевой микросреды и сложными взаимодействиями между опухолевыми и иммунными клетками [7, 8].

В связи с этим растет интерес к исследованию новых иммуносупрессивных мишеней, одной из которых является Т-клеточный иммуноглобулин и домен, содержащий ингибирующий мотив на основе тирозина (англ. T-cell immunoglobulin and ITIM domain, TIGIT). TIGIT представляет собой ингибиторный рецептор, экспрессирующийся на активированных Т-лимфоцитах, Т-регуляторных клетках (англ. regulatory T cells, Treg) и NK-клетках – естественных киллерах (англ. natural killer cells, NK cells), и играет ключевую роль в подавлении врожденного и адаптивного иммунного ответа [9, 10]. TIGIT взаимодействует с лигандами CD155 и CD112, конкурируя с активирующими рецепторами, такими как CD226 (антиген, ассоциированный с адгезией натуральных киллеров; DNAX accessory molecule-1, DNAM-1), что приводит к ингибированию функции цитотоксических лимфоцитов и формированию иммуносупрессивной опухолевой микросреды [9].

В последние годы активно проводятся доклинические и клинические исследования, направленные на оценку эффективности блокаторов TIGIT, которые демонстрируют многообещающие результаты [11]. Применение анти-TIGIT антител, особенно в комбинации с ингибиторами PD-1/PD-L1, способствует усилению противоопухолевого иммунного ответа и повышению выживаемости. В ряде клинических наблюдений зафиксировано увеличение объективного ответа и продолжительности безрецидивного периода. Однако остаются открытыми вопросы, касающиеся оптимального подбора пациенток, определения

биомаркеров чувствительности, подбора схем комбинированной терапии и понимания механизмов лекарственной устойчивости.

В контексте ЗНО женской репродуктивной системы TIGIT представляет собой перспективную терапевтическую мишень, учитывая его роль в формировании иммуносупрессивной микросреды и подавлении иммунного надзора. Современные данные указывают на экспрессию TIGIT при РЯ, РЭ и РШМ, а также на его потенциальную связь с неблагоприятным прогнозом. Это обуславливает актуальность дальнейшего изучения структурно-функциональных особенностей TIGIT, его лигандов и рецепторов-сорецепторов, а также молекулярных механизмов его участия в опухолевом прогрессировании.

Цель: систематизировать актуальные данные о TIGIT, его биологической функции, взаимодействии с клетками опухолевого микроокружения, а также оценить его терапевтический потенциал в рамках персонализированного подхода к лечению опухолей женской репродуктивной системы.

Материалы и методы / Materials and Methods

Настоящий обзор подготовлен в соответствии с методологией PRISMA (**рис. 1**). Поисковая стратегия включала систематический поиск публикаций в базах данных PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase, Google Scholar, eLibrary и ClinicalTrials.gov. Поиск проводился в период с 10 по 30 апреля 2025 г. без ограничения по стране происхождения публикации. Учитывались статьи, опубликованные с 2013 по 2024 гг. включительно, на русском и английском языках.

В качестве ключевых слов и их комбинаций на русском и английском языке использовали следующие: «Т-клеточный иммуноглобулин и ITIM-домен», «иммунные контрольные точки», «рак яичников», «рак эндометрия», «рак шейки матки», «злокачественные новообразования женской репродуктивной системы», «опухолевая микросреда», «регуляторные Т-клетки», «CD8⁺ Т-лимфоциты», «рецептор программируемой клеточной гибели 1», «иммунное истощение», «клинические исследования», «TIGIT», «T-cell immune globulin and ITIM domain», «immune checkpoint», «ovarian cancer», «endometrial cancer», «cervical cancer», «gynecologic malignancies», «tumor microenvironment», «regulatory T cells», «cytotoxic T-lymphocytes», «programmed cell death protein 1», «immune exhaustion», «clinical trials». В обзор включали оригинальные исследования, систематические обзоры, метаанализы, клинические руководства и отчеты о зарегистрированных клинических испытаниях.

На первом этапе поиска было выявлено 1284 публикации. После удаления дубликатов (n = 244) в скрининг по заголовкам и аннотациям вошли 1040 публикаций. Из них исключено

772 источника по причинам нерелевантности, отсутствия доступа к полному тексту или недостаточной научной значимости. Полнотекстовому анализу подверглись 268 работ, из которых исключено 177: в 43 случаях – за повторяемость данных, в 134 – из-за отсутствия достаточной информации по TIGIT.

В результате итоговый аналитический корпус составил 91 научный источник, соответствующий критериям качества и тематической релевантности, включая как фундаментальные, так и клинические исследования. Также в обзор включены данные 7 клинических испытаний, посвященных ингибиторам TIGIT, зарегистрированных в базе ClinicalTrials.gov.



Рисунок 1. Алгоритм поиска исследований.

Figure 1. Publication search algorithm.

Результаты и обсуждение / Results and Discussion

Структура и лиганды TIGIT / TIGIT structure and ligands

TIGIT, впервые идентифицированный и описанный в 2009 г., также известен под альтернативными обозначениями – иммуноглобулиноподобный рецептор суперсемейства V-Set9 (англ. V-Set and immunoglobulin domain containing 9, VSIG9), трансмембранный белок, содержащий V-домен 3 (англ. V-Set and transmembrane domain-containing protein 3, VSTM3) и молекула клеточной адгезии Вашингтонского университета (англ. Washington University cell adhesion molecule, WUCAM). Ген *TIGIT* локализуется на длинном плече хромосомы 3 (3q13.31) и кодирует трансмембранный гликопротеин I типа, состоящий из 244 аминокислот. Его экспрессия преимущественно наблюдается в NK-клетках, активированных Т-лимфоцитах и регуляторных Т-клетках [10, 12].

Структурно молекула TIGIT включает внеклеточный иммуноглобулиновый домен типа V (IgV-домен), трансмембранный участок и цитоплазматический хвост, содержащий 2 ключевых ингибиторных мотива: иммунорецепторный тирозин-базирующий ингибиторный мотив (англ. immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM) и иммунорецепторный тирозин-базирующий активирующий/ингибирующий мотив – ITT-подобный мотив (англ. immunoreceptor tyrosine-based tail-like motif) [12]. В IgV-домене TIGIT присутствует высококонсервативный последовательностный мотив – (V/I)(S/T)Q, AX-G и T(F/Y)P, характерный для членов семейства рецепторов полиовируса/нектинов (англ. poliovirus receptor, PVR/nectins) [13, 14]. Данная структура обеспечивает специфическое взаимодействие по типу «ключ-замок» между геном *TIGIT* и его лигандами, а также другими рецепторами семейства PVR (CD226, CD96, CD112R), играя важную роль в регуляции клеточной адгезии, миграции, пролиферации и межклеточной сигнализации, в том числе в контексте онкогенеза [14, 15].

На сегодняшний день установлено, что TIGIT взаимодействует с 5 основными лигандами: CD155, также известным как PVR, нектиноподобная молекула 5 (англ. nectin-like molecule 5, Necl-5) или Tage4 (англ. tumor-associated glycoprotein expressed on endothelial cells), CD112 – нектин-2/PVRL2 (англ. poliovirus receptor-related protein 2; белок, родственный рецептору полиовируса 2), CD113 (нектин-3/PVRL3), нектин-4 (PVRL4) и Fap2 (англ. *Fusobacterium* adhesion protein 2; белок адгезии *Fusobacterium nucleatum* 2) – белок бактериального происхождения [12, 13, 16, 17]. Связывание TIGIT с этими лигандами инициирует активацию иммуносупрессивных сигнальных каскадов, приводящих к подавлению функции эффекторных иммунных клеток и созданию толерогенной опухолевой микросреды.

Рецептор семейства иммуноглобулиноподобных адгезивных молекул CD155, обладая наивысшим сродством к TIGIT среди всех его лигандов, экспрессируется в опухолевых клетках различных типов (включая опухоли молочной железы, пищевода, толстой кишки, печени), а также в антиген-презентирующих клетках – дендритных клетках (англ. dendritic cells, DC) и миелоидных супрессорных клетках (англ. myeloid derived suppressor cells, MDSC) [17]. Кристаллографический анализ комплекса TIGIT–CD155 показал формирование гетеротетрамерной структуры, включающей цис-димер TIGIT с центральным расположением, где мотив AX-G в *TIGIT* связывается с фенилаланином в позиции 128 белка CD155 (англ. phenylalanine at position 128 of the CD155 protein; Phe128 CD155), а аналогичный мотив в CD155 – с Tyr113 в *TIGIT*. Такое специфическое взаимодействие обеспечивает стабильную «ключ-замок» – конформацию, активирующую иммуносупрессивные сигналы [14].

Помимо TIGIT, CD155 способен взаимодействовать с CD226 и CD96, однако с разной степенью сродства. Установлено, что аффинность CD155 максимальна в отношении TIGIT, умеренна к CD96 и минимальна к CD226 [12, 18]. Эта конкурентная динамика позволяет CD155 дифференцированно модулировать сигнальный путь TIGIT/CD226/CD96, способствуя как торможению, так и активации иммунного ответа в зависимости от клеточного контекста и экспрессии рецепторов [19].

CD112, второй по значимости лиганд TIGIT, широко экспрессируется в различных типах нормальных и опухолевых клеток – эпителиальных, эндотелиальных, нейрональных, фибробластах, а также в моноцитах и дендритных клетках. Он вовлечен в процессы ангиогенеза, инвазии и метастазирования [20, 21]. Несмотря на структурное сходство с CD155, аффинность TIGIT к CD112 существенно ниже [12, 22], что указывает на приоритетную роль взаимодействия TIGIT–CD155 в модуляции иммунного ответа. CD112 также служит лигандом для CD226 и ингибиторного рецептора CD112R. Среди этих трех рецепторов максимальное сродство к CD112 демонстрирует CD112R, далее CD226 и наименьшее – TIGIT [20].

CD113, идентифицированный как лиганд *TIGIT* у грызунов, способен индуцировать ингибирование Т-клеточной активности. Однако молекулярные механизмы его взаимодействия с TIGIT у человека остаются недостаточно изученными [23–25].

Нектин-4 (PVRL4), согласно недавним данным A. Reches с соавт., представляет собой опухолеспецифический лиганд *TIGIT*. В отличие от других нектинов, нектин-4 взаимодействует исключительно с TIGIT [16]. Его экспрессия ассоциирована с опухолями молочной железы, поджелудочной железы, легких и мочевого пузыря и коррелирует с

агрессивностью течения заболевания и неблагоприятным прогнозом. Это делает нектин-4 перспективным биомаркером и мишенью для иммунотерапии [25].

Дополнительный интерес вызывает обнаружение белка Far2, продуцируемого *Fusobacterium nucleatum*, в качестве нетипичного лиганда TIGIT. В исследовании С. Gur с соавт. показано, что Far2 может напрямую связываться с TIGIT на NK-клетках, индуцируя их ингибирование и способствуя иммунному уклонению опухолей, опосредованному микробиотой [17]. Эти результаты подчеркивают важную роль микробиома в регуляции TIGIT-зависимых иммунных путей и их потенциал в модулировании антиопухолевого иммунного ответа [10].

TIGIT представляет собой высокоорганизованную и мультилигандную сигнальную платформу, взаимодействие которой с рядом лигандов регулирует баланс между иммунной активацией и толерантностью. Глубокое понимание этих молекулярных взаимодействий открывает перспективы для таргетной иммунотерапии ЗНО женской репродуктивной системы.

Конкурентные рецепторы для TIGIT / Competitive TIGIT receptors

TIGIT функционирует в составе сложной регуляторной сети, где он конкурирует с другими рецепторами семейства рецепторов PVR, включая иммуносупрессивные молекулы CD96 и CD112R, а также с костимулирующим рецептором CD226 за общие лиганды, преимущественно CD155 и CD112 (**табл. 1**). Это взаимодействие формирует динамическое равновесие между иммунной активацией и подавлением, критически влияя на исход иммунного ответа в условиях опухолевой микросреды [10, 23].

CD226, также известный как DNAM-1, антиген активации тромбоцитов и Т-клеток 1 (англ. platelet and T cell activation antigen 1, PTA1) или специфический антиген активированных Т-лимфоцитов 1 (англ. T lymphocyte-activated specific antigen 1, TLiSA1), является ключевым костимулирующим рецептором, который, как и TIGIT, экспрессируется на Т-клетках и натуральных киллерах, однако отличается более широкой экспрессией, включая В-лимфоциты, моноциты и тромбоциты [26]. CD226 служит маркером высокофункциональных эффекторных Т-клеток и участвует в иммунном надзоре за опухолями, способствуя активации NK-клеток и Т-клеточного ответа [27]. При связывании с лигандами, такими как CD155 и CD112, CD226 усиливает сигналы, опосредованные Т-клеточными рецепторами (англ. T-cell receptors, TCR), увеличивает продукцию цитотоксических молекул и способствует активации врождённого и адаптивного иммунитета [28, 29].

Тем не менее TIGIT способен эффективно подавлять активирующие эффекты CD226 посредством двух основных механизмов. Во-первых, TIGIT обладает значительно более

высокой аффинностью к CD155 по сравнению с CD226, что позволяет ему конкурировать за этот лиганд и блокировать активирующие сигналы, инициируемые CD226. При высоком уровне экспрессии TIGIT ингибирующие сигналы начинают преобладать, подавляя активацию эффекторных клеток [19, 30]. Во-вторых, TIGIT и CD226 могут взаимодействовать в цис-конфигурации на мембране одной и той же клетки, нарушая гомодимеризацию CD226, которая необходима для его эффективного связывания с лигандами и передачи сигнала. Это физическое препятствие усиливает доминирование ингибирующего сигнала TIGIT [31].

Дополнительно установлено, что экспрессия и функция CD226 находятся под контролем рецептора PD-1, который ингибирует CD226 через подавление его фосфорилирования, в то время как TIGIT блокирует его доступ к лиганду CD155. Только при совместной блокаде PD-1 и TIGIT восстанавливается функциональная активность CD226, что подчеркивает синергизм между осью TIGIT/CD226/CD155 и сигнальными путями PD-1/PD-L1 [32]. Такое взаимодействие указывает на важную роль CD226 в эффективности комбинированной иммунотерапии и подчёркивает необходимость учета перекрестных сигнальных осей при разработке новых терапевтических подходов.

CD96 (также обозначаемый как Tactile), еще один конкурентный рецептор TIGIT, преимущественно экспрессируется в Т-лимфоцитах и CD56bright NK-клетках. CD96 связывается с CD155, аналогично TIGIT и CD226, однако степень его функционального участия в регуляции иммунитета остается недостаточно охарактеризованной [33]. Его внутриклеточный домен содержит 2 важных мотива: ITIM – классический ингибиторный домен и YXXM – потенциально активирующий мотив, зависящий от аминокислотного контекста [34, 35]. Это двойственное строение предполагает, что CD96 может передавать как ингибирующие, так и активирующие сигналы в зависимости от физиологических условий и клеточного окружения. Однако на данный момент превалирует гипотеза о преобладании его ингибирующей функции в контексте опухолевого иммунного надзора. Необходимы дополнительные исследования, чтобы раскрыть полную сигнальную карту и функциональную роль CD96 в регуляции антиопухолевого иммунного ответа.

CD112R, еще один ингибиторный рецептор, преимущественно экспрессируется на NK-клетках и CD8+ Т-лимфоцитах, особенно эффекторных и клетках памяти [20, 36]. CD112R проявляет высокое сродство к CD112 – значительно выше, чем TIGIT и CD226, что делает его конкурентом за этот лиганд. Взаимодействие CD112R с CD112 инициирует ингибирующие сигналы, аналогично оси TIGIT/CD155. Интересно, что оба рецептора могут действовать независимо, но также демонстрируют синергизм в подавлении активности

цитотоксических Т-клеток, способствуя формированию устойчивого иммуносупрессивного фенотипа опухолевой микросреды [36, 37].

TIGIT участвует в тонко регулируемой сети рецептор-лигандных взаимодействий, где баланс между его ингибирующими сигналами и активирующими эффектами CD226, а также конкуренция с CD96 и CD112R за общие лиганды определяет исход иммунного ответа. Углубленное понимание этих взаимодействий имеет решающее значение для расшифровки механизмов опухолевой иммунорегуляции и разработки комбинированных иммунотерапевтических стратегий, направленных на восстановление функциональной активности цитотоксических клеток.

Таблица 1. Основные конкурентные рецепторы Т-клеточного иммуноглобулина и домена, содержащего ингибирующий мотив на основе тирозина (TIGIT), и их характеристики.

Table 1. T-cell immunoreceptor and ITIM domain (TIGIT) receptors and their characteristics.

Рецептор Receptor	Тип регуляции Type of regulation	Основной лиганд Main ligand	Аффинность Binding affinity	Тип сигнала Signal type	Экспрессия Expression	Функция Function	Источник Reference
CD226 (DNAM-1)	Костимулирующий Costimulatory	CD155, CD112	Низкая Low	Активация Activation	НК-клетки, Т-клетки, В-клетки, моноциты, тромбоциты NK-cells, T-cells, B-cells, monocytes, platelets	Усиление цитотоксичности, активация TCR Enhanced cytotoxicity, TCR activation	[26–29]
TIGIT	Иммуносупрессивный Immunosuppressive	CD155, CD112, Nectin-4, Fap2	Очень высокая Very high	Ингибирование Inhibition	НК-клетки, Т-клетки, Treg NK-cells, T-cells, Treg	Подавление иммунного ответа Immune response suppression	[10, 12, 19, 30–32]
CD96 (Tactile)	Потенциально ингибирующий Potentially inhibitory	CD155	Средняя Moderate	Ингибирование или активация (зависит от YXXM) Inhibition or activation (YXXM-dependent)	Т-клетки, CD56(bright)NK T-cells, CD56(bright)NK	Регуляция активности НК-клеток NK-cells activity regulation	[33–35]
CD112R (PVRIG)	Иммуносупрессивный Immunosuppressive	CD112	Высокая High	Ингибирование Inhibition	НК-клетки, CD8+ Т-клетки NK-cells, CD8+ T-cells	Подавление CD8+ Т-клеток CD8+ T-cells suppression	[20, 36, 37]

Примечание: НК-клетки – естественные киллеры; TCR – рецептор Т-клетки; Treg – регуляторные Т-клетки; CD – кластер дифференцировки; CD – кластер дифференцировки; PVR – рецептор полиовируса; Fap2 – белок *Fusobacterium nucleatum*; YXXM – внутриклеточный мотив, ассоциированный с сигнальной передачей; DNAM-1 – дополнительная молекула DNAX-1; Tactile – поздно экспрессируемый белок, активируемый Т-клетками; PVRIG – белок, содержащий иммуноглобулиновый домен, родственной рецептору полиовируса.

Note: NK cells – natural killer cells; TCR – T-cell receptor; Treg – regulatory T cells; CD – cluster of differentiation; PVR – poliovirus receptor; Fap2 – *Fusobacterium nucleatum* protein; YXXM – intracellular signaling motif; DNAM-1 – DNAX accessory molecule-1; Tactile – T-cell-activated increased late expression; PVRIG – poliovirus receptor-related immunoglobulin domain-containing protein.

TIGIT и формирование иммуносупрессивного опухолевого микроокружения /

TIGIT and formation of immunosuppressive tumor microenvironment

Молекула TIGIT играет ключевую роль в модуляции противоопухолевого иммунного ответа, способствуя формированию иммуносупрессивного TME. Экспрессия TIGIT преимущественно наблюдается на NK-клетках, а также на различных субпопуляциях Т-лимфоцитов, включая эффекторные CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки, клетки памяти, фолликулярные хелперные Т-клетки (англ. helper T cells, Th), а также Treg [12]. Указанные клеточные типы играют центральную роль в формировании иммунного ответа против опухоли, а их функциональная инактивация способствует прогрессии злокачественного процесса.

Современные исследования демонстрируют, что TIGIT участвует в иммуносупрессии на нескольких уровнях опухолевого иммунного цикла. Прежде всего, TIGIT ингибирует цитотоксическую активность NK-клеток и CD8⁺ Т-лимфоцитов, что приводит к снижению прямого противоопухолевого эффекторного ответа. Наряду с этим, TIGIT препятствует созреванию и активации DC, что нарушает презентацию антигена и ослабляет активацию наивных Т-клеток [38].

Кроме того, TIGIT способствует поляризации макрофагов в иммуносупрессивный фенотип M2, что приводит к продукции провоспалительных и ангиогенных факторов, поддерживающих рост опухоли и формирование толерогенной микросреды. TIGIT также усиливает супрессивную активность Treg и MDSC, что дополнительно усугубляет подавление эффекторного иммунного звена.

Таким образом, TIGIT представляет собой ключевое звено в сети клеточных и молекулярных взаимодействий, направленных на уклонение опухоли от иммунного надзора (**рис. 2**). TIGIT, экспрессируемый на NK-клетках и Treg, связывается с CD155 на дендритных клетках, макрофагах и MDSC, что приводит к передаче ингибирующих сигналов, индукции интерлейкина (англ. interleukin, IL) IL-10, снижению IL-12 и поляризации в толерантные фенотипы. Эти механизмы способствуют супрессии эффекторного иммунного ответа и поддержанию TME.

Участие в создании иммунодепрессивного TME делает TIGIT важной терапевтической мишенью. Понимание механизмов, посредством которых TIGIT модулирует иммунную систему в условиях злокачественного процесса, критически важно для разработки эффективных схем блокадной терапии и рационального выбора комбинированных иммунотерапевтических стратегий.

Взаимодействия TIGIT, опосредующие иммуносупрессию

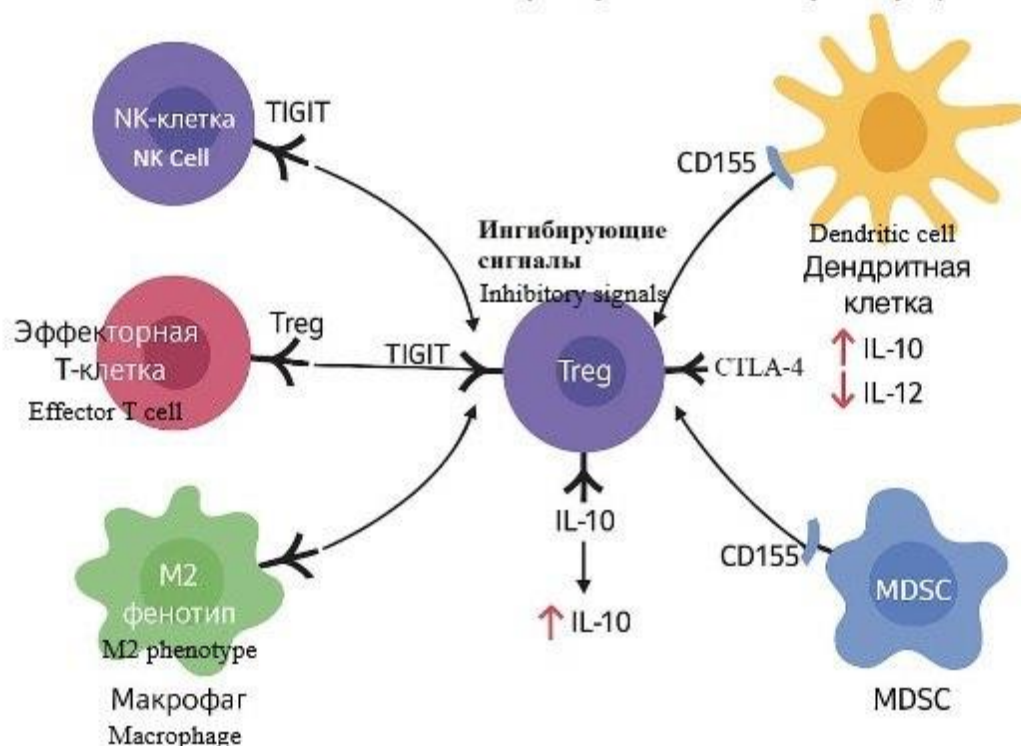


Рисунок 2. Взаимодействия TIGIT с различными иммунными клетками, опосредующие формирование опухолевого микроокружения [рисунок авторов].

Примечание: TIGIT – T-клеточный иммуноглобулин и домен, содержащий ингибирующий мотив на основе тирозина; CD155 – рецептор полиовируса (лиганд TIGIT); NK – естественные киллеры; Treg – регуляторная T-клетка; CD8+ T-клетка – цитотоксическая T-клетка; MDSC – миелоидная супрессорная клетка; IL-10 – интерлейкин-10; IL-12 – интерлейкин-12; CTLA-4 – цитотоксический T-лимфоцит-ассоциированный белок 4.

Figure 2. Interactions between TIGIT and various immune cells mediating formation of tumor microenvironment [drawn by authors].

Note: TIGIT – T-cell immunoglobulin and ITIM domain; CD155 – poliovirus receptor (TIGIT ligand); NK – natural killer cell; Treg – regulatory T-cell; CD8+ T-cell – cytotoxic T cell; MDSC – myeloid-derived suppressor cell; IL-10 – interleukin-10; IL-12 – interleukin-12; CTLA-4 – cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4.

Роль TIGIT в подавлении функции NK- и T-клеток в противоопухолевом иммунном ответе / TIGIT role in suppressing NK- and T-cell function in antitumor immune response

NK-клетки и эффекторныe T-лимфоциты являются ключевыми клетками врожденного и адаптивного звеньев иммунной системы, играющими критическую роль в иммунном надзоре за опухолью. NK-клетки, как представители врожденного иммунитета, способны оперативно распознавать и элиминировать трансформированные клетки без предварительной сенсibilизации к антигенам, тем самым препятствуя раннему

опухолевому росту и метастазированию [39]. Эффекторные Т-клетки, в частности CD8⁺ Т-лимфоциты, осуществляют антиген-специфическую цитотоксическую активность, дополняя врожденную защиту в условиях уже сформированной опухоли. Скоординированное взаимодействие этих клеточных звеньев обеспечивает динамическую и мощную противоопухолевую защиту [39].

Иммунорегуляторный рецептор TIGIT, экспрессируемый на поверхности НК-клеток и Т-лимфоцитов, обладает способностью к прямой трансдукции ингибирующих сигналов за счет своих внутриклеточных структур – ITIM и ITT-подобного мотивов. При связывании TIGIT с его лигандом CD155, преимущественно экспрессируемым на антигенпрезентирующих и опухолевых клетках, происходит активация ITT-подобного мотива, фосфорилируемого по остатку Tyr225 [30, 40]. Это фосфорилирование приводит к привлечению адаптерных белков Grb2 и β -аррестина 2, которые, в свою очередь, активируют инозитолполифосфат-5-фосфатазу SHIP-1 (англ. Src homology 2 domain-containing inositol-5-phosphatase 1; инозитол-5-фосфатаза 1, содержащая домен гомологии Src2) через домены SH2 (англ. Src homology 2 domain; домен гомологии с Src 2-го типа) [40, 41].

Активация SHIP-1 приводит к раннему торможению сигнальных путей PI3K (англ. phosphoinositide 3-kinase; фосфоинозитид-3-киназа) и MAPK (англ. mitogen-activated protein kinase; митоген-активируемая протеинкиназа), опосредующих цитотоксическую активность НК-клеток. Дополнительно SHIP-1 ингибирует аутоубиквитинирование белков TRAF6 (англ. tumor necrosis factor receptor-associated factor 6; фактор, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли 6), что нарушает активацию NF- κ B (англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; ядерный фактор каппа-B, усиливающий экспрессию гена легкой цепи иммуноглобулина в активированных В-клетках) – ключевого транскрипционного фактора врожденного иммунного ответа. Это сопровождается снижением продукции интерферона- γ (англ. interferon- γ , IFN- γ) НК-клетками и снижением их цитотоксического потенциала [41]. Параллельно мотив ITIM способствует рекрутированию белков с SH2-доменом, которые усиливают супрессорный эффект TIGIT через фосфорилирование киназами семейства Src (англ. sarcoma kinase; саркома-ассоциированная тирозинкиназа), подавляя передачу сигналов через активационные рецепторы НК-клеток [42].

В Т-лимфоцитах TIGIT оказывает прямое ингибирующее действие на сигнальные каскады, опосредуемые рецепторами Т-клеток (англ. T-cell receptor, TCR). Глобальный анализ экспрессии генов показал, что TIGIT подавляет транскрипцию ключевых компонентов TCR-сигналинга, включая TCR α -цепь, эпсилон-субъединицу CD3-комплекса (англ. CD3 epsilon chain, CD3 ϵ) и фосфолипазу C гамма 1 (англ. phospholipase C gamma 1,

PLC γ 1), тем самым нарушая передачу сигнала активации и снижая пролиферативный потенциал Т-клеток [43]. Эти данные подтверждены методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Таким образом, TIGIT напрямую нарушает экспрессию и функциональную активность компонентов комплекса TCR/CD3, оказывая выраженный супрессивный эффект на активацию Т-клеток.

Кроме того, TIGIT затрагивает метаболические процессы в активированных Т-клетках. В норме для удовлетворения повышенных энергетических потребностей, активированные иммунные клетки переходят на аэробный гликолиз. Однако при экспрессии TIGIT наблюдается снижение поглощения глюкозы, что обуславливает функциональную недостаточность Т-клеток. Установлено, что в TIGIT CD8⁺ Т-лимфоцитах экспрессия генов гликолиза, в частности, переносчика глюкозы 1-го типа (англ. glucose transporter type 1, GLUT1) и гексокиназ (англ. hexokinase, HK) HK1/HK2, значительно ниже по сравнению с TIGIT клетками [44]. Эти данные, подтвержденные методом проточной цитометрии и иммуноблотинга, указывают на то, что TIGIT подавляет гликолитическую активность и анаболизм CD8⁺ Т-клеток, нарушая их цитотоксическую эффективность.

TIGIT реализует иммуносупрессивное действие на двух уровнях: за счет ингибирования сигналов TCR в Т-лимфоцитах и через супрессию цитотоксических функций NK-клеток, влияя как на сигнальные пути, так и на метаболические программы клеток. Эти механизмы определяют важную роль в опухолевом иммунном уклонении и делают его приоритетной мишенью в современных стратегиях иммунотерапии злокачественных новообразований, в том числе опухолей женской репродуктивной системы.

Непрямой ингибирующий эффект TIGIT в опухолевом микроокружении /

Indirect TIGIT inhibitory effect in tumor microenvironment

TIGIT, как важная иммунорегуляторная молекула, реализует не только прямое, но и опосредованное ингибирующее воздействие на ключевые клетки врожденного и адаптивного иммунитета в условиях TME, включая DC, Treg, макрофаги и MDSC.

Дендритные клетки (DC) являются наиболее эффективными антигенпрезентирующими клетками, играющими центральную роль в активации наивных Т-лимфоцитов и запуске адаптивного иммунного ответа. В контексте TME DC поглощают опухолевые антигены и представляют их Т-клеткам. Однако только зрелые DC обладают способностью к полноценной активации Т-клеток, в то время как незрелые DC могут индуцировать иммунную толерантность [38, 45].

Связывание TIGIT с лигандом CD155 на поверхности DC запускает внутриклеточный сигнальный каскад с участием фосфорилирования ITIM-мотива CD155, активирующего путь ERK (англ. extracellular signal-regulated kinase; киназа, регулируемая внеклеточными

сигналами) в дендритной клетке. Это приводит к формированию иммуносупрессивного фенотипа DC, сопровождающегося повышенной секрецией IL-10 и снижением продукции IL-12 – критически важных цитокинов для инициации противоопухолевого иммунного ответа [12]. IL-10, обладая противовоспалительной активностью, подавляет продукцию IFN- γ и ингибирует функции NK- и Т-клеток, что способствует угнетению противоопухолевой иммунной активности в ТМЕ [12, 46].

Т-регуляторные клетки играют ключевую роль в поддержании иммунологического гомеостаза и предупреждении аутоиммунных реакций. Их супрессорная функция зависит от экспрессии транскрипционного фактора семейства Foxp3 (англ. Forkhead box P3) [47]. Промоторная область гена TIGIT содержит сайты связывания для Foxp3, и в Treg наблюдается гипометилированное состояние промотора TIGIT, что способствует его усиленной транскрипции под контролем Foxp3 [48, 49]. Это объясняет высокую стабильность и мощную супрессорную активность TIGIT Treg по сравнению с TIGIT субпопуляциями.

При активации TIGIT такие Treg-клетки подавляют путь PI3K–АКТ (англ. phosphoinositide 3-kinase – АКТ serine/threonine kinase; фосфоинозитид-3-киназа-серин/треонин-киназа АКТ), секретируют фибриногеноподобный белок 2 (англ. fibrinogen-like protein 2, FGL2) и IL-10, избирательно ингибируя воспалительные ответы Th1 и Th17, при этом не затрагивая противовоспалительные реакции Th2 [47, 50, 51]. TIGIT Treg также модулируют функции DC, взаимодействуя с CD155, тем самым усиливая фенотип иммунной толерантности DC и создавая положительную обратную связь, способствующую еще большему угнетению активации Т-клеток [19, 52].

Макрофаги в ТМЕ могут дифференцироваться в 2 функционально различных фенотипа: провоспалительные M1 и противовоспалительные M2. Макрофаги M1 обладают выраженной антигенпрезентирующей активностью, продукцией активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов, способствуя антиопухолевому иммунитету. В противоположность им, макрофаги M2 ассоциированы с экспрессией TIGIT, выработкой иммуносупрессивных факторов, поддержанием роста опухоли, ангиогенезом и метастазированием [53, 54].

Хотя экспрессия CD155 характерна для обоих подтипов, TIGIT преимущественно выявляется в M2-макрофагах [55]. Активация пути TIGIT/CD155 в макрофагах индуцирует транслокацию транскрипционного фактора c-Maf (англ. musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog C; гомолог онкогена мышечно-апоневротической фибросаркомы C) в ядро, способствуя увеличению секреции IL-10 и снижению IFN- γ , что усиливает поляризацию в сторону M2-фенотипа [55]. В исследовании F Brauneck с соавт. показано, что блокада TIGIT

способствует обратной дифференцировке M2 в M1-макрофаги у пациентов с лейкозом, потенциально улучшая прогноз [54].

Миелоидные супрессорные клетки (MDSC) также активно вовлечены в формирование иммунодепрессивной среды в TME. Эти клетки характеризуются высокой экспрессией CD155 и PD-L1, что делает их ключевыми участниками супрессии Т-клеточного иммунного ответа. Сигнальные оси TIGIT/CD155 и PD-1/PD-L1, активируемые на поверхности MDSC, синергически способствуют угнетению функций эффекторных Т-клеток и стимулируют рост опухоли [38, 56].

В экспериментах по ко-культивированию TIGIT NK-клеток с CD155 MDSC было установлено, что данное взаимодействие приводит к снижению фосфорилирования ZAP70/Syk (англ. Zeta-chain-associated protein kinase 70/spleen tyrosine kinase; киназа, ассоциированная с ζ-цепью CD3, массой 70 кДа/тирозинкиназа селезенки) и ERK1/2 – ключевых компонентов сигнальных путей, активирующих NK-клетки. Это подавляет их цитолитическую активность. Однако фармакологическая блокада TIGIT способна восстановить фосфорилирование указанных сигнальных белков и повысить противоопухолевый потенциал NK-клеток [57].

Роль TIGIT в лечении злокачественных новообразований женской репродуктивной системы / TIGIT role in treatment of malignant neoplasms of the female reproductive system

Прогноз для пациенток с распространенными и рецидивирующими формами ЗНО женской репродуктивной системы остается крайне неблагоприятным, в первую очередь вследствие ограниченной эффективности существующих методов лечения. В условиях резистентности к стандартной химиотерапии и отсутствия таргетных мишеней особенно остро встает необходимость в применении инновационных подходов, включая иммунотерапию. Появление ICI стало важным прорывом в лечении ряда онкологических заболеваний, вселяя надежду на достижение устойчивого контроля над опухолью [4, 58].

Среди наиболее изученных ICI находятся антитела, направленные против CTLA-4 (англ. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein type 4; цитотоксический Т-лимфоцит ассоциированный белок) и PD-1, которые модулируют иммунный ответ за счет различных механизмов: CTLA-4 препятствует инициации Т-клеточного ответа на стадии взаимодействия с антигенпрезентирующими клетками, тогда как PD-1 ингибирует активацию и пролиферацию эффекторных Т-клеток в периферических тканях [59]. В настоящее время моноклональные антитела к CTLA-4 и PD-1/PD-L1 одобрены для клинического применения в терапии отдельных категорий пациенток со злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы. Установлено, что пациенты с

эндометриоидным раком, имеющим фенотип дефекта системы репарации несоответствий (англ. deficient DNA mismatch repair, dMMR), а также пациентки с РШМ с экспрессией PD-L1, демонстрируют лучший ответ на терапию ICIs. Однако при эпителиальном РЯ эффективность этих препаратов остается ниже ожидаемой [4].

Учитывая данные ограничения, особую актуальность приобретает поиск дополнительных иммунных мишеней и надежных биомаркеров, способных повысить чувствительность опухолей к иммунотерапии. Одной из таких перспективных мишеней в настоящее время рассматривается TIGIT – ингибиторный рецептор, играющий ключевую роль в подавлении противоопухолевого иммунного ответа. Прогресс в понимании молекулярных механизмов TIGIT-опосредованной иммуносупрессии открывает возможности для интеграции блокаторов TIGIT в схемы комбинированной иммунотерапии, в том числе совместно с анти-PD-1/PD-L1 или анти-CTLA-4 препаратами.

Ряд доклинических и ранних клинических исследований свидетельствует о том, что блокада TIGIT способна восстанавливать функциональную активность Т- и НК-клеток, а также усиливать эффекты существующих ICIs. Предполагается, что добавление анти-TIGIT антител к текущим иммунотерапевтическим стратегиям может способствовать повышению их эффективности, особенно у пациенток с опухолями, характеризующимися высоким уровнем экспрессии TIGIT или CD155.

TIGIT и рак яичников / TIGIT and ovarian cancer

Эпителиальный РЯ представляет собой гетерогенное заболевание с множеством гистологических подтипов и считается наиболее агрессивной и смертельной формой гинекологических злокачественных новообразований. РЯ составляет порядка 4–6 % от числа всех ЗНО у женщин, однако даже в экономически развитых странах, в том числе и в России, данная патология по показателям смертности занимает первое место среди всех гинекологических опухолей [60]. В связи с отсутствием специфических симптомов на ранних стадиях и недостаточной эффективностью скрининговых стратегий более 75 % пациенток диагностируются на продвинутых стадиях заболевания, что определяет крайне низкую 5-летнюю выживаемость – около 46 % [61]. Более того, свыше 70 % пациенток с распространенным РЯ сталкиваются с быстрым рецидивом после первичного лечения, характеризующимся химиорезистентностью и крайне неблагоприятным прогнозом [62].

Несмотря на внедрение в клиническую практику ингибиторов поли(АДФ-рибоза) полимеразы (англ. poly(ADP-ribose) polymerase, PARP), например, олапариба и ингибиторов сосудистого эндотелиального фактор роста (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF), например, бевацизумаба, которые значительно расширили терапевтический арсенал, общий

прирост выживаемости остается ограниченным. Это связано с высокой молекулярной гетерогенностью опухоли и отсутствием надежных предиктивных биомаркеров [62, 63].

Поскольку РЯ демонстрирует иммуногенные свойства, большое внимание уделяется возможности применения адъювантной иммунотерапии, особенно ICIs [58, 64]. Однако эффективность ICIs при РЯ варьирует в зависимости от гистологического подтипа. Так, светлоклеточный рак яичников (СКРЯ), составляющий около 10 % случаев, характеризуется более высокой частотой микросателлитной нестабильности (англ. *microsatellite instability*, MSI), высоким уровнем инфильтрации CD8⁺ Т-клетками (TIL), повышенным соотношением CD8⁺/CD4⁺ и экспрессией PD-L1, что делает его наиболее чувствительным к терапии ICIs [65, 66]. Напротив, серозная карцинома высокой степени злокачественности (англ. *high-grade serous ovarian carcinoma*, HGSOC), наиболее распространенный подтип (около 70 % случаев), отличается низким или умеренным уровнем TIL и классифицируется как «холодная» или «горячая» опухоль с ограниченной иммунореактивностью [9, 63, 65].

Многомерный анализ В. Yang с соавт. выявил 2 типа иммунных «холодных» фенотипов HGSOC: в первичных очагах – инфильтрация истощенными TIL и Treg; в метастатических очагах – преобладание «свидетельских» Т-клеток, неспецифичных к опухоли [67]. Эти наблюдения подчеркивают значимость изучения иммунной микросреды HGSOC и открывают возможности для повышения эффективности ICIs путем модуляции Т-клеточного ответа.

В прецизионных доклинических моделях F. Chen с соавт. продемонстрировали, что TIGIT экспрессируется преимущественно в Treg и усиливает их иммуносупрессивную функцию, тем самым способствуя прогрессии опухоли и ухудшению прогноза. Блокада TIGIT у мышей с РЯ приводила к увеличению выживаемости, что указывает на терапевтический потенциал ингибиторов TIGIT [68].

R.J. Maas с соавт. выявили снижение экспрессии костимулирующего рецептора CD226 в NK-клетках асцита у пациенток с РЯ, в то время как уровень экспрессии TIGIT и CD96 оставался высоким, что указывает на трансформацию NK-клеток в иммуносупрессивный фенотип. Блокада TIGIT восстанавливала противоопухолевую активность NK-клеток, а применение рекомбинантного интерлейкина-15 (rhIL-15) дополнительно повышало экспрессию CD226, усиливая костимулирующие сигналы. Это позволило предположить высокую эффективность комбинированной терапии TIGIT-ингибиторами и rhIL-15 [64].

J. Xu с соавт. показали, что в тканях HGSOC значительно увеличено количество истощенных CD8⁺ Т-клеток, экспрессирующих TIGIT. Блокада TIGIT восстанавливала их цитотоксическую активность и ингибировала рост опухоли у экспериментальных животных

[69]. Параллельно J. Smazynski с соавт. установили коэкспрессию TIGIT и PD-1 на Т-клетках из асцита и тканей HGSOС. Лиганд TIGIT – CD155 был преимущественно экспрессирован в злокачественном эпителии, тогда как PD-L1 – в ассоциированных с опухолью макрофагах [70]. Это указывает на различие в локализации иммуносупрессии и обосновывает потенциал синергетической комбинации ингибиторов TIGIT и PD-1.

С.М. Laumont с соавт. оценили фенотип тройноположительных Т-клеток (PD-1+CD39+CD103+) в HGSOС и обнаружили, что наибольшее содержание таких клеток наблюдалось среди CD4+ Treg и CD8+ TIL [71], последние из которых экспрессировали хемокин CXCL13, способствующий формированию третичных лимфоидных структур (ТЛС) [72]. TIGIT был единственным ингибиторным рецептором, достоверно гиперэкспрессируемым на тройноположительных CD8+ TIL по сравнению с Treg. Это свидетельствует о возможности селективной активации опухолеспецифичных CD8+ TIL путем блокирования TIGIT и дополнительно поддерживает стратегию множественной блокады TIGIT, PD-1 и CD39.

Наконец, D. Ozmadenci с соавт. показали, что фокальная адгезионная киназа (англ. focal adhesion kinase, FAK), активируемая в HGSOС, способствует передаче ингибирующих сигналов через ось TIGIT/CD155. Ингибиторы FAK снижали экспрессию CD155 и при сочетании с блокаторами TIGIT усиливали антиопухолевый иммунный ответ, повышали экспрессию хемокин-лиганд 13 семейства CXC (англ. C-X-C motif chemokine ligand 13, CXCL13) и индуцировали TLS, увеличивая продолжительность жизни животных [73]. Эти данные подчеркивают потенциал комбинированной терапии TIGIT- и FAK-ингибиторами в лечении РЯ.

TIGIT является перспективной иммунной мишенью при РЯ. Его высокая экспрессия в истощенных Т-клетках, Treg и иммуносупрессивных НК-клетках, а также участие в ключевых сигнальных путях подавления иммунитета делает его привлекательным кандидатом для таргетной терапии. Комбинированные подходы, включающие блокаду TIGIT наряду с другими иммунотерапевтическими и сигнальными мишенями (PD-1, CD39, FAK), обладают потенциалом значительного усиления противоопухолевой активности и улучшения прогноза у пациенток с различными гистологическими формами РЯ.

TIGIT и рак шейки матки / TIGIT and cervical cancer

Несмотря на широкое внедрение вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ) и скрининговых программ, РШМ продолжает оставаться значимой проблемой общественного здравоохранения, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. РШМ в общей структуре онкологической заболеваемости занимает 4-е ранговое место, а среди органов репродуктивной системы – 2-е место (13,3 %) [74].

Хирургическое лечение остается основным и наиболее эффективным методом терапии на ранних стадиях заболевания, обеспечивая 5-летнюю выживаемость около 92 % [75]. Однако во многих регионах скрининг не получил должного распространения, что приводит к более поздней диагностике заболевания [76]. В случае местнораспространенного РШМ применяется стандартная химиолучевая терапия на основе препаратов платины, обеспечивающая 5-летнюю выживаемость около 65 %, однако у 30 % больных развивается рецидив [77]. При прогрессировании или метастазировании возможности терапии крайне ограничены, а 5-летняя выживаемость снижается до 17 % [78].

Иммунотерапия представляет собой перспективное направление в лечении рецидивирующего и метастатического РШМ, особенно учитывая, что РШМ часто ассоциирован с персистирующей ВПЧ-инфекцией, которая способствует иммуносупрессии и повышает экспрессию PD-L1 [75, 77]. Исследования показали, что PD-L1 экспрессируется у 59,1 % опухолевых клеток и у 47 % TIL, а PD-1 и PD-L1 – у 34,4–96 % клеток опухолевой стромы [59, 78]. Эти данные обосновывают целесообразность применения ICIs при РШМ. В последние годы клинические испытания с использованием моноклональных антител к PD-1 (например, ниволумаб, бальстилимаб, джемиплимаб) демонстрируют обнадеживающие результаты, особенно при комбинированном подходе с химиотерапией, таргетной терапией и лучевым воздействием [79].

Одним из ключевых направлений современных исследований является внедрение новых иммунотаргетных молекул, таких как TIGIT, в схемы комбинированной терапии. В исследовании L. Liu с соавт. было установлено, что TIGIT гиперэкспрессируется в CD8⁺ Т-лимфоцитах при РШМ и способствует подавлению секреции TNF- α и IFN- γ , тем самым снижая противоопухолевую активность TIL. CD155, лиганд TIGIT, также был гиперэкспрессирован в опухолевых клетках и демонстрировал отрицательную корреляцию с количеством CD8⁺ TIL [80]. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* подтвердили, что блокада оси TIGIT/CD155 восстанавливает способность CD8⁺ TIL продуцировать цитокины и усиливает противоопухолевый иммунный ответ.

Дополнительное усиление эффекта наблюдалось при двойной блокаде TIGIT и PD-1: комбинированная терапия значительно снижала рост опухоли и активировала CD8⁺ Т-клетки [32, 80]. Исследование Y. Wang с соавт. выявило снижение экспрессии CD226 и одновременное повышение экспрессии CD96 и TIGIT в CD8⁺ Т-клетках, инфильтрирующих опухоль, что свидетельствует о фенотипическом сдвиге в сторону иммуносупрессии под влиянием опухолевой микросреды. Особенно важно, что высокая экспрессия CD96 коррелировала с нечувствительностью к терапии PD-1, и добавление блокаторов CD96 усиливало терапевтический эффект ингибиторов PD-1 [81].

Таким образом, комбинация блокаторов TIGIT, PD-1 и CD96 может иметь синергетический эффект и значительно повысить иммунный ответ, особенно у пациенток с устойчивыми или рецидивирующими формами РШМ. Однако для верификации этой гипотезы необходимы дополнительные клинические исследования.

Совокупные данные указывают на то, что TIGIT представляет собой перспективную иммунную мишень в лечении рецидивирующего и метастатического РШМ. Комбинированная блокада TIGIT с другими ингибиторами иммунных контрольных точек (PD-1, CD96) может усилить активацию опухоль-специфических Т-клеток и улучшить клинические исходы у данной категории пациенток. Разработка мультифокусных стратегий, направленных на преодоление иммуносупрессии в ТМЕ, открывает новые горизонты в иммунотерапии РШМ.

TIGIT и рак эндометрия / TIGIT and endometrial cancer

Рак эндометрия – гетерогенное ЗНО, развивающееся из эпителия слизистой оболочки тела матки, является наиболее распространенной опухолью женской репродуктивной системы в странах с высоким и средним уровнем дохода и занимает 6-е место по частоте среди всех онкологических заболеваний у женщин во всем мире [1, 82]. Заболеваемость РЭ неуклонно растет, включая случаи у пациенток молодого возраста. В большинстве случаев заболевание диагностируется на ранней стадии, когда опухоль ограничена эндометрием, что обуславливает благоприятный прогноз: 5-летняя выживаемость достигает 95 % [83]. Однако при прогрессирующих и рецидивирующих формах РЭ выживаемость резко снижается, что делает необходимым внедрение новых, более эффективных терапевтических стратегий [83, 84].

Современные исследовательские усилия сосредоточены на создании молекулярно-ориентированных методов лечения, включая иммунотерапию и комбинированные подходы, направленные на преодоление лекарственной устойчивости и повышение общей выживаемости. В 2013 г. проект The Cancer Genome Atlas представил новую молекулярную классификацию РЭ, разделив его на 4 подтипа: ультрамутированный POLE (англ. DNA polymerase epsilon catalytic subunit; каталитическая субъединица ДНК-полимеразы эpsilon), MSI-H (англ. microsatellite instability-high; высокая микросателлитная нестабильность)/dMMR, CNL (англ. copy number low; низкое число копий) и CNH (англ. copy number high; высокое число копий) [84, 85]. Эти подтипы существенно различаются по мутационной нагрузке, степени иммунной инфильтрации и чувствительности к иммунотерапии.

Особый интерес представляют подтипы POLE и MSI-H/dMMR, обладающие высокой мутационной опухолевой нагрузкой (англ. tumor mutational burden, TMB), соответственно

232 и 18 мутаций на мегабазу, что ассоциируется с высокой иммуногенностью, повышенной экспрессией PD-1/PD-L1 и значительной инфильтрацией опухоли CD8+ TILs [86, 87]. Эти особенности лежат в основе включения ингибиторов PD-1 (например, пембролизумаба, достарлимаба) в стандарты лечения рецидивирующего и метастатического РЭ, особенно у пациенток с подтипами MSI-H/dMMR [83, 84].

Учитывая выраженную иммунную активность указанных молекулярных форм РЭ, изучение дополнительных ингибиторных иммунных контрольных точек, включая TIGIT, представляется логичным направлением для повышения эффективности ICIs. Исследование опухолевой ткани РЭ выявило повышенную экспрессию TIGIT на CD103+ NK-клетках в зависимости от стадии и тяжести заболевания [88]. F. Jiang с соавт. обнаружили, что CD8+ TILs в опухолях РЭ коэкспрессируют TIGIT и PD-1, при этом значительная часть этих клеток представлена субпопуляцией резидентных Т-клеток памяти (англ. tissue-resident memory T-cells, TRM), характеризующихся экспрессией CD103. Хотя повышенное содержание CD103+ TRM ассоциировано с благоприятным прогнозом, их функциональная активность часто ограничивается коэкспрессией TIGIT и PD-1, что указывает на фенотип истощения [89].

Эксперименты *in vitro* показали, что комбинированная блокада TIGIT и PD-1 способствует восстановлению пролиферативной и эффекторной активности CD103+ TRM-клеток. Эти данные позволяют предположить, что двойная блокада может нейтрализовать ингибирующее воздействие опухолевой микросреды на TRM-клетки, усиливая противоопухолевый иммунный ответ и потенциально улучшая клинические исходы при рефрактерных формах РЭ.

Таким образом, имеется прочная теоретическая база для применения ингибиторов TIGIT в комбинации с ICIs (PD-1/PD-L1) у пациенток с РЭ. Однако необходимы дополнительные доклинические исследования и контролируемые клинические испытания, направленные на уточнение механизма действия TIGIT, верификацию эффективности комбинаций и определение биомаркеров, позволяющих стратифицировать пациентов и прогнозировать ответ на терапию. Расширение таких подходов может значительно повысить шансы на успешное лечение прогрессирующих и резистентных форм РЭ.

Клинические исследования ингибиторов TIGIT / Clinical studies assessing TIGIT inhibitors

TIGIT в последние годы привлек значительное внимание как новая контрольная точка иммунного ответа, способная дополнить и расширить эффективность терапии, основанной на ингибиторах PD-1/PD-L1. Благодаря его коэкспрессии и функциональной синергии с рецепторами PD-1 на CD8+ Т-лимфоцитах и NK-клетках, TIGIT рассматривается как

перспективная мишень для терапии трудно поддающихся лечению солидных опухолей, включая распространенные, рецидивирующие и метастатические формы ЗНО.

В настоящее время ведутся многочисленные клинические испытания моноклональных антител против TIGIT (англ. anti-TIGIT mAb), направленные на усиление и пролонгирование противоопухолевого иммунного ответа, особенно в рамках комбинированной терапии с ингибиторами PD-1/PD-L1. Несмотря на многообещающие результаты на ранних этапах, препараты, нацеленные на TIGIT, пока не одобрены для применения в рутинной клинической практике.

Одним из первых препаратов данной группы стал тираголумаб – полностью человеческое моноклональное антитело к TIGIT. Клиническое исследование GO30103 (NCT02794571) стало первой фазой изучения тираголумаба как в монотерапии, так и в комбинации с атезолизумабом (анти-PD-L1) у пациентов с распространенными солидными опухолями [90]. Исследование показало хорошую переносимость тираголумаба, отсутствие новых профилей токсичности и сопоставимый с другими ICI профиль безопасности. Особенно значимыми оказались результаты среди пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого и раком пищевода, ранее не получавших иммунотерапию, а также имевших положительную экспрессию PD-L1.

На основе этих данных было запущено двойное слепое рандомизированное исследование II фазы CITYSCAPE (NCT03563716), направленное на оценку эффективности комбинации тираголумаба и атезолизумаба по сравнению с монотерапией атезолизумабом [91]. В исследование были включены 135 пациентов с ранее не леченным PD-L1-позитивным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ). Участники были рандомизированы в 2 группы: одна получала тираголумаб + атезолизумаб ($n = 67$), другая – плацебо + атезолизумаб ($n = 68$). Комбинированная терапия обеспечила статистически значимое улучшение показателей: медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,4 месяца против 3,6 месяцев ($p = 0,015$); частота объективного ответа – 31,3 % против 16,2 % ($p = 0,031$).

Профиль переносимости комбинации был сопоставим с монотерапией атезолизумабом. В настоящее время продолжаются масштабные исследования III фазы, направленные на подтверждение эффективности этой комбинации и расширение показаний.

Кроме тираголумаба, в стадии активной разработки и клинической апробации находятся и другие анти-TIGIT препараты. Среди них anti-TIGIT mAb в комбинации с другими ICIs, химиотерапевтическими и таргетными агентами. Ряд исследований включают разнообразные опухоли, включая НМРЛ, рак молочной железы, рак пищевода, гинекологические опухоли, а также злокачественные лимфомы.

Клинические исследования ингибиторов TIGIT вступили в активную фазу развития, демонстрируя как хорошую переносимость, так и перспективный терапевтический потенциал, особенно в рамках комбинаций с анти-PD-1/PD-L1 (табл. 2). Предстоящие результаты фаз III станут определяющими для окончательной клинической валидации TIGIT как новой мишени в иммунотерапии различных онкологических заболеваний, включая гинекологические ЗНО. Мы с нетерпением ожидаем данных крупных рандомизированных исследований, которые помогут обосновать внедрение этих препаратов в стандарты лечения.

Таблица 2. Клинические исследования ингибиторов T-клеточного иммуноглобулина и домена, содержащего ингибирующий мотив на основе тирозина.

Table 2. Clinical trials assessing T-cell immunoglobulin and ITIM domain inhibitors.

Название исследования Study title	Фаза Phase	Препараты Agents	Целевое заболевание Target disease	Ключевые результаты Key findings	Статус Status
GO30103 (NCT02794571)	I	Тираголумаб + Атезолизумаб Tiragolumab + Atezolizumab	Солидные опухоли Solid tumors	Хорошая переносимость, предварительная эффективность Good tolerability, preliminary efficacy	Завершено Completed
CITYSCAPE (NCT03563716)	II	Тираголумаб + Атезолизумаб Tiragolumab + Atezolizumab	PD-L1 + HМПЛ PD-L1+ NSCLC	Улучшение PFS и ORR Improved PFS and ORR	Завершено Completed
SKYSCRAPER-01	III	Тираголумаб + Атезолизумаб Tiragolumab + Atezolizumab	PD-L1+ HМПЛ PD-L1+ NSCLC	Не достигнута статистическая значимость по PFS No significantly improved PFS	Завершено Completed
SKYSCRAPER-04	II	Тираголумаб + Атезолизумаб Tiragolumab + Atezolizumab	Рецидивирующий рак шейки матки Recurrent cervical cancer	Незначительное улучшение ORR Minor improvement in ORR	Завершено Completed
AdvanTIG-204 (NCT04952597)	III	Оциперлимаб + Тислелизумаб Ociperlimab + Tislelizumab	Мелкоклеточный рак легкого (LS-SCLC) Small cell lung cancer (LS-SCLC)	В процессе Ongoing	Активное Active
AdvanTIG-206 (NCT04948697)	I/II	Оциперлимаб + Тислелизумаб + BAT1706 Ociperlimab + Tislelizumab + BAT1706	Гепатоцеллюлярн ая карцинома Hepatocellular carcinoma	Предварительные данные Preliminary data	Активное Active
NCT05005273	II	BMS-986207 + Ниволумаб BMS-986207 +	Рак легкого Lung cancer	В процессе Ongoing	Активное Active

Примечание: PD-L1 – лиганд программируемой смерти 1; HМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; PFS – выживаемость без прогрессирования; ORR – частота объективного ответа; LS-SCLC – ограниченная стадия мелкоклеточного рака легкого; BMS-986207 – экспериментальный моноклональный антитело-препарат, разрабатываемый компанией Bristol Myers Squibb (BMS), направленный против TIGIT; BAT1706 – биоподобный препарат бевацизумаба.

Note: PD-L1 – programmed death-ligand 1; NSCLC – non-small cell lung cancer; PFS – progression-free survival; ORR – ojective response rate; LS-SCLC – limited-stage small cell lung cancer; BMS-986207 is an investigational monoclonal antibody drug being developed by Bristol Myers Squibb (BMS) that targets TIGIT; BAT1706 – bevacizumab biosimilar.

Заключение / Conclusion

Злокачественные новообразования женской репродуктивной системы, включая РЯ, РЭ и РШМ, остаются одной из основных причин онкологической смертности у женщин во всем мире. Несмотря на достижения в области хирургии, лучевой терапии, химиотерапии и таргетной терапии, лечение распространенных, метастатических и рецидивирующих форм этих опухолей по-прежнему сопряжено с серьезными трудностями, связанными с гетерогенностью опухолей, лекарственной устойчивостью и ограниченной эффективностью стандартных терапевтических подходов.

Иммунотерапия, в частности ICIs, открыла новую эру в онкологическом лечении. Однако далеко не все пациентки с гинекологическими опухолями демонстрируют стойкий и продолжительный ответ на монотерапию ICIs. В этом контексте TIGIT – ингибиторный рецептор, экспрессируемый на Т- и НК-клетках привлекает все большее внимание как ключевой регулятор иммуносупрессивной микросреды опухоли. Его экспрессия тесно связана с истощением эффекторных клеток, активацией Treg, поляризацией макрофагов в M2-фенотип и подавлением антигенпрезентации.

Доклинические и клинические исследования демонстрируют, что блокада TIGIT, особенно в комбинации с ингибиторами PD-1/PD-L1, способна восстанавливать функцию CD8+ Т-клеток и НК-клеток, усиливать инфильтрацию опухоли иммунными клетками и приводить к более выраженному противоопухолевому эффекту. Предварительные клинические данные, полученные при ряде солидных опухолей, включая рак шейки матки и рак лёгкого, указывают на перспективность терапии, нацеленной на TIGIT, с приемлемым профилем безопасности.

Таким образом, TIGIT представляет собой важную и перспективную мишень для иммунотерапии гинекологических ЗНО. Дальнейшее развитие комбинированных подходов, включающих ингибиторы TIGIT, в сочетании с другими ICIs, таргетными агентами и

методами иммуностимуляции, может существенно повысить эффективность лечения, особенно у пациенток с опухолями, ранее считавшимися нечувствительными к иммунотерапии. Будущие исследования должны быть направлены на оптимизацию схем терапии, идентификацию биомаркеров ответа и клиническую валидацию подходов, основанных на блокаде TIGIT, для широкого внедрения в практическое здравоохранение.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 22.05.2025. В доработанном виде: 11.06.2025. Принята к печати: 24.06.2025. Опубликована онлайн: 30.06.2025.	Received: 22.05.2025. Revision received: 11.06.2025. Accepted: 24.06.2025. Published online: 30.06.2025.
Вклад авторов	Author's contribution
Все авторы внесли равный вклад в написание и подготовку рукописи.	All authors contributed equally to the article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
Конфликт интересов	Conflict of interests
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	The authors declare no conflict of interests.
Финансирование	Funding
Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки.	The authors declare no funding.
Комментарий издателя	Publisher's note
Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации.	The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content.
Права и полномочия	Rights and permissions
ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством.	IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

Литература:

1. Чернобровкина А.Е. Заболеваемость злокачественными новообразованиями женской половой сферы населения Санкт-Петербурга. *Здоровье населения и среда обитания* – 3НУСО. 2022;30(1):29–35. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-1-29-35>.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
3. Song Y., Zhang Y. Research progress of neoantigens in gynecologic cancers. *Int Immunopharmacol.* 2022;112:109236. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109236>.
4. Peng H., He X., Wang Q. Immune checkpoint blockades in gynecological cancers: a review of clinical trials. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022;101(9):941–51. <https://doi.org/10.1111/aogs.14412>.

5. Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Вельц Н.Ю. и др. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(1):9–22. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22>.
6. Гаптулбарова К.А., Цыганов М.М., Ибрагимова М.К. и др. Эффективность иммунотерапии при разных злокачественных новообразованиях: обзор литературы. *Успехи молекулярной онкологии*. 2021;8(4):8–20. <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2021-8-4-8-20>.
7. Petitprez F., Meylan M., de Reyniès A. et al. The tumor microenvironment in the response to immune checkpoint blockade therapies. *Front Immunol*. 2020;11:784. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00784>.
8. Drakes M.L., Czerlanis C.M., Stiff P.J. Immune ccheckpoint blockade in gynecologic cancers: state of affairs. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3301. <https://doi.org/10.3390/cancers12113301>.
9. Мустафина Д.А., Багаутдинова А.Н., Зинатуллина М.М. и др. Роль ингибиторов иммунных контрольных точек в развитии и лечении инфекционных процессов. *Клиническая практика*. 2024;15(1):91–106. <https://doi.org/10.17816/clinpract627504>.
10. Chauvin J.M., Zarour H.M. TIGIT in cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e000957. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000957>.
11. Tang W., Chen J., Ji T., Cong X. TIGIT, a novel immune checkpoint therapy for melanoma. *Cell Death Dis*. 2023;14(7):466. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05961-3>.
12. Yu X., Harden K., Gonzalez L.C. et al. The surface protein TIGIT suppresses T cell activation by promoting the generation of mature immunoregulatory dendritic cells. *Nat Immunol*. 2009;10(1):48–57. <https://doi.org/10.1038/ni.1674>.
13. Chiang E.Y., Mellman I. TIGIT-CD226-PVR axis: advancing immune checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2022;10(4):e004711. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-004711>.
14. Stengel K.F., Harden-Bowles K., Yu X. et al. Structure of TIGIT immunoreceptor bound to poliovirus receptor reveals a cell-cell adhesion and signaling mechanism that requires cis-trans receptor clustering. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(14):5399–404. <https://doi.org/10.1073/pnas.1120606109>.
15. Manieri N.A., Chiang E.Y., Grogan J.L. TIGIT: a key inhibitor of the cancer immunity cycle. *Trends Immunol*. 2017;38(1):20–8. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.10.002>.
16. Reches A., Ophir Y., Stein N. et al. Nectin4 is a novel TIGIT ligand which combines checkpoint inhibition and tumor specificity. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000266. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000266>.

17. Gur C., Ibrahim Y., Isaacson B. et al. Binding of the Fap2 protein of *Fusobacterium nucleatum* to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack. *Immunity*. 2015;42(2):344–55. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.01.010>.
18. Zhou R., Chen S., Wu Q. et al. CD155 and its receptors in cancer immune escape and immunotherapy. *Cancer Lett*. 2023;573:216381. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216381>.
19. Jin H.S., Park Y. Hitting the complexity of the TIGIT-CD96-CD112R-CD226 axis for next-generation cancer immunotherapy. *BMB Rep*. 2021;54(1):2–11. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2021.54.1.229>.
20. Zeng T., Cao Y., Jin T. et al. The CD112R/CD112 axis: a breakthrough in cancer immunotherapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021;40(1):285. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02053-y>.
21. Son Y., Lee B., Choi Y.J. et al. Nectin-2 (CD112) is expressed on outgrowth endothelial cells and regulates cell proliferation and angiogenic function. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163301. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163301>.
22. Deuss F.A., Gully B.S., Rossjohn J., Berry R. Recognition of nectin-2 by the natural killer cell receptor T cell immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT). *J Biol Chem*. 2017;292(27):11413–22. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.786483>.
23. Wu B., Zhong C., Lang Q. et al. Poliovirus receptor (PVR)-like protein cosignaling network: new opportunities for cancer immunotherapy. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021;40(1):267. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02068-5>.
24. Yue C., Gao S., Li S. et al. TIGIT as a promising therapeutic target in autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2022;13:911919. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.911919>.
25. Bouleftour W., Guillot A., Magne N. The anti-nectin 4: a promising tumor cells target. A systematic review. *Mol Cancer Ther*. 2022;21(4):493–501. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0846>.
26. Braun M., Aguilera A.R., Sundarajan A. et al. CD155 on tumor cells drives resistance to immunotherapy by inducing the degradation of the activating receptor CD226 in CD8⁺ T cells. *Immunity*. 2020;53(4):805–823.e15. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.09.010>.
27. Viot J., Abdeljaoued S., Vienot A. et al. CD8⁺ CD226^{high} T cells in liver metastases dictate the prognosis of colorectal cancer patients treated with chemotherapy and radical surgery. *Cell Mol Immunol*. 2023;20(4):365–78. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-00978-2>.
28. Weulersse M., Asrir A., Pichler A.C. et al. Eomes-dependent loss of the co-activating receptor CD226 restrains CD8⁺ T cell anti-tumor functions and limits the efficacy of cancer immunotherapy. *Immunity*. 2020;53(4):824–839.e10. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.09.006>.

29. Shibuya A., Shibuya K. DNAM-1 versus TIGIT: competitive roles in tumor immunity and inflammatory responses. *Int Immunol.* 2021;33(12):687–92. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxab085>.
30. Stanietsky N., Simic H., Arapovic J. et al. The interaction of TIGIT with PVR and PVRL2 inhibits human NK cell cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(42):17858–63. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903474106>.
31. Johnston R.J., Comps-Agrar L., Hackney J. et al. The immunoreceptor TIGIT regulates antitumor and antiviral CD8(+) T cell effector function. *Cancer Cell.* 2014;26(6):923–37. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.10.018>.
32. Banta K.L., Xu X., Chitre A.S. et al. Mechanistic convergence of the TIGIT and PD-1 inhibitory pathways necessitates co-blockade to optimize anti-tumor CD8+ T cell responses. *Immunity.* 2022;55(3):512–26. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.02.005>.
33. Feng S, Isayev O, Werner J, Bazhin AV. CD96 as a potential immune regulator in cancers. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1303. <https://doi.org/10.3390/ijms24021303>.
34. Georgiev H., Ravens I., Papadogianni G., Bernhardt G. Coming of age: CD96 emerges as modulator of immune responses. *Front Immunol.* 2018;9:1072. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01072>.
35. Chiang E.Y., de Almeida P.E., de Almeida Nagata D.E. et al. CD96 functions as a co-stimulatory receptor to enhance CD8+ T cell activation and effector responses. *Eur J Immunol.* 2020;50(6):891–902. <https://doi.org/10.1002/eji.201948405>.
36. Zhu Y., Paniccia A., Schulick A.C. et al. Identification of CD112R as a novel checkpoint for human T cells. *J Exp Med.* 2016;213(2):167–76. <https://doi.org/10.1084/jem.20150785>.
37. Whelan S., Ophir E., Kotturi M.F. et al. PVRIG and PVRL2 are induced in cancer and inhibit CD8+ T-cell function. *Cancer Immunol Res.* 2019;7(2):257–68. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-18-0442>.
38. Chu X., Tian W., Wang Z. et al. Correction: co-inhibition of TIGIT and PD-1/PD-L1 in cancer immunotherapy: mechanisms and clinical trials. *Mol Cancer.* 2023;22(1):101. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01812-z>.
39. Paijens S.T., Vledder A., de Bruyn M., Nijman H.W. Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(4):842–59. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00565-9>.
40. Liu S., Zhang H., Li M. et al. Recruitment of Grb2 and SHIP1 by the ITT-like motif of TIGIT suppresses granule polarization and cytotoxicity of NK cells. *Cell Death Differ.* 2013;20(3):456–64. <https://doi.org/10.1038/cdd.2012.141>.

41. Li M., Xia P., Du Y. et al. T-cell immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT) receptor/poliovirus receptor (PVR) ligand engagement suppresses interferon- γ production of natural killer cells via β -arrestin 2-mediated negative signaling. *J Biol Chem*. 2014;289(25):17647–57. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.572420>.
42. Kumar S. Natural killer cell cytotoxicity and its regulation by inhibitory receptors. *Immunology*. 2018;154(3):383–93. <https://doi.org/10.1111/imm.12921>.
43. Joller N., Hafler J.P., Brynedal B. et al. Cutting edge: TIGIT has T cell-intrinsic inhibitory functions. *J Immunol*. 2011;186(3):1338–42. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003081>.
44. He W., Zhang H., Han F. et al. CD155/TIGIT signaling regulates CD8⁺ T-cell metabolism and promotes tumor progression in human gastric cancer. *Cancer Res*. 2017;77(22):6375–88. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0381>.
45. Li J., Zhou J., Huang H. et al. Mature dendritic cells enriched in immunoregulatory molecules (mregDCs): a novel population in the tumour microenvironment and immunotherapy target. *Clin Transl Med*. 2023;13(2):e1199. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1199>.
46. Saraiva M., Vieira P., O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med*. 2020;217(1):e20190418. <https://doi.org/10.1084/jem.20190418>.
47. Lucca L.E., Dominguez-Villar M. Modulation of regulatory T cell function and stability by co-inhibitory receptors. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(11):680–93. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0296-3>.
48. Cortez J.T., Montauti E., Shifrut E. et al. CRISPR screen in regulatory T cells reveals modulators of Foxp3. *Nature*. 2020;582(7812):416–20. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2246-4>.
49. Zhang Y., Maksimovic J., Naselli G. et al. Genome-wide DNA methylation analysis identifies hypomethylated genes regulated by FOXP3 in human regulatory T cells. *Blood*. 2013;122(16):2823–36. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-481788>.
50. Joller N., Lozano E., Burkett P.R. et al. Treg cells expressing the coinhibitory molecule TIGIT selectively inhibit proinflammatory Th1 and Th17 cell responses. *Immunity*. 2014;40(4):569–81. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.02.012>.
51. Lucca L.E., Axisa P.P., Singer E.R. et al. TIGIT signaling restores suppressor function of Th1 Tregs. *JCI Insight*. 2019;4(3):e124427. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124427>.
52. Preillon J., Cuende J., Rabolli V. et al. Restoration of T-cell effector function, depletion of Tregs, and direct killing of tumor cells: the multiple mechanisms of action of a-TIGIT antagonist antibodies. *Mol Cancer Ther*. 2021;20(1):121–31. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-20-0464>.
53. Jayasingam S.D., Citartan M., Thang T.H. et al. Evaluating the polarization of tumor-associated macrophages into M1 and M2 phenotypes in human cancer tissue: technicalities and

- challenges in routine clinical practice. *Front Oncol.* 2020;9:1512. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01512>.
54. Brauneck F., Fischer B., Witt M. et al. TIGIT blockade repolarizes AML-associated TIGIT+ M2 macrophages to an M1 phenotype and increases CD47-mediated phagocytosis. *J Immunother Cancer.* 2022;10(12):e004794. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-004794>.
 55. Noguchi Y., Maeda A., Lo P.C. et al. Human TIGIT on porcine aortic endothelial cells suppresses xenogeneic macrophage-mediated cytotoxicity. *Immunobiology.* 2019;224(5):605–13. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.07.008>.
 56. Mao L., Xiao Y., Yang Q.C. et al. TIGIT/CD155 blockade enhances anti-PD-L1 therapy in head and neck squamous cell carcinoma by targeting myeloid-derived suppressor cells. *Oral Oncol.* 2021;121:105472. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105472>.
 57. Sarhan D., Cichocki F., Zhang B. et al. Adaptive NK cells with low TIGIT expression are inherently resistant to myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res.* 2016;76(19):5696–706. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0839>.
 58. Zou Y., Xu Y., Chen X., Zheng L. Advances in the application of immune checkpoint inhibitors in gynecological tumors. *Int Immunopharmacol.* 2023;117:109774. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109774>.
 59. Sharma P., Goswami S., Raychaudhuri D. et al. Immune checkpoint therapy-current perspectives and future directions. *Cell.* 2023;186(8):1652–69. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.006>.
 60. Востров А.Н., Казакевич В.И., Митина Л.А. и др. Ошибки эхографии в диагностике распространенности рака яичников. *Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева.* 2017;4(1):40–4. <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-1-40-44>.
 61. Lheureux S., Gourley C., Vergote I., Oza A.M. Epithelial ovarian cancer. *Lancet.* 2019;393(10177):1240–53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32552-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32552-2).
 62. Pawłowska A., Skiba W., Suszczyk D. et al. The dual blockade of the TIGIT and PD-1/PD-L1 pathway as a new hope for ovarian cancer patients. *Cancers (Basel).* 2022;14(23):5757. <https://doi.org/10.3390/cancers14235757>.
 63. Pawłowska A., Rekowska A., Kuryło W. et al. Current understanding on why ovarian cancer is resistant to immune checkpoint inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):10859. <https://doi.org/10.3390/ijms241310859>.
 64. Maas R.J., Hoogstad-van Evert J.S., Van der Meer J.M. et al. TIGIT blockade enhances functionality of peritoneal NK cells with altered expression of DNAM-1/TIGIT/CD96 checkpoint molecules in ovarian cancer. *Oncoimmunology.* 2020;9(1):1843247. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1843247>.

65. Maiorano B.A., Maiorano M.F.P., Lorusso D., Maiello E. Ovarian cancer in the era of immune checkpoint inhibitors: state of the art and future perspectives. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4438. <https://doi.org/10.3390/cancers13174438>.
66. Howitt B.E., Strickland K.C., Sholl L.M. et al. Clear cell ovarian cancers with microsatellite instability: A unique subset of ovarian cancers with increased tumor-infiltrating lymphocytes and PD-1/PD-L1 expression. *Oncoimmunology*. 2017;6(2):e1277308. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1277308>.
67. Yang B., Li X., Zhang W. et al. Spatial heterogeneity of infiltrating T cells in high-grade serous ovarian cancer revealed by multi-omics analysis. *Cell Rep Med*. 2022;3(12):100856. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100856>.
68. Chen F., Xu Y., Chen Y., Shan S. TIGIT enhances CD4⁺ regulatory T-cell response and mediates immune suppression in a murine ovarian cancer model. *Cancer Med*. 2020;9(10):3584–91. <https://doi.org/10.1002/cam4.2976>.
69. Xu J., Fang Y., Chen K. et al. Single-cell RNA sequencing reveals the tissue architecture in human high-grade serous ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2022;28(16):3590–602. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0296>.
70. Smazynski J., Hamilton P.T., Thornton S. et al. The immune suppressive factors CD155 and PD-L1 show contrasting expression patterns and immune correlates in ovarian and other cancers. *Gynecol Oncol*. 2020;158(1):167–77. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.04.689>.
71. Laumont C.M., Wouters M.C.A., Smazynski J. et al. Single-cell profiles and prognostic impact of tumor-infiltrating lymphocytes coexpressing CD39, CD103, and PD-1 in ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(14):4089–100. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4394>.
72. Brenna E., Pedroza-Pacheco I. Harnessing CXCL13 in ovarian cancer. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(3):145. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00683-7>.
73. Ozmadenci D., Shankara Narayanan J.S., Andrew J. et al. Tumor FAK orchestrates immunosuppression in ovarian cancer via the CD155/TIGIT axis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(17):e2117065119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2117065119>.
74. Кулиева Г.З., Мкртчян Л.С., Крикунова Л.И. и др. Эпидемиологические аспекты заболеваемости раком шейки матки и смертности от него (обзор литературы). *Онкология женской репродуктивной системы*. 2023;19(3):77–84. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-77-84>.
75. Gennigens C., Jerusalem G., Lapaille L. et al. Recurrent or primary metastatic cervical cancer: current and future treatments. *ESMO Open*. 2022;7(5):100579. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100579>.

76. Пивазян Л.Г., Унанян А.Л., Давыдова Ю.Д. и др. Профилактика и скрининг рака шейки матки: обзор международных клинических рекомендаций. *Проблемы репродукции*. 2022;28(5):90–9.
77. Liu Y., Wu L., Tong R. et al. PD-1/PD-L1 inhibitors in cervical cancer. *Front Pharmacol*. 2019;10:65. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00065>.
78. Feng Y.C., Ji W.L., Yue N. et al. The relationship between the PD-1/PD-L1 pathway and DNA mismatch repair in cervical cancer and its clinical significance. *Cancer Manag Res*. 2018;10:105–13. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S152232>.
79. Li C., Cang W., Gu Y. et al. The anti-PD-1 era of cervical cancer: achievement, opportunity, and challenge. *Front Immunol*. 2023;14:1195476. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1195476>.
80. Liu L., Wang A., Liu X. et al. Blocking TIGIT/CD155 signalling reverses CD8+ T cell exhaustion and enhances the antitumor activity in cervical cancer. *J Transl Med*. 2022;20(1):280. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03480>.
81. Wang Y., Wang C., Qiu J. et al. Targeting CD96 overcomes PD-1 blockade resistance by enhancing CD8+ TIL function in cervical cancer. *J Immunother Cancer*. 2022;10(3):e003667. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003667>.
82. Kalampokas E., Giannis G., Kalampokas T. et al. Current approaches to the management of patients with endometrial cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(18):4500. <https://doi.org/10.3390/cancers14184500>.
83. Jamieson A., Bosse T., McAlpine J.N. The emerging role of molecular pathology in directing the systemic treatment of endometrial cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:17588359211035959. <https://doi.org/10.1177/17588359211035959>.
84. Rizzo A. Immune checkpoint inhibitors and mismatch repair status in advanced endometrial cancer: elective affinities. *J Clin Med*. 2022;11(13):3912. <https://doi.org/10.3390/jcm11133912>.
85. Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C., Schultz N. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67–73. <https://doi.org/10.1038/nature12113>.
86. Mullen M.M., Mutch D.G. Endometrial tumor immune response: predictive biomarker of response to immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2019;25(8):2366–8. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-4122>.
87. Gargiulo P., Della Pepa C., Berardi S. et al. Tumor genotype and immune microenvironment in POLE-ultramutated and MSI-hypermutated endometrial cancers: nNew candidates for checkpoint blockade immunotherapy? *Cancer Treat Rev*. 2016;48:61–8. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.06.008>.

88. Degos C., Heinemann M., Barrou J. et al. Endometrial tumor microenvironment alters human NK cell recruitment, and resident NK cell phenotype and function. *Front Immunol.* 2019;10:877. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00877>.
89. Jiang F., Mao M., Jiang S. et al. PD-1 and TIGIT coexpressing CD8 + CD103 + tissue-resident memory cells in endometrial cancer as potential targets for immunotherapy. *Int Immunopharmacol.* 2024;127:111381. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.111381>.
90. Kim T.W., Bedard P.L., LoRusso P. et al. Anti-TIGIT antibody tiragolumab alone or with atezolizumab in patients with advanced solid tumors: a phase 1a/1b nonrandomized controlled trial. *JAMA Oncol.* 2023;9(11):1574–82. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.3867>.
91. Cho B.C., Abreu D.R., Hussein M. et al. Tiragolumab plus atezolizumab versus placebo plus atezolizumab as a first-line treatment for PD-L1-selected non-small-cell lung cancer (CITYSCAPE): primary and follow-up analyses of a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(6):781–92. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00226-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00226-1).

References:

1. Chernobrovkina A.E. The incidence of malignant tumors of the female reproductive system in St. Petersburg. [Zabolevaemost' zlokachestvennyimi novoobrazovaniyami zhenskoj polovoj sfery naseleniya Sankt-Peterburga]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya – ZNiSO.* 2022;30(1):29–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-1-29-35>.
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
3. Song Y., Zhang Y. Research progress of neoantigens in gynecologic cancers. *Int Immunopharmacol.* 2022;112:109236. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109236>.
4. Peng H., He X., Wang Q. Immune checkpoint blockades in gynecological cancers: a review of clinical trials. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022;101(9):941–51. <https://doi.org/10.1111/aogs.14412>.
5. Shubnikova E.V., Bukatina T.M., Velts N.Yu. et al. Immune response checkpoint inhibitors: new risks of a new class of antitumor agents. [Ingibitory kontrol'nyh toчек immunnogo otveta: novye riski novogo klassa protivopuholevyh sredstv]. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii.* 2020;8(1):9–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22>.
6. Gaptulbarova K.A., Tsyganov M.M., Ibragimova M.K. et al. Efficiency in different immunotherapy of cancer: literature review. [Effektivnost' immunoterapii pri raznyh zlokachestvennyh novoobrazovaniyah: obzor literatury]. *Uspekhi molekulyarnoj onkologii.* 2021;8(4):8–20. (In Russ.). <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2021-8-4-8-20>.

7. Petitprez F., Meylan M., de Reyniès A. et al. The tumor microenvironment in the response to immune checkpoint blockade therapies. *Front Immunol.* 2020;11:784. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00784>.
8. Drakes M.L., Czerlanis C.M., Stiff P.J. Immune ccheckpoint blockade in gynecologic cancers: state of affairs. *Cancers (Basel).* 2020;12(11):3301. <https://doi.org/10.3390/cancers12113301>.
9. Mustafina D.A., Bagautdinova A.N., Zinatullina M.M. et al. The role of immune checkpoint inhibitors in the development and treatment of infectious processes. [Rol' ingibitorov immunnyh kontrol'nyh toчек v razvitii i lechenii infekcionnyh processov]. *Klinicheskaya praktika.* 2024;15(1):91–106. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/clinpract627504>.
10. Chauvin J.M., Zarour H.M. TIGIT in cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2020;8(2):e000957. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000957>.
11. Tang W., Chen J., Ji T., Cong X. TIGIT, a novel immune checkpoint therapy for melanoma. *Cell Death Dis.* 2023;14(7):466. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05961-3>.
12. Yu X., Harden K., Gonzalez L.C. et al. The surface protein TIGIT suppresses T cell activation by promoting the generation of mature immunoregulatory dendritic cells. *Nat Immunol.* 2009;10(1):48–57. <https://doi.org/10.1038/ni.1674>.
13. Chiang E.Y., Mellman I. TIGIT-CD226-PVR axis: advancing immune checkpoint blockade for cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2022;10(4):e004711. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-004711>.
14. Stengel K.F., Harden-Bowles K., Yu X. et al. Structure of TIGIT immunoreceptor bound to poliovirus receptor reveals a cell-cell adhesion and signaling mechanism that requires cis-trans receptor clustering. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(14):5399–404. <https://doi.org/10.1073/pnas.1120606109>.
15. Manieri N.A., Chiang E.Y., Grogan J.L. TIGIT: a key inhibitor of the cancer immunity cycle. *Trends Immunol.* 2017;38(1):20–8. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.10.002>.
16. Reches A., Ophir Y., Stein N. et al. Nectin4 is a novel TIGIT ligand which combines checkpoint inhibition and tumor specificity. *J Immunother Cancer.* 2020;8(1):e000266. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000266>.
17. Gur C., Ibrahim Y., Isaacson B. et al. Binding of the Fap2 protein of *Fusobacterium nucleatum* to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack. *Immunity.* 2015;42(2):344–55. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.01.010>.
18. Zhou R., Chen S., Wu Q. et al. CD155 and its receptors in cancer immune escape and immunotherapy. *Cancer Lett.* 2023;573:216381. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216381>.

19. Jin H.S., Park Y. Hitting the complexity of the TIGIT-CD96-CD112R-CD226 axis for next-generation cancer immunotherapy. *BMB Rep.* 2021;54(1):2–11. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2021.54.1.229>.
20. Zeng T., Cao Y., Jin T. et al. The CD112R/CD112 axis: a breakthrough in cancer immunotherapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021;40(1):285. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02053-y>.
21. Son Y., Lee B., Choi Y.J. et al. Nectin-2 (CD112) is expressed on outgrowth endothelial cells and regulates cell proliferation and angiogenic function. *PLoS One.* 2016;11(9):e0163301. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163301>.
22. Deuss F.A., Gully B.S., Rossjohn J., Berry R. Recognition of nectin-2 by the natural killer cell receptor T cell immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT). *J Biol Chem.* 2017;292(27):11413–22. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.786483>.
23. Wu B., Zhong C., Lang Q. et al. Poliovirus receptor (PVR)-like protein cosignaling network: new opportunities for cancer immunotherapy. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021;40(1):267. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02068-5>.
24. Yue C., Gao S., Li S. et al. TIGIT as a promising therapeutic target in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2022;13:911919. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.911919>.
25. Boulefour W., Guillot A., Magne N. The anti-nectin 4: a promising tumor cells target. A systematic review. *Mol Cancer Ther.* 2022;21(4):493–501. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0846>.
26. Braun M., Aguilera A.R., Sundarrajan A. et al. CD155 on tumor cells drives resistance to immunotherapy by Inducing the degradation of the activating receptor CD226 in CD8+ T cells. *Immunity.* 2020;53(4):805–823.e15. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.09.010>.
27. Viot J., Abdeljaoued S., Vienot A. et al. CD8+ CD226high T cells in liver metastases dictate the prognosis of colorectal cancer patients treated with chemotherapy and radical surgery. *Cell Mol Immunol.* 2023;20(4):365–78. <https://doi.org/10.1038/s41423-023-00978-2>.
28. Weulersse M., Asrir A., Pichler A.C. et al. Eomes-dependent loss of the co-activating receptor CD226 restrains CD8+ T cell aAnti-tumor functions and limits the efficacy of cancer immunotherapy. *Immunity.* 2020;53(4):824-839.e10. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.09.006>.
29. Shibuya A., Shibuya K. DNAM-1 versus TIGIT: competitive roles in tumor immunity and inflammatory responses. *Int Immunol.* 2021;33(12):687–92. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxab085>.
30. Stanietzky N., Simic H., Arapovic J. et al. The interaction of TIGIT with PVR and PVRL2 inhibits human NK cell cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(42):17858–63. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903474106>.

31. Johnston R.J., Comps-Agrar L., Hackney J. et al. The immunoreceptor TIGIT regulates antitumor and antiviral CD8(+) T cell effector function. *Cancer Cell*. 2014;26(6):923–37. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.10.018>.
32. Banta K.L., Xu X., Chitre A.S. et al. Mechanistic convergence of the TIGIT and PD-1 inhibitory pathways necessitates co-blockade to optimize anti-tumor CD8+ T cell responses. *Immunity*. 2022;55(3):512–26. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.02.005>.
33. Feng S, Isayev O, Werner J, Bazhin AV. CD96 as a potential immune regulator in cancers. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1303. <https://doi.org/10.3390/ijms24021303>.
34. Georgiev H., Ravens I., Papadogianni G., Bernhardt G. Coming of age: CD96 emerges as modulator of immune responses. *Front Immunol*. 2018;9:1072. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01072>.
35. Chiang E.Y., de Almeida P.E., de Almeida Nagata D.E. et al. CD96 functions as a co-stimulatory receptor to enhance CD8+ T cell activation and effector responses. *Eur J Immunol*. 2020;50(6):891–902. <https://doi.org/10.1002/eji.201948405>.
36. Zhu Y., Paniccia A., Schulick A.C. et al. Identification of CD112R as a novel checkpoint for human T cells. *J Exp Med*. 2016;213(2):167–76. <https://doi.org/10.1084/jem.20150785>.
37. Whelan S., Ophir E., Kotturi M.F. et al. PVRIG and PVRL2 are induced in cancer and inhibit CD8+ T-cell function. *Cancer Immunol Res*. 2019;7(2):257–68. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-18-0442>.
38. Chu X., Tian W., Wang Z. et al. Correction: co-inhibition of TIGIT and PD-1/PD-L1 in cancer immunotherapy: mechanisms and clinical trials. *Mol Cancer*. 2023;22(1):101. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01812-z>.
39. Paijens S.T., Vledder A., de Bruyn M., Nijman H.W. Tumor-infiltrating lymphocytes in the immunotherapy era. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(4):842–59. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00565-9>.
40. Liu S., Zhang H., Li M. et al. Recruitment of Grb2 and SHIP1 by the ITT-like motif of TIGIT suppresses granule polarization and cytotoxicity of NK cells. *Cell Death Differ*. 2013;20(3):456–64. <https://doi.org/10.1038/cdd.2012.141>.
41. Li M., Xia P., Du Y. et al. T-cell immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT) receptor/poliovirus receptor (PVR) ligand engagement suppresses interferon- γ production of natural killer cells via β -arrestin 2-mediated negative signaling. *J Biol Chem*. 2014;289(25):17647–57. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.572420>.
42. Kumar S. Natural killer cell cytotoxicity and its regulation by inhibitory receptors. *Immunology*. 2018;154(3):383–93. <https://doi.org/10.1111/imm.12921>.

43. Joller N., Hafler J.P., Brynedal B. et al. Cutting edge: TIGIT has T cell-intrinsic inhibitory functions. *J Immunol.* 2011;186(3):1338–42. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003081>.
44. He W., Zhang H., Han F. et al. CD155/TIGIT signaling regulates CD8⁺ T-cell metabolism and promotes tumor progression in human gastric cancer. *Cancer Res.* 2017;77(22):6375–88. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0381>.
45. Li J., Zhou J., Huang H. et al. Mature dendritic cells enriched in immunoregulatory molecules (mregDCs): a novel population in the tumour microenvironment and immunotherapy target. *Clin Transl Med.* 2023;13(2):e1199. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1199>.
46. Saraiva M., Vieira P., O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med.* 2020;217(1):e20190418. <https://doi.org/10.1084/jem.20190418>.
47. Lucca L.E., Dominguez-Villar M. Modulation of regulatory T cell function and stability by co-inhibitory receptors. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(11):680–93. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0296-3>.
48. Cortez J.T., Montauti E., Shifrut E. et al. CRISPR screen in regulatory T cells reveals modulators of Foxp3. *Nature.* 2020;582(7812):416–20. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2246-4>.
49. Zhang Y., Maksimovic J., Naselli G. et al. Genome-wide DNA methylation analysis identifies hypomethylated genes regulated by FOXP3 in human regulatory T cells. *Blood.* 2013;122(16):2823–36. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-481788>.
50. Joller N., Lozano E., Burkett P.R. et al. Treg cells expressing the coinhibitory molecule TIGIT selectively inhibit proinflammatory Th1 and Th17 cell responses. *Immunity.* 2014;40(4):569–81. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.02.012>.
51. Lucca L.E., Axisa P.P., Singer E.R. et al. TIGIT signaling restores suppressor function of Th1 Tregs. *JCI Insight.* 2019;4(3):e124427. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.124427>.
52. Preillon J., Cuende J., Rabolli V. et al. Restoration of T-cell effector function, depletion of Tregs, and direct killing of tumor cells: the multiple mechanisms of action of a-TIGIT antagonist antibodies. *Mol Cancer Ther.* 2021;20(1):121–31. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-20-0464>.
53. Jayasingam S.D., Citartan M., Thang T.H. et al. Evaluating the polarization of tumor-associated macrophages into M1 and M2 phenotypes in human cancer tissue: technicalities and challenges in routine clinical practice. *Front Oncol.* 2020;9:1512. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01512>.
54. Brauneck F., Fischer B., Witt M. et al. TIGIT blockade repolarizes AML-associated TIGIT⁺ M2 macrophages to an M1 phenotype and increases CD47-mediated phagocytosis. *J Immunother Cancer.* 2022;10(12):e004794. <https://doi.org/10.1136/jitc-2022-004794>.

55. Noguchi Y., Maeda A., Lo P.C. et al. Human TIGIT on porcine aortic endothelial cells suppresses xenogeneic macrophage-mediated cytotoxicity. *Immunobiology*. 2019;224(5):605–13. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2019.07.008>.
56. Mao L., Xiao Y., Yang Q.C. et al. TIGIT/CD155 blockade enhances anti-PD-L1 therapy in head and neck squamous cell carcinoma by targeting myeloid-derived suppressor cells. *Oral Oncol*. 2021;121:105472. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2021.105472>.
57. Sarhan D., Cichocki F., Zhang B. et al. Adaptive NK cells with low TIGIT expression are inherently resistant to myeloid-derived suppressor cells. *Cancer Res*. 2016;76(19):5696–706. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0839>.
58. Zou Y., Xu Y., Chen X., Zheng L. Advances in the application of immune checkpoint inhibitors in gynecological tumors. *Int Immunopharmacol*. 2023;117:109774. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109774>.
59. Sharma P., Goswami S., Raychaudhuri D. et al. Immune checkpoint therapy-current perspectives and future directions. *Cell*. 2023;186(8):1652–69. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.006>.
60. Vostrov A.N., Kazakevich V.I., Mitina L.A. et al. Errors of sonography in the diagnosis of the prevalence rate of ovarian cancer. [Oshibki ekhografii v diagnostike rasprostranennosti raka yaichnikov]. *Arhiv akusherstva i ginekologii imeni V.F. Snegireva*. 2017;4(1):40–4. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/2313-8726-2017-4-1-40-44>.
61. Lheureux S., Gourley C., Vergote I., Oza A.M. Epithelial ovarian cancer. *Lancet*. 2019;393(10177):1240–53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32552-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32552-2).
62. Pawłowska A., Skiba W., Suszczyk D. et al. The dual blockade of the TIGIT and PD-1/PD-L1 pathway as a new hope for ovarian cancer patients. *Cancers (Basel)*. 2022;14(23):5757. <https://doi.org/10.3390/cancers14235757>.
63. Pawłowska A., Rekowska A., Kuryło W. et al. Current understanding on why ovarian cancer is resistant to immune checkpoint inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10859. <https://doi.org/10.3390/ijms241310859>.
64. Maas R.J., Hoogstad-van Evert J.S., Van der Meer J.M. et al. TIGIT blockade enhances functionality of peritoneal NK cells with altered expression of DNAM-1/TIGIT/CD96 checkpoint molecules in ovarian cancer. *Oncoimmunology*. 2020;9(1):1843247. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1843247>.
65. Maiorano B.A., Maiorano M.F.P., Lorusso D., Maiello E. Ovarian cancer in the era of immune checkpoint inhibitors: state of the art and future perspectives. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4438. <https://doi.org/10.3390/cancers13174438>.

66. Howitt B.E., Strickland K.C., Sholl L.M. et al. Clear cell ovarian cancers with microsatellite instability: A unique subset of ovarian cancers with increased tumor-infiltrating lymphocytes and PD-1/PD-L1 expression. *Oncoimmunology*. 2017;6(2):e1277308. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1277308>.
67. Yang B., Li X., Zhang W. et al. Spatial heterogeneity of infiltrating T cells in high-grade serous ovarian cancer revealed by multi-omics analysis. *Cell Rep Med*. 2022;3(12):100856. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100856>.
68. Chen F., Xu Y., Chen Y., Shan S. TIGIT enhances CD4⁺ regulatory T-cell response and mediates immune suppression in a murine ovarian cancer model. *Cancer Med*. 2020;9(10):3584–91. <https://doi.org/10.1002/cam4.2976>.
69. Xu J., Fang Y., Chen K. et al. Single-cell RNA sequencing reveals the tissue architecture in human high-grade serous ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2022;28(16):3590–602. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0296>.
70. Smazynski J., Hamilton P.T., Thornton S. et al. The immune suppressive factors CD155 and PD-L1 show contrasting expression patterns and immune correlates in ovarian and other cancers. *Gynecol Oncol*. 2020;158(1):167–77. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.04.689>.
71. Laumont C.M., Wouters M.C.A., Smazynski J. et al. Single-cell profiles and prognostic impact of tumor-infiltrating lymphocytes coexpressing CD39, CD103, and PD-1 in ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(14):4089–100. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4394>.
72. Brenna E., Pedroza-Pacheco I. Harnessing CXCL13 in ovarian cancer. *Nat Rev Immunol*. 2022;22(3):145. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00683-7>.
73. Ozmadenci D., Shankara Narayanan J.S., Andrew J. et al. Tumor FAK orchestrates immunosuppression in ovarian cancer via the CD155/TIGIT axis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119(17):e2117065119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2117065119>.
74. Kulieva G.Z., Mkrtchyan L.S., Krikunova L.I. et al. Epidemiological aspects of the incidence and mortality of cervical cancer (literature review). [Epidemiologicheskie aspekty zabolevaemosti rakom shejki matki i smertnosti ot nego (obzor literatury)]. *Opuholi zhenskoj reproduktivnoj sistemy*. 2023;19(3):77–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2023-19-3-77-84>.
75. Gennigens C., Jerusalem G., Lapaille L. et al. Recurrent or primary metastatic cervical cancer: current and future treatments. *ESMO Open*. 2022;7(5):100579. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100579>.
76. Pivazyan L.G., Unanyan A.L., Davydova Ju.D. et al. Cervical cancer prevention and screening: a review of international clinical guidelines. [Profilaktika i skringing raka shejki matki: obzor mezhdunarodnyh klinicheskikh rekomendacij]. *Problemy reprodukcii*. 2022;28(5):90–9. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20222805190>.

77. Liu Y., Wu L., Tong R. et al. PD-1/PD-L1 inhibitors in cervical cancer. *Front Pharmacol.* 2019;10:65. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00065>.
78. Feng Y.C., Ji W.L., Yue N. et al. The relationship between the PD-1/PD-L1 pathway and DNA mismatch repair in cervical cancer and its clinical significance. *Cancer Manag Res.* 2018;10:105–13. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S152232>.
79. Li C., Cang W., Gu Y. et al. The anti-PD-1 era of cervical cancer: achievement, opportunity, and challenge. *Front Immunol.* 2023;14:1195476. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1195476>.
80. Liu L., Wang A., Liu X. et al. Blocking TIGIT/CD155 signalling reverses CD8+ T cell exhaustion and enhances the antitumor activity in cervical cancer. *J Transl Med.* 2022;20(1):280. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03480>.
81. Wang Y., Wang C., Qiu J. et al. Targeting CD96 overcomes PD-1 blockade resistance by enhancing CD8+ TIL function in cervical cancer. *J Immunother Cancer.* 2022;10(3):e003667. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003667>.
82. Kalampokas E., Giannis G., Kalampokas T. et al. Current approaches to the management of patients with endometrial cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(18):4500. <https://doi.org/10.3390/cancers14184500>.
83. Jamieson A., Bosse T., McAlpine J.N. The emerging role of molecular pathology in directing the systemic treatment of endometrial cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2021;13:17588359211035959. <https://doi.org/10.1177/17588359211035959>.
84. Rizzo A. Immune checkpoint inhibitors and mismatch repair status in advanced endometrial cancer: elective affinities. *J Clin Med.* 2022;11(13):3912. <https://doi.org/10.3390/jcm11133912>.
85. Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C., Schultz N. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature.* 2013;497(7447):67–73. <https://doi.org/10.1038/nature12113>.
86. Mullen M.M., Mutch D.G. Endometrial tumor immune response: predictive biomarker of response to immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2019;25(8):2366–8. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-4122>.
87. Gargiulo P., Della Pepa C., Berardi S. et al. Tumor genotype and immune microenvironment in POLE-ultramutated and MSI-hypermutated endometrial cancers: nNew candidates for checkpoint blockade immunotherapy? *Cancer Treat Rev.* 2016;48:61–8. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.06.008>.
88. Degos C., Heinemann M., Barrou J. et al. Endometrial tumor microenvironment alters human NK cell recruitment, and resident NK cell phenotype and function. *Front Immunol.* 2019;10:877. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00877>.

89. Jiang F., Mao M., Jiang S. et al. PD-1 and TIGIT coexpressing CD8 + CD103 + tissue-resident memory cells in endometrial cancer as potential targets for immunotherapy. *Int Immunopharmacol.* 2024;127:111381. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.111381>.
90. Kim T.W., Bedard P.L., LoRusso P. et al. Anti-TIGIT antibody tiragolumab alone or with atezolizumab in patients with advanced solid tumors: a phase 1a/1b nonrandomized controlled trial. *JAMA Oncol.* 2023;9(11):1574–82. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.3867>.
91. Cho B.C., Abreu D.R., Hussein M. et al. Tiragolumab plus atezolizumab versus placebo plus atezolizumab as a first-line treatment for PD-L1-selected non-small-cell lung cancer (CITYSCAPE): primary and follow-up analyses of a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(6):781–92. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00226-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00226-1).

Сведения об авторах / About the authors:

Хамадьянова Аида Ульфатовна, к.м.н. / **Aida U. Khamadyanova**, MD, PhD. E-mail: aida.khamadyanova@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2111-467X>. eLibrary SPIN-code: 2181-6430.

Романова Александра Игоревна / **Aleksandra I. Romanova**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7480-9642>.

Скляр Александр Николаевич / **Aleksandr N. Sklyar**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8588-7701>.

Ямилова Аделина Петровна / **Adelina P. Yamilova**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5415-3706>.

Миранда Планас Марина Геннадиевна / **Marina G. Miranda Planas**, MD, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3171-0561>.

Галеева Гузель Димовна / **Guzel D. Galeeva**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6521-894X>.

Хакимов Салават Рафаилович / **Salavat R. Khakimov**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5109-9757>.

Якубов Абдуманон Абдулмунинович / **Abdumanon A. Yakubov**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9166-0552>.

Бикиняев Салават Калбаевич / **Salavat K. Bikinyaev**, MD. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1500-3154>.

Маммаев Шапаудин Магомедович / **Shapaudin M. Mammaev**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7784-851X>.

Варданын Анастасия Андреевна / **Anastasia A. Vardanyan**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1900-7587>.

Кантаева Петимат Ахмедовна / **Petimat A. Kantaeva**. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1942-7349>.

Алгириева Танзила Ризвановна / Tanzila R. Algirieva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6595-3865>.