

# Priešvėžinės vakcinos: praeitis, dabartis ir ateitis

CANCER VACCINES: PAST, PRESENT AND FUTURE

JÜRATĖ STAIKŪNIENĖ

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

**Santrauka.** Navikai išvengia imuninės sistemos priežiūros dėl susidariusios imunosupresinės mikroaplinkos. Vėžio ląstelės išnaudoja imuninės kontrolės taškus ir palengvina savų ląstelių augimą bei dauginimąsi. Naujos įvairių lokalizacijų vėžio imunoterapijos strategijos, naudojant imuninės kontrolės inhibitorius prieš programuotos ląstelių žūties baltymą PD-1, jo ligandą PD-L1, su citotoksiniu T limfocitu susijusį antigeną 4 (CTLA-4) arba chimerinius T limfocitų receptorių (CAR-T), žymiai pagerino vėžio gydymo rezultatus. Deja, daugeliui pacientų reikalingos naujos imuninės sistemos aktyvinimo strategijos. Šioje apžvalgoje pateikiama priešvėžinių vakcinų ir galimų derinių su imunomoduliatoriais samprata.

**Reikšminiai žodžiai:** priešvėžinis imuninis atsakas, priešvėžinės vakcinos, imuninė kontrolė, imuninės kontrolės inhibitoriai.

**Summary.** Tumors evade the immune system through the establishment of an immune-suppressive tumor microenvironment. Immune checkpoint inhibition is leading to immune escape of cancer cells and their proliferation. New strategies which are represented by immune checkpoint inhibitors (e.g. programmed death 1 (PD-1), programmed death-ligand 1 (PD-L1), and cytotoxic T lymphocyte-associated antigen (CTLA-4) and chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) immunotherapy have shown remarkable efficacy in addressing various types of cancer. Unfortunately, an increasing number of studies have demonstrated the majority of patients do not respond to these immunotherapies. This review will give a perspective of potential combinatorial strategies with cancer vaccines that could unlock the power of vaccines in cancer.

**Keywords:** anti-cancer immune response, cancer vaccine, immune checkpoint, immune checkpoint inhibitors.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.708>

## IVADAS

Pagrindinė vakcinos funkcija – sukelti įgytą imuninį atsaką antigenui arba antigenų rinkiniui, sužadinti antigeną pateikiančių ląstelių (APL), T limfocitų pagalbininkų CD4+, citotoksinių CD8+ limfocitų aktyvumą ir antikūnų gamybą. Vakcinos nuo infekcinių ligų užtikrina apsaugą ir skiriamos prevencijai. Vakcinos veiksmingiausiai apsaugo nuo infekcijų, kurioms kontroliuoti humoralinis imuninis atsakas reikšmingiausias. Deja, nepasiektas vakcinacijos proveržis ligų, kurioms reikšmingas ląstelinis imuninis atsakas, tokių kaip, tuberkuliozės, žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) ir vėžio gydyme. Hepatito B viruso ir žmogaus papilomos viruso (ŽPV) vakcinos sukuria specifinį imunitetą ir gali apsaugoti nuo vėžio išsivystymo, tačiau jos netaikomos vėžiui gydyti. Priešvėžinės vakcinos skiriamos pasireiškiančios onkologinės ligos arba jos atkryčių gydymui [1].

Plaučių vėžys yra viena dažniausių onkologinių ligų. Mirštamumas nuo nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio mažėja dėl mažėjančio dažnio ir gerėjančio išgyvenamumo. Tyrimų duomenimis, Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) per pastaruosius penkerius metus nuo 2013 m. mirštamumas nuo nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio sumažėjo daugiau nei dažnis. Vyrų ser-

gamumas sumažėjo dukart – nuo 6,3 proc. 2013 m. iki 3,2 proc. 2016 m. Išgyvenamumas padidėjo nuo 26 proc. tiems, kuriems vėžys nustatytas 2001 m., iki 35 proc. tiems, kuriems vėžys nustatytas 2014 m. Ypač padidėjo moterų dvejų metų išgyvenamumas, nepriklausomai nuo rasės ir etninės grupės, atitinkamai nuo 35 proc. 2001 m. iki 44 proc. 2014 m. Šį pokytį galėjo sąlygoti mažėjantis rūkančiųjų skaičius, geresnė atanka ir pradėta taikyti taikinių terapija tirozino kinazės inhibitoriais bei imunoterapija [2]. Išaiškinus somatinių mutacijų dažnį ir atradus imuninės kontrolės taškus bei jų inhibitorius (angl. *checkpoint inhibitors*), pasikeitė ir ilgai vyravusi nuomonė, kad plaučių vėžys yra mažai imunogeniškas, vis plačiau pradėta taikyti vėžio imunoterapija.

## IMUNINĖ KONTROLĖ IR JOS INHIBITORIAI

Fiziologinėmis sąlygomis yra reguliuojamasis imuninis atsakas į patogenus ir apsaugoma nuo autoimuninių ligų. Imuninės kontrolės molekulės (taškai) reguliuoja imuninių ląstelių aktyvumą, jas stimuliuodamos ir apsaugodamos organizmą nuo patogenų bei onkologinių ligų. Slopinant imunines ląsteles, sumažėja uždegimas, išlaikoma imuninė homeostazė ir nesukeliamas audinių pažeidimas. 2018 m. mokslininkai James P.

# Pulmonologija ir alergologija

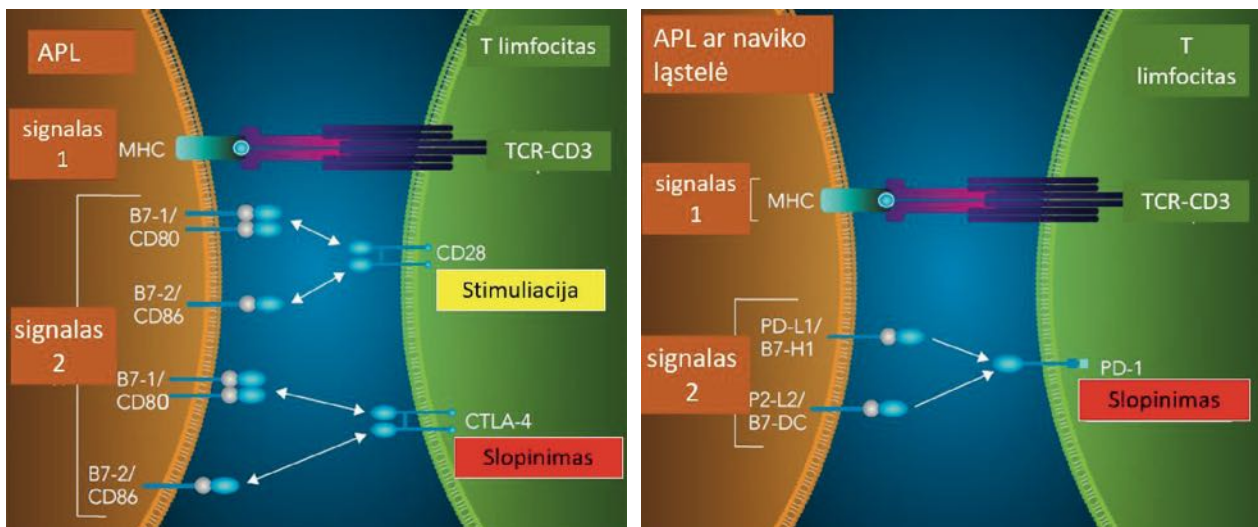
Allison ir Tasuku Honjo apdovanoti Nobelio premija fiziologijos srityje už imuninės kontrolės mechanizmų išaiškinimą, dėl to atsivėrė galimybės imuninės kontrolės inhibitoriams sukurti.

Navikai išvengia imuninės sistemos priežiūros dėl susidariusios imunosupresinės mikroaplinkos. Vėžio ląstelės išnaudoja imuninės kontrolės taškus ir palengvina vėžinių ląstelių augimą ir dauginimąsi. Vienas iš imuninės kontrolės taškų yra programuotos ląstelių žūties baltymas PD-1 (angl. *programmed cell death protein 1*, diferenciacijos žymuo CD279), esantis ant T ir pro-B ląstelių paviršiaus. PD-1 keliu yra slopinama T ląstelių veikla. PD-1 jungiasi su dviem ligandais: PD-1 ligandas 1 (PD-L1)/B7-H1 ir PD-1 ligandas 2 (PD-L2)/B7-DC. Šiuos ligandus turi antigeną pateikiančios ląstelės, ligandų kiekį padidina gama interferonas, išsiskiriantis uždegimo metu. PD-1 ligandų gali turėti įvairios vėžinės ląstelės. Dėl sąveikos PD-1:PD-L1 ir PD-1:PD-L2 slopinamas interleukino 2 (IL-2) išsiskyrimas, o tai sąlygoja T limfocitų proliferacijos, jų efektorinės funkcijos slopinimą. Dėl T limfocitų anergijos vėžinės ląstelės nesunaikinamos. Kuo daugiau PD-L2 molekulių ant vėžinių ląstelių, tuo blogesnė ligos prognozė. Ir atvirkščiai, priešvėžinis imuninis atsakas padidėja su monokloniniais antikūnais blokuojant PD-1 ir PD-L1 molekules [3].

Kitas imuninės kontrolės taškas, kurį vėžinės ląstelės naudoja siekdamos slopinti citotoksinių T limfocitų atsaką yra su citotoksiniu T limfocitu susijęs antigenas 4 (CTLA-4 molekulė, diferenciacijos žymuo CD152). Imuninio atsako metu T limfocitui suaktyvinti reikia dviejų signalų. Pirmas signalas gaunamas, kai T limfocito receptoriaus ir CD3 molekulės kompleksas (TCR-CD3) susijungia su didžiojo audinių dermės kompleksu (MHC) ir antigeninio peptido junginiu. Antras pagalbinis T limfocito stimuliacijos signalas

įvyksta, kai T limfocito paviršiaus CD28 žymenį turinčios molekulės sąveikauja su antigeną pateikiančios ląstelės (APL) B7 šeimos baltymais (1 pav.) [4]. CTLA-4 molekulė konkuruoja su CD28 molekule jungiantis su antigeną pateikiančios ląstelės B7 molekulės ligandais. Susijungus CD28 molekulei su B7-1/CD80 ir B7-2/CD86 molekulėmis ant APL paviršiaus, T limfocitas suaktyvinamas. Po aktyvinimo daugiau CTLA-4 molekulių pasirodo T limfocito paviršiuje, kurios su stipresniu afinitetu jungiasi su B7-1/CD80 ir B7-2/CD86 molekulėmis ant APL paviršiaus, dėl to T limfocito veikla nuslopinama. Sergant vėžiu, su naviku susijusių makrofagų paviršiaus B7-1/CD80 ir B7-2/CD86 molekulės slopina T limfocitų veiklą. Vėžinių ląstelių paviršiaus B7 šeimos ir CTLA-4 molekulės taip pat slopina efektorinę T limfocitų funkciją ir skatina jų apoptozę. Dėl T limfocitų sutrikusios funkcijos vėžinės ląstelės neeliminuojamos ir proliferuoja. CTLA-4 glikoproteinas yra ant CD4+, CD8+, T reguliuojamųjų limfocitų Treg, ląstelių žudikių (angl. *natural killer*, NK) ląstelių su diferenciacijos žymeniu CD56, paviršiaus ir slopina šių ląstelių funkcijas [5–7].

2011 m. JAV patvirtintas pirmasis monokloninis antikūnas prieš citotoksinio T limfocito molekulę CTLA-4 – ipilimumabas. Netrukus sukurti antikūnai prieš PD-1 (nivolumabas, pembrolizumabas) ir jo ligandą PD-L1 (atezolizumabas, avelumabas, durvalumabas). Antikūnai prieš CTLA-4 ir PD-1/PD-L1 panaikina slopinamąjį poveikį citotoksiniams CD8+ T limfocitams ir NK ląstelėms, T ir NK ląstelės geba atpažinti vėžines ląsteles. Šis poveikis vadinamas „imuninės kontrolės slopinimas“, o monokloniniai antikūnai – imuninės kontrolės inhibitoriais. Antikūnai prieš CTLA-4 pašalina imunosupresiją naviko mikroaplinkoje, nes stimuliuoja CD4+ T limfocitus ir IL-2 gamybą, aktyvina NK, padidina jų paviršiuje



1 pav. Imuninė sinapsė ir jos blokavimas (modifikuota pagal Foundations of Immuno-oncology, ebook, 2020) [4]

APL – antigeną pateikianti ląstelė; TCR-CD3 – T limfocito receptoriaus ir CD3 kompleksas.

IL-2 receptoriaus raišką, tumoro nekrozės faktoriaus  $\alpha$  (angl. *tumor necrosis factor- $\alpha$* , TNF $\alpha$ ) gamybą ir NK ląstelių citotoksiinį poveikį naviko ląstelėms [7]. Klinikinių tyrimų duomenimis, sėkmė stebima imuninės kontrolės inhibitoriais gydant melanomą ir nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį, šlapimo pūslės vėžį, pasiektas minimalus atsakas į gydymą sergant kasos, storosios žarnos, prostatos vėžiu [8].

## PRIŠVĖŽINIŲ VAKCINŲ SAMPRATA IR IMUNOTERAPIJOS GALIMYBĖS

Naviko mikroaplinkoje imuninis atsakas yra neefektyvus dėl silpno antigenų pateikimo, imuninės kontrolės ir imunosupresijos. Naviko ląstelės turi mažai antigenų, I klasės MHC, pagalbinių stimuliacijos CD80, CD86 molekulių. Naviko ląstelės ir fibroblastai išskiria chemokinus, kurie slopina T limfocitus, pritraukia mieloidines ląsteles-supresorius (MDSC). Mieloidinės ląstelės sukelia imuninio atsako supresiją, slopindamos T limfocitų proliferaciją, sunaudodamos amino rūgštis, gamindamos laisvuosius deguonies radikalus ROR ir suaktyvindamos reguliuojamuosius T limfocitus (CD4+Foxp3+), kurie dar stipriau slopina imuninį atsaką. Daugėjant žinių apie priešvėžinio imuninio atsako ląstelinius ir humoralinius mechanizmus, pradėtos kurti vėžio vakcinos. Pagrindinė vėžio vakcinos funkcija – sužadinti imuninį atsaką vėžio antigenui arba antigenų rinkiniui, suaktyvinti limfocitus, dendritines ir kitas ląsteles. Vakcinos gali būti sisteminės arba vietinės (dar vadinamos *in situ*). *In situ* vakcinos suleidžiamos tiesiogiai į vėžio aplinką ir taikomos pasiekiamų lokalizacijų navikams: melanomai, limfomai, galvos–kaklo karcinomai gydyti. Kad vakcinacija būtų sėkminga, reikia optimizuoti T limfocitų atsaką, t. y. pasiekti reikiamą amplitudę, specifiškumą, pirmo tipo T limfocitų pagalbininkų (Th1) atsako profilį ir užtikrinti, kad T limfocitai pasieks naviko vietą bei vykdys funkcijas. Silpnos navikinių ląstelių antigeninės savybės ir imuninio atsako slopinimas vėžio aplinkoje yra pagrindinės nesėkmingos vėžio imunoterapijos priežastys [1, 9].

Naviko antigenai skirstomi į dvi rūšis: „savus“ ir „nesavus“ antigenus. Savi antigenai yra nustatomi ir normaliose, ir vėžinėse ląstelėse. Vėžinės ląstelės gali turėti didelį kiekį „savų“ antigenų, kurie yra nustatomi tik vaisiaus ląstelėse ir labai mažą jų kiekį turi normalūs suaugusiojo audiniai, arba kurie yra ekspresuojami normalių ląstelių diferenciacijos stadijoje. Tokia epigenetinė antigeno raiška randama tik 2–3 proc. vėžio atvejų. „Nesavi“ antigenai yra „neoantigenai“, kurie susidaro naviko vystymosi metu dėl mutacijų, yra viruso genų produktai, jų neturi sveikos ląstelės. Šie navikui specifiški antigenų epitopai yra saugūs ir veiksmingas imunoterapijos taikiny. Pradžioje imuniniam atsakui sukelti vartotos vakcinos iš autologinių naviko ląstelių

lizatų, apšvitintų naviko ląstelių arba alogeninių naviko ląstelių linijų, sujungtų su dendritinėmis ląstelėmis (DL). Šis vakcinacijos metodas buvo nestandartizuotas ir nereglementuotas, ekspresuodavo ne visada svarbiausius naviko genus ir jų produktus, buvo nukreiptos ir prieš savus antigenus [9, 10].

Kitas vėžio imunoterapijos taikiny yra intensyviai ekspresuojami „savi“ antigenai vėžio ląstelėse, pavyzdžiui, karcinoembrioninis antigenas. Taikant imunoterapiją adaptacinėmis T ląstelėmis su didelio avidiškumo TCR receptoriumi karcinoembrioniniam antigenui, nepavyko sumažinti naviko dydžio ir šis gydymas pažeidė storosios žarnos gleivinę. Taigi, antigenai, kurių mažas kiekis randamas normaliose ląstelėse, yra netinkamas taikiny kuriant vėžio vakcinas [1, 11]. Ilgainiui sukurtos vakcinos prieš naviko diferenciacijos antigenus (Melan A, gp100, tirozinazė), vėžio antigenus (MAGE, LAGE, XAGE, NY-ESO1) arba virusinės klimės antigenus (ŽPV, Epštein Baro virusas). Profilaktinė vakcinacija prieš virusų baltymus ir peptidus, pvz., ŽPV vakcina veiksmingai apsaugo nuo šio viruso sukkelto vėžio ir gali sustabdyti ikivėžinius gimdos kaklelio pokyčius. Tačiau metastazavusio gimdos kaklelio vėžio imunoterapijai naudojant autologinius naviką infiltruojamuosius T limfocitus, dauguma jų nereagavo į ŽPV antigenus. Atliekant klinikinius imunoterapijos su autologinėmis adaptacinėmis T ląstelėmis, kurių TCR receptorius genetiškai modifikuotas geba atpažinti vėžio ląstelių MAGE-A3 antigeną, melanomos diferenciacijos antigeną MART-1 tyrimus, pastebėtas naviko regresavimas kartu ir didelis toksinis poveikis, nes tas pats baltymas randamas svarbiuose normaliuose audiniuose, kurie sužalojami [11, 12].

Vėžio vakcinų gamyboje pradėti vartoti mutanomo kilmės epitopai–neoepitopai susidarę dėl mutacijų. Iš mutanomo kilusi iRNR vakcina yra individuali pacientui, jai pagaminti reikia 100 dienų. Šiandien kuriant imunoterapines vėžio vakcinas, pasitelkiami šiuolaikiniai naviko egzomo sekvenavimo metodai (angl. *whole-exome sequencing*, WES). Galima nustatyti, kurios T ląstelės reaguos į vėžio neoepitopus, susijungusius su I ir II klasės MHC molekulėmis, ir kurios sąlygos imuninį atsaką prieš naviką. Klinikinėje praktikoje yra sėkmingų bandymų gydyti melanomos metastazes naudojant autologinių naviką infiltruojamųjų T limfocitų, kurie reaguoja į dešimtį melanomos neoantigenų, transfuzijas [13]. Yra duomenų, kad kuo didesnis naviko mutacijų ir neoantigenų skaičius, tuo veiksmingesnė imunoterapija imuninės kontrolės inhibitoriais.

Melanomos ir nesmulkiųjų ląstelių vėžio ląstelės turi daugiau mutacijų ir neoantigenų nei kiti epiteliniai navikai. Dėl mažesnio epitelinių navikų mutacijų skaičiaus susiformuoja mažiau CD4+ ir CD8+ T reaktyviųjų ląstelių, dėl to imunoterapijos atsakas yra silpnesnis. Storosios žarnos naviko KRAS „driver“

# Pulmonologija ir alergologija

mutacijų koduojamus neoantigenus, sujungtus su HLA-C0\*8:02 molekule, gali atpažinti CD8+ T limfocitai ir sunaikinti vėžio metastazes plaučiuose. Tai tik patvirtina hipotezę, kad galima suaktyvinti imuninį atsaką į naviko neoantigenus, naudojant į neoantigenus reaguojamuosius autologinius CD4+ ir CD8+ T limfocitus iš naviko aplinkos ir derinyje su imuninės kontrolės inhibitoriais pasiekti vėžio regresavimą [1, 14]. Deja, daugelio kitų „driver“ mutacijų koduojamų neoantigenų T limfocitai negali atpažinti, nes šie neoantigenai nesujungti su MHC molekulėmis, dėl to navikas išvengia imuninio atsako ir imunoterapija nėra sėkminga.

Vėžio antigenai yra mažo imunogeniškumo dėl didelio panašumo į savus ląstelių antigenus, todėl vėžio vakcinos optimizavimui gali būti vartojami adjuvantai. Pastarieji yra įgimto imuniteto Toll like receptorių (TLR) stimulatoriai, antigeno depozitų ir pernašos sistemos (virosomos, mikrosomos, mikrosferos). Dažniausiai vartojami adjuvantai yra monofosforilipidas A (MPL), aliuminio hidroksidas, saponinai, STING agonistai, interleukinai IL-2, IL-12, interferonas  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), granulocitų–makrofagų kolonijas stimuliuojamasis faktorius (GM-CSF), karščio šoko baltymas. Spinduline terapija ir chemoterapija siekiama sukelti naviko ląstelių žūtį ir taip suaktyvinti DL. Spindulinė terapija sustiprina atsaką į vakciną, nes padidina MHC molekulių raišką naviko ląstelėse, DL ligandų raišką ir dar labiau suaktyvina DL. Siekiant padidinti adaptacinių navikų infiltruojamųjų T limfocitų, kurie reaguoja su neoepitopais transfuzijų veiksmingumą, papildomai skiriami imunomodulatoriai – imuninės kontrolės inhibitoriai, antikūnai – agonistai, kurie stimuliuoja T limfocito pagalbinės stimuliacijos molekules, neoepitopų vakcinos [1, 9].

Imunoterapijos sėkmė priklauso ne tik nuo naviko antigenų atpažinimo, bet ir nuo to, kaip šie antigenai bus sujungti su I arba II klasės MHC molekulėmis, nes tik tada T limfocitai juos atpažins ir sunaikins. Navikinė ląstelė praranda gebėjimą savo paviršiuje ekspresuoti I klasės MHC molekules arba beta-2 mikroglobuliną ir taip išvengia imuninės priežiūros [15]. T limfocitas, turintis chimerinį antigeno receptorių (angl. *chimeric antigen receptor*, CAR), geba atpažinti naviko antigenus nepriklausomai nuo MHC molekulių būdu. CAR T limfocitų terapija yra imunoterapijos būdas, kai paciento T limfocitai laboratorijoje genetiškai modifikuojami ekspresuoti CAR ir grąžinami į organizmą. CAR susideda iš antigeno, sujungiančio domeno vienos grandinės Fv ir signalą priimančio CD3 domeno, sujungtų su pagalbine stimuliacijos molekule, pavyzdžiui, CD28 ar 4-1 BB (9). CAR T limfocitų, kurie atpažįsta ir jungiasi su B limfocito CD19 žymeniu, terapija sėkmingai naudojama B ląstelių limfomai, leukemijai gydyti. CAR T terapija

pradedama taikyti storosios žarnos navikams gydyti. Vienas iš CAR T limfocitų terapijos iššūkių yra tas, kad epitelinis navikas turi ekspresuoti antigenus [16].

## IŠVADOS

Silpnos navikinių ląstelių antigeninės savybės ir imuninio atsako slopinimas vėžio aplinkoje yra pagrindinės nesėkmingos vėžio imunoterapijos priežastys. Kuriant priešvėžines vakcinas, ieškoma imunogeniškų vėžio antigenų, jų pernašos sistemų; ląsteliniam imuniniam atsakui stiprinti pridedami adjuvantai. Siekiant išvengti imuninės kontrolės vėžio aplinkoje, padidinti atsaką į gydymą, vakcinos sėkmingai derinamos su imuninės kontrolės inhibitoriais – antikūnais prieš CTLA-4, programuotos ląstelių žūties proteiną 1 (PD-1) ir jo ligandą 1 (PD-L1) bei CAR T limfocitų terapija.

## LITERATŪRA

1. Vermaelen K. Vaccine Strategies to Improve Anti-cancer Cellular Immune Responses. *Front Immunol.* 2019;10:8.
2. Howlader N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Yin Kong C, Cronin KA, et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. *N Engl J Med.* 2020;383:640–9.
3. Bousiotis VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *N Eng J Med.* 2016;375:1767–78.
4. Foundations of Immuno-oncology, 2020. Internetinė prieiga: <https://www.bio-techne.com/resources/ebook/immuno-oncology> (žiūrėta 2021 03 21).
5. Contardi E, Palmisano GL, Tazzari PL, Martelli AM, Falà F, Fabbì M, et al. CTLA-4 is constitutively expressed on tumor cells and can trigger apoptosis upon ligand interaction. *Int J Cancer.* 2005;117(4):538–50.
6. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med.* 2002;8(8):793–800.
7. Khan M, Arooj S, Wang H. NK Cell-Based Immune Checkpoint Inhibition. *Front Immunol.* 2020;11:167.
8. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Eng J Med.* 2018;378:158–68.
9. Dougan M, Dranoff G, Dougan SK. Cancer immunotherapy: beyond checkpoint blockade. *Annu Rev Cancer Biol.* 2019;3:55–75.
10. Wong KK, Li WA, Mooney DJ, Dranoff G. Advances in therapeutic cancer vaccines. *Adv Immunol.* 2016;130:191–249.
11. Tran E, Robbins PF, Rosenberg SA. Final common pathway of human cancer immunotherapy: targeting random somatic mutations. *Nat Immunol.* 2017;18(3):255–62.
12. Melief CJM, van Hall T, Arens R, Ossendorp F, van der Burg SH. Therapeutic cancer vaccines. *J Clin Invest.* 2015;125:3401–12.
13. Prickett TD, Crystal JS, Cohen CJ, Pasetto A, Parkhurst MR, Gartner JJ, et al. Durable Complete Response from Metastatic Melanoma after Transfer of Autologous T Cells Recognizing 10 Mutated Tumor Antigens. *Cancer Immunol Res.* 2016;4(8):669–78.
14. Chiarella P, Vermeulen M, Montagna DR, Vallecorsa P, Strazza AR, Meiss RP, et al. Improvement of Antitumor Therapies Based on Vaccines and Immune-Checkpoint Inhibitors by Counteracting Tumor-Immunostimulation. *Front Oncol.* 2018;8:6.
15. Sade-Feldman M, Jiao YJ, Chen JH, Rooney MS, Barzily-Rokni M, Eliane JB, et al. Resistance to checkpoint blockade therapy through inactivation of antigen presentation. *Nat Commun.* 2017;8:1136.
16. Sur D, Havasi A, Cainap C, Samasca G, Burz C, Balacescu O, et al. Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Colorectal Cancer. *J Clin Med.* 2020;9(1):182.