

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ БЛОКАДЫ ИММУННЫХ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ В ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

© 2019 г. В. М. Мурай<sup>1</sup>, Е. Ю. Смирнов<sup>1</sup>, Н. А. Барлев<sup>1</sup>, \*

<sup>1</sup>Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

\*E-mail: [nick.a.barlev@gmail.com](mailto:nick.a.barlev@gmail.com)

Поступила в редакцию 09.01.2019 г.

После доработки 08.05.2019 г.

Принята к публикации 13.05.2019 г.

Блокада иммунных контрольных точек способна вызывать устойчивые ответы в раковых клетках различных типов и является основой для разработки новых методов терапии рака. Тем не менее, история успешных ответов на иммунотерапию в данный момент ограничивается лишь небольшим количеством пациентов, свидетельствуя о необходимости разработки новых, более эффективных подходов. К настоящему моменту уже накоплены данные большого числа доклинических и клинических исследований, показывающих существенный терапевтический потенциал отрицательно и положительно ко-стимулирующих иммунитет молекул. Однако до сих пор в понимании основных биологических механизмов и функций этих молекул имеются значительные пробелы, при том что эти знания жизненно необходимы для предсказания и разработки методов иммунотерапии следующего поколения. В данном обзоре мы рассмотрим имеющиеся данные о механизмах ко-стимуляции Т-клеток и блокады контрольных точек, в первую очередь молекул CTLA4 и PD-1, а также отметим наиболее важные моменты, требующие дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** блокада иммунных контрольных точек, противоопухолевая терапия, CTLA4, PD-1, активация Т-клеток

**DOI:** 10.1134/S0041377119080030

В норме в организме присутствуют регуляторные механизмы, поддерживающие иммунный ответ в пределах желаемого физиологического диапазона и защищающие организм от аутоиммунных реакций. Иммунологическая толерантность достигается через множество различных механизмов, которые можно разделить на центральные и периферические. Центральная толерантность опосредована клональной делецией высокоаффинных самореактивных клонов в ходе отрицательной селекции в тимусе. Однако поскольку самореактивность выбирается в ходе положительной селекции в тимусе, для ограничения аутологической реактивности требуются дополнительные механизмы. Периферическая толерантность обеспечивается несколькими механизмами, включающими регуляторные Т-клетки (Treg), анергию Т-клеток, внеклеточные толерогенные сигналы и делецию периферических клонов. Иммунная система на протяжении развития опухоли оказывает на нее сильное избирательное давление, что приводит к иммунному

редактированию опухолевых клеток (Dunn et al., 2004). Как результат, злокачественные опухоли для защиты от иммунного ответа часто используют совместно механизмы иммуносупрессии и иммуннотолерантности.

Одним из способов борьбы с иммуносупрессией является блокада иммунных контрольных точек. В широком смысле иммунными контрольными точками называют поступающие в Т-клетки ко-стимулирующие и ко-ингибирующие сигналы, находящиеся в динамическом балансе. Смещение данного баланса в ту или иную сторону вызывает развитие определенной фазы Т-клеточного иммунного ответа. Связывание ключевых белков, участвующих в регуляции баланса (CTLA4 и PD1; более подробно о них ниже), является перспективным методом лечения онкологических заболеваний и называется блокадой иммунных контрольных точек (или блокадой контрольных точек, далее – БКТ).

БКТ ингибирует отрицательную ко-стимуляцию Т-клеток, что позволяет опухоль-реактивным Т-клеткам формировать эффективный противоопухолевый ответ, основанный на распознавании опухолевых антигенов (Pardoll, 2012; Sharma, Allison, 2015; Topalian et al., 2015; Sharma et al., 2017; Tang J. et al., 2018; Ribas, Wolchok, 2018). В настоящее время мето-

**Принятые сокращения:** БКТ – блокада иммунных контрольных точек, APC – антиген-презентирующие клетки, ADCC – антитело-зависимая клеточная цитотоксичность, FDA – Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств, IgAE – нежелательные явления, связанные с иммунитетом, PLC – фосфолипаза C, TCR – Т-клеточный рецептор.