

СТАТЬЯ

УДК 616-092.19

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГИБИТОРОВ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК В РЕГУЛЯЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ИММУННОГО ОТВЕТА**

**Канунова Т.А., Макарова Ю.А., Белова Л.А., Шамрова Е.А.**

*ФГБОУ ВО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»,  
Саранск, e-mail: yulya-mm@yandex.ru*

Проблема взаимоотношений опухолевых клеток и иммунной системы организма играет значительную роль в онкогенезе, опухолевой прогрессии, определяет эффективность ответа на проводимую терапию. Опухолевый процесс сопровождается нарушениями иммунитета, и развитие опухолевого процесса коррелирует с иммунной дисфункцией. Клетки злокачественной опухоли обладают различными способами, направленными на разрушение иммунологической защиты организма. Обладая различными механизмами ускользания от иммунного надзора, опухолевые клетки затрудняют не только процесс их распознавания, но и лечения данных заболеваний. Одним из таких механизмов является воздействие опухолевой клетки на рецептор Т-лимфоцита CTLA-4 – цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4, который отвечает за активацию контрольных точек. В норме контрольные точки служат для предотвращения аутоиммунного повреждения тканей, и одной из причин их функционирования служит наличие у Т-лимфоцитов рецептора CTLA-4. Опухолевые клетки приспособились использовать этот ингибитор, чтобы уйти от иммунного контроля и элиминации. Для терапии злокачественных опухолей против CTLA-4 основным механизмом является блокада CTLA-4, что вызывает активацию Т-клеток и обеспечивает противоопухолевый ответ. В настоящее время с целью повышения эффективности противоопухолевого иммунного ответа на основе моноклональных антител (мАТ), блокирующих ингибиторные молекулы на иммунокомпетентных и опухолевых клетках (immune checkpoints – «контрольные точки иммунитета»), разработаны таргетные препараты.

**Ключевые слова:** контрольные точки, CTLA-4, опухолевые клетки, ингибиторы контрольных точек

**PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF USING CHECKPOINT INHIBITORS IN THE REGULATION OF ANTITUMOR IMMUNE RESPONSE**

**Kanunova T.A., Makarova Y.A., Belova L.A., Shamrova E.A.**

*Mordovia State university N.P. Ogarev, Saransk, e-mail: yulya-mm@yandex.ru*

The problem of the relationship between tumor cells and the body's immune system plays a significant role in oncogenesis and tumor progression, determining the effectiveness of the response to therapy. The tumor process is accompanied by immune disorders, and the development of the tumor process correlates with immune dysfunction. Cells of a malignant tumor have various ways aimed at destroying the immunological protection of the body. Having various mechanisms of escaping from immune surveillance, tumor cells not only make it difficult to recognize them, but also to treat these diseases. One of these mechanisms is the effect of a tumor cell on the CTLA-4 T-lymphocyte receptor – the cytotoxic T-lymphocytic antigen-4, which is responsible for the activation of control points. Normally, control points serve to prevent autoimmune tissue damage and one of the reasons for their functioning is the presence of CTLA-4 receptor in T-lymphocytes. Tumor cells have adapted to use this inhibitor to evade immune control and elimination. For the treatment of malignant tumors against CTLA-4, the main mechanisms are CTLA-4 blockade, which causes T-cell activation and provides an antitumor response. Currently, targeted drugs have been developed to improve the effectiveness of the antitumor immune response based on monoclonal antibodies (Mat) that block inhibitory molecules on immunocompetent and tumor cells (immune checkpoints).

**Keywords:** control points, CTLA-4, tumor cells, control point inhibitors

Проблема онкологических заболеваний с каждым годом привлекает к себе все больше внимания, что связано: во-первых, с тяжестью течения, лечения и изучения данных заболеваний, а во-вторых, с высокими показателями заболеваемости и смертности во всех странах мира. Так, только за 2018 год от этого заболевания умерли 9,6 млн человек. Онкологические заболевания находятся на втором месте из всех заболеваний, которые могут стать причиной смерти, а в некоторых странах они занимают первое место [1]. В первую очередь это связано с тем, что онкологические заболевания

имеют ряд отличительных особенностей и с трудом поддаются лечению вследствие многих факторов, в том числе социальных и экономических (обращение за медицинской помощью на поздних стадиях развития заболевания, высокая стоимость оказания медицинской помощи, специфичность самой опухолевой клетки).

Цель исследования: теоретический метаанализ данных о механизмах, используемых клетками злокачественной опухоли, позволяющих им избегать влияния неспецифических и специфических факторов иммунной защиты организма; механизмах,

лежащих в основе подавления и повреждения иммунной системы, тем самым способствующих прогрессированию опухолевого роста.

### **Материалы и методы исследования**

Аналитико-синтетический метод, описательный подход.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Одним из фундаментальных свойств злокачественных опухолевых клеток является автономный рост, характеризующийся отсутствием контроля за пролиферацией и дифференцировкой клеток, а также утратой контактного торможения и приобретением иммортализации. Клетки растут быстро, прорастая в близлежащие нормальные ткани и разрушая их, что обуславливает еще одну особенность данных клеток – инфильтрирующий рост. Атипизм опухоли, а также такие понятия, как анаплазия (возврат к эмбриональному этапу) и катаплазия (уподобление эмбриональной ткани), характеризуют еще одну очень важную особенность данных клеток. Способность к метастазированию также является свойством злокачественного роста, происходит отрыв от основного очага клетки злокачественной опухоли и распространение по организму лимфогенным и гематогенным путем, тем самым образуя вторичные очаги опухолевого роста (метастазы) в ранее не пораженных органах. Одним из важнейших свойств злокачественных опухолей является опухолевая прогрессия – непрерывная эволюция опухоли в сторону все более агрессивной и неконтролируемой ткани. Кроме этого, специфичностью опухолевой клетки также является особенное взаимодействие с иммунитетом человека.

В норме механизмы иммунологической реактивности направлены на обнаружение и уничтожение вирусов, бактерий и других микробов, попавших извне, а также на защиту организма от собственных клеток, которые были подвержены изменениям, что привело к дефекту клетки, полной или частичной утрате либо приобретению новой функции. Организм человека имеет специфические и неспецифические клеточные иммунологические механизмы, включающие полиморфноядерные лейкоциты, макрофаги, естественные киллеры, Т- и В-лимфоциты, ответственные за распознавание и уничтожение опухолевых клеток. Клетки злокачественной опухоли при помощи различных механизмов обладают способностью разрушать иммунологическую защиту. Следовательно, вероятность

возникновения опухоли и появление метастазов повышается в ситуациях подавленной иммунной реактивности организма. Так, опухоли значительно чаще встречаются у людей с врожденными или приобретенными формами иммунодефицитных состояний. Развитие опухолевого процесса коррелирует с иммунной дисфункцией, а также и опухолевый процесс сопровождается нарушениями иммунитета.

Цитотоксическую активность опухолеспецифических Т-лимфоцитов, присутствующих в опухолевых инфильтратах, подавляет микросреда опухолевого поражения. Опухолевое микроокружение – это сложный комплекс взаимодействий различных клеток и иммунных процессов. На рост опухоли существенное влияние могут оказывать эффекторные лимфоциты, моноциты/макрофаги, регуляторные супрессорные клетки, фибробласты стромы, рекрутируемые опухолью, субпопуляции иммунокомпетентных клеток. Кроме того, в регуляции противоопухолевого иммунного ответа участвует огромное количество проиммунных и иммуносупрессивных цитокинов. Причем в зависимости от времени иммунного ответа роль одного и того же цитокина может быть разной [2]. Существует способность клеток многих злокачественных опухолей за счет индукции апоптоза иммунокомпетентных клеток оказывать супрессорное воздействие на иммунную систему организма, что определяет быстрый и бесконтрольный рост опухоли.

В процессе трансформации злокачественная клетка приобретает опухолевый фенотип, обеспечивающий ей способность избегать иммунного надзора организма. В отношении раковых клеток, способных обманывать иммунную систему, – иммунитет не замечает и не уничтожает их, что, несомненно, затрудняет процесс лечения данных заболеваний. Для поддержания своего роста опухоль использует один из таких механизмов, который использует разрушение иммунологической защиты и «ускользание» от иммунологического надзора [3]. Среди механизмов «ускользания» опухоли от иммунологического надзора важным является нарушение регуляции взаимодействия активационных и ингибиторных сигналов, модулирующих процесс Т-клеточной активации [4–6]. Одним из таких способов является воздействие опухолевой клетки на рецептор Т-лимфоцита CTLA-4 – цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4.

В иммунитете человека имеются иммунные контрольно-пропускные пункты, которые сдерживают иммунную систему после ее активации, они ингибируют часть

активного иммунного ответа против конкретной мишени или набора мишеней. Поэтому иммунные контрольные точки – это нормальная регуляторная часть иммунной системы, которая необходима для поддержания иммунного гомеостаза, предотвращая аутоиммунное повреждение тканей за счет имеющихся у Т-лимфоцитов рецепторов CTLA-4. Опухолевые клетки приспособились использовать эти ингибиторы, чтобы уйти от иммунного контроля и элиминации [7]. CTLA-4 является ко-рецептором на Т-клетках, который контролирует периферическую толерантность и развитие аутоиммунитета [8].

Цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4, CD152) представляет собой ингибирующий белок, который экспрессируется как CD4+, так и CD8+ Т-клетками на поздних стадиях активации и является одним из нескольких ко-ингибирующих белков, участвующих в модификации ответа Т-лимфоцитов на активацию антигеном. Рецептор CTLA-4 является важным негативным регулятором активации Т-клеток. Основная его функция – это изменение реакции Т-клеток в ответ на воздействие определенного стимула. CTLA-4 регулирует клонирование Т-лимфоцитов во время прайминга и клональную экспансию Т-клеток, которые пропорциональны степени активации комплекса TCR-MHC, иначе говоря, его главная функция состоит в том, что он ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов. CTLA-4 преимущественно обнаруживается во внутриклеточных везикулах в FoxP3 + Treg-клетках или активированных обычных Т-клетках. Эта локализация обусловлена конститутивным эндоцитозом CTLA-4 из плазматической мембраны и приводит к тому, что приблизительно 90% CTLA-4 являются внутриклеточными [9].

Рецептор CTLA-4 имеет два лиганда CD80 и CD86. CD80 – это димерный лиганд с высоким сродством, а CD86-мономерный лиганд с более низким сродством для рецептора. CTLA-4 конститутивно индуцируется после активации Т-клеток через сигнализацию CD28 и TCR. Функциональные различия между CD80 и CD86 до конца не ясны, из-за чего лиганды часто упоминаются вместе как молекулы B7 или CD80/CD86. Оба лиганда находятся на антигенпрезентирующих клетках, таких как дендритные клетки. Процесс активации пролиферации Т-клеток инициируется тогда, когда молекула CD80 или CD86 на поверхности АПК связывается с CD28 на Т-лимфоците. CD28 является гомологичным рецептором CTLA-4, который выполняет противоположную функцию в активации Т-клеток,

а именно активацию их пролиферации. При связывании CD80 или CD86, т.е. B7 на поверхности АПК с CTLA-4 передача сигнала, а соответственно и пролиферация Т-лимфоцитов, может блокироваться, что зависит от соотношения количества связей CD28-B7 и CTLA-4-B7.

На поверхности антигенпрезентирующих клеток (АПК), в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ), находятся пептидные фрагменты внутриклеточных белков, распознавая которые, Т-лимфоциты дают сигнал, и активируется клеточный иммунный ответ. Наличие молекулы (B7), которая приводит к дизрегуляции цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена-4 (CTLA-4), как уже говорилось выше, необходимо для осуществления подобного взаимодействия. В отличие от рецептора CD28, CTLA-4 обладает большей специфичностью к молекулам CD80 или CD86, связывается с ними и подавляет цитотоксический ответ [10]. Содержащийся во внутриклеточных везикулах CTLA-4 при активации Т-клетки доставляется в иммунологический синапс. В иммунологическом синапсе CTLA-4 связывается с CD80/CD86, тем самым вытесняя CD28. Таким образом, CTLA-4 ослабляет опосредованную CD28 позитивную костимуляцию, что приводит к снижению активности Т-клеток. Результатом этого процесса является устойчивое угнетение антигенспецифического иммунного ответа.

Т-лимфоциты экспрессируют CTLA-4 на своей поверхности после ответа на антигенную стимуляцию TCR. Следовательно, блокирующее антитело должно ослаблять ингибирующий сигнал CTLA-4, что приведет к усилению взаимодействия B7 с CD28, а соответственно и пролиферацию Т-лимфоцитов, что имеет значение в повышении противоопухолевого иммунитета.

Важным является то, что опухолевые клетки обманывают иммунитет человека путем активации CTLA-4 рецептора Т-лимфоцитов, что приводит к инактивации иммунных механизмов защиты по отношению к данным клеткам. Они вырабатывают большое количество активаторов белка, которые распознают «контрольные точки» и таким способом подавляют иммунитет. Именно поэтому использование антител и белков слияния представляет значительный интерес в лечении рака. Поскольку CTLA-4 ограничивает иммунные реакции к само-тканям, увеличение этого пути представляет собой вариант лечения аутоиммунитета, в то время как подавление этого имеет потенциал для стимуляции анти-само-ответов к опухолям [9].

**Таблица 1**

Примеры использования моноклональных антител, направленных против ингибиторных молекул в клинических исследованиях [6; 11]

Мишень	CTLA-4	PD-1	PD-L1	LAG3	D7-H3
Биологическая функция	Ингибит. рецептор	Ингибит. рецептор	Ингибит. лиганд	Ингибит. рецептор	Ингибит. лиганд
Антитела или гибриды белки	Ипилимумаб, полностью человеческий IgG4	Ниволумаб, полностью человеческий IgG4 Ламбролизумаб (МК-3475), гуманизированный IgG4 СЕ-011, гуманизированный IgG	ВМС-936559 (МСХ-1105), человеческий IgG1	ИМР321, рекомбинантный растворимый гибридный белок LAG-3l	МГА271 гуманизированный IgG1

**Таблица 2**

Примеры использования моноклональных антител, направленных против стимуляторных молекул в клинических исследованиях [6; 11]

Мишень	ICOS	CD40	CD137	CD27	OX40	GITR
Биологическая функция	Ко-стимулир. рецептор	Ко-стимулир. рецептор	Ко-стимулир. рецептор	Ко-стимулир. рецептор	Ко-стимулир. рецептор	Ко-стимуляция
Антитела или гибриды белки	MEDI570, полностью человеческий IgG1	СР-870, 893, полностью человеческие IgG2 Лукадумумаб, полностью человеческий IgG4	Урелумаб (-663513, полностью человеческий IgG4 PF-05082566, полностью человеческий IgG2)	CDX127, полностью человеческий IgG1	Анти-CD40 мышинный IgG	TRX518 генно-инженерный человеческий IgG4

CTLA-4 – белок, который ингибирует способность Т-клеток атаковать клетки опухоли. Антитело для этого белка при его связывании с CTLA-4 активизирует противоопухолевые иммунные реакции и ведет к разрушению опухоли собственными силами иммунитета человека, а именно Т-лимфоцитами. Клетки опухоли выделяют вещества, способные подавлять работу иммунитета. Они используют молекулы белка CTLA-4, чтобы избежать атаки иммунной системы. Раковые клетки начинают вырабатывать большое количество активаторов CTLA-4. Эти активаторы распознают «контрольные точки» и таким образом подавляют иммунитет.

Для терапии злокачественных опухолей против CTLA-4 основными механизмами являются блокада CTLA-4 и дальнейшее связывание освободившихся лигандов CD80/CD86 с CD28, вызывающее активацию Т-клеток. Блокада CTLA-4 приводит к экспансии CD8<sup>+</sup>-Т-клеток в микроокружении опухоли, но не во вторичных лимфоидных органах. В настоящее время с целью повышения эффективности противоопухолевого иммунного ответа на основе моноклональных антител (мАТ), блокирующих ингибиторные молекулы на иммунокомпетентных и опухолевых клетках (immune checkpoints – «контрольные точки иммунитета»), разработаны таргетные препараты (табл. 1, 2).

Существуют различные иммунорегуляторные подходы, направленные на защиту противоопухолевых Т-лимфоцитов от иммунной супрессии. Один из них предполагает использование препарата Ипилимумаб – моноклонального антитела против антигена-4 цитотоксического Т-лимфоцита. Блокировка антигена CTLA-4 позволяет увеличить противоопухолевую активность Т-лимфоцитов.

Другой подход связан с применением препарата Ниволумаб – моноклонального антитела, воздействие которого направлено на блокаду ингибиторного рецептора PD-1 [2].

Таким образом, в настоящее время существует 4 направления иммунотерапии опухолевых заболеваний:

- неспецифическая иммуностимуляция;
- адаптивная клеточная терапия;
- вакцинация;
- терапия ингибиторами блокаторов иммунного ответа, являющаяся наиболее популярным современным направлением [2].

### Выводы

Анализируя и обобщая имеющиеся в литературе данные о патофизиологиче-

ских механизмах, лежащих в основе использования ингибиторов контрольных точек в регуляции противоопухолевого иммунного ответа, можно сделать вывод, что иммунная блокада контрольных точек снимает ингибиторные сигналы активации Т-клеток, что позволяет опухолевым реактивным Т-клеткам преодолеть регуляторные механизмы и устанавливать эффективный противоопухолевый ответ [12-14]. Поэтому представляют интерес изучение новых возможностей регуляции противоопухолевого иммунного ответа и разработка новых подходов к иммунотерапии опухолевых заболеваний.

### Список литературы

1. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/cancer> (дата обращения: 08.06.2020).
2. Ипилимумаб, ниволумаб: новые возможности иммунотерапии онкологических заболеваний // Конференция «Лучшее по материалам международных конференций и симпозиумов-2015: Запад» [Электронный ресурс]. URL: <https://umedp.ru/upload/iblock/528/ipilimumab.pdf> (дата обращения: 08.06.2020).
3. Finn O.J. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann. Oncol.* 2010. Suppl. 8. P. 6–9.
4. Kim P.S., Ahmed R. Features of responding T cells in cancer and chronic infection. *Curr. Opin Immunol.* 2010. Vol. 22. P. 223–230.
5. Wherry E.J., Ha S.J., Kaech S.M. Molecular signature of CD8<sup>+</sup> T cell exhaustion during chronic viral infection. *Immunity.* 2007. vol. 27. P. 670–684.
6. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Заботина Т.Н., Короткова О.В., Славина Е.Г., Борунова А.А. Новые возможности регуляции противоопухолевого иммунного ответа // Злокачественные опухоли. 2015. № 1. С. 26–34. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-1-24-30.
7. Sharon E., Streicher H, Goncalves p., Chen H.X. Immune checkpoint inhibitors in clinical trials. *Chinese journal of cancer.* 2014. Vol. 33. no. 9. P. 434.
8. Brunner-Weinzierl M.C., Rudd C.E. CTLA-4 and PD-1 Control of T-Cell Motility and Migration: Implications for Tumor Immunotherapy. *Front Immunol.* 2018. 9: 2737. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02737.
9. Rowshanravan B., Halliday N., Sansom D.M. CTLA-4: a moving target in immunotherapy. *Blood.* 2018 Jan 4. Vol. 131(1). P. 58–67. DOI: 10.1182/blood-2017-06-741033.
10. Реутова Е.В., Лактионов К.П., Бредер В.В., Саранцева К.А., Окружнова М.А., Перегудова М.В. Иммунноопосредованные нежелательные явления, связанные с лечением препаратами, блокирующими контрольные точки Т-лимфоцитов // Злокачественные опухоли. 2016. № 4. С. 68–76. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4-68-76.
11. Blank C.U. The perspective of immunotherapy: new molecules and new mechanisms of action in immune modulation. *Current Opinion in Oncology.* 2014. Vol. 26 (2). P. 204.
12. Spencer C.W., Colm R.D., James P.A. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov.* 2018. Vol. 8(9). P. 1069–1086.
13. Шаповал А.И., Подлесных С.В., Колосова Е.А., Щербак Д.Н. Новые точки контроля для иммунотерапии онкологических заболеваний // Российский онкологический журнал. 2017. Т. 22. № 4. С. 175–179.
14. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И. Новые подходы к повышению эффективности противоопухолевого иммунного ответа // Имунология: Науч.-теорет. журн. 2015. Т. 36. № 1. С. 66–70.