



УДК 571.27;616-006.04

МОЛЕКУЛЫ КОНТРОЛЯ ИММУНИТЕТА СЕМЕЙСТВА В7. ЧАСТЬ 1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПЕРВЫЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ: В7-1, В7-2, В7-Н1, В7-Н2 И В7-DC

© 2019 г. А. И. Шаповал*, **, #, С. П. Шаповал***,
Н. С. Щербакова*, ****, Д. Н. Щербаков*, ****

*Российско-американский противораковый центр, Алтайский государственный университет,
Россия, 656049, Барнаул, пр. Ленина 61

**Институт биодизайна центр инноваций в медицине, университет штата Аризона, Темпи, Аризона, 85281 США

***Отдел микробиологии и иммунологии, центр сосудистых и воспалительных заболеваний,
программа онкологии Гринбаум онкологический центр, медицинская школа университета Мэриленда,
Западная Балтиморская ул. 800, Балтимор, Мэриленд, 21201 США

****ФБУН ГНЦ ВБ “Вектор” Роспотребнадзора, Россия, 630559, Новосибирская область, р.п. Кольцово

Поступила в редакцию 24.08.2018 г.

После доработки 16.10.2018 г.

Принята к публикации 14.01.2019 г.

T-клеточный ответ, наряду с гуморальным, является основой приобретенного иммунитета. Эффективная активация T-лимфоцитов требует, как минимум, наличия двух сигналов. Первый сигнал обеспечивается взаимодействием T-клеточного рецептора с антигенным пептидом в контексте с молекулами I или II класса главного комплекса гистосовместимости. Второй сигнал, необходимый для активации, пролиферации и дифференцировки T-клеток, доставляется молекулами контроля иммунитета (МКИ), которые определяют полярность, эффективность и прекращение иммунного ответа. К молекулам контроля иммунного ответа в настоящее время относят около 70 мембранных белков. Одним из первых семейств МКИ, на примере которых была разработана классическая двух-сигнальная схема активации T-клеток, стало семейство В7. Лиганды семейства В7, взаимодействуя с соответствующими рецепторами, могут вызывать активацию или ингибирование иммунного ответа. Так взаимодействие лигандов В7-1/В7-2 с рецептором CTLA-4 и лигандов В7-Н1/В7-DC с рецептором PD-1 приводит к снижению иммунного ответа. Использование антител, блокирующих рецепторы CTLA-4 и PD-1 или лиганд В7-Н1 (immune checkpoint inhibitors), приводит к усилению иммунитета. Учитывая важность МКИ в терапевтической регуляции иммунного ответа, в данном обзоре мы описываем функциональные свойства всех известных на сегодняшний день молекул семейства В7. Первая часть обзора посвящена рассмотрению особенностей строения, функциональной активности и использования в качестве терапевтических мишеней первых представителей этого семейства, таких как лиганды В7-1, В7-2, В7-Н1, В7-Н2, В7-DC, а также их рецепторов.

Ключевые слова: семейство В7, молекулы контроля иммунитета, иммунотерапия, T-лимфоциты, лиганды АПК

DOI: 10.1134/S0132342319040110

ВВЕДЕНИЕ

T-лимфоциты являются ключевым звеном приобретенного иммунитета. Для оптимальной активации T-лимфоцитов необходимы, как ми-

нимум, два сигнала (рис. 1). Первый сигнал обеспечивается взаимодействием T-клеточного рецептора (TCR) с антигенным пептидом в комплексе с молекулами I и II класса главного комплекса гистосовместимости (от англ. major

Сокращения: CTLA-4 – цитотоксический T-лимфоцитарный антиген 4 (англ. cytotoxic T-cell antigen 4); FDA – Управление по пище и лекарствам США (англ. Food & Drug Administration); GM-CSF – гранулоцитарно-макрофаговый колониестимулирующий фактор (англ. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor); KLH – гемоцианин морского моллюска (англ. keyhole limpet haemocyanin); TCR – T-клеточный рецептор (англ. T Cell Receptor); Th1/Th2 – T-хелперные клетки 1-го или 2-го типа (англ. T helper cells type 1 or 2); Treg – регуляторные T-клетки (англ. regulatory T-cells); MHC – главный комплекс гистосовместимости (англ. Major Histocompatibility Complex); NOD-мыши – линия мышей с диабетом, не страдающих ожирением (англ. Non Obese Diabetic mouse); АПК – антигенпрезентирующие клетки; ДК – дендритные клетки; мкАТ – моноклональное антитело; МКИ – молекулы контроля иммунитета; мРНК – матричная РНК; НК – нормальные киллеры; ФНО – фактор некроза опухоли; ЭАЭ – экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит.

Автор для связи: (тел.: +7 (3852) 298-142; эл. почта: andreichapoval@gmail.com).

histocompatibility complex, МНС). Второй сигнал, необходимый для активации, пролиферации и дифференцировки Т-клеток, а также прекращения иммунного ответа, доставляется молекулами контроля иммунитета (МКИ). Первоначально для обозначения второго сигнала использовали термин ко-стимуляция, но накопившиеся данные говорят о более сложной природе второго сигнала, который может как активировать, так и ингибировать иммунный ответ. В настоящее время в англоязычной литературе все чаще используют термин “immune check point”, а препараты, блокирующие их функции, называют “immune checkpoints inhibitors”. В русскоязычной литературе нет устоявшегося термина для обозначения этих молекул. В данном обзоре мы будем использовать термин молекулы контроля иммунитета (МКИ), который наиболее адекватно отражает функциональные особенности молекул, участвующих в регуляции иммунного ответа, что включает активацию и ингибирование клеток иммунной системы, а также их дифференциацию и продукцию различных цитокинов. Взаимодействие МКИ-лиганда со специфическим рецептором обеспечивает контактный обмен информацией между клетками, в первую очередь, между антигенпрезентирующими клетками (АПК) и Т-лимфоцитами. Хотя молекулы контроля иммунного ответа были найдены на различных клетках, по исторически сложившейся номенклатуре к МКИ-лигандам относят молекулы, экспрессирующиеся на поверхности АПК, в то время как их рецепторы экспрессируются на Т-лимфоцитах. К МКИ в настоящее время относят около 70 мембранных белков. Большинство из них принадлежат к суперсемействам иммуноглобулинов и фактора некроза опухолей (ФНО). На основе функциональной активности МКИ разделяют на стимулирующие молекулы, способные усиливать первый сигнал через TCR, и ингибирующие – ослабляющие сигнал через TCR. Преобладание ингибирующего сигнала или отсутствие ко-стимулирующего сигнала не только приводит к супрессии иммунного ответа, но может индуцировать антиген-специфическую толерантность.

Молекулы контроля иммунитета играют критическую роль в активации, дифференцировке, эффекторных функциях, выживании и, в конечном счете, прекращении иммунного ответа, обусловленного Т-лимфоцитами, а также участвуют в механизмах ухода опухолевых клеток от воздействия иммунной системы. В настоящее время на основании структурного сходства выделяют 8 семейств МКИ [1]. Особняком среди них стоит семейство В7, одно из первых, члены которого были охарактеризованы, и на примере которых была разработана классическая двухсигнальная схема активации Т-клеток (рис. 1). МКИ семейства В7 являются объектом данного обзора.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МОЛЕКУЛ КОНТРОЛЯ ИММУНИТЕТА СЕМЕЙСТВА В7

Члены семейства молекул В7 являются наиболее изученными иммуномодуляторными лигандами, связывающимися с рецепторами на лимфоцитах. Они могут проявлять как ингибирующие, так и стимулирующие свойства. На сегодняшний день известно одиннадцать членов семейства В7: В7-1 (CD80), В7-2 (CD86), В7-Н1 (PD-L1, CD274), В7-DC (PDCD1LG2, PD-L2, CD273), В7-Н2 (B7RP1, ICOS-L, CD275), В7-Н3 (CD276), В7-Н4 (B7x, B7S1, Vtn1), В7-Н5 (VISTA, Platelet receptor Gi24, SISP1), В7-Н6 (NCR3LG1), В7-Н7 (HHLA2) и ILDR2 (в скобках указаны синонимы названий МКИ семейства В7). Схема, изображающая экспрессию и взаимодействие лигандов семейства В7 с соответствующими рецепторами, представлена на рис. 2.

Экспрессия лигандов В7 на лимфоидных, и на нелимфоидных клетках говорит об их роли в регуляции иммунитета в центральных органах иммунной системы и в периферических тканях. Было обнаружено, что некоторые лиганды семейства В7 встречаются и на опухолевых клетках (табл. 1). Манипуляции молекулами семейства В7, а также другими молекулами, регулирующими иммунный ответ, предоставляют новые возможности для иммунотерапии онкологических и других заболеваний. Одним из наиболее надежных и специфических способов манипуляции различными молекулярными мишенями является антитела, подробно применение антител в терапевтических целях описано ранее [2].

МОЛЕКУЛЯРНАЯ АНАТОМИЯ МОЛЕКУЛ КОНТРОЛЯ ИММУНИТЕТА СЕМЕЙСТВА В7

По своей структуре молекулы семейства В7 относятся к суперсемейству иммуноглобулинов. Они представляют собой трансмембранные белки I-го типа, сигнальный N-конец которых направлен наружу клетки. Несмотря на относительно низкий процент идентичных аминокислот в белках семейства В7 (19–40%), их вторичная и третичная структуры очень похожи и характеризуются наличием сигнального пептида, внеклеточных IgV- и IgC-доменов (гомологичных вариативным и константным доменам иммуноглобулинов), трансмембранного и цитоплазматического участков, и все эти структурные элементы кодируются отдельными экзонами [3] (табл. 1). Кроме того, в литературе были описаны изоформы лигандов В7-1, В7-2, В7-Н2, В7-Н3, В7-DC, образованные путем альтернативного сплайсинга [4–9], однако их функциональное значение остается не изученным. Цитоплазматический домен молекул семейства В7 достаточно короткий, обычно состоит из 19–62 аминокислот и может

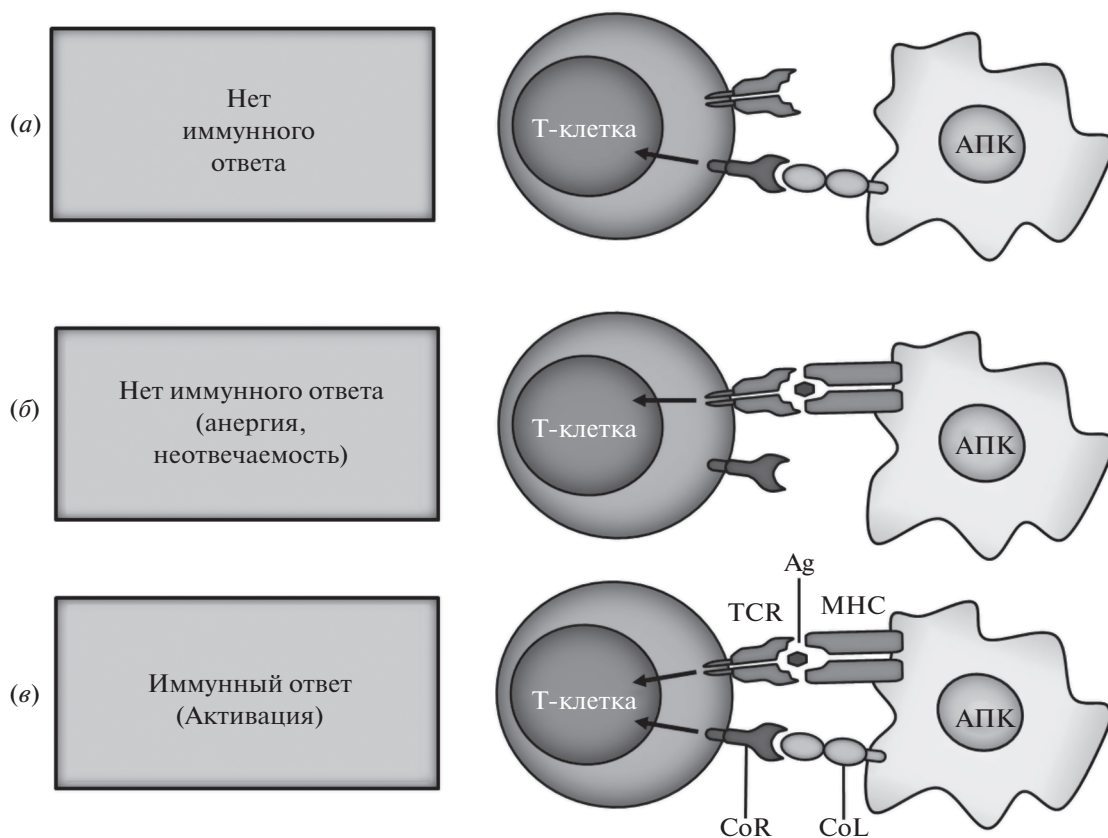


Рис. 1. Двухсигнальная модель Т-клеточной активации. (а) Функции молекул контроля иммунитета (МКИ) полностью зависят от первого сигнала, так как без первого сигнала взаимодействие рецептора (Co-R) на Т-клетках с лигандом (Co-L) на АПК (второй сигнал) не приводит к активации Т-клеток. (б) В отсутствие второго сигнала, активации Т-клеток не происходит, в некоторых случаях отсутствие второго сигнала приводит к Т-клеточной толерантности и анергии. (в) Корректная активация Т-лимфоцитов происходит после взаимодействия TCR с пептидом (Ag), представленным в контексте молекул МНС (первый сигнал), и взаимодействия лиганда семейства В7 (Co-L) с его рецептором (Co-R) (второй сигнал). Синергизм двух сигналов приводит к оптимальной активации Т-клеток.

кодироваться несколькими экзонами. Функции внутриклеточных доменов полностью не изучены, хотя они все содержат остатки серина или треонина, которые потенциально могут фосфорилироваться и участвовать в передаче сигнала внутрь клетки. Было показано, что B7-1 и B7-H4 могут доставлять активирующий сигнал внутрь клетки после связывания с рецептором [10, 11].

В7-1/В7-2/CD28/CTLA-4 ИДЕНТИФИКАЦИЯ В7-1 (CD80) И В7-2 (CD86)

Первое сообщение о феномене ко-стимуляции было сделано в 1985 году, когда было показано, что антитела против молекулы T44 (позднее переименованной в CD28) вызывают усиление продукции цитокина IL-2 Т-лимфоцитами в присутствии аллоантигенов или моноклональных антител (мкАТ) против молекулы CD3 Т-клеточного рецептора [12]. Два года спустя, в 1987 году, было опубликовано сообщение о клонировании после-

довательности, кодирующей молекулу CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4) [13], в дальнейшем была показана гомология аминокислотной последовательности и структуры молекул CD28 и CTLA-4 [14]. Молекулы B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86) были идентифицированы как лиганды, взаимодействующие с рецепторами CD28 и CTLA4 в начале 90-х годов [15–17]. Несмотря на то, что у лигандов B7-1 и B7-2 только 25% аминокислотной идентичности [18], они оба связываются с рецепторами CD28 и CTLA-4. Первые экспериментальные результаты указывали на то, что оба рецептора имеют ко-стимулирующую функцию и усиливают активацию Т-лимфоцитов при наличии антигенного сигнала [17, 19]. Однако в дальнейшем экспериментально было доказано, что рецептор CTLA-4 Т-лимфоцитов выполняет ингибирующую функцию [16, 20–22]. Недавно было показано, что сигнал через CTLA-4 может регулировать функциональную активность или дифференциацию регуляторных Т-лимфо-

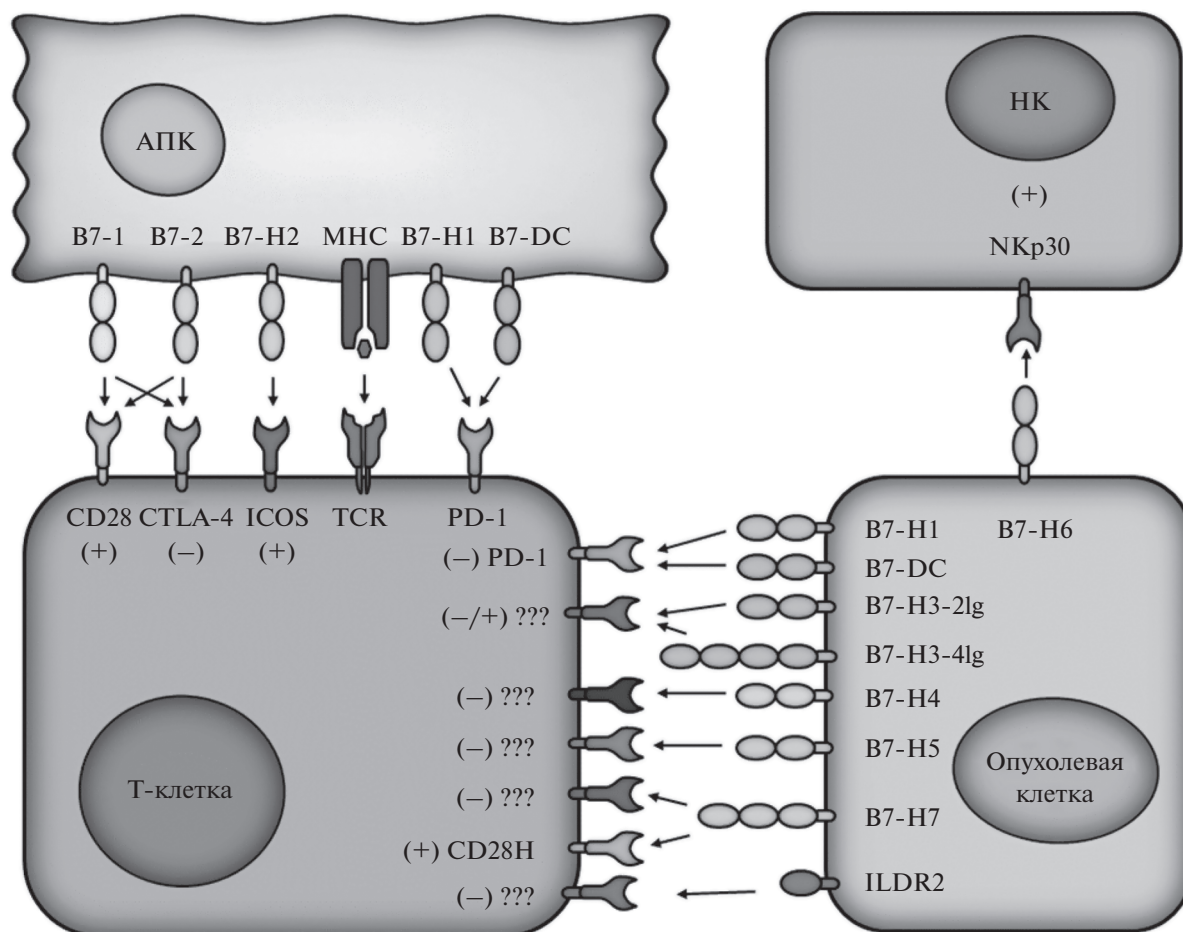


Рис. 2. Молекулы контроля иммунитета семейства B7. Стимулирующие сигналы обеспечиваются взаимодействием CD28 с B7-1 и B7-2, ICOS с B7-H2, NKp30 с B7-H6 и CD28H с B7-H7, усиливают активацию Т-лимфоцитов (нормальных киллеров в случае NKp30 – B7-H6). Ингибирующие сигналы обеспечиваются взаимодействием PD-1 с B7-H1 и B7-DC, CTLA-4 с B7-1 и B7-2. Пока еще остаются не известны рецепторы для B7-H3, B7-H4 и B7-H5. Ко-стимулирующие рецепторы обозначены символом (+), ингибирующие – символом (-).

цитов, которые супрессируют иммунный ответ [23]. Таким образом, было показано, что ко-стимулирующие рецепторы, связывающиеся с аналогичными лигандами, могут доставлять как ингибирующие, так и стимулирующие сигналы Т-лимфоцитам в зависимости от уровня экспрессии, контекста Т-клеточной активности, а также околоклеточного цитокинового окружения. Соответственно, связывание лигандов B7-1 и/или B7-2 с рецептором CD28 вызывает ко-стимуляцию иммунного ответа, в то время как взаимодействие тех же лигандов с рецептором CTLA-4 ингибирует активацию Т-лимфоцитов (табл. 1).

ЭКСПРЕССИЯ МКИ B7-1 (CD80) И B7-2 (CD86) И ИХ РЕЦЕПТОРОВ CD28 И CTLA-4

Лиганды B7-1 и B7-2 представлены на поверхности таких АПК, как дендритные клетки (ДК), активированные моноциты, клетки Лангерганса

и В-лимфоциты [24–26]. Было показано, что экспрессия B7-2 на клеточной поверхности обычно слабо выражена на покоящихся АПК, и резко увеличивается сразу после их активации, в то время как B7-1 экспрессируется на АПК на более поздних стадиях активации [17, 27]. Экспрессия B7-2 на ранних стадиях активации АПК предполагает, что молекула B7-2 наиболее важна для запуска иммунного ответа, что было подтверждено *in vivo* с использованием нокаутных мышей [28]. В целом, молекулы B7-1 и B7-2 имеют аналогичные функции [29]. Следует отметить, что лиганд B7-1 связывается с рецептором CTLA-4 с большей аффинностью, чем B7-2 [18]. Данный факт говорит о том, что CTLA-4 может снижать стимулирующий сигнал от рецептора CD28 не только напрямую, а также через снижение представленности B7-1 и B7-2 на АПК. Оба рецептора, CTLA-4 и CD28, взаимодействуют с B7-1 и B7-2, как говорилось выше, при этом CTLA-4 связывается с

большей аффинностью, что обеспечивает эффективное соперничество с CD28 за связывание со специфическими лигандами. CTLA-4 может также снижать представленность B7-1 и B7-2 на поверхности клеток за счет механизма транс-эндоцитоза [30], таким образом снижая доступность лигандов для стимулирующего рецептора CD28.

Отличия в функциональной активности лигандов B7-1 и B7-2, описанные в литературе, могут быть объяснены экспрессией молекул на различных типах клеток, во время разных стадий развития иммунного ответа, однако, возможно, существуют и уникальные функциональные активности каждой молекулы, что требует дополнительного тщательного изучения.

Профиль экспрессии рецепторов CD28 и CTLA-4 на поверхности клеток различен. CD28 постоянно присутствует на поверхности 80% Т-лимфоцитов человека и практически на всех Т-клетках мыши [31, 32]. Взаимодействие CD28 с B7-1 и/или B7-2 в отсутствие сигнала через TCR обычно не имеет никакого физиологического эффекта. CD28 регулирует порог активации Т-лимфоцитов и значительно снижает общее количество TCR, взаимодействующих с антигеном, необходимое для эффективной активации Т-клеток [33]. Во время активации Т-лимфоцитов количество CD28 на их поверхности может увеличиваться, однако, связывание CD28 с лигандами или анти-CD28-мкАТ приводит к снижению уровня мРНК, кодирующей CD28 [34, 35].

Рецепторы CTLA-4 обнаружены только на активированных, но не покоящихся Т-лимфоцитах [36, 37]. Расположение и перемещение молекул CTLA-4 – очень динамичный процесс. В то время как CD28 располагаются, в основном, на поверхности клеток, молекулы CTLA-4 в большом количестве присутствуют и во внутриклеточных структурах: эндосомах [38], лизосомах [39], в аппарате Гольджи [40], что обуславливает быстрый транспорт молекул на поверхность Т-лимфоцита во время активации. Механизм транспорта молекулы CTLA-4 изучен пока не до конца, однако известно, что новосинтезированная молекула CTLA-4 связывается в аппарате Гольджи с трансмембранным белком TRIM, который помогает рецептору добраться до поверхности клетки [40]. Было показано, что у человека и мышей максимальный уровень экспрессии CTLA-4 достигается через 48 ч от начала стимуляции и снижается до базового уровня через 96 ч [36, 41]. Интересно отметить, что экспрессия молекулы CTLA-4 зависит от сигнала через рецептор CD28, так антитела против CD28 ускоряют достижение максимального уровня экспрессии мРНК, кодирующей CTLA-4 [42]. Т-лимфоциты, полученные от нокаутных мы-

шей, лишенных CD28, показывают очень низкий уровень экспрессии CTLA-4 на клеточной поверхности, который может быть восстановлен с помощью экзогенного IL-2 [41], эти результаты говорят о том, что CD28 регулирует экспрессию CTLA-4, возможно, через усиление продукции IL-2 Т-клетками.

Учитывая способность рецепторов CD28 и CTLA-4 регулировать иммунный ответ, была продемонстрирована возможность их использования в качестве мишеней для терапии онкологических и других заболеваний. Было показано, что трансфекция опухолевых клеток плазмидами, кодирующими лиганды B7, приводит к отторжению трансплантируемых мышинных опухолей [43]. Позднее на животных моделях было показано, что инъекция антител против CTLA-4 также приводит к регрессии опухолей [44]. Более того, блокада сигнала через рецептор CTLA-4 с помощью специфических антител усиливает проявления аутоиммунных заболеваний у мышей [45]. Напротив, инъекция CTLA-4-Ig, химерного рекомбинантного белка, который блокирует взаимодействие B7-1 и B7-2 с ко-стимулирующим рецептором CD28, приводит к снижению аутоиммунного и аллогенного ответа *in vivo* [46, 47].

Успешные результаты экспериментов на мышинных моделях вызвали огромный интерес к исследованиям функциональных свойств МКИ и их применению в качестве мишеней для терапевтического воздействия, в том числе, путем блокирования взаимодействия МКИ со своими специфическими рецепторами. Клиническое применение гуманизированного анти-CTLA-4-мкАТ, Ипилимумаба (Ipilimumab, Yervoy), было разрешено Управлением по пище и лекарствам США (Food & Drug Administration, FDA) для лечения прогрессирующей меланомы и других онкологических заболеваний. Терапевтическое применение антител против CTLA-4 подробно описано в ряде обзоров [48], однако следует отметить, что механизмы терапевтического действия анти-CTLA-4-антител до сих пор остаются не исследованными. Было предположено, что Ипилимумаб обладает не только CTLA-4-блокирующим эффектом, но и цитолитической активностью против регуляторных Т-клеток (Treg), которые подавляют иммунный ответ [49]. Тем не менее, недавно опубликованные результаты говорят о том, что после терапии Ипилимумабом количество клеток Treg остается таким же, как и до терапии [50]. Таким образом, вопрос о том, является ли CTLA-4-блокирующий эффект Ипилимумаба основным противоопухолевым механизмом, требует дополнительных экспериментов.

МОЛЕКУЛЫ КОНТРОЛЯ ИММУНИТЕТА
В7-Н1 (CD274) И В7-DC (CD273)
И ИХ КЛЕТОЧНЫЙ РЕЦЕПТОР PD-1
(CD274). ИДЕНТИФИКАЦИЯ КЛЕТОЧНОГО
РЕЦЕПТОРА PD-1 (CD279)
И ЕГО ЛИГАНДОВ, В7-Н1 (CD274)
И В7-DC (CD273)

Рецептор PD-1 (*англ.* Programmed cell Death 1, CD279) был впервые обнаружен в 1992 году, было показано, что он играет роль в регуляции апоптоза Т-лимфоцитов [51]. Внеклеточная часть PD-1 содержит один IgV домен, цитоплазматическая часть содержит иммунорецепторный тирозин-связывающий мотив (*англ.* immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif, ITIM), что говорит о возможной ингибирующей роли PD-1 в регуляции иммунного ответа. PD-1 имеет 23% гомологии с CTLA-4, что позволило предположить, что лиганд(ы) рецептора PD-1 похожи на В7-1 и В7-2 [52]. Действительно, последовательность ДНК, предположительно кодирующая лиганд PD-1, названный В7-Н1 (В7 Homolog 1), была найдена в геномных базах данных с помощью поиска последовательностей, гомологичных В7-1 и В7-2 [53]. Позднее был обнаружен еще один лиганд, взаимодействующий с PD-1 – В7-DC (альтернативные названия PD-L2, CD273), этот лиганд также был найден с помощью поиска гомологичных последовательностей в базах данных [54, 55].

Оба лиганда В7-Н1 (PD-L1, CD274) и В7-DC (PD-L2, CD273) относятся к I-му типу трансмембранных белков и содержат сигнальную последовательность, IgV домен, IgC домен, трансмембранный домен и внутриклеточную часть. Лиганды В7-Н1 (PD-L1) и В7-DC (PD-L2) обладают ингибирующим действием при связывании с рецептором PD-1, их взаимодействие вызывает апоптоз, снижает активацию Т-лимфоцитов, а также ингибирует их цитотоксическую активность [56].

ЭКСПРЕССИЯ МОЛЕКУЛ КОНТРОЛЯ
ИММУНИТЕТА В7-Н1 (CD274), В7-DC
(CD273) И ИХ РЕЦЕПТОРА PD-1 (CD274)

В первых публикациях, описывающих рецептор PD-1, был отмечен его высокий уровень экспрессии в тимусе, в котором происходит массивный апоптоз Т-лимфоцитов [51]. Позднее, низкий уровень мРНК, кодирующей PD-1, был обнаружен в Т-, В-клетках, НК и миелоидных клетках. Уровень мРНК, кодирующей PD-1, значительно увеличивался после активации этих клеточных популяций [57, 58]. Экспрессия PD-1 на разных клетках иммунной системы говорит о том, что, в отличие от рецепторов CD28 и CTLA-4, PD-1 может регулировать функциональную ак-

тивность не только Т-лимфоцитов, но и В-клеток, НК, а также миелоидных клеток.

Матричная РНК, кодирующая В7-Н1, обнаружена в лимфоидных тканях, таких как тимус, костный мозг, селезенка и лимфоузлы, а также в нелимфоидных тканях: сердце, мышцы, плацента, легкие, почки и печень [53]. Белок В7-Н1 конститутивно экспрессируется на поверхности АПК (макрофаги и дендритные клетки), кроме того, было показано, что интерферон γ может индуцировать экспрессию В7-Н1 на поверхности эпителиальных и эндотелиальных клеток [59].

В7-DC обычно представлен только на поверхности активированных макрофагов и ДК, его экспрессия может быть увеличена стимуляцией различными цитокинами: IFN- γ , GM-CSF, IL-3 и IL-4 [58]. Различия в экспрессии двух лигандов рецептора PD-1 предполагают разные механизмы, вовлеченные в их регуляцию. В самом деле, было показано, что уровень экспрессии В7-Н1 на макрофагах зависит от TLR4 и STAT1, в то время как экспрессия В7-DC регулируется через IL-4R α и STAT6. Вероятно, что экспрессия В7-Н1 и В7-DC по-разному регулируется в условиях Th1 или Th2 иммунного ответа [60].

Следует отметить особенности экспрессии рецептора PD-1 и лигандов В7-Н1 и В7-DC, а также их взаимодействие в опухолях. Было показано, что PD-1 экспрессируется на лимфоцитах, инфильтрирующих различные опухоли [61, 62]. Увеличенная экспрессия PD-1 на таких CD8+ Т-лимфоцитах приводит к снижению функциональной активности Т-клеток, в частности, к снижению продукции цитокинов [61]. При увеличении экспрессии рецептора PD-1 на Т-лимфоцитах, инфильтрирующих опухоли, соответственно увеличивается и экспрессия В7-Н1 и В7-DC на поверхности многих злокачественных клеток человека различной гистологии и анатомического расположения [63, 64]. Более того, в некоторых случаях экспрессия В7-Н1 ассоциирована с более поздней стадией рака и снижением продолжительности жизни [65, 66]. Трансфекция В7-Н1 в мышечные опухолевые клетки значительно снижает местный противоопухолевый Т-клеточный иммунный ответ [53, 67]. Эти наблюдения положили основу для использования блокады взаимодействия PD-1/В7-Н1 для усиления функции противоопухолевых эффекторов непосредственно внутри опухоли. В7-DC молекула была также обнаружена на клетках В-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, рака пищевода [68, 69].

Таблица 1. Характеристика лигандов семейства В7 МКИ

Название лиганда (альтернативное название)	Структура внеклеточного домена	Экспрессия на лимфоидных клетках	Экспрессия мРНК в нелимфоидных клетках и тканях	Соответствующий ему рецептор	Вид взаимодействия рецептор-лиганд	Альтернативные формы	Расположение на хромосоме	
							у человека	у мыши
В7-1 (CD80)	IgV-IgC-	T- и B-клетки, ДК, моноциты	Редко, фибробласты, остеобласты	CD28 CTLA-4 (CD152)	Активация Ингибирование	Неизвестно	3q13.33	16qB4
В7-2 (CD86)	IgV-IgC-	Конститутивный, повышается через активацию B-клеток, ДК и моноцитов, индуцируется на T-клетках	Редко	CD28 CTLA-4 (CD152)	Активация Ингибирование	Неизвестно	3q13.33	16qB4
В7-Н1 (PD-L1, CD274)	IgV-IgC-	Конститутивный, повышается через активацию B-клеток, ДК и моноцитов, индуцируется в T-клетках	Плацента, сердце, поджелудочная железа, легкие, печень и опухолевые клетки (карциномы и меланомы)	PD-1 Неизвестен	Активация Ингибирование	Растворимый внеклеточный домен	9p24.1	19qC1
В7-Н2 (ICOS-L GL-50, В7h, В7RP-1)	IgV-IgC-	Конститутивный на B-клетках, ДК, макрофагах и субпопуляции T-лимфоцитов	Легкие, печень, почки и яички	ICOS	Активация	Растворимый внеклеточный домен	21p12	10qC1
В7-DC (PD-L2, CD273)	IgV-IgC-	ДК и моноциты	Плацента, легкие, печень, кератиноциты и эпителиальные клетки, раковые клетки шейки матки	PD-1 Неизвестен	Активация Ингибирование	Неизвестно	9p24.1	19qC1

Таблица 1. Продолжение

Название лиганда (альтернативное название)	Структура внеклеточного домена	Экспрессия на лимфоидных клетках	Экспрессия мРНК в лимфоидных клетках и тканях	Соответствующий ему рецептор	Вид взаимодействия рецептор-лиганд	Альтернативные формы	Расположение на хромосоме	
							у человека	у мыши
V7-H3 (CD276)	IgV-IgC- или IgV-IgC-IgV-IgC-	T-, B-клетки, ДК и моноциты	Сердце, почки, яички, легкие, печень, поджелудочная железа, простата, прямая кишка и остеобласты, разнообразие раковые клетки	Неизвестен Неизвестен	Активация Ингибирование	Растворимый внеклеточный домен	15q24.1	9qB4
V7-H4 (B7х, B7S1, Vtcn1)	IgV-IgC-	T-, B-клетки, ДК и моноциты	Плацента, матка, яички, почки, легкие, сердце и мозг, разнообразные раковые клетки	Неизвестен	Ингибирование	Растворимый внеклеточный домен	1q13.1	3qF2.2
V7-H5 (VISTA, GI24, Dies1, PD-1H)	IgV-	T-, но не B-клетки, НК	Плацента, разнообразные раковые клетки	Неизвестен	Ингибирование	Неизвестно	10q22.1	10qB4
V7-H6 (NCR3LG1)	IgV-IgC-	CD14+CD16+ моноциты, нейтрофилы	Опухолевые клетки, не экспрессируется на нормальных клетках	NKp30	Активация	Растворимый внеклеточный домен	1p15.1	Нет
V7-H7 (HHLA2, некое время использовался термин B7-H5)	IgV-IgC-IgV-	Моноциты/макрофаги	Плацента, кишечник, почки, молочная железа, желчный пузырь. Раковые клетки молочной железы, яичников, легких, печени, почек, поджелудочной железы, пищевода, щитовидной железы, мочевого пузыря, прямой кишки, простаты, меланомы	CD28H Неизвестен	Активация/ингибирование	Неизвестно	3q13.13	Нет
ILDR2	IgV-	Моноциты, макрофаги, НК	Головной мозг, яички, почки, сердце, желудок	Неизвестен	Ингибирование	Предположительно растворимый внеклеточный домен	1q24.1	Chr 1

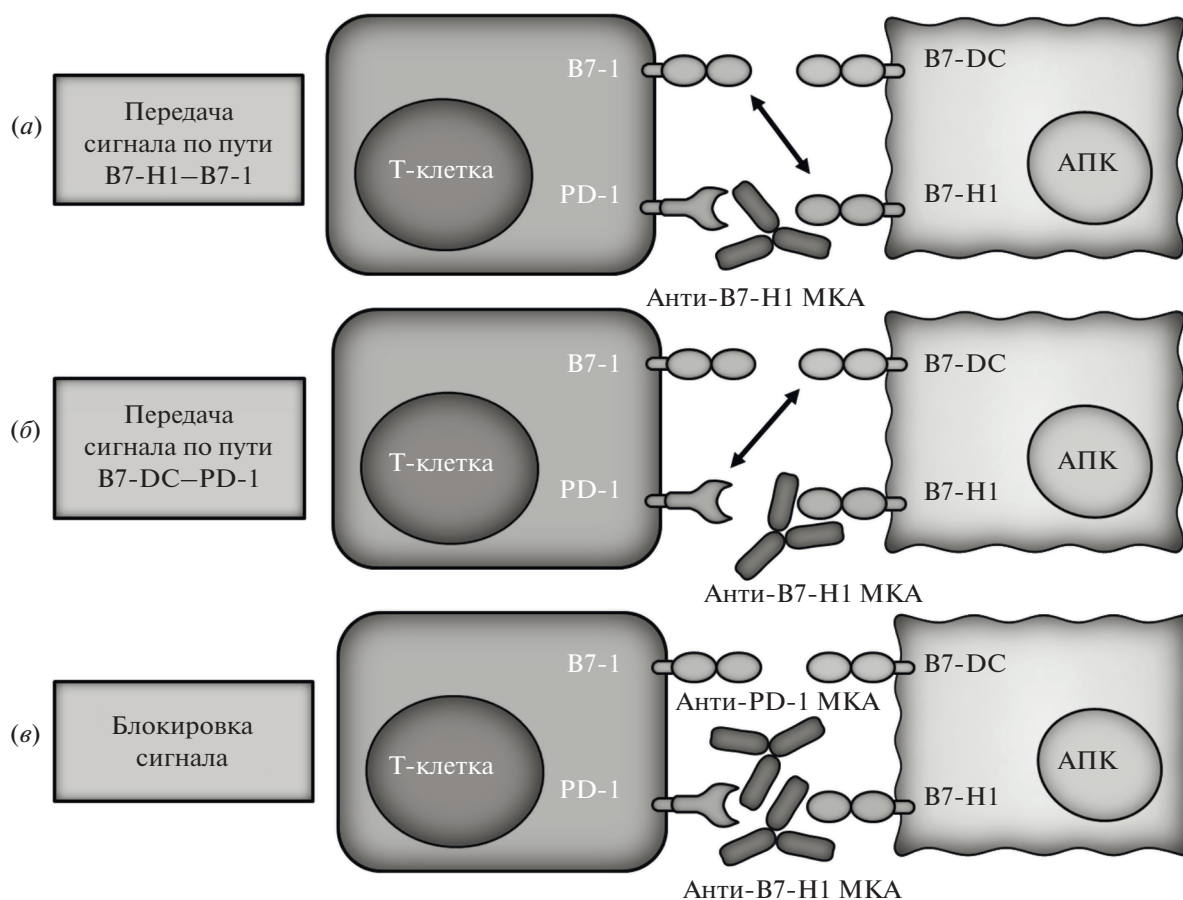


Рис. 3. Блокировка сигнала в системе PD-1/B7-1 – B7-DC/B7-H1. (а) Блокада PD-1 с помощью моноклональных антител способна блокировать сигнал через PD-1, но сигнальный путь B7-H1/B7-1 потенциально активен. (б) Моноклональные антитела против B7-H1 блокируют взаимодействие B7-H1/PD-1 и B7-H1/B7-1, однако путь B7-DC/PD-1 активен. (в) Полная блокада ингибирования иммунного ответа B7-H1/PD-1 требует комбинированной и специфической блокады обеих молекул PD-1 и B7-H1.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МОЛЕКУЛ КОНТРОЛЯ ИММУНИТЕТА B7-H1 (CD274), B7-DC (CD273) И ИХ РЕЦЕПТОРА PD-1 (CD279)

Как было показано, рецептор PD-1 сдерживает активацию Т-лимфоцитов в периферических тканях во время воспаления, в ответ на инфекцию, и подавляет аутоиммунные реакции. У мышей, нокаутных по PD-1, наблюдаются различные аутоиммунные патологии, в зависимости от инбредной линии: дилатационная кардиомиопатия и прогрессирующая сердечная недостаточность [70, 71], артрит и системная красная волчанка [72], ранее развитие диабета 1-го типа [73]. Как было показано, ингибирование иммунного ответа *in vivo* происходит через взаимодействие PD-1 с B7-H1, но не с B7-DC, вероятно из-за того, что в периферических тканях в основном экспрессируется B7-H1 [74, 75].

Необходимо отметить определенное расхождение в опубликованных результатах о роли ли-

гандов B7-H1 и B7-DC, взаимодействующих с PD-1, в регуляции активации Т-лимфоцитов. Было показано, что химерные рекомбинантные белки B7-H1-Fc и B7-DC-Fc, полученные в разных лабораториях, могут как стимулировать [53], так и снижать [55] пролиферацию Т-клеток. Аналогичное расхождение в результатах из разных лабораторий было получено при использовании антител, блокирующих B7-H1 или B7-DC: антитела вызывали как стимуляцию иммунного ответа [76], так и его снижение [77]. Подобный парадокс наблюдается в экспериментах *in vivo*. Было показано, что нокаут гена B7-H1 у NOD мышей (B7-H1 экспрессируется на клетках островков Лангерганса в поджелудочной железе мышей) приводит к быстрому развитию диабета [78]. Однако совершенно противоположные выводы были сделаны при использовании другой модели: у трансгенных мышей экспрессия B7-H1 на β -клетках приводит к развитию аутоиммунного диабета [79].

Объяснить противоречивые результаты функциональной активности В7-Н1 и В7-DC непросто. Была предложена гипотеза существования наряду с PD-1 еще одного, пока неизвестного, рецептора, взаимодействующего с лигандами В7-Н1 и В7-DC и вызывающего активацию Т-лимфоцитов, подобно тому, как это происходит в комплексе В7-1/В7-2:CD28/CTLA-4 [80]. В самом деле, было показано, что мутантные формы В7-Н1 и В7-DC, которые не связываются с PD-1, способны стимулировать Т-лимфоциты нормальных и PD-1-нокаутных мышей, что подтверждает наличие стимулирующего рецептора для В7-Н1 и/или В7-DC [56].

Эффекты антител, используемых для блокировки В7-Н1 и В7-DC, зависят от генотипа и фенотипа инбредных линий мышей, что объясняет противоречивые результаты. Для решения парадокса В7-Н1/В7-DC требуются дополнительные эксперименты с использованием, прежде всего, мышей с одинаковым генотипом.

Недавно было обнаружено, что лиганд В7-Н1 также связывается с В7-1, экспрессирующимся на поверхности Т-лимфоцитов, то есть выступающим в роли рецептора, что подчеркивает сложность функциональных взаимодействий между МКИ семейства В7 [81]. Экспрессия молекул В7-1 на поверхности активированных Т-лимфоцитов снижает Т-клеточный ответ *in vitro* и регулирует Т-клеточную толерантность *in vivo* [81, 82]. Важно отметить, что взаимодействие В7-1 регуляторных Т-клеток с В7-Н1 АПК играет важную роль в пролиферации регуляторных Т-клеток во время воспаления, при реакции на трансплантат у мышей [83]. Наличие двух лигандов (В7-Н1 и В7-DC) для PD-1 и двух ингибирующих рецепторов (PD-1 и В7-1) для В7-Н1 позволяет предположить, что функциональные и терапевтические эффекты блокады В7-Н1 или PD-1 могут быть различны. Так блокада PD-1 с помощью мкАТ будет ингибировать сигнал через PD-1, но сигнальный путь В7-Н1/В7-1 по-прежнему будет активным. При блокаде В7-Н1 с помощью анти-В7-Н1-мкАТ будут нарушены взаимодействия В7-Н1/PD1 и В7-Н1/В7-1, в то время как взаимодействие В7-DC/PD-1 останется интактным. Таким образом, полная блокада ингибирования В7-Н1/PD-1 иммунного ответа требует комбинированной и специфической блокады обеих молекул PD-1 и В7-Н1 (рис. 3).

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МКИ В7-Н1 (CD274), В7-DC (CD273) И ИХ РЕЦЕПТОРА PD-1 (CD274) В КАЧЕСТВЕ МИШЕНЕЙ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

На основании полученных результатов по функциональной активности молекул В7-Н1/В7-DC/PD-1 и способности агентов, блокирующих эти молекулы, стимулировать иммунный ответ,

было предложено их использование в качестве мишеней для иммунотерапии онкологических заболеваний. На основании результатов успешных клинических испытаний в 2014 году в США было разрешено клиническое использование антител против PD-1 под названием пембролизумаб (pembrolizumab, Keytruda) и ниволумаб (nivolumab, Opdivo) для терапии меланомы, рака легкого и рака головы и шеи. В настоящее время одобрены или проходят клинические испытания еще девять биологических препаратов: мкАТ атезолизумаб (atezolizumab) против В7-Н1 получило разрешение FDA на использование в клинике; два мкАТ (pidilizumab и PDR001) против PD-1, три мкАТ (BMS-936559, durvalumab и avelumab) против В7-Н1 и две химерные молекулы В7-DC-Fc (AMP-224, AMP-514) исследуются на терапевтическую активность на пациентах с различными формами онкологических заболеваний и гепатита С [84].

Терапия антителами против В7-Н1 приводит к регрессии меланомы, рака почки, немелкоклеточного рака легкого и рака мочевого пузыря [85, 86]. Аналогичные результаты получены в I-й фазе клинических испытаний анти-PD-1-мкАТ [87]. Клинические испытания показали, что ~38% пациентов с прогрессирующей меланомой отвечают на терапию пембролизумабом [88], так же, как и 26% пациентов с меланомой, резистентной к ипилимумабу [89]. В III фазе клинических испытаний другое антитело против PD-1, ниволумаб, также показало положительный клинический ответ у пациентов с метастатической меланомой. В этих испытаниях объективный клинический ответ наблюдался у 40% и выживаемость увеличивалась у 72.9% пациентов, получавших инъекции ниволумаба, по сравнению с 13.9% объективного ответа и 42.1% выживаемости у пациентов, получавших дакарбазиновую терапию [90]. Разрешение на клиническое использование ниволумаба для терапии пациентов с метастатической меланомой было получено в сентябре 2014 года. В марте 2015 года ниволумаб разрешили использовать для терапии метастатического немелкоклеточного рака легкого, на основании результатов III фазы клинических испытаний, где пациенты, получавшие инъекции ниволумаба показали увеличение выживаемости по сравнению с пациентами, получавшими терапию доцетакселом [91]. При терапии онкологических заболеваний результаты блокады сигнальных путей В7-Н1/В7-DC/PD-1 и В7-1/В7-2/CTLA-4 различны. Как было сказано выше, В7-Н1 и PD-1 в основном регулируют эффекторные функции Т-лимфоцитов внутри опухоли, где, как правило, экспрессируется В7-Н1 [92], в то время как антитела против CTLA-4 регулируют стимуляцию Т-лимфоцитов в лимфоидных органах, где происходит взаимодействие между В7-1/В7-2 и CTLA-4. Это обстоятельство го-

ворит в пользу того, что для эффективной иммунотерапии онкологических заболеваний необходимо использовать комбинацию антител против различных МКИ. Действительно, было показано, что комбинация ниволумаба (анти-PD-1-мкАТ) и ипилиумаба (анти-CTLA-4-мкАТ) приводит к объективному клиническому ответу в 53% случаев [93]. Дальнейшие клинические испытания показали объективный клинический ответ на комбинацию двух мкАТ у 61% пациентов в сравнении с 11% при монотерапии ипилиумабом [94]. В настоящее время изучаются возможности комбинирования блокады сигнального пути В7-Н1/В7-DC/PD-1 с манипуляцией другими МКИ. Однако следует отметить, что любые манипуляции МКИ могут приводить к развитию побочных эффектов, таких как аутоиммунные заболевания, этот вопрос подробно рассмотрен в обзоре Боголюбовой с соавторами [95].

Говоря о комбинированной иммунотерапии, необходимо также отметить возможность комбинации блокады В7-Н1/В7-DC/PD-1 с химиотерапией. Было показано, что деацетилаза гистонов, применяемая для химиотерапии рака, в синергизме с блокаторами CTLA-4 или PD-1, снижает размеры первичных опухолей и метастазов у мышей [96].

КЛЕТОЧНЫЙ РЕЦЕПТОР ICOS (CD278) И ЕГО ЛИГАНД В7-Н2 (CD275), ИДЕНТИФИКАЦИЯ ICOS (CD278) И В7-Н2 (CD275)

Третий стимулирующий рецептор – ICOS (Inducible CO-Stimulator) был впервые обнаружен с помощью мкАТ против активированных Т-лимфоцитов человека при поисках маркера активированных Т-клеток [97]. ICOS, выделенный из активированных Т-клеток человека, представляет собой гликозилированный гомодимер с дисульфидными связями, с молекулярной массой 55–60 кДа [98]. Мышиный аналог имеет похожие характеристики [97]. Ген, кодирующий ICOS, находится в непосредственной близости от генов, кодирующих CD28 и CTLA-4, на 2q33 хромосоме человека и на 1 хромосоме мыши [99, 100]. У человека все три гена организуют кластер в следующем порядке: CD28-CTLA-4-ICOS протяженностью 300 т.п.н. [101], что позволяет предположить, что все три гена произошли путем дупликации одного гена. Такое близкое расположение генов также предполагает координированную регуляцию их экспрессии, возможно через реорганизацию хроматина, которая может влиять на весь кластер, как это наблюдается в кластере генов, кодирующих цитокины [102].

Лиганд ICOS – В7-Н2 (синонимы ICOS-L, В7h, GL50, В7RP-1, LICOS, KIAA0653) был обнаружен несколькими исследовательскими группа-

ми одновременно, с помощью функциональных тестов с использованием молекулы, гомологичной В7-1 и В7-2, которая взаимодействует с ICOS и оказывает ко-стимулирующее действие на Т-лимфоциты [99, 103–107]. Ген, кодирующий В7-Н2, расположен на 21 хромосоме человека и на 10 хромосоме мыши [108]. Таким образом, в отличие от генов, кодирующих рецепторы CD28/CTLA-4/ICOS, объединенных в общий кластер, ген В7-Н2 расположен отдельно от генов В7-1 и В7-2, находящихся на 3q13.3-21 и 16 хромосоме человека и мыши, соответственно [109]. Интересно отметить, что разными группами были обнаружены две изоформы В7-Н2, которые возникают из-за альтернативного сплайсинга [8].

ЭКСПРЕССИЯ ICOS (CD278) И В7-Н2 (CD275)

ICOS обнаружен на поверхности активированных, но не покоящихся Т-лимфоцитов [97], это говорит о том, что ICOS может участвовать в ко-стимуляции уже активированных Т-клеток. Экспрессия ICOS требует сигналов через TCR и рецептор CD28 [110]. Однако экспрессия ICOS не находится в абсолютной зависимости от CD28, так CD8⁺ Т-лимфоциты человека, на которых не обнаружена молекула CD28, экспрессируют ICOS [97]. Также было обнаружено, что ICOS-Fc снижает Т-клеточный ответ у иммунодефицитных, CD28-нокаутных мышей [111]. Во время активации уровень экспрессии ICOS увеличивается как на лимфоцитах Th1, так и на Th2, но на клетках Th2 уровень экспрессии остается высоким более длительное время, что говорит о наличии неисследованных внутриклеточных механизмов стабилизации ICOS [100, 110]. ICOS также экспрессируется на мышинных тимоцитах [99] и на активированных В-клетках крысы [112]. Было обнаружено, клетки Treg, положительные по Foxp-3, имеют высокий уровень конститутивной экспрессии ICOS, что предполагает участие ICOS в функциональной активности Treg [113].

В7-Н2 конститутивно экспрессируется на В-клетках, макрофагах, и его экспрессия может быть индуцирована на нелимфоидных клетках под воздействием различных воспалительных стимулов [104, 105]. Как и другие МКИ семейства В7, В7-Н2 был обнаружен на поверхности активированных Т-лимфоцитов [103]. TNF- α индуцирует, а IFN- γ ингибирует синтез мРНК В7-Н2 в клетках линии 3Т3 и фибробластах [105]. У мышей инъекция липополисахарида индуцирует синтез мРНК В7-Н2 в нелимфоидных тканях, напротив, в селезенке экспрессия В7-Н2 после введения липополисахарида снижается [105]. Эти результаты свидетельствуют о том, что экспрессия В7-Н2 может увеличиваться в месте воспаления. Функциональная роль экспрессии В7-Н2 на клет-

ках периферических тканей требует дальнейшего изучения.

ФУНКЦИИ ICOS (CD278) И B7-H2 (CD275)

В начальных экспериментах было показано, что ко-стимулирующие сигналы через ICOS усиливают пролиферацию CD4⁺ Т-лимфоцитов, но не увеличивают продукцию IL-2 [97]. В дополнение, ICOS увеличивает продукцию различных цитокинов, таких как IFN- γ , TNF α (Th1), IL-4, IL-5, IL-10 (Th2) [97, 100, 110]. С использованием мышей, нокаутных по ICOS или B7-H2, была показана критическая роль ICOS в иммунном и аутоиммунном ответе [114–118]. Интересно отметить, что Т-лимфоциты, полученные от мышей, нокаутных по ICOS, показали сниженную продукцию IL-4 (Th2-цитокинов), но были способны продуцировать нормальное количество IL-5 [115].

В экспериментах *in vivo* было показано, что ICOS играет важную роль в регуляции гуморального иммунного ответа, формировании герминативного центра лимфоузлов и переключении классов иммуноглобулинов [114, 115, 117, 119]. Было обнаружено, что ICOS экспрессируется на CXCR5⁺ фолликулярных Т-лимфоцитах, присутствующих в апикальной светлой зоне герминативного центра, обеспечивающих продукцию иммуноглобулинов [120, 121]. Отсутствие ICOS у человека или мышей приводит к снижению количества фолликулярных Т-лимфоцитов, что говорит о важности ICOS в дифференциации этих клеток [122, 123].

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МКИ B7-H2 (CD275) И ЕГО РЕЦЕПТОРА ICOS (CD278) В КАЧЕСТВЕ МИШЕНЕЙ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Как следует из вышеизложенных фактов, ICOS может регулировать развитие аутоиммунных заболеваний, в патогенезе которых участвуют Th2-лимфоциты, регулирующие гуморальный иммунный ответ. Блокировка ICOS в мышинных моделях аутоиммунных заболеваний показала, что этот механизм ко-стимуляции требуется для активации Т-лимфоцитов при патогенезе экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ) и развития диабета 1-го типа у NOD мышей [124, 125]. Блокировка ICOS с помощью мкАТ во время начала ЭАЭ обостряет заболевание, в то время как блокада ICOS во время эффекторной фазы снижает симптомы ЭАЭ [125, 126]. В мышинной модели артрита введение антигена против лиганда ICOS в начальную или эффекторную фазу снижает симптомы заболевания за счет снижения воспаления суставов и улучшения общей клинической картины [127]. Снижение симптомов артрита у мышей сопровождается

снижением продукции IFN- γ и IL-10 и титра антител (IgG1, IgG2a, и IgG2b), специфических к коллагену. Аналогичные результаты были получены с использованием ICOS-нокаутных мышей [128]. Экспрессия ICOS обнаружена на макрофагах пациентов с ревматоидным артритом [129]. Анализ CD4⁺ Т-клеток, выделенных из синовиальной жидкости пациентов с ревматоидным артритом, показал увеличенный уровень IFN- γ , IL-10 и IL-4. Таким образом, во взаимодействии B7-H2/ICOS регулирует продукцию как Th1-, так и Th2-цитокинов, а также участвует в патогенезе коллаген-индуцированного артрита.

С использованием экспериментальных моделей трансплантации было показано, что сигнал через ICOS приводит к развитию как острого, так и хронического отторжения трансплантата [130, 131]. Использование CTLA-4-Fc в комбинации с блокадой ICOS давало синергический эффект в продлении выживаемости трансплантата через супрессию Т-клеток памяти, специфических к антигенам донора [132]. В отсутствие сигнала через ICOS было отмечено снижение симптомов таких аутоиммунных заболеваний, опосредованных антителами, как системная красная волчанка и ревматоидный артрит [128, 133]. Недавно было показано, что инъекция мкАТ против CTLA-4 мышам, получившим противопопухолевую вакцину, содержащую убитые генно-инженерные раковые клетки, экспрессирующие B7-H2, значительно усиливает противоопухолевый ответ и приводит к регрессии клеток меланомы и рака простаты [134].

ICOS также играет важную роль в регуляции цитокинов Th1 и Th2 во время инфекции. ICOS-нокаутные мыши резистентны к инфекции *Listeria mexicana*, что сопровождается снижением продукции цитокинов Th1 и Th2, при этом у ICOS-нокаутных мышей наблюдаются менее тяжелые симптомы заболевания по сравнению с ICOS⁺ мышами [135]. Введение антител против B7-H2 мышам, инфицированным *Nippostrongylus brasiliensis*, снижает уровень IgE и эозинофилов, а также количество взрослых особей паразита в организме мышей после лечения [136].

Блокада или нокаут ICOS снижает продукцию иммуноглобулинов и цитокинов во время первичного иммунного ответа против вирусов герпетического стоматита, лимфатического хориоменингита и гриппа [137]. Также блокировка ICOS с помощью мкАТ снижает иммунный ответ, обусловленный хелперами CD4⁺ Т-клетками при ВИЧ-1 [138], и не оказывает никакого влияния на ответ, обусловленный CD8⁺ Т-клетками против вирусных инфекций, однако у ICOS-нокаутных мышей гуморальный иммунный ответ обычно слабее [111, 137, 139]. Снижение гуморального иммунного ответа и продукции цитокинов после

блокады ICOS особенно выражена у мышей, лишенных другой важной МКИ – CD28 [139]. Это говорит о том, что МКИ участвуют в регуляции иммунного ответа совместно, для понимания вклада каждой требуется разработка специфических инструментов и технологий для изучения их индивидуальной функциональной активности.

Было обнаружено, что CD28 и ICOS играют уникальную роль в регуляции аллергии и астмы. Результаты, полученные с помощью экспериментальных моделей, говорят о том, что рецептор CD28 важен для активации первичного ответа и дифференциации Th1 CD4+ Т-клеток, в то время как ICOS играет ключевую роль в дифференциации Th2 иммунного ответа при аллергии и астме [140]. У мышей, у которых “выключен” ген, кодирующий ICOS, наблюдаются дефекты гуморального иммунного ответа, снижение титра антиген-специфических IgG1 и IgE, а также Th2 цитокинов (IL-4, IL-13) [115].

Значительное снижение IgG, но не IgM, против гемоцианина морского моллюска (KLH) наблюдалось у пациентов с системной красной волчанкой, получавших инъекции AMG 557 (мкАТ против B7-H2) совместно с KLH [141]. Эти результаты говорят о том, что блокада взаимодействия B7-H2 с ICOS может быть использована для терапии аутоиммунных заболеваний.

Блокада CD28 и ICOS, но не CTLA-4, предотвращает отторжение трансплантатов более эффективно, чем индивидуальная блокада CD28 или ICOS [142]. Вероятно, для достижения успеха в разработке терапевтических стратегий на основе блокады ICOS или других МКИ необходимо рассматривать использование комбинированных вариантов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 17-04-00321 и в рамках выполнения государственного задания Минобрнауки России № 6.3892.2017/4.6.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей в качестве объектов исследований и с использованием животных в качестве объектов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chen L., Flies D.B. // Nat. Rev. Immunol. 2013. V. 13. № 4. P. 227–242.
2. Луговской А.А. // Мол. биол. 2017. Т. 51. № 6. С. 886–898.
3. Schwartz J.C., Zhang X., Nathenson S.G., Almo S.C. // Nat. Immunol. 2002. V. 3. № 5. P. 427–434.
4. Ling V., Wu P.W., Spaulding V., Kieleczawa J., Luxenberg D., Carreno B.M., Collins M. // Genomics. 2003. V. 82. № 3. P. 365–377.
5. Borriello F., Freeman G.J., Edelhoff S., Distech C.M., Nadler L.M., Sharpe A.H. // J. Immunol. 1994. V. 153. № 11. P. 5038–5048.
6. Borriello F., Oliveros J., Freeman G.J., Nadler L.M., Sharpe A.H. // J. Immunol. 1995. V. 155. № 12. P. 5490–5497.
7. Guo Y., Wu Y., Zhao M., Kong X.P., Liu Y. // J. Exp. Med. 1995. V. 181. № 4. P. 1345–1355.
8. Ling V., Wu P.W., Miyashiro J.S., Marusic S., Finnerty H.F., Collins M. // J. Immunol. 2001. V. 166. № 12. P. 7300–7308.
9. He X.H., Liu Y., Xu L.H., Zeng Y.Y. // Acta Biochim. Biophys Sin (Shanghai). 2004. V. 36. № 4. P. 284–289.
10. Song H., Park G., Kim Y.S., Hur I., Kim H., Ryu J.W., Lee H.K., Choi D.H., Lee W.J., Hur D.Y. // Cancer Lett. 2008. V. 266. № 2. P. 227–237.
11. Orabona C., Grohmann U., Belladonna M.L., Fallarino F., Vacca C., Bianchi R., Bozza S., Volpi C., Salomon B.L., Fioretti M.C., Romani L., Puccetti P. // Nat. Immunol. 2004. V. 5. № 11. P. 1134–1142.
12. Moretta A., Pantaleo G., Lopez-Botet M., Moretta L. // J. Exp. Med. 1985. V. 162. № 3. P. 823–838.
13. Brunet J.F., Denizot F., Luciani M.F., Roux-Dosseto M., Suzan M., Mattei M.G., Golstein P. // Nature. 1987. V. 328. № 6127. P. 267–270.
14. Harper K., Balzano C., Rouvier E., Mattéi M.G., Luciani M.F., Golstein P. // J. Immunol. 1991. V. 147. № 3. P. 1037–1044.
15. Linsley P.S., Clark E.A., Ledbetter J.A. // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 1990. V. 87. № 13. P. 5031–5035.
16. Azuma M., Ito D., Yagita H., Okumura K., Phillips J.H., Lanier L.L., Somoza C. // Nature. 1993. V. 366. № 6450. P. 76–79.
17. Freeman G.J., Gribben J.G., Boussiotis V.A., Ng J.W., Restivo V.A., Lombard L.A., Nadler L.M. // Science. 1993. V. 262. № 5135. P. 909–911.
18. Collins M., Ling V., Carreno B.M. // Genome Biol. 2005. V. 6. № 6. P. 223.
19. Linsley P.S., Brady W., Urnes M., Grosmaire L.S., Damle N.K., Ledbetter J.A. // J. Exp. Med. 1991. V. 174. № 3. P. 561–569.
20. Gross J.A., St John T., Allison J.P. // J. Immunol. 1990. V. 144. № 8. P. 3201–3210.
21. Waterhouse P., Penninger J.M., Timms E., Wakeham A., Shahinian A., Lee K.P., Thompson C.B., Griesser H., Mak H. // Science. 1995. V. 270. № 5238. P. 985–988.
22. Tivol E.A., Borriello F., Schweitzer A.N., Lynch W.P., Bluestone J.A., Sharpe A.H. // Immunity. 1995. V. 3. № 5. P. 541–547.
23. Walker L.S., Sansom D.M. // Trends Immunol. 2015. V. 36. № 2. P. 63–70.
24. Freeman G.J., Gray G.S., Gimmi C.D., Lombard D.B., Zhou L.J., White M., Fingerhuth J.D., Gribben J.G., Na-

- dler L.M. // J. Exp. Med. 1991. V. 174. № 3. P. 625–631.
25. Lenschow D.J., Sperling A.I., Cooke M.P., Freeman G., Rhee L., Decker D.C., Gray G., Nadler L.M., Goodnow C.C., Bluestone J.A. // J. Immunol. 1994. V. 153. № 5. P. 1990–1997.
26. Symington F.W., Brady W., Linsley P.S. // J. Immunol. 1993. V. 150. № 4. P. 1286–1295.
27. Hathcock K.S., Laszlo G., Pucillo C., Linsley P., Hodes R.J. // J. Exp. Med. 1994. V. 180. № 2. P. 631–640.
28. Garcia C.A., Martin M., Michalek S.M. // Infect. Immun. 2004. V. 72. № 10. P. 5824–5831.
29. McAdam A.J., Schweitzer A.N., Sharpe A.H. // Immunol. Rev. 1998. V. 165. P. 231–247.
30. Qureshi O.S., Zheng Y., Nakamura K., Attridge K., Manzotti C., Schmidt E.M., Baker J., Jeffery L.E., Kaur S., Briggs Z., Hou T.Z., Futter C.E., Anderson G., Walker L.S.K., Sansom D.M. // Science. 2011. V. 332. № 6029. P. 600–603.
31. Linsley P.S., Ledbetter J.A. // Annu. Rev. Immunol. 1993. V. 11. P. 191–212.
32. June C.H., Ledbetter J.A., Linsley P.S., Thompson C.B. // Immunol. Today. 1990. V. 11. № 6. P. 211–216.
33. Viola A., Lanzavecchia A. // Science. 1996. V. 273. № 5271. P. 104–106.
34. Turka L.A., Ledbetter J.A., Lee K., June C.H., Thompson C.B. // J. Immunol. 1990. V. 144. № 5. P. 1646–1653.
35. Linsley P.S., Bradshaw J., Urnes M., Grosmaire L., Ledbetter J.A. // J. Immunol. 1993. V. 150. № 8. P. 3161–3169.
36. Linsley P.S., Greene J.L., Tan P., Bradshaw J., Ledbetter J.A., Anasetti C., Damle N.K. // J. Exp. Med. 1992. V. 176. № 6. P. 1595–1604.
37. Alegre M.L., Noel P.J., Eisfelder B.J., Chuang E., Clark M.R., Reiner S.L., Thompson C.B. // J. Immunol. 1996. V. 157. № 11. P. 4762–4770.
38. Linsley P.S., Bradshaw J., Greene J., Peach R., Bennett K.L., Mittler R.S. // Immunity. 1996. V. 4. № 6. P. 535–543.
39. Iida T., Ohno H., Nakaseko C., Sakuma M., Takeda-Ezaki M., Arase H., Kominami E., Fujisawa T., Saito T. // J. Immunol. 2000. V. 165. № 9. P. 5062–5068.
40. Valk E., Leung R., Kang H., Kaneko K., Rudd C.E., Schneider H. // Immunity. 2006. V. 25. № 5. P. 807–821.
41. Walunas T.L., Lenschow D.J., Bakker C.Y., Linsley P.S., Freeman G.J., Green J.M., Thompson C.B., Bluestone J.A. // Immunity. 1994. V. 1. № 5. P. 405–413.
42. Lindsten T., Lee K.P., Harris E.S., Petryniak B., Craighead N., Reynolds P.J., Lombard D.B., Freeman G.J., Nadler L.M., Gray G.S. // J. Immunol. 1993. V. 151. № 7. P. 3489–3499.
43. Chen L., Ashe S., Brady W.A., Hellström I., Hellström K.E., Ledbetter J.A., McGowan P., Linsley P.S. // Cell. 1992. V. 71. № 7. P. 1093–1102.
44. Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. // Science. 1996. V. 271. № 5256. P. 1734–1736.
45. Karandikar N.J., Vanderlugt C.L., Walunas T.L., Miller S.D., Bluestone J.A. // J. Exp. Med. 1996. V. 184. № 2. P. 783–788.
46. Via C.S., Rus V., Nguyen P., Linsley P., Gause W.C. // J. Immunol. 1996. V. 157. № 9. P. 4258–4267.
47. Finck B.K., Linsley P.S., Wofsy D. // Science. 1994. V. 265. № 5176. P. 1225–1227.
48. Seidel J.A., Otsuka A., Kabashima K. // Front. Oncol. 2018. V. 8. P. 86.
49. Tang F., Du X., Liu M., Zheng P., Liu Y. // Cell Biosci. 2018. V. 8. № 1. P. 30.
50. Sharma A., Subudhi S.K., Blando J., Scutti J., Vence L., Wargo J., Allison J.P., Ribas A., Sharma P. // Clin. Cancer Res. 2018. Published Online July 27, 2018.
51. Ishida Y., Agata Y., Shibahara K., Honjo T. // EMBO J. 1992. V. 11. № 11. P. 3887–3895.
52. Freeman G.J., Long A.J., Iwai Y., Bourque K., Chernova T., Nishimura H., Fitz L.J., Malenkovich N., Okazaki T., Byrne M.C., Horton H.F., Fouser L., Carter L., Ling V., Bowman M.R., Carreno B.M., Collins M., Wood C.R., Honjo T. // J. Exp. Med. 2000. V. 192. № 7. P. 1027–1034.
53. Dong H., Zhu G., Tamada K., Chen L. // Nat. Med. 1999. V. 5. № 12. P. 1365–1369.
54. Tseng S.Y., Otsuji M., Gorski K., Huang X., Slansky J.E., Pai S.I., Shalabi A., Shin T., Pardoll D.M., Tsuchiya H. // J. Exp. Med. 2001. V. 193. № 7. P. 839–846.
55. Latchman Y., Wood C.R., Chernova T., Chaudhary D., Borde M., Chernova I., Iwai Y., Long A.J., Brown A.J., Nunes R., Greenfield E.A., Bourque K., Bousiotis V.A., Carter L.L., Carreno B.M., Malenkovich N., Nishimura H., Okazaki T., Honjo T., Sharpe A.H., Freeman G.J. // Nat. Immunol. 2001. V. 2. № 3. P. 261–268.
56. Wang S., Bajorath J., Flies D.B., Dong H., Honjo T., Chen L. // J. Exp. Med. 2003. V. 197. № 9. P. 1083–1091.
57. Agata Y., Kawasaki A., Nishimura H., Ishida Y., Tsubata T., Yagita H., Honjo T. // Int. Immunol. 1996. V. 8. № 5. P. 765–772.
58. Yamazaki T., Akiba H., Iwai H., Matsuda H., Aoki M., Tanno Y., Shin T., Tsuchiya H., Pardoll D.M., Okumura K., Azuma M., Yagita H. // J. Immunol. 2002. V. 169. № 10. P. 5538–5545.
59. Mazanet M.M., Hughes C.C. // J. Immunol. 2002. V. 169. № 7. P. 3581–3588.
60. Loke P., Allison J.P. // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2003. V. 100. № 9. P. 5336–5341.
61. Ahmadzadeh M., Johnson L.A., Heemskerk B., Wunderlich J.R., Dudley M.E., White D.E., Rosenberg S.A. // Blood. 2009. V. 114. № 8. P. 1537–1544.
62. Muenst S., Soysal S.D., Gao F., Obermann E.C., Oertli D., Gillanders W.E. // Breast Cancer Res. Treat. 2013. V. 139. № 3. P. 667–676.
63. Zou W., Chen L. // Nat. Rev. Immunol. 2008. V. 8. № 6. P. 467–477.
64. Kluger H.M., Zito C.R., Barr M.L., Baine M.K., Chiang V.L., Sznoł M., Rimm D.L., Chen L., Jilaveanu L.B. // Clin. Cancer Res. 2015. V. 21. № 13. P. 3052–3060.
65. Zhou Z.H., Ji C.D., Zhu J., Xiao H.L., Zhao H.B., Cui Y.H., Bian X.W. // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2017. V. 143. № 5. P. 883–894.
66. Tokito T., Azuma K., Kawahara A., Ishii H., Yamada K., Matsuo N., Kinoshita T., Mizukami N., Ono H., Kage M., Hoshino T. // Eur. J. Cancer. 2016. V. 55. P. 7–14.
67. Konishi J., Yamazaki K., Azuma M., Kinoshita I., Dosaka-Akita H., Nishimura M. // Clin. Cancer Res. 2004. V. 10. № 15. P. 5094–5100.

68. Shi M., Roemer M.G., Chapuy B., Liao X., Sun H., Pinkus G.S., Pinkus G.S., Shipp M.A., Freeman G.J., Rodig S.J. // *Am. J. Surg. Pathol.* 2014. V. 38. № 12. P. 1715–1723.
69. Rosenwald A., Wright G., Leroy K., Yu X., Gaulard P., Gascoyne R.D., Chan W.C., Zhao T., Haioun C., Greiner T.C., Weisenburger D.D., Lynch J.C., Vose J., Armitage J.O., Smeland E.B., Kvaloy S., Holte H., Delabie H., Campo E., Montserrat E., Lopez-Guillermo A., Ott G., Muller-Hermelink H.K., Connors J.M., Brazier R., Grogan T.M., Fisher R.I., Miller T.P., LeBlanc M., Chiorazzi M., Zhao H., Yang L., Powell J., Wilson W.H., Jaffe E.S., Simon R., Klausner R.D., Staudt L.M. // *J. Exp. Med.* 2003. V. 198. № 6. P. 851–862.
70. Nishimura H., Okazaki T., Tanaka Y., Nakatani K., Hara M., Matsumori A., Sasayama S., Mizoguchi A., Hiai H., Minato N., Honjo T. // *Science*. 2001. V. 291. № 5502. P. 319–322.
71. Okazaki T., Tanaka Y., Nishio R., Mitsuiye T., Mizoguchi A., Wang J., Ishida M., Hiai H., Matsumori A., Minato N., Honjo T. // *Nat. Med.* 2003. V. 9. № 12. P. 1477–1483.
72. Nishimura H., Nose M., Hiai H., Minato N., Honjo T. // *Immunity*. 1999. V. 11. № 2. P. 141–151.
73. Wang J., Yoshida T., Nakaki F., Hiai H., Okazaki T., Honjo T. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005. V. 102. № 33. P. 11823–11828.
74. Tsushima F., Iwai H., Otsuki N., Abe M., Hirose S., Yamazaki T., Akiba H., Yagita H., Takahashi Y., Omura K., Okumura K., Azuma M. // *Eur. J. Immunol.* 2003. V. 33. № 10. P. 2773–2782.
75. Ansari M.J., Salama A.D., Chitnis T., Smith R.N., Yagita H., Akiba H., Yamazaki T., Azuma M., Iwai H., Houry S.J., Auchincloss H., Sayegh M.H. // *J. Exp. Med.* 2003. V. 198. № 1. P. 63–69.
76. Shin T., Yoshimura K., Crafton E.B., Tsuchiya H., Housseau F., Koseki H., Schulick R.D., Chen L., Pardoll D.M. // *J. Exp. Med.* 2005. V. 201. № 10. P. 1531–1541.
77. Salama A.D., Chitnis T., Imitola J., Ansari M.J., Akiba H., Tushima F., Azuma M., Yagita H., Sayegh M.H., Houry S.J. // *J. Exp. Med.* 2003. V. 198. № 1. P. 71–78.
78. Keir M.E., Liang S.C., Guleria I., Latchman Y.E., Qipo A., Albacker L.A., Koulmanda M., Freeman G.J., Sayegh M.H., Sharpe A.H. // *J. Exp. Med.* 2006. V. 203. № 4. P. 883–895.
79. Subudhi S.K., Zhou P., Yeran L.M., Chin R.K., Lo J.C., Anders R.A., Sun Y., Chen L., Wang Y., Alegre M.L., Fu Y.X. // *J. Clin. Invest.* 2004. V. 113. № 5. P. 694–700.
80. Kanai T., Totsuka T., Uraushihara K., Makita S., Nakamura T., Koganei K., Fukushima T., Akiba H., Yagita H., Okumura K., Machida U., Iwai H., Azuma M., Chen L., Watanabe M. // *J. Immunol.* 2003. V. 171. № 8. P. 4156–4163.
81. Butte M.J., Keir M.E., Phamduy T.B., Sharpe A.H., Freeman G.J. // *Immunity*. 2007. V. 27. № 1. P. 111–122.
82. Park J.J., Omiya R., Matsumura Y., Sakoda Y., Kuramasu A., Augustine M.M., Yao S., Tsushima F., Narazaki H., Anand S., Liu Y., Strome S.E., Chen L., Tamada K. // *Blood*. 2010. V. 116. № 8. P. 1291–1298.
83. Yi T., Li X., Yao S., Wang L., Chen Y., Zhao D., Johnston H.F., Young J.S., Liu H., Todorov I., Zeng D. // *J. Immunol.* 2011. V. 186. № 5. P. 2739–2749.
84. Iwai Y., Hamanishi J., Chamoto K., Honjo T. // *J. Biomed. Sci.* 2017. V. 24. № 1. P. 26.
85. Brahmer J.R., Tykodi S.S., Chow L.Q., Hwu W.J., Topalian S.L., Hwu P., Drake C.G., Camacho L.H., Kauh J., Odunsi K., Pitot H.C., Hamid O., Bhatia S., Martins R., Eaton K., Chen S., Salay T.M., Alaparthy S., Grosso J.F., Korman A.J., Parker S.M., Agrawal S., Goldberg S.M., Pardoll D.M., Gupta A., Wigginton J.M. // *N. Engl. J. Med.* 2012. V. 366. № 26. P. 2455–2465.
86. Powles T., Eder J.P., Fine G.D., Braiteh F.S., Loriot Y., Cruz C., Bellmunt J., Burris H.A., Petrylak D.P., Teng S.L., Shen X., Boyd Z., Hegde P.S., Chen D.S., Vogelzang N.J. // *Nature*. 2014. V. 515. № 7528. P. 558–562.
87. Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F., Kluger H.M., Carvajal R.D., Sharfman W.H., Brahmer J.R., Lawrence D.P., Atkins M.B., Powderly J.D., Leming P.D., Lipson E.J., Puzanov I., Smith D.C., Taube J.M., Wigginton J.M., Kollia G.D., Gupta A., Pardoll D.M., Sosman J.A., Hodi F.S. // *J. Clin. Oncol.* 2014. V. 32. № 10. P. 1020–1030.
88. Hamid O., Robert C., Daud A., Hodi F.S., Hwu W.J., Kefford R., Wolchok J.D., Hersey P., Joseph R.W., Weber J.S., Dronca R., Gangadhar T.C., Patnaik A., Zarour A., Joshua A.M., Gergich K., Ellassaïss-Schaap J., Algazi A., Mateus C., Boasberg P., Tumeq P.C., Chmielowski B., Ebbinghaus S.W., Li X.N., Kang P., Ribas A. // *N. Engl. J. Med.* 2013. V. 369. № 2. P. 134–144.
89. Robert C., Ribas A., Wolchok J.D., Hodi F.S., Hamid O., Kefford R., Weber J.S., Joshua A.M., Hwu W.J., Gangadhar T.C., Patnaik A., Dronca R., Zarour H., Joseph R.W., Boasberg P., Chmielowski B., Mateus C., Postow M.A., Gergich K., Ellassaïss-Schaap J., Li X.N., Iannone R., Ebbinghaus S.W., Kang P., MBBS A.D. // *Lancet*. 2014. V. 384. № 9948. P. 1109–1117.
90. Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L., Daud A., Carlino M.S., McNeil C., Lotem M., Larkin J., Lorigan P., Neyns B., Blank C.U., Hamid O., Mateus C., Shapira-Frommer R., Kosh M., Zhou H., Ibrahim N., Ebbinghaus S., Ribas A. // *N. Engl. J. Med.* 2015. V. 372. № 26. P. 2521–2532.
91. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L., Spigel D.R., Steins M., Ready N.E., Chow L.Q., Vokes E.E., Felip E., Holgado E., Barlesi F., Kohlhäufel M., Arrieta O., Burgio M.A., Fayette J., Lena H., Poddubskaya E., Gerber D.E., Gettinger S.N., Rudin C.M., Rizvi N., Crinò L., Blumenschein G.R., Antonia S.J., Dorange C., Harbison C.T., Graf Finckenstein F., Brahmer J.R. // *N. Engl. J. Med.* 2015. V. 373. № 17. P. 1627–1639.
92. Taube J.M., Anders R.A., Young G.D., Xu H., Sharma R., McMiller T.L., Chen S., Klein A.P., Pardoll D.M., Topalian S.L., Chen L. // *Sci. Transl. Med.* 2012. V. 4. № 127. P. 127–137.
93. Wolchok J.D., Kluger H., Callahan M.K., Postow M.A., Rizvi N.A., Lesokhin A.M., Segal N.H., Ariyan C.E., Gordon R.A., Reed K., Burke M.M., Caldwell A., Kronenberg S.A., Agunwamba B.U., Zhang X., Lowy I., Inzunza H.D., Feely W., Horak C.E., Hong Q., Korman A.J., Wigginton J.M., Gupta A., Sznol M. // *N. Engl. J. Med.* 2013. V. 369. № 2. P. 122–133.
94. Postow M.A., Chesney J., Pavlick A.C., Robert C., Grossmann K., McDermott D., Linette G.P., Meyer N., Giguere J.K., Agarwala S.S., Shaheen M., Ernstoff M.S., Minor D., Salama A.K., Taylor M., Ott P.A., Rollin L.M., Horak C., Gagnier P., Wolchok J.D., Hodi F.S. // *N. Engl. J. Med.* 2015. V. 372. № 21. P. 2006–2017.

95. Боголюбова А.В., Ефимов Г.А., Друцкая М.С., Недоспасов С.А. // *Мед. иммуно.* 2015. Т. 17. № 5. С. 395–406.
96. Kim K., Skora A.D., Li Z., Liu Q., Tam A.J., Blosser R.L., Kinzler K., Vogelstein B., Zhou S. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2014. V. 111. № 32. P. 11774–11779.
97. Hutloff A., Dittrich A.M., Beier K.C., Eljaschewitsch B., Kraft R., Anagnostopoulos I., Kroczeck R.A. // *Nature.* 1999. V. 397. № 6716. P. 263–266.
98. Beier K.C., Hutloff A., Dittrich A.M., Heuck C., Rauch A., Büchner K., Ludewig B., Ochs H.D., Mages H.W., Kroczeck R.A. // *Eur. J. Immunol.* 2000. V. 30. № 12. P. 3707–3717.
99. Mages H.W., Hutloff A., Heuck C., Büchner K., Himmelbauer H., Oliveri F., Kroczeck R.A. // *Eur. J. Immunol.* 2000. V. 30. № 4. P. 1040–1047.
100. Coyle A.J., Lehar S., Lloyd C., Tian J., Delaney T., Manning S., Nguyen T., Burwell T., Schneider H., Gonzalez J.A., Gosselin M., Owen L.R., Rudd C.E., Gutierrez-Ramos J.C. // *Immunity.* 2000. V. 13. № 1. P. 95–105.
101. Ling V., Wu P.W., Finnerty H.F., Agostino M.J., Graham J.R., Chen S., Jussiff J.M., Fisk G.J., Miller C.P., Collins M. // *Genomics.* 2001. V. 78. № 3. P. 155–168.
102. Agarwal S., Rao A. // *Immunity.* 1998. V. 9. № 6. P. 765–775.
103. Ling V., Wu P.W., Finnerty H.F., Bean K.M., Spaulding V., Fouser L.A., Leonard J.P., Hunter S.E., Zollner R., Thomas J.L., Miyashiro J.S., Jacobs K.A., Collins M. // *J. Immunol.* 2000. V. 164. № 4. P. 1653–1657.
104. Yoshinaga S.K., Whoriskey J.S., Khare S.D., Sarmiento U., Guo J., Horan T., Shih G., Zhang M., Coccia M.A., Kohno T., Tafuri-Bladt A., Brankow D., Campbell P., Chang D., Chiu L., Dai T., Duncan G., Elliott G.S., Hui A., McCabe S.M., Scully S., Shahinian A., Shaklee C.L., Van G., Mak T.W., Senaldi G. // *Nature.* 1999. V. 402. № 6763. P. 827–832.
105. Swallow M.M., Wallin J.J., Sha W.C. // *Immunity.* 1999. V. 11. № 4. P. 423–432.
106. Wang S., Zhu G., Chapoval A.I., Dong H., Tamada K., Ni J., Chen L. // *Blood.* 2000. V. 96. № 8. P. 2808–2813.
107. Brodie D., Collins A.V., Iaboni A., Fennelly J.A., Sparks L.M., Xu X.N., van der Merwe P.A., Davis S.J. // *Curr. Biol.* 2000. V. 10. № 6. P. 333–336.
108. Hattori M., Fujiyama A., Taylor T.D., Watanabe H., Yada T., Park H.S., Toyoda A., Ishii K., Totoki Y., Choiet D.-K., Soeda E., Ohki M., Takagi T., Sakaki Y., Taudien S., Blechschmidt K., Polley A., Menzel U., Delabar J., Kumpf K., Lehmann R., Patterson D., Reichwald K., Rump A., Schillhabel M., Schudy A., Zimmermann W., Rosenthal A., Kudoh J., Shibuya K., Kawasaki K., Asakawa S., Shintani A., Sasaki T., Nagamine K., Mitsuyama S., Antonarakis S.E., Minoshima S., Shimizu N., Nordsiek G., Hornischer K., Brandt P., Scharfe M., Schön O., Desario A., Reichelt J., Kauer G., Blöcker H., Ramser J., Beck A., Klages S., Hennig S., Riesselmann L., Dagand E., Haaf T., Wehrmeyer S., Borzym K., Gardiner K., Nizetic D., Francis F., Lehrach H., Reinhardt R., Yaspo M.-L. // *Nature.* 2000. V. 405. № 6784. P. 311–319.
109. Reeves R.H., Patch D., Sharpe A.H., Borriello F., Freeman G.J., Edelhoff S., Distèche C. // *Mamm. Genome.* 1997. V. 8. № 8. P. 581–582.
110. McAdam A.J., Chang T.T., Lumelsky A.E., Greenfield E.A., Boussiotis V.A., Duke-Cohan J.S., Chernova T., Malenkovich N., Jabs C., Kuchroo V.K., Ling V., Collins M., Sharpe A.H., Freeman G.J. // *J. Immunol.* 2000. V. 165. № 9. P. 5035–5040.
111. Kopf M., Coyle A.J., Schmitz N., Barner M., Oxenius A., Gallimore A., Gutierrez-Ramos J.-C., Bachmann M.F. // *J. Exp. Med.* 2000. V. 192. № 1. P. 53–61.
112. Tezuka K., Tsuji T., Hirano D., Tamatani T., Sakamaki K., Kobayashi Y., Kamada M. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000. V. 276. № 1. P. 335–345.
113. Gotsman I., Grabie N., Gupta R., Dacosta R., MacConmara M., Lederer J., Sukhova G., Witztum J.L., Sharpe A.H., Lichtman A.H. // *Circulation.* 2006. V. 114. № 19. P. 2047–2055.
114. Nurieva R.I., Mai X.M., Forbush K., Bevan M.J., Dong C. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003. V. 100. № 24. P. 14163–14168.
115. Dong C., Juedes A.E., Temann U.A., Shresta S., Allison J.P., Ruddle N.H., Flavell R.A. // *Nature.* 2001. V. 409. № 6816. P. 97–101.
116. McAdam A.J., Greenwald R.J., Levin M.A., Chernova T., Malenkovich N., Ling V., Freeman G.J., Sharpe A.H. // *Nature.* 2001. V. 409. № 6816. P. 102–105.
117. Tafuri A., Shahinian A., Bladt F., Yoshinaga S.K., Jordana M., Wakeham A., Boucher L.-M., Bouchard D., Chan V.S.F., Duncan G., Odermatt B., Ho A., Itie A., Horan T., Whoriskey J.S., Pawson T., Penninger J.M., Ohashi P.S., Mak T.W. // *Nature.* 2001. V. 409. № 6816. P. 105–109.
118. Wong S.C., Oh E., Ng C.H., Lam K.P. // *Blood.* 2003. V. 102. № 4. P. 1381–1388.
119. Dong C., Juedes A.E., Temann U.A., Shresta S., Allison J.P., Ruddle N.H., Flavell R.A. // *Nature.* 2001. V. 409. № 6816. P. 97–101.
120. Breitfeld D., Ohl L., Kremmer E., Ellwart J., Sallusto F., Lipp M., Förster R. // *J. Exp. Med.* 2000. V. 192. № 11. P. 1545–1552.
121. Schaerli P., Willmann K., Lang A.B., Lipp M., Loetscher P., Moser B. // *J. Exp. Med.* 2000. V. 192. № 11. P. 1553–1562.
122. Akiba H., Takeda K., Kojima Y., Usui Y., Harada N., Yamazaki T., Ma J., Tezuka K., Yagita H., Okumura K. // *J. Immunol.* 2005. V. 175. № 4. P. 2340–2348.
123. Bossaller L., Burger J., Draeger R., Grimbacher B., Knoth R., Plebani A., Durandy A., Baumann U., Schlesier M., Welcher A.A., Peter H.H., Warnatz K. // *J. Immunol.* 2006. V. 177. № 7. P. 4927–4932.
124. Ansari M.J., Fiorina P., Dada S., Guleria I., Ueno T., Yuan X., Trikudanathana S., Smith R.N., Freeman G., Sayeg M.H. // *Clin. Immunol.* 2008. V. 126. № 2. P. 140–147.
125. Rottman J.B., Smith T., Tonra J.R., Ganley K., Bloom T., Silva R., Pierce B., Gutierrez-Ramos J.C., Özkaynak E., Coyle A.J. // *Nat. Immunol.* 2001. V. 2. № 7. P. 605–611.
126. Dong C., Nurieva R.I. // *J. Autoimmun.* 2003. V. 21. № 3. P. 255–260.
127. Iwai H., Kozono Y., Hirose S., Akiba H., Yagita H., Okumura K., Kohsaka H., Miyasaka N., Azuma M. // *J. Immunol.* 2002. V. 169. № 8. P. 4332–4339.
128. Nurieva R.I., Treuting P., Duong J., Flavell R.A., Dong C. // *J. Clin. Invest.* 2003. V. 111. № 5. P. 701–706.
129. Okamoto T., Saito S., Yamana H., Tomatsu T., Kamatani N., Ogiuchi H., Uchiyama T., Yagi J. // *J. Rheumatol.* 2003. V. 30. № 6. P. 1157–1163.

130. Ozkaynak E., Gao W., Shemmeri N., Wang C., Gutierrez-Ramos J.C., Amaral J., Qin S., Rottman J.B., Coyle A.J., Hancock W.W. // *Nat. Immunol.* 2001. V. 2. № 7. P. 591–596.
131. Nanji S.A., Hancock W.W., Luo B., Schur C.D., Pawlick R.L., Zhu L.F., Anderson C.C., Shapiro J. // *Diabetes.* 2006. V. 55. № 1. P. 27–33.
132. Schenk A.D., Gorbacheva V., Rabant M., Fairchild R.L., Valujskikh A. // *Am. J. Transplant.* 2009. V. 9. № 1. P. 64–73.
133. Hu Y.L., Metz D.P., Chung J., Siu G., Zhang M. // *J. Immunol.* 2009. V. 182. № 3. P. 1421–1428.
134. Fan X., Quezada S.A., Sepulveda M.A., Sharma P., Allison J.P. // *J. Exp. Med.* 2014. V. 211. № 4. P. 715–725.
135. Greenwald R.J., McAdam A.J., Van der Woude D., Santoskar A.R., Sharpe A.H. // *J. Immunol.* 2002. V. 168. № 3. P. 991–995.
136. Miyahira Y., Akiba H., Ogawa S.H., Ishi T., Watanabe S., Kobayashi S., Takeuchi T., Aoki T., Tezuka K., Abe R., Okumura K., Yagita H., Watanabe N. // *Immunol. Lett.* 2003. V. 89. № 2–3. P. 193–199.
137. Bertram E.M., Tafuri A., Shahinian A., Chan V.S., Hunziker L., Recher M., Ohashi P.S., Mak T.W., Watts T.H. // *Eur. J. Immunol.* 2002. V. 32. № 12. P. 3376–3385.
138. Zhou X., Kubo M., Nishitsuji H., Kurihara K., Ikeda T., Ohashi T., Azuma M., Masuda T., Kannagi M. // *Virology.* 2004. V. 325. № 2. P. 252–263.
139. Suh W.K., Tafuri A., Berg-Brown N.N., Shahinian A., Plyte S., Duncan G.S., Okada H., Wakeham A., Odermatt B., Ohashi P.S., Mak T.W. // *J. Immunol.* 2004. V. 172. № 10. P. 5917–5923.
140. Coyle A.J., Gutierrez-Ramos J.C. // *Springer Semin Immunopathol.* 2004. V. 25. № 3–4. P. 349–359.
141. Sullivan B.A., Tsuji W., Kivitz A., Peng J., Arnold G.E., Boedigheimer M.J., Chiu K., Green C.L., Kaliyaperumal A., Wang C., Ferbas J., Chung B. // *Lupus Sci. Med.* 2016. V. 3. № 1. P. e000146.
142. Li J., Semple K., Suh W.K., Liu C., Chen F., Blazar B.R., Yu X.Z. // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011. V. 17. № 7. P. 962–969.

Immune Checkpoints of the B7 Family. Part 1. General Characteristics and First Representatives: B7-1, B7-2, B7-H1, B7-H2 and B7-DC

A. I. Chapoval*, **, #, S. P. Chapoval***, N. S. Shcherbakova*, ****, and D. N. Shcherbakov*, ****

#Phone: +7 (3852) 298-142; e-mail: andreichapoval@gmail.com

*Russian-American AntiCancer Center, Altai State University, pr. Lenina 61, Barnaul, 656049 Russia

**The Biodesign Institute, Center of Innovations in Medicine, Arisona State University, Tempe, AZ 85281 USA

***Department of Microbiology and Immunology, Center for Vascular and Inflammatory Diseases, Program in Oncology at the Greenebaum Cancer Center, University of Maryland School of Medicine, 800 West Baltimore Street, Baltimore, MD, 21201 USA

****FSRI SRC VB “Vector” the Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Koltsovo, Novosibirsk region, 630559 Russia

T-cell response along with humoral response compose the basis of acquired immunity. Effective activation of T-lymphocytes requires at least two signals. The first signal is provided by the interaction of T-cell receptor with antigenic peptide in the context of major histocompatibility complex molecules (I or II class). The second signal required for T cell activation, proliferation and differentiation is delivered by molecules called “immune checkpoints” which determine the polarity, effectiveness and termination of the immune response. The immune checkpoint group consist of around 70 members. The first discovered molecules that control immune response belong to the B7 family of cell membrane proteins. The classical two-signal model for T cell activation was developed with their implication. Immune checkpoints have gained popularity after successful clinical trials of antibodies blocking CTLA-4 and PD-1 receptors (immune checkpoint inhibitors), in which the tremendous antitumor effects were demonstrated. Considering the importance of the immune checkpoints in therapeutic regulation of antitumor immunity, in this review we describe the functional properties of all known today molecules of the B7 family. The first part of our review discusses the structural features, functions and therapeutic applications of B7-1, B7-2, B7-H1, B7-H2, B7-DC and their receptors.

Keywords: B7 family, immune checkpoints, immunotherapy, T-lymphocyte, APC ligands