

Статья «Контрольные точки иммунного ответа (checkpoint)»

Автор: Татарбиев Омар Зурабович

Факультет: Педиатрия

Научный руководитель: КМН Каряева
Светлана Константиновна

Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего
образования «СЕВЕРО-
ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ"
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, город
Владикавказ.

Аннотация

Ингибиторы иммунных контрольных точек- это метод лечения рака, при котором блокируются определены рецепторы на поверхности Т-лимфоцитов и на клетках опухоли. К таким рецепторам относят: CTLA-4, PD-1, PD-L1. Ингибируя их мы усиливаем противоопухолевую активность цитотоксических Т-лимфоцитов. Это дало возможность успешно лечить злокачественные новообразования самой различной локализации и стадии развития, даже такие агрессивные форма рака как меланома, которая до введения иммунотерапии считалась практически не излечимой, стала успешно подвергаться лечению. На ряду с плюсами checkpoint терапии, есть и минусы, так как мы ингибируем рецепторы «торможения иммунной системы» не только опухолевой клетки, но и здоровых клеток, тем самым получая иммуноопосредованные не желательные реакции. Дальнейшее изучение механизмов развития осложнений, позволит оптимизировать противоопухолевую терапию ингибиторами иммунных контрольных точек и предотвращать их.

ВВЕДЕНИЕ

Показатели онкологической заболеваемости и смертности ежегодно возрастают. По прогнозу, сделанному экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2018 г., число новых случаев онкологических заболеваний к 2030 г. может увеличиться с 18 до 24 млн, а летальность повысится с 9,6 до 13 млн случаев в год. Наряду с классическими методами лечения в практику онкологов вошла иммунотерапия опухолей. Иммунотерапия, также называемая биологической терапией, является видом лечения злокачественных опухолей, который повышает естественную противоопухолевую защиту организма. Принцип заключается в повышении способностей иммунной системы распознавать и устранять раковые клетки вне зависимости от локализации опухолевого процесса в организме. Существует несколько видов иммунотерапии опухолей: терапия с использованием моноклональных антител, онколитическая вирусная терапия, Т-клеточная терапия, противораковые вакцины.

ГЛАВНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ О КОТОРЫХ БУДУТ ИДТИ РЕЧЬ:

- ЦИТОТОКСИЧЕСКИЙ Т-ЛИМФОЦИТ-АССОЦИИРОВАННЫЙ ПРОТЕИН 4 (**CTLA-4**)
- БЕЛОК ЗАПРОГРАММИРОВАННОЙ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ-1 (**PD-1**)
- ЛИГАНД РЕЦЕПТОРА ЗАПРОГРАММИРОВАННОЙ КЛЕТОЧНОЙ ГИБЕЛИ (**PD-L1/PD-L2**)

Первооткрывателем рецептора CTLA-4 является – Джеймс Эллисон. В 1990-х в своей лаборатории в Калифорнийском университете в Эллисон изучал CTLA-4. Он был одним из нескольких ученых, которые сделали наблюдение, что CTLA-4 функционирует как тормоз Т-клеток. Он решил исследовать, может ли блокада CTLA-4 отключить тормоз Т-клеток и высвободить иммунную систему для атаки раковых клеток. Эллисон и его коллеги провели первый эксперимент в конце 1994 года. Результаты были впечатляющими. В 1992 году, Тасуку Хондзе в лаборатории Университете Киото обнаружил PD-1, еще один белок, экспрессируемый на поверхности Т-клеток. Решив разгадать его роль, он тщательно исследовал его функцию в серии экспериментов. Результаты показали, что PD-1, подобно CTLA-4, функционирует как тормоз Т-клеток, но работает по другому механизму. В 2018 г. оба ученых были удостоены нобелевской премии по физиологии и медицине за открытие терапии рака путем ингибирования негативной иммунной регуляции

Для понимания как работает терапия, осветим функции адаптивного иммунитета, Т-лимфоцитов и его активация так как, они занимают главную роль в противоопухолевой активности.

Клетки иммунной системы условно подразделяют на клетки врожденного и адаптивного иммунитета. Главным их различием является специфичность

распознавания: низкая у первых и высокая у вторых.

Клетками, реализующими адаптивный иммунитет, являются лимфоциты, главной отличительной чертой которых является наличие на их мембране антигенраспознающего рецептора. Т-лимфоциты обуславливают клеточный иммунный ответ. Каждый Т-лимфоцит несет на своей поверхности Т-клеточный рецептор, строго одной специфичности, т.е. взаимодействующий с одним антигеном.

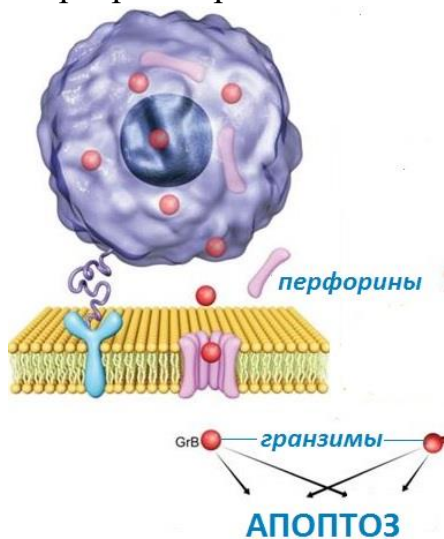
По экспрессии кластеров, Т-клетки подразделяют на CD4 Т-хелперы и CD8 цитотоксические лимфоциты.

Т-хелперы обеспечивают регуляцию функциональных процессов других иммунных клеток, обеспечивают взаимодействие между всеми клетками иммунитета.

ЦТЛ (цитотоксические Т-лимфоциты) лизируют клетки-мишени, несущие чужеродные или видоизмененные собственные антигены: например клетки опухоли, трансплантата, или инфицированные вирусом клетки. В-лимфоциты играют важную роль в обеспечении гуморального иммунитета. При контакте с антигеном В-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки, продуцирующие антитела.

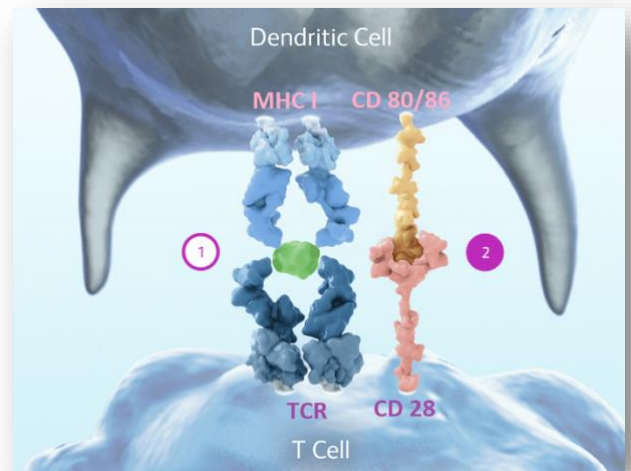
Эффекторные функции ЦТЛ реализуются через перфорин-гранзимовый механизм. Выделяемые из гранул активированных лимфоцитов молекулы перфорина проникают в цитоплазматическую мембрану клетки-мишени. Соединяясь

друг с другом они образуют поры, через которые затем проходят гранзимы. Под влиянием гранзимов индуцируются процессы апоптоза-запрограммированной гибели клетки.



Цитотоксичность Т-клеток требует их активации антигенпрезентирующими клетками (АПК), такими как дендритные клетки, макрофаги или В-лимфоциты. АПК захватывают антиген, обрабатывают его и презентуют антигенную детерминанту на своей поверхности, вместе с главным комплексом гистосовместимости (МНС). Таким образом, цитотоксические лимфоциты распознают антиген в контексте молекулы МНС I с помощью Т-клеточных рецепторов (TCR), на поверхности Т-лимфоцитов. Это взаимодействие называют первым сигналом (первый сигнал TCR-МНС) Т-клеточной активации. Оно необходимо, но недостаточно для полной активации лимфоцитов. Для полной активации Т-лимфоцитов необходим второй сигнал он возникает в результате взаимодействия рецептора CD28 с лигандами B7 (рецепторы B7 подразделяет в себе CD80 и CD86), экспрессирующихся на

поверхности АПК (второй сигнал CD28-B7),

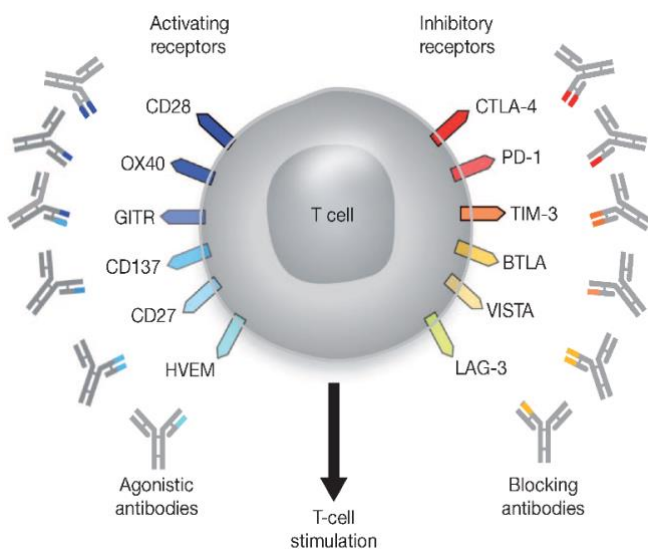


Таким образом, для активации Т-лимфоцитов требуется не только контакт антигена и специфичного к нему TCR, но и взаимодействие костимулирующих молекул АПК CD80/86 с рецептором CD28. Без сигнала от костимулирующих молекул Т-лимфоциты, распознавшие антиген переходят в состояние анергии. Приведенный в состояние готовности и активированный Т-лимфоцит находит и устраняет все патогенные клетки, с которыми он вступает в контакт.

Костимулирующие и коингибирующие рецепторы.

Для полной активации цитотоксических Т-лимфоцитов, необходим также баланс между дополнительными костимулирующими и коингибирующими сигналами, которые контролируют выраженность и длительность иммунного ответа и толерантность иммунных клеток к собственным антигенам. Если говорить просто -

активирующие рецепторы распознают лиганды на инфицированных и раковых клетках, которые необходимо уничтожить, а ингибирующие рецепторы распознают лиганды на поверхности нормальных клеток, которые не подлежат уничтожению. Эти механизмы направлены на предотвращение повреждения собственных тканей и формирования аутоиммунного воспаления.

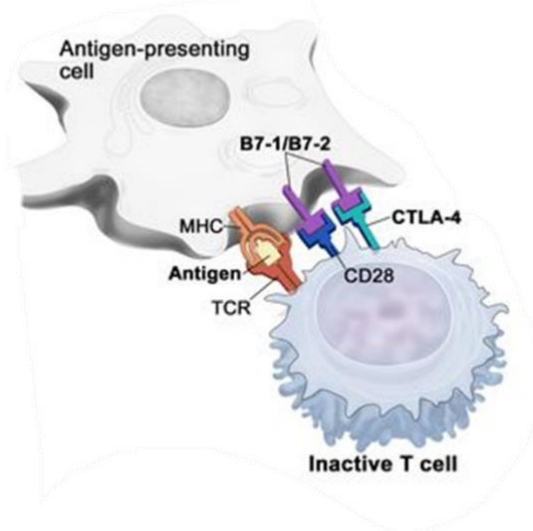


В этой системе рецепторов, нам нужны CTLA-4, PD-1 (ингибирующие рецепторы) и CD28 (активирующий рецептор). Главная задача CTLA-4 и PD-1 запустить тормозной механизм иммунной системы и привести ЦТЛ в состояние анергии. Задача CD28 активация ЦТЛ и запуск уничтожения опухолевых клеток.

Про каждый рецептор по подробнее:

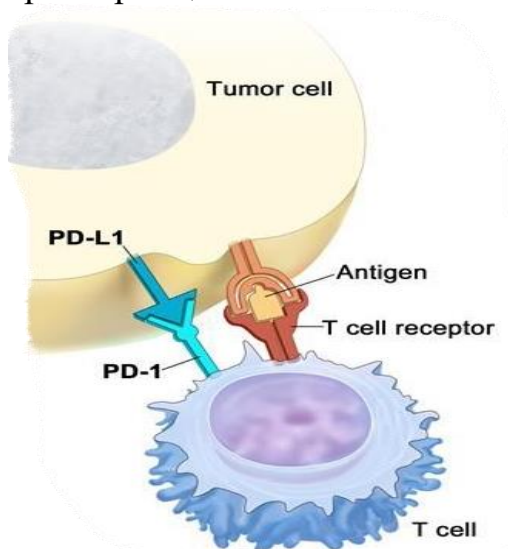
Цитотоксический T-лимфоцит-ассоциированный протеин 4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4) — мембранный

ингибирующий рецептор, который экспрессируется CD4 (Т-хелперы) и CD8 (Т-супрессоры) Т-лимфоцитами и конкурирует с рецептором CD28 за лиганд В7 (Сами белки семейства В7 представлены двумя видами — В7-1 (CD80) и В7-2 (CD86)). CD28 экспрессируется на Т-лимфоцитах и является костимулирующим сигналом, но CTLA-4 обладает более высоким сродством к рецептору В7, чем CD28, что свидетельствует о преобладании сигналов ингибирования при активации иммунного ответа. Для активации Т-лимфоцитов нужно, чтобы молекула белка В7 на поверхности АПК связалась с рецептором CD28 на Т-лимфоците. В то же время при связывании рецептора CTLA-4 и лиганда В7 передача сигнала блокируется. Соотношение количества связей CD28:В7 и CTLA-4:В7 сигнализирует, начнется ли пролиферация Т-лимфоцитов или нет.



Белок запрограммированной клеточной гибели-1 (programmed cell death protein 1, PD-1) — мембранный рецептор, экспрессируется на поверхности уже активированных Т-лимфоцитов и осуществляет регуляцию иммунного ответа на эффекторной

стадии. PD-1 имеет два лиганда. *Лиганды программируемой клеточной гибели PD-L1 (programmed cell death ligand 1) и PD-L2 (programmed cell death ligand 2)*, которые могут находиться на поверхности как АПК, так и опухолевых клеток. PD-1 влияет на снижение пролиферативной и функциональной активности Т-клеток, их истощение и апоптоз, также может влиять на выживаемость Т-клеток путем подавления активации белков апоптоза, и на их эффекторные функции за счет снижения уровня факторов транскрипции Т-клеток.



Роль CTLA-4 и PD-1 рецепторов в организме.
 Физиологическая роль сигнальных путей CTLA-4 и PD-1 заключается в предотвращении развития избыточно сильного иммунного ответа. Белок CTLA-4 регулирует активацию наивных Т-лимфоцитов в лимфоидных тканях, где инициируется иммунный ответ, а PD-1 ограничивает активность эффекторных Т-лимфоцитов в тканях на периферии, запуская процессы

апоптоза цитотоксических лимфоцитов и тем самым ограничивая аутоиммунитет.

Что же такое checkpoint- Это система ингибиторных механизмов, которые регулируют активацию иммунного ответа, препятствуя запуску аутоиммунных процессов, а также модулируют его. Опухолевые клетки используют такие контрольные точки для предотвращения активации опухоль-специфических лимфоцитов, приобретая устойчивость к действию иммунной системы/

Идеальный Т-клеточный иммунный ответ, на опухолевую клетку.

Взаимодействие иммунной системы с опухолевыми клетками начинается с поглощения АПК (таких как дендритные клетки, В-лимфоциты и макрофаги) опухолевого антигена, его обработки, фрагментации и презентации в виде пептидных фрагментов, совместно с молекулами главного комплекса гистосовместимости, и второго активаторного сигнала с помощью молекулы В-7. АПК представляют опухолевые антигены Т-лимфоцитам, путем взаимодействия Т-клеточного рецептора с дендритной клеткой и второй путь, взаимодействие молекулы В-7 с CD28(который идет в лимфо.узле), в результате чего Т-лимфоциты активируются, пролиферируют и дифференцируются в эффекторные клетки и клетки памяти. Активированные Т-лимфоциты распознают антигены, расположенные на поверхности клеток опухоли, и,

выделяя цитокины, перфорины и гранзимы, уничтожая опухолевые клетки.

Как говорилось выше, для полной активации Т-лимфоцитов необходимо формирование двух сигналов. Поговорим о них подробнее. Первый сигнал - антигенспецифического (с участием молекул МНС-TCR). Второй сигнал - положительного костимулирующего (CD28-B7).

I Этап. Взаимодействие дендритная клетка - лимфоцит для Т-клеточной активации не обходимо два сигнала, МНС-TCR и взаимодействие молекулы B7 и молекулы CD28.

Этап 1: Антигенспецифический.



Но на Т-лимфоците есть ещё один рецептор, CTLA-4 и он тоже может взаимодействовать с молекулой B7, оттесняя молекулы CD28, так как CTLA-4 обладает более сильным сродством к рецепторы B7. Это приводит к торможению иммунного ответа.

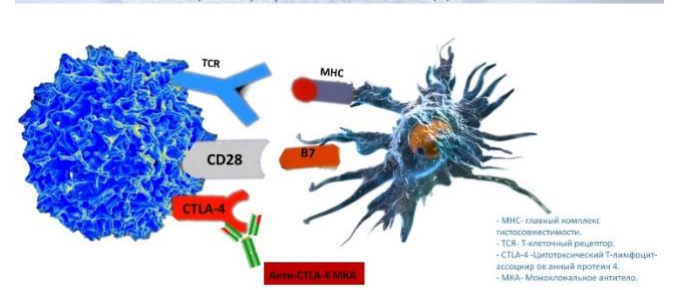
Этап 1: Антигенспецифический.



Цель - защита противоопухолевые Т-лимфоциты от иммуносупрессии.

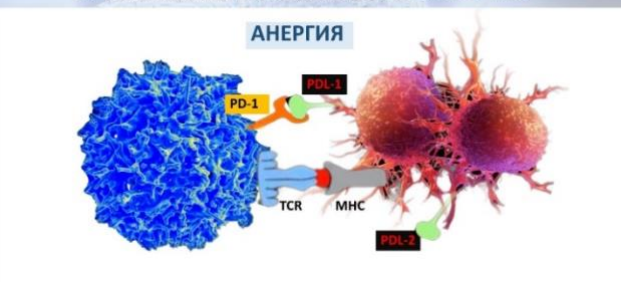
Происходит это путем введения моноклональных антител, к антигену CTLA-4, и таким образом осуществляется 2 этап, при взаимодействии дендритной клетки с Т-лимфоцитом, и полностью передаётся информация и завершается 1 этап активации.

Цель- защитить противоопухолевые Т- лимфоциты от иммуносупрессии: блокада CTLA-4



II этап. Далее Т-клетка приближается, к клетке опухоли, путем распознавания опухолеассоциированного антигена, рестрикция осуществляется с участием молекулы главного комплекса гистосовместимости. Но на т-лимфоците есть ещё один рецептор, рецептор программируемой смерти (PD-1), опухоль на своей мембране экспрессирует лиганд этого рецептора - PDL-1 или PDL-2. Взаимодействие PD-1 с лигандом на опухолевой клетке, приводит к анергии Т-лимфоцита, и блокаде иммунного ответа.

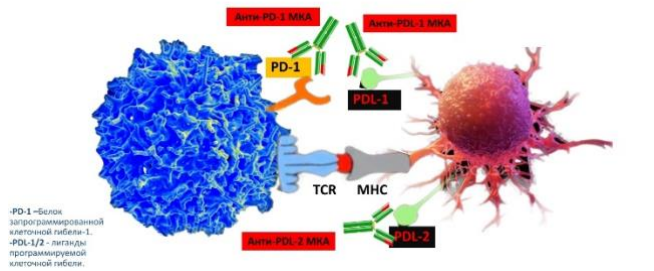
Этап 2: Положительный костимулирующий
Активированный лимфоцит-опухолевая клетка: пути PD-1- PDL-1



Цель- защита противоопухолевых Т-лимфоцитов от иммуносупрессии:

Блокада PD-1, PDL-1, PDL-2. Как мы это сделаем? Мы можем ввести моноклональные антитела к рецептору PD-1 на Т-лимфоците или можно ввести моноклональное антитела, к лиганду -

Цель- блокада пути PD-1---PDL-1: Введением анти-PD-1, анти-PDL-1 и анти-PDL-2 моноклональных антител



Зарегистрировано на данный момент, шесть препаратов ингибиторов контрольных точек, которые по механизму действия можно разделить на три группы:

- Ингибиторы PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб).
- Ингибиторы PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб).
- Ингибиторы CTLA-4 (ипилимумаб).

Осложнения от Checkpoint терапии, связано с тем, что препарат ингибирует рецепторы не только на опухолевых клетках, но и на здоровых

Препараты ингибиторов контрольных точек.

В 2004 году созданная терапия спасла первую жизнь, а в 2011 в США был одобрен первый ингибитор контрольных точек, препарат «Ервой» (действующее вещество — ипилимумаб).

Система органов	Иммуноопосредованные нежелательные реакции
Кожа и подкожные ткани	Сыпь, зуд, витилиго, буллезные дерматозы, тяжелые кожные нежелательные реакции (синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром)
Пищеварительная система	Диарея, колит, гастрит, энтерит, панкреатит
Дыхательная система	Пневмонит, плеврит, саркоидоз
Эндокринная система	Тиреоидит, гипопизит, аутоиммунный диабет 1 типа
Гепатобилиарная система	Трансаминиты, гепатит
Костно-мышечная система	Артрит, миозит, синдром полимиалгии
Мочевыделительная система	Нефрит
Нервная система	Миастения, синдром Гийена–Барре, периферическая невропатия, вегетативная невропатия, асептический менингит, энцефалит, поперечный миелит
Система кроветворения	Аутоиммунная гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, гемолитический уремический синдром, апластическая анемия, лимфопения, иммунная тромбоцитопения, приобретенная гемофилия
Сердечно-сосудистая система	Миокардит, перикардит, кардиомиопатия, аритмии, нарушение желудочковой функции с сердечной недостаточностью и васкулитом, венозная тромбоэмболия
Органы зрения	Увеит/ирит, конъюнктивит, склерит, эписклерит, блефарит

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение механизмов регуляции противоопухолевого иммунитета и разработка анти-PD1 и анти-PDL1 препаратов открывают новую эру иммунотерапии в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями, не эффективные к стандартным схемам терапии. В настоящее время ведется множество исследований, направленных на изучение возможности использования ингибиторов контрольных точек в терапии таких злокачественных новообразований в детской онкологии, как рак яичников, рак мочевого пузыря, опухоли головы и шеи, рак молочной железы, гепатоцеллюлярная карцинома, лимфомы, лейкозы.

10.1084/jem.20112741.

6. Alegre M.L., Noel P.J., Eifel B.J., Chuang E., Clark M.R., Reiner S.L., Thompson C.B. Regulation of surface and intracellular expression of CTLA4 on mouse T cells. *J. Immunol.*, 1996, Vol. 157, no. 11, pp. 4762-4770.

7. ИММУНОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ, ОСНОВАННАЯ НА БЛОКИРОВКЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ КОНТРОЛЬНЫХ «ТОЧЕК» («ЧЕКПОЙНТОВ») Боголюбова А.В., Ефимов Г.А., Друзцкая М.С., Недоспасов С.А.

8. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. Efficacy and safety of antiPD-1 antibody (Nivolumab: BMS-936558, ONO-4538) in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 2014,32 suppl: abstr 5511.

9. Seiwert TY, Burtneess B, Weiss J, et al. A phase Ib study of MK3475 in patients with human papillomavirus (HPV)-associated and non-HPV-associated head and neck (H/N) cancer. *J Clin Oncol*, 2014,32 suppl:abstr 6011.

Литература:

1. Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest.* 2015;125(6):2228–33. <https://doi.org/10.1172/JCI78088>
2. Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(4):227–42. <https://doi.org/10.1038/nri3405>.
3. УДК 615.065:615.277.3 <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22>
Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств.
4. DOI: 10.15690/onco.v4i1.1684 Ю.И. Ключагина, З.А. Соколова, М.А. Барышникова «Роль рецептора PD1 и его лигандов PDL1 и PDL2 в иммунотерапии опухолей»
5. Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, et al. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2. *J Exp Med.* 2012;209(6):1201–17. doi: