



УДК 571.27;616-006.04

МОЛЕКУЛЫ КОНТРОЛЯ ИММУНИТЕТА СЕМЕЙСТВА В7. ЧАСТЬ 2. ПРЕДСТАВИТЕЛИ СЕМЕЙСТВА В7: В7-Н3, В7-Н4, В7-Н5, В7-Н6, В7-Н7 И ILDR2 И ИХ РЕЦЕПТОРЫ

© 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 Гринебаум 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 21.10.2018 г.

Принята к публикации 24.12.2018 г.

Молекулы контроля иммунитета (МКИ) регулируют полярность, силу и завершение иммунного ответа. Одну из ведущих ролей в этих процессах играют молекулы семейства В7. На основе изучения первых представителей этого семейства, молекул В7-1 и В7-2, а также их рецепторов CD28 и CTLA-4, была создана двухсигнальная схема активации Т-клеток. Открытие новых гомологов молекул В7-1 и В7-2 выявило не только большое разнообразие их структурной организации, но и новые функции: так было показано, что молекула В7-Н6 посредством взаимодействия с молекулой НКр30 способна активировать нормальные киллеры. Взаимодействие лигандов семейства В7 со специфическими рецепторами дает широкие возможности для тонкой настройки иммунного ответа против различных патогенов и для разработки лекарственных препаратов. Вторая часть обзора посвящена подробному рассмотрению недавно открытых представителей семейства В7, таких как В7-Н3, В7-Н4, В7-Н5, В7-Н6, В7-Н7, ILDR2, а также их рецепторов.

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

DOI: 10.1134/S0132342319050117

ВВЕДЕНИЕ

Молекулы контроля иммунитета (МКИ) обес-

Сокращения: CAR (англ. Chimeric Antigen Receptor) – химерный антигенный рецептор; EAE (англ. Experimental Autoimmune Encephalomyelitis) – экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит; МНС (англ. Major Histocompatibility Complex) – главный комплекс гистосовместимости; TCR (англ. T Cell Receptor) – Т-клеточный рецептор; TNF α (англ. Tumor Necrosis Factor α) – фактор некроза опухолей α ; Tregs (англ. regulatory T-cells) – регуляторные Т-клетки; Th1/Th2 (англ. T helper cells type 1 or 2) – Т-хелперные клетки 1-го или 2-го типа; VEGF (англ. Vascular Endothelial Growth Factor) – фактор роста эндотелия сосудов; АЗКЦ – антителозависимая клеточная цитотоксичность; АПК – антигенпрезентирующие клетки; ДК – дендритные клетки; КИА – коллаген-индуцированный артрит; ЛПС – липополисахарид; мкАТ – моноклональное антитело; МКИ – молекулы контроля иммунитета; НК – нормальные киллеры; ЦТЛ – цитотоксические Т-лимфоциты.

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

печивают сигналы, регулирующие функциональную активность Т-лимфоцитов [1]. Одной из наиболее изученных групп МКИ является семейство молекул В7. Сигналы, передаваемые молекулами этого семейства, могут как стимулировать Т-лимфоциты к пролиферации и дифференцировке, так и ингибировать иммунный ответ, приводя к его прекращению или индукции антигенной толерантности. Лиганды В7, взаимодействующие с разными рецепторами, могут оказывать как активирующее, так и ингибирующее действие на функциональную активность Т-лимфоцитов. Изучение первых представителей семейства лигандов В7 позволило не только построить модель тонкой регуляции Т-клеточного иммунного ответа [2], но и стало основой для разработки ряда иммунотерапевтических препаратов, многие из которых прошли клинические испытания и использу-

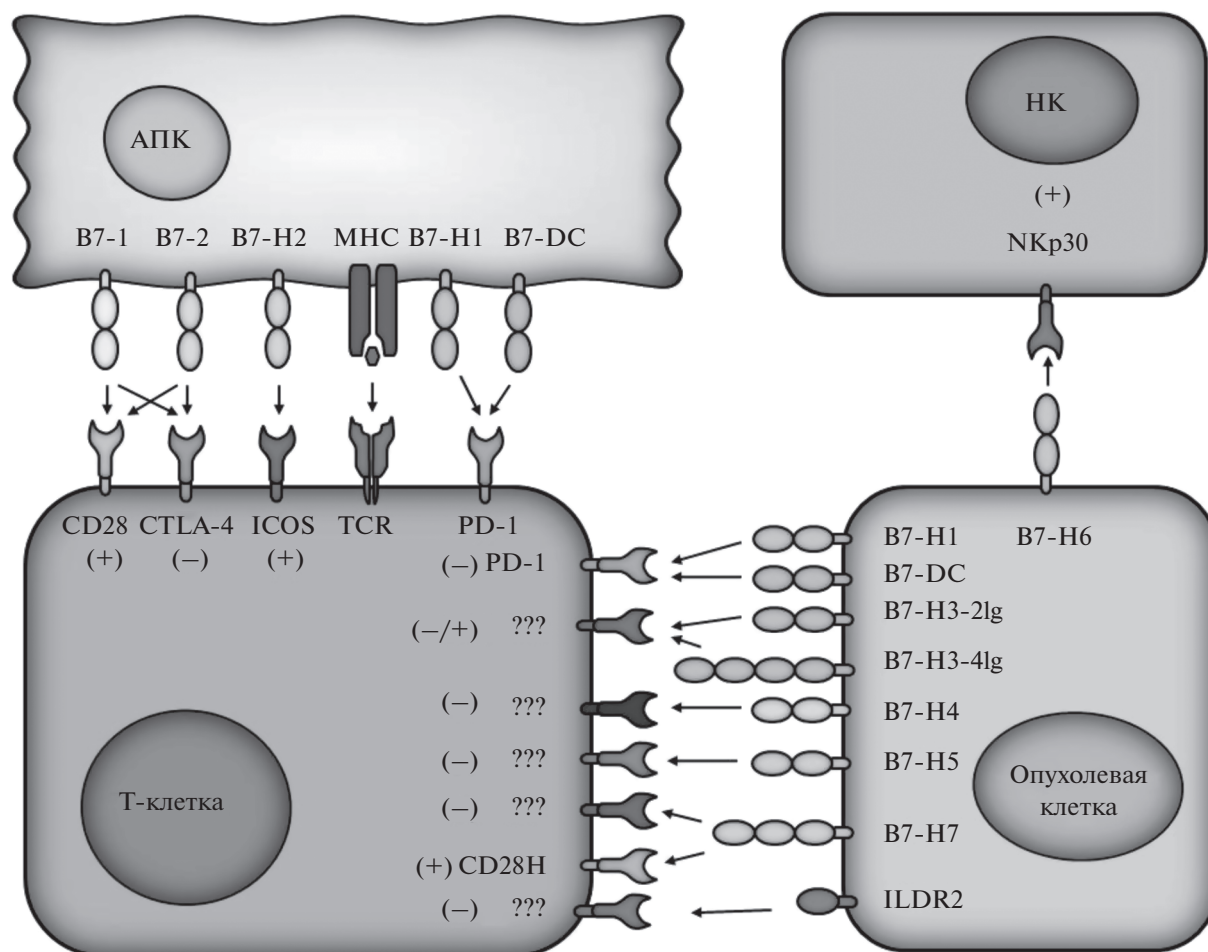


Рис. 1. Молекулы контроля иммунитета семейства В7. Схема участия молекул контроля иммунитета семейства В7 в распознавании и передаче сигнала между Т-лимфоцитами, антигенпрезентирующими клетками (АПК) и клетками-мишенями. Ко-стимуляторные сигналы усиливают активацию Т-лимфоцитов или нормальных киллеров (НК) в случае NKp30 – B7-H6, обеспечиваются взаимодействием CD28 с B7-1 и B7-2, ICOS с B7-H2, NKp30 с B7-H6 и CD28H с B7-H7. Ко-ингибирующие сигналы обеспечиваются взаимодействием PD-1 с B7-H1 и B7-DC, CTLA-4 с B7-1 и B7-2. Пока еще не известны рецепторы для B7-H3, B7-H4 и B7-H5. Ко-стимуляторные рецепторы обозначены символом (+), ко-ингибирующие – символом (-).

ются в настоящее время в клинической практике для терапии онкологических заболеваний [3]. Это стимулировало интерес к дальнейшему поиску белков, гомологичных семейству В7. К настоящему времени открыты 11 белков-гомологов, которые объединяют в семейство В7: В7-1 (CD80), В7-2 (CD86), В7-H1 (PD-L1, CD274), В7-DC (PDCD1LG2, PD-L2, CD273), В7-H2 (B7RP1, ICOS-L, CD275), В7-H3 (CD276), В7-H4 (B7x, B7S1, Vtn1), В7-H5 (VISTA, Platelet receptor Gi24, SISP1), В7-H6 (NCR3LG1), В7-H7 (HLA2), ILDR2 (в скобках указаны синонимы названий МКИ семейства В7) (рис. 1).

Первые найденные молекулы семейства В7 (В7-1, В7-2, В7-H1, В7-DC, В7-H2) описаны подробно в 1-й части обзора, во второй части мы описываем лиганды В7, открытые позднее.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ И ЭКСПРЕССИЯ МОЛЕКУЛЫ КОНТРОЛЯ ИММУНИТЕТА В7-Н3 (CD276)

МКИ В7-Н3 (CD276) была первоначально обнаружена как продукт трансляции, гомологичный молекуле В7, в базе данных последовательностей кДНК из различных клеток, тканей и органов [4]. Ген белка В7-Н3 расположен на 15 хромосоме человека и кодирует сигнальный пептид, иммуноглобулиновый домен IgV-IgC, гидрофобный трансмембранный регион и цитоплазматическую часть. Мышиный ген, кодирующий белок В7-Н3 расположен на 9-ой хромосоме. Мышиный белок имеет 88% идентичности и 93% гомологии с человеческой молекулой В7-Н3 [5]. У человека и мыши белок содержит два иммуноглобулиновых домена (IgV-IgC), некоторые авто-

ры используют для обозначения этой изоформы термин 2Ig-V7-N3. Однако у человека есть дополнительная изоформа V7-N3, названная 4Ig-V7-N3, которая содержит два практически идентичных иммуноглобулиновых домена IgV-IgC в виде тандема, возникшего в результате дупликации экзонов [5–7]. В эволюционном плане лиганд V7-N3 — один из наиболее консервативных членов семейства V7, который обнаружен у различных видов животных: от костистых рыб до млекопитающих V7-N3 [8].

Нами было показано, что мРНК, кодирующая V7-N3, обнаруживается в различных тканях, включая сердце, печень, плаценту, предстательную железу, яичник, поджелудочную железу и кишечник [4]. Биосинтез белка ограничен, и белок обычно обнаруживается в малых количествах. Так, белок V7-N3 не экспрессируется на покоем Т-лимфоцитах, нормальных киллерах (НК), дендритных клетках (ДК) или макрофагах, однако после активации V7-N3 может быть обнаружен на поверхности этих клеток [4, 7, 9]. Разница в уровне синтеза мРНК и белка подразумевает наличие сложных механизмов посттранскрипционной регуляции экспрессии. Возможно, что в регуляции экспрессии V7-N3 принимает участие микроРНК — miR-29, так как было показано, что уровень экспрессии V7-N3 обратно пропорционален уровню miR-29 [10]. Однако точные механизмы, регулирующие экспрессию V7-N3, в настоящее время не известны. Наличие экспрессии гена V7-N3 было описано для меланомы [11], глиомы [12], раковых клеток легких [13], поджелудочной железы [14], почек [15], кишечника [16], яичника [17], молочной железы [18], желудка [19]. Для некоторых опухолей была показана корреляция между экспрессией V7-N3 и клинико-патологическими параметрами опухолей, но молекулярные механизмы, регулирующие экспрессию и функцию V7-N3 на опухолях, остаются загадкой.

В 2008 году появилось сообщение о том, что TLT-2, член семейства молекул TREM (*англ.* triggering receptor expressed on myeloid cells), является рецептором для лиганда V7-N3, т.к. взаимодействие V7-N3 с TLT-2 усиливает продукцию IFN- γ [20]. Однако год спустя была опубликована статья, где сообщается, что V7-N3 не взаимодействует с TLT-2 [21], что было подтверждено позднее независимой группой [22]. Таким образом, рецептор лиганда V7-N3 до настоящего времени не обнаружен.

ФУНКЦИИ МОЛЕКУЛЫ КОНТРОЛЯ ИММУНИТЕТА V7-N3 (CD276)

Нами было показано, что МКИ V7-N3 увеличивает пролиферацию CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов и продукцию IFN- γ в присутствии анти-

CD3 мкАТ, используемых в качестве суррогатного антигенного сигнала через Т-клеточный рецептор (TCR) [4]. Авторы другой статьи, наоборот, указывают, что обе изоформы V7-N3 человека (2IgV7-N3 и 4IgV7-N3) ингибируют пролиферацию CD4⁺ Т-клеток и снижают продукцию цитокинов в ответ на стимуляцию через TCR [6]. С тех пор опубликовано более 260 статей, где сообщается как об активирующих, так и об ингибирующих свойствах этой молекулы. Аналогично, было показано, что V7-N3 как стимулирует Т-лимфоциты *in vitro* [4, 20, 22–25], так и ингибирует их функции [9, 21, 26–28]. Есть также работа, согласно результатам которой, V7-N3 не оказывает никакого воздействия на функциональную активность Т-лимфоцитов [7]. Иммуномодулирующие свойства V7-N3 могут зависеть от наличия других МКИ сигналов. Так, было показано, что в системе *in vitro* V7-N3 стимулирует ответ Т-лимфоцитов только в присутствии сигнала CD28 [29].

Также было показано, что *in vitro* в присутствии CD28 2IgV7-N3 выполняет роль ко-стимулятора Т-лимфоцитов, в то время как 4IgV7-N3 ингибирует Т-лимфоциты [8]. Мембранная и секретируемая формы молекулы 4IgV7-N3 способны ингибировать лизис клеток глиомы НК *in vitro* [30]. Моноклональные антитела против V7-N3 усиливают пролиферацию Т-лимфоцитов, что говорит об ингибирующих свойствах этой молекулы [31]. В то же время рекомбинантный химерный белок V7-N3-Fc, продуцируемый ДК в культуральную среду, снижает способность ДК стимулировать аллогенный иммунный ответ, что свидетельствует о стимуляторных свойствах V7-N3 [32].

Результаты экспериментов *in vivo* также подтверждают существующий парадокс и противоречие в функциональной активности V7-N3.

Было показано, что V7-N3 экспрессируется на отторгаемых клинических и экспериментальных аллотрансплантатах, при этом у мышей, нокаутных по V7-N3, выживаемость трансплантата улучшается [33]. С использованием мышинной модели аллергической астмы было обнаружено, что инъекция антитела против V7-N3 снижает бронхиальную гиперреактивность и продукцию Т-хелперными клетками 2-го типа (Th2) цитокинов IL-4, IL-5, и IL-13 [29]. Более того, опухолевые клетки P815, трансфицированные V7-N3 и введенные подкожно мышам DBA/2, отторгаются и вызывают активацию опухолеспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) [34]. Экспрессия V7-N3 на поверхности опухолевых клеток E.G7 усиливает функциональную активность CD8⁺ Т-лимфоцитов *in vitro* и приводит к отторжению опухолей *in vivo* [23]. Так же введение плазмиды, кодирующей V7-N3, в сформировавшиеся подкожные опухоли EL-4 приводит к ре-

грессии 50% опухолей CD8⁺ Т лимфоцитами и НК [35]. Опухоли (плоскоклеточный рак полости рта), трансфицированные конструкциями, кодирующими В7-Н3, вызывают усиленную пролиферацию, повышают цитотоксичность Т-лимфоцитов и продукцию IFN- γ [36].

Было показано, что активация ДК через рецептор CD40 приводит к усилению экспрессии В7-Н3 и повышению противоопухолевого иммунитета [37]. Терапия на основе аденовирусного вектора, содержащего ген В7-Н3, также приводит к уменьшению размера опухолей кишечника и количества метастазов у мышей, что сопровождается увеличением числа опухолеспецифических CD8⁺ Т-лимфоцитов, продуцирующих IFN- γ [38]. Дополнительные доказательства стимуляции иммунного ответа молекулой В7-Н3 были получены с использованием мышиной модели карциномы печени, на которой плазмиды, кодирующие В7-Н3, введенные совместно с ингибитором ангиогенеза (вазостатином), показали синергический противоопухолевый эффект [39]. Было также показано, что В7-Н3 может обуславливать усиление симптомов патогенеза пневмококкового менингита через усиление продукции противовоспалительных цитокинов макрофагами и моноцитами [40].

Наоборот, элиминация или блокировка В7-Н3 приводит к обратному эффекту: у мышей, нокаутных по гену В7-Н3, было замечено увеличение размера спонтанных опухолей [41] и снижение воспалительных реакций, сопровождаемое снижением патогенеза экспериментального аутоиммунного энцефаломиелимита (ЕАЕ) и коллаген-индуцируемого артрита (КИА) [42]. Введение анти-В7-Н3 мКАТ снижает симптомы экспериментальной астмы у мышей, что сопровождается снижением количества эозинофилов, а также продукции IL-4 и IL-17 в легких [43], вызывает снижение продукции TNF α и IL-6 в ответ на ЛПС и увеличивает выживаемость при эндотоксическом шоке [44]. Также было показано, что обострение астмы у детей сопровождается значительным увеличением экспрессии В7-Н3 и продукцией цитокинов IFN- γ , IL-4, IL-10 [45]. Эти результаты свидетельствуют о том, что В7-Н3 может усиливать отторжение трансплантата, аутоиммунные заболевания, воспалительные реакции, аллергию и противоопухолевый иммунитет.

С другой стороны, было также показано, что у В7-Н3-нокаутных мышей симптомы ЕАЕ появляются раньше, чем у контрольных мышей, что сопровождается усилением продукции цитокинов Т-хелперными клетками 1-го типа (Th1) [9]. Антитела против В7-Н3 усиливают пролиферацию Т-лимфоцитов *in vitro* и приводят к усилению ЕАЕ симптомов *in vivo* [26].

С использованием мышиной модели экспериментального аллергического конъюнктивита было показано, что введение антител, блокирующих В7-Н3, приводит к увеличению количества эозинофилов в конъюнктиве и усиливает продукцию IL-5 (Th2 цитокина) [46]. Также было обнаружено, что регуляторные Т-клетки (Tregs) индуцируют экспрессию В7-Н3 на поверхности ДК, что приводит к снижению их способности стимулировать Т-лимфоциты. Антитела против В7-Н3 частично восстанавливают пролиферацию Т-клеток [47]. Экспрессия 4IgВ7-Н3 на опухолевых клетках защищает их от лизиса, опосредованного НК [48]. Взаимодействие В7-Н3 с предполагаемым рецептором продлевает выживаемость трансплантата и усиливает продукцию Th2-цитокинов, в то время как блокировка В7-Н3, с использованием моноклональных антител, усиливает отторжение аллогенных тканей, что сопровождается усиленной продукцией IFN- γ [49]. Введение аллогенных донорских Т-клеток мышам, нокаутным по В7-Н3, приводит к увеличенной смертности реципиентов, по сравнению с контрольными мышами, от острой реакции “трансплантат против хозяина”, которая сопровождается усиленной Т-клеточной пролиферацией и продукцией воспалительных цитокинов [50]. Все эти результаты говорят о том, что В7-Н3 ингибирует функции клеток иммунной системы.

Таким образом, различные исследовательские группы, используя похожие экспериментальные системы, получают противоречивые результаты о функциональной активности В7-Н3.

Публикации о клинической роли В7-Н3 в патогенезе онкологических заболеваний также свидетельствуют как о стимулирующей, так и об ингибирующей роли В7-Н3. Время жизни без рецидива больше у пациентов с острым миелоидным лейкозом, клетки которых экспрессируют В7-Н3, у этих пациентов также наблюдается тенденция к увеличению продолжительности жизни [51]. Процент В7-Н3-положительных опухолей выше (74.5%) у пациентов с раком желудка, которые прожили более 5 лет, по сравнению с пациентами, которые прожили менее 2 лет (43.1%) [19]. Было также показано, что экспрессия В7-Н3 на клетках рака поджелудочной железы коррелирует с увеличенной выживаемостью пациентов [52]. С другой стороны, экспрессия В7-Н3 на клетках миелоидного лейкоза коррелирует с прогрессией заболевания и снижением выживаемости [53]. Кроме того, пациенты с плоскоклеточной карциномой пищевода, клетки которой экспрессируют высокие уровни В7-Н3 и В7-Н4, показывают в два раза меньший уровень выживаемости, по сравнению с пациентами, чьи опухоли экспрессируют низкие уровни В7-Н3 [54]. Аналогично, экспрессия В7-Н3 на опухолевых клетках немелкоклеточного рака легкого [55], плоскоклеточной

карциномы полости рта [56] и рака молочной железы [57] ассоциируется со снижением времени жизни пациентов.

Повышенный уровень экспрессии В7-Н3 на клетках рака почки коррелирует со стадией заболевания и метастазами [55–58]. Нокдаун гена В7-Н3 снижает способность клеток аденокарциномы желудка к инвазии [59]. Экспрессия В7-Н3 также обнаружена на стволовых опухолевых клетках, что связано, в том числе, и со способностью опухолей к инвазии и метастазированию [60]. Присутствие В7-Н3 в ядрах, но не на мембране или цитоплазме, опухолевых клеток кишечника ассоциируется с увеличением метастазирования и снижением выживаемости [61]. Недавние исследования показали, что и В7-Н3 мыши, и В7-Н3 человека ингибируют НК. Более того, отсутствие В7-Н3 блокирует развитие целого ряда опухолей [62]. Все эти публикации свидетельствуют о том, что увеличенная экспрессия молекул В7-Н3 может обуславливать патогенез различных онкологических заболеваний.

Доказательства прямого участия молекулы В7-Н3 в супрессии иммунного ответа у онкологических больных в литературе отсутствуют. В отдельных работах сообщается, что повышенная экспрессия В7-Н3 на клетках карциномы печени коррелирует с повышенной инвазивностью и снижением IFN- γ -продуцирующих Т-лимфоцитов, инфильтрирующих опухоли [63]. Анализ клеток рака шейки матки с высокой экспрессией В7-Н3 показывает сниженную инфильтрацию CD8⁺ Т-лимфоцитами. Хотя не было обнаружено статистически достоверной корреляции с выживаемостью, в то же время ни один пациент с опухолью, негативной по В7-Н3, не умер в течение срока наблюдения с 1998 по 2011 год [64]. Эксперименты *in vitro* показали, что клетки немелкоклеточного рака легкого со сниженной при помощи метода нокдауна гена экспрессией В7-Н3 демонстрируют улучшенную стимуляцию пролиферации и продукции IFN- γ Т-лимфоцитами [65]. Однако было показано, что нокдаун гена В7-Н3 приводит к усилению пролиферации опухолевых клеток *in vitro*, когда иммунная система не участвует в регуляции роста опухолей [56]. В7-Н3 является мишенью микроРНК-187; было показано, что уменьшение экспрессии В7-Н3 с помощью микроРНК-187 приводит к снижению пролиферации и миграции опухолевых клеток [66]. МикроРНК-29с также снижает экспрессию В7-Н3, и присутствие этой микроРНК в опухолевых клетках коррелирует с улучшенной выживаемостью пациентов с раком молочной железы [67]. Трансфекция клеток рака кишечника генной конструкцией, обеспечивающей экспрессию молекулы В7-Н3, приводит к увеличению количества антиапоптотических белков (Bcl-2 and Bcl-x1), что снижает выживаемость опухолей. В то же время уменьше-

ние экспрессии В7-Н3 приводит к значительному увеличению проапоптотического белка (Bax) и, следовательно, к увеличению выживаемости опухолей [68]. Более того, было показано, что В7-Н3-нокаутные опухоли растут медленнее у иммунодефицитных мышей (Balb/c nude), что говорит о существовании неиммунологических механизмов регуляции роста и патогенеза опухолей, экспрессирующих В7-Н3 [69, 70].

Среди неиммунологических механизмов регуляции патогенеза онкологических заболеваний, в которых участвует молекула В7-Н3, необходимо отметить ангиогенез и продукцию металлопептидаз. Подавление экспрессии (сайленсинг) гена, кодирующего В7-Н3, приводит к увеличению продукции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) клетками рака молочной железы MCF-7 [71]. Было показано, что VEGF играет ключевую роль в ангиогенезе различных опухолей [72]. Результаты, опубликованные Лиу (Liu) с соавторами, показывают, что молекула В7-Н3 усиливает миграцию и инвазивность опухолей, что происходит за счет увеличения продукции и активности металлопептидазы-9 (matrix metalloproteinase 9, MMP-9) [73].

Независимо от механизмов участия В7-Н3 в патогенезе опухолей, использование терапевтических средств, направленных на модуляцию экспрессии В7-Н3, является перспективным направлением исследований для разработки новых лекарственных средств, лечения онкологических заболеваний.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В7-Н3 (CD276) КАК МИШЕНИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

В то время как результаты экспериментов *in vitro* и на мышинных моделях заболеваний показывают как стимулирующие, так и ингибирующие свойства В7-Н3, эксперименты с опухолевыми моделями доказывают ко-стимуляторную роль В7-Н3 в регуляции противоопухолевого иммунитета. Например, внутриопухолевое введение плазмиды, кодирующей В7-Н3, приводит к снижению роста опухолей P815 и EL-4 [34, 35].

Несмотря на доказательства причастности молекулы В7-Н3 к повышению противоопухолевого иммунитета, полученные в экспериментах на мышах, экспрессия В7-Н3 в злокачественных опухолях человека, как правило, имеет обратный эффект. На сегодняшний день результаты лишь нескольких клинических исследований свидетельствуют о ко-стимуляторной активности В7-Н3 и хорошем прогнозе выживаемости пациентов, связанными с экспрессией этой молекулы [19, 52]. Большинство исследований, однако, демонстрируют обратную корреляцию между экспрессией В7-Н3 и

исходом онкологического заболевания [55–58, 74–76]. Так, например, было отмечено, что высокий уровень экспрессии V7-N3 на опухолях кишечника положительно коррелирует с прогрессией рака и уменьшением количества Т-клеток в опухоли, что может быть связано с увеличенной продукцией TNF α , вызывающей повышение уровня растворимой формы V7-N3. Растворимая форма V7-N3 может ингибировать противоопухолевый иммунитет [76].

До сих пор рецептор, взаимодействующий с V7-N3, не известен. Поэтому разработка и валидация антител, блокирующих V7-N3, в настоящее время затруднена. До того, как рецептор для V7-N3 будет обнаружен, необходимы новые подходы для скрининга антител, способных нейтрализовать функциональную активность V7-N3. В первую очередь, это создание мкАТ, которые могут участвовать в прямом лизисе опухолевых клеток, на которых экспрессируется V7-N3.

Эноблитузумаб (Enoblituzumab, MGA271) – мкАТ, взаимодействующее с V7-N3, – вызывает мощную антителозависимую клеточную цитотоксичность (АЗКЦ) против широкого спектра опухолевых клеток. У мышей с ксенотрансплантатами клеток рака почки и мочевого пузыря еженедельные инъекции эноблитузумаба (MGA271) приводят к подавлению роста опухолей [77]. В настоящее время эноблитузумаб проходит I-ю фазу клинических испытаний для лечения больных с V7-N3-экспрессирующими опухолями, резистентными к другим препаратам (NCT01391143, NCT02982941). На II-ой фазе клинических испытаний находится исследование эноблитузумаба для терапии рака простаты (NCT02923180). Хотя эноблитузумаб не является блокирующим мкАТ, его эффективность во многом зависит от АЗКЦ, и результаты внушают оптимизм для разработки новых стратегий использования V7-N3 в качестве мишени при терапии различных онкологических заболеваний. Использование блокирующего антитела MJ18 на мышинной модели карциномы показывает значительную супрессию развития опухоли [78].

Моноклональные антитела могут быть конъюгированы с цитотоксическими агентами, которые вызывают гибель опухолевых клеток. После того, как мкАТ связывается с антигеном на клеточной поверхности, комплекс проникает внутрь клетки, цитотоксический агент освобождается и убивает раковые клетки. Разработано мкАТ против V7-N3 (8N9), которое может быть конъюгировано с радиоактивным йодом (^{131}I) и использовано для диагностики и терапии пациентов с нейробластомой [79]. мкАТ 8N9, конъюгированное с ^{131}I , показало хорошее проникновение в клетки ксенотрансплантированной нейробластомы у мышей [80]. В настоящее время использование

конъюгата 131I-8N9 для терапии рака проходит клинические испытания на пациентах с перитонеальными опухолями, глиомами и другими опухолями центральной нервной системы (NCT01099644, NCT01502917 и NCT00089245).

Другой перспективный подход в иммунотерапии опухолей – это использование биспецифических антител для перенацеливания Т-клеток. Эти антитела состоят из фрагментов двух мкАТ, распознающих разные мишени и, таким образом, обладают двойной специфичностью. Один фрагмент рекомбинантного биспецифического антитела связывается с молекулой CD3, входящей в комплекс TCR на Т-клетке, а другой фрагмент – распознает определенный опухолеассоциированный антиген, например, V7-N3. Таким образом, Т-клетки, которые попадают в опухоль, независимо от их специфичности могут уничтожать раковые клетки, экспрессирующие этот антиген [81, 82]. С учетом повышенной экспрессии V7-N3 на некоторых видах раковых клеток такой вариант терапии может быть эффективным.

Еще один интересный способ возможного использования V7-N3 в качестве мишени для иммунотерапии – это конструирование и применение химерного антигенного рецептора (Chimeric antigen receptor, CAR) Т-клеток. Аутологичные Т-клетки, взятые у пациента, трансфицируются конструкцией, обеспечивающей экспрессию CAR, который распознает опухолевый антиген, и вводятся обратно пациенту, чтобы убить существующие раковые клетки. Терапия с использованием CAR показала многообещающие результаты в лечении резистентного острого лимфобластного лейкоза [83, 84]. В настоящее время проведена оптимизация технологии CAR-модификации Т-клеток, что вероятно будет способствовать внедрению этого метода либо в формате монотерапии, либо в составе комбинированной терапии для лечения солидных опухолей [85]. Недавно были опубликованы работы, в которых описаны результаты противоопухолевого действия V7-N3 CAR Т-лимфоцитов *in vivo* на мышинных моделях ортотопической ксенотрансплантации клеток остеосаркомы, саркомы Юинга, медуллобластомы, аденокарциномы поджелудочной железы, рака яичника и нейробластомы [86, 87].

Представляется перспективным при лечении опухолей использовать также комбинированную терапию, включающую блокировку V7-N3 одновременно с блокировкой других известных МКИ. Обнадеживающие результаты в этом направлении были получены при совместном использовании мкАТ к V7-N3 и PD-1. Опухолевые клетки E.G7, экспрессирующие V7-N3 и V7-N1, были пересажены мышам C57BL/6. Введение мышам комбинации антител привело к значительному уменьшению объема и веса привитой опухоли, по

сравнению с контролем и отдельным введением мкАТ [62]. На I-й фазе клинических испытаний находится исследование терапевтического действия анти-V7-N3 мкАТ эноблитумаба в комбинации с анти-PD1 мкАТ пембролизумабом (pembrolizumab) (NCT02475213) или анти-CTLA4 мкАТ ипилимумабом (ipilimumab) (NCT02381314) при меланоме, немелкоклеточном раке легких и других V7-N3-экспрессирующих опухолях.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ, ЭКСПРЕССИЯ И ФУНКЦИИ МОЛЕКУЛЫ КОНТРОЛЯ ИММУНИТЕТА V7-N4 (V7X, V7S1, V7CN1 И DD-0110)

Молекула V7-N4 (V7 Homolog 4, синонимы: V7X, V7S1, V7CN1 И DD-0110) была обнаружена в 2003 году двумя независимыми лабораториями [88, 89]. Она представляет собой трансмембранный белок I-го типа длиной в 282 а.о. с несколькими вероятными участками гликозилирования на внеклеточном домене. Аминокислотная последовательность молекулы V7-N4 человека имеет большой гидрофобный трансмембранный домен и очень короткий внутриклеточный домен, длиной всего в 2 а.о. [88]. Следует отметить, что эволюционно V7-N4 является весьма консервативной молекулой, которая имеет 87% аминокислотной идентичности между первичными структурами V7-N4 человека и мыши [25]. Ввиду наличия короткого внутриклеточного домена V7-N4 может экспрессироваться на поверхности клетки в соединении с ГФИ-якорем (гликозилфосфатидилинозитол) [88]. За счет альтернативного сплайсинга 6-го экзона существует две изоформы V7-N4: полная и укороченная [90].

мРНК, кодирующая МКИ V7-N4, обнаружена в лимфоидных и нелимфоидных тканях, тогда как в нормальных тканях экспрессия V7-N4 ограничена, что говорит о значительной пост-транскрипционной регуляции биосинтеза этого белка [88, 90]. V7-N4 может экспрессироваться на поверхности, в цитоплазме и в ядре раковых клеток. Локализация V7-N4 в ядре клетки оказывает влияние на клеточный цикл и пролиферацию опухолевых клеточных линий через регуляцию циклина D1 и E [91]. Экспрессия V7-N4 может быть индуцирована на моноцитах, макрофагах и миелоидных ДК под воздействием IL-6 и IL-10, но ингибирована другими цитокинами, такими как GM-CSF и IL-4 [92, 93]. V7-N4 также экспрессируется на клетках рака молочной железы, почек, яичников, поджелудочной железы, мозга и рака легких [90, 91, 94–96]. Повышенная экспрессия V7-N4 коррелирует с плохим прогнозом и снижением выживаемости пациентов.

Эксперименты с использованием V7-N4-нокаутных мышей, клеток, трансфицированных V7-N4, и рекомбинантных белков V7-N4-Fc, по-

казывают, что V7-N4 ингибирует иммунный ответ. Однако у V7-N4-нокаутных мышей не обнаружено спонтанных аутоиммунных заболеваний или нарушения иммунного гомеостаза [97, 98]. Тем не менее, отсутствие V7-N4 у мышей увеличивает заболеваемость и тяжесть ЕАЕ и КИА. Увеличенная экспрессия V7-N4 на клетках островков поджелудочной железы снижает иммунную реакцию и увеличивает срок выживания аллотрансплантата у мышей. Аналогичным образом, введение V7-N4-Fc задерживает начало развития диабета и КИА у NOD-мышей (линия и иммунодефицитных мышей с диабетом, не страдающих ожирением; *англ.* Non Obese Diabetic mouse), что связано со снижением количества Т-хелперов 17 (Th17) и увеличением продукции IFN- γ . Этот факт указывает на то, что V7-N4 регулирует функциональную активность Th17-клеток. Эти выводы подтверждаются и тем, что у V7-N4-нокаутных мышей обнаружено усиление Th1-клеточного ответа против *Leishmania* при аутоиммунных заболеваниях [97]. Однако у V7-N4-нокаутных мышей не обнаружено изменения Th1-ответа при воспалении дыхательных путей, контактной гиперчувствительности или ЦТЛ-ответа на острые вирусные инфекции. Это говорит о том, что V7-N4 не является доминирующей ингибирующей молекулой, а, по всей видимости, участвует в регуляции иммунного ответа в периферических тканях.

Исследования показывают, что V7-N4 может регулировать естественный и адаптивный иммунитет. У V7-N4-нокаутных мышей обнаружено усиление устойчивости, опосредованной нейтрофилами, к инфекции *Listeria monocytogenes* [98] независимо от адаптивного иммунитета. Отсутствие V7-N4 приводит к усилению пролиферации Gr-1+ CD11b+ предшественников нейтрофилов в костном мозге. Таким образом, V7-N4 может негативно регулировать реакцию нейтрофилов. V7-N4 может также оказывать неиммунологические эффекты на опухолевые клетки. МикроРНК V7-N4 может эффективно ингибировать пролиферацию и миграцию LOVO-клеток колоректальной карциномы [99], что способствует метастазированию.

Было также показано, что V7-N4 может усиливать иммунологические реакции в ответ на опухоли. Двумя группами исследователей было показано, что при эндометриоидной аденокарциноме матки опухоли с высоким уровнем риска имеют увеличенную экспрессию V7-N4 на мембране [100], похожий эффект наблюдается и при доброкачественных опухолях молочной железы [101]. Однако также было показано, что V7-N4 требуется для развития эффективного противоопухолевого иммунного ответа в мышинной модели рака молочной железы [102]. В отсутствие V7-N4 наблюдается снижение экспрессии МНС класса I на опухолях и гранзима В в CD8+ Т-клетках [103].

Изложенные выше факты противоречат общепринятой концепции, что V7-N4 играет ингибирующую роль в регуляции T-клеточных ответов. Вполне возможно, что V7-N4 может иметь, по меньшей мере, два независимых рецептора (стимулирующий и ингибирующий), которые могут экспрессироваться на T-клетках в разных условиях.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ V7-N4 В КАЧЕСТВЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ МИШЕНИ

Учитывая тот факт, что многие исследования показали повышенную экспрессию V7-N4 на опухолевых клетках и возможную ингибирующую функцию, основные стратегии для разработки терапевтических агентов с использованием V7-N4 направлены на элиминацию опухолевых клеток, экспрессирующих V7-N4. Разработаны V7-N4-специфичные CARs для терапии рака яичника с помощью T-лимфоцитов [104]. Антитела против V7-N4, конъюгированные с химиотерапевтическими препаратами, могут также быть использованы для терапии рака молочной железы [105]. Было опубликовано сообщение, что в мышиную модель рака яичника введение мКАТ против V7-N4 приводит к снижению роста опухоли [106]. Испытания мКАТ 1H3, блокирующего V7-N4, на мышиную модель показали не только значительное ингибирование роста V7-N4-положительных опухолей, но и обеспечили защиту при повторном введении опухолевых клеток в организм мышей [107]. Определенный успех был также достигнут при использовании scFv, распознающего V7-N4 [106]. Таким образом, V7-N4 является перспективной мишенью для создания иммунотерапевтических средств, прежде всего мКАТ, для терапии опухолей.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ, ЭКСПРЕССИЯ И ФУНКЦИИ МОЛЕКУЛЫ КОНТРОЛЯ ИММУНИТЕТА V7-N5 (VISTA, GI24, DIES1, PD-1H)

В 2011 г. две исследовательские группы, ведя работы с МКИ мышей, одновременно опубликовали результаты исследования двух молекул: VISTA (V-domain Ig suppressor of T cell activation) и PD-1H (programmed death-1 homolog) [108, 109]. Сравнение нуклеотидных последовательностей двух открытых молекул показало, что они идентичны между собой и гомологичны другим членам семейства V7, молекулу назвали V7-N5 (V7 Homolog 5). Внеклеточный домен V7-N5 мыши обладает высокой степенью гомологии с соответствующим доменом V7-N1 и V7-DC. V7-N5 представляет собой трансмембранный белок I-го типа, состоящий из одного N-концевого домена иммуноглобулина IgV, дополнительного участка из 30 а.о., трансмембранного домена и цитоплазматическо-

го домена длиной в 95 а.о. [108, 109]. Филогенетический анализ молекулы V7-N5 показал сходство с PD-1, CD28 и CTLA-4, с наивысшей гомологией аминокислотной последовательности с PD-1 [106]. Однако в отличие от геномно-кластерной группы CD28/CTLA4/ICOS, расположенной на 2-ой хромосоме, ген, кодирующий V7-N5, расположен на 10-ой хромосоме (10q22.1) без соседних членов иммуноглобулинового суперсемейства. Аминокислотная последовательность V7-N5 имеет 76% гомологии между молекулами мыши и человека. Цитоплазматические части V7-N5 мыши и человека имеют 90.6% идентичных аминокислотных остатков, что предполагает сходную функцию в передаче сигнала внутрь клетки [108, 109]. Для сравнения: цитоплазматические части молекул PD-1 человека и мыши гомологичны только на 59%.

У мышей синтез мРНК, кодирующей V7-N5, в основном ограничен кроветворными тканями, включая костный мозг, тимус, селезенку и лимфатические узлы. Легкие и тонкая кишка также имеют высокий уровень экспрессии V7-N5 мРНК, что, вероятно, связано с наличием инфильтрата лейкоцитов в этих тканях. Относительно низкие уровни мРНК V7-N5 также наблюдаются в сердце, мозге, мышцах, почках, яичках и плаценте [108, 109].

У человека так же, как у мыши, V7-N5 обнаруживается, в основном, в гемопоэтических тканях. Наивысшая экспрессия V7-N5 наблюдается на поверхности миелоидных клеток, включая циркулирующие (CD14dimCD16+) и воспалительные (CD14+ CD16+/-) моноциты, а также на поверхности лимфоидных и миелоидных ДК [110]. Моноциты ВИЧ-инфицированных людей имеют повышенные уровни экспрессии V7-N5, по сравнению с В- и Т-клетками здоровых людей [111]. Интересно, что высокий уровень экспрессии V7-N5 наблюдается на плаценте, что может говорить о роли этой молекулы в системе поддержания толерантности к плоду [112]. V7-N5 экспрессируется на раковых клетках, в том числе, клетках рака поджелудочной железы [113]. На поверхности же В-клеток и НК (CD56hi) человека экспрессия V7-N5 не была обнаружена [114].

Рекомбинантный химерный белок V7-N5-Fc вызывает супрессию CD4+ Т-клеток, подавляя сигнал через Т-клеточный рецептор и останавливая деление клеток [108]. Кроме того, молекула V7-N5, экспрессирующаяся на АПК, может подавлять активацию антигенспецифичных Т-клеток. Эти данные свидетельствуют о том, что V7-N5 подавляет активацию Т-клеток. Кроме того, было показано, что CD4+ Т-клетки у мышей, лишенных VISTA (V7-N5), демонстрировали повышенный ответ на стимуляцию антигена [114].

Интересно, что взаимодействие В7-Н5 с пока неизвестной молекулой на поверхности Т- и В-клеток, снижает их активацию [108, 115]. Эти наблюдения говорят о том, что Т- и В-лимфоциты экспрессируют рецептор, взаимодействующий с В7-Н5. С другой стороны, было показано, что антитела, которые взаимодействуют с В7-Н5 на поверхности Т-клеток, снижают их активацию. Более того, введение антител против В7-Н5 *in vivo* снижает воспаление, опосредованное CD4+ Т-лимфоцитами [109, 116]. Эти наблюдения говорят о том, что В7-Н5 может функционировать и как рецептор, и как лиганд.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В7-Н5 КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ МИШЕНИ

Недавно начались первые клинические испытания мкАТ против В7-Н5 (JNJ-61610588) для терапии поздних стадий онкологических заболеваний (NCT02671955). Также проходят клинические испытания малой молекулы SA-170, которая взаимодействует с PD-L1, PD-L2 и В7-Н5 и стимулирует иммунный ответ (NCT02812875). Это первый блокатор точек контроля иммунного ответа, предназначенный для перорального приема при терапии онкологических заболеваний.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ, ЭКСПРЕССИЯ И ФУНКЦИИ МОЛЕКУЛЫ КОНТРОЛЯ ИММУНИТЕТА В7-Н6 (NCR3LG1)

В 2009 году была опубликована статья, описывающая взаимодействие NKp30, рецептора нормальных киллеров, с мембранным белком, который был назван В7-Н6 (другое название – NCR3LG1 – natural killer cell cytotoxicity receptor 3 ligand 1) [114]. Связывание В7-Н6 с рецептором NKp30 активирует НК и запускает механизм лизиса опухолевой клетки. В7-Н6 контактирует с NKp30 через область CDR, сходную с той, которая отвечает за распознавание антигена антителами [118].

Лиганд В7-Н6 экспрессируется на клетках различных первичных опухолей человека, включая лейкемию, лимфому, меланому [117, 119], астроцитому [117], нейробластому [120], глиому [121], плоскоклеточный рак ротовой полости [122], желудочно-кишечные опухоли [117, 123], рак груди [124] и яичников [125]. В нормальных тканях мРНК В7-Н6 не была обнаружена, то есть ее экспрессия активируется при трансформации нормальных клеток в опухолевые [117]. Тем не менее, В7-Н6 может индуцироваться на поверхности провоспалительных моноцитов CD14-CD16 и нейтрофилов при стимуляции провоспалительными цитокинами, такими как IL-1b и TNF α [127].

Уровень экспрессии В7-Н6 положительно коррелирует со стадией онкологического заболе-

вания при астроцитомах [117], раке яичников [125] и повышается с более высокой дифференцировкой клеток ряда опухолей [122, 123]. Общая выживаемость и продолжительности жизни без рецидивов пациентов с плоскоклеточной карциномой полости рта и раком яичников коррелирует с уровнем экспрессии В7-Н6 [122, 123]. При этом у пациентов с раком желудка такой корреляции обнаружено не было [123]. У пациентов с раком груди, у которых наблюдаются изменения в гене В7-Н6, прогноз общей выживаемости достоверно хуже, чем у больных с обычным геном В7-Н6 [124].

В различных линиях опухолевых клеток представленность лиганда В7-Н6 на поверхности и экспрессия мРНК могут сильно изменяться под действием разных факторов. Например, снижение экспрессии В7-Н6 происходит при воздействии ингибиторов деацетилирования гистонов [128]. Воздействие на опухолевые клетки практически всеми стандартными противораковыми средствами, включая химиотерапию, лучевую терапию, нелетальный тепловой шок и терапию цитокинами (TNF α), наоборот, усиливает экспрессию В7-Н6 в опухолевых клетках и повышает чувствительность опухоли к НК [128]. Липополисахариды также повышают экспрессию мРНК В7-Н6 в клетках глиомы человека [121].

Роль лиганда В7-Н6 в иммунном ответе заключается в устранении опухолевых клеток, экспрессирующих В7-Н6, либо непосредственно НК, либо опосредованно через секрецию цитокинов.

Один из механизмов, с помощью которого опухолевые клетки ускользают от иммунного наблюдения, заключается в препятствовании распознаванию молекулы В7-Н6 нормальными киллерами. Раковые клетки могут маскировать мембранный В7-Н6. Аналогично МКИ В7-Н1, В7-Н2, В7-Н3 и В7-Н4, лиганд В7-Н6 может находиться в кровотоке в виде растворимого внеклеточного домена, который высвобождается под воздействием протеаз, металлопротеаз и дезинтегрин. Растворимый В7-Н6 обнаруживается в крови пациентов с сепсисом, вызванным грамотрицательными бактериями [126]. Кроме того, у больных с меланомой IV стадии [119], с нейробластомой высокого риска (HR-NB) [120] также наблюдается повышенный уровень растворимого В7-Н6, по сравнению со здоровыми людьми. Это говорит о том, что определение концентрации растворимого лиганда В7-Н6 в сыворотке крови больных может быть полезно при прогнозировании тяжести заболевания.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В7-Н6 В КАЧЕСТВЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ МИШЕНИ

Благодаря тому, что В7-Н6 экспрессируется преимущественно на опухолевых клетках, эта мо-

лекула является хорошей мишенью для противоопухолевой терапии. Zhang с соавторами предложил концепцию получения Т-клеток, содержащих химерный рецептор на основе НКр30. Подобные рекомбинантные клетки способны распознавать раковые клетки, положительные по В7-Н6, и убивать их за счет ряда механизмов [129].

В 2010 году были получены мкАТ 4Е5.5 и 17В1.3, связывающиеся с внеклеточным доменом В7-Н6 (патент WO2011070443А1). Использование подобных антител, конъюгированных с лекарственными веществами, вероятно, можно будет использовать при лечении опухолей, экспрессирующих В7-Н6. Кроме того, поскольку нормальные киллеры опосредуют острое отторжение трансплантата, мкАТ к В7-Н6, вероятно, можно будет использовать для подавления отторжения.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ, ЭКСПРЕССИЯ И ФУНКЦИИ МОЛЕКУЛЫ КОНТРОЛЯ ИММУНИТЕТА В7-Н7 (ННЛА2)

Первоначально последовательность МКИ В7-Н7 была обнаружена в 1999 г. в ходе скрининга базы данных EST и была названа HERV-HLTR-associating 2 (ННЛА2) [130]. В 2003 г. стало ясно, что молекула В7-Н7, проявляющая 10–18% аминокислотной идентичности и 23–33% схожести с другими белками В7, является новым представителем этого семейства [131, 132]. Ген, кодирующий В7-Н7, расположен на третьей хромосоме, рядом с последовательностями, кодирующими CD80 и CD86. В отличие от других членов семейства, В7-Н7 содержит 3 иммуноглобулиноподобных домена [130]. Несмотря на то, что ортологи В7-Н7 найдены у большого числа позвоночных, у грызунов они не были обнаружены.

Интересна история обнаружения рецептора В7-Н7, который начали искать сразу после признания молекулы ННЛА2 членом семейства В7. Оказалось, что этот белок не взаимодействует с известными на тот момент членами семейств CD28 и В7. Однако В7-Н7 ингибирует пролиферацию CD4+ и CD8+ Т-клеток и значительно снижает уровень синтеза ряда цитокинов [132]. В 2013 году Чжу с коллегами при поиске молекул, схожих с молекулами семейства CD28, обнаружили молекулу, способную при экспрессии на клетках передавать положительный сигнал Т-клеткам. Было показано, что эта молекула, названная CD28Н, способна взаимодействовать с В7-Н7 на АПК [133]. В 2015 г. было обнаружено, что В7-Н7-Fc связывается с клетками, экспрессирующими молекулу TMIGD2 (Transmembrane and Immunoglobulin Domain Containing 2), в свою очередь TMIGD2-Fc связывается с клетками 3Т3, экспрессирующими В7-Н7 [134]. При анализе последовательности TMIGD2 и CD28Н оказалась, что

они являются одной и той же молекулой – рецептором молекулы В7-Н7.

Показана экспрессия белка В7-Н7 в клетках плаценты, а также клетках эпителия кишечника, почек, желчного пузыря и молочной железы. В клетках остальных органов экспрессия не была обнаружена [134].

Экспрессия В7-Н7 обнаружена на клетках иммунной системы, в частности на поверхности моноцитов и макрофагов человека, однако она отсутствует на незрелых ДК, покоящихся Т- и В-клетках. Впрочем, под действием воспалительных сигналов наблюдается регулируемое повышение экспрессии этого белка для ДК и моноцитов [132, 133]. Экспрессия В7-Н7 обнаружена и на большом спектре раковых клеток человека: молочной железы, легкого, щитовидной железы, меланомы, поджелудочной железы, яичника, печени, мочевого пузыря, толстой кишки, простаты, почек и пищевода. В группе из 50 пациентов с тройным отрицательным раком молочной железы I–III стадии, у 56% была обнаружена экспрессия В7-Н7 на опухолевых клетках [134].

Накопленные факты не позволяют однозначно отнести МКИ В7-Н7 к стимулирующим или ингибирующим молекулам. Взаимодействие между CD28Н и В7-Н7 на АПК стимулирует пролиферацию Т-клеток человека и продукцию цитокинов, таких как IFN- γ , IL-5, IL-10, TNF- α и IL-17 [133]. С другой стороны, В7-Н7 ингибирует пролиферацию как CD4+, так и CD8+ Т-клеток и значительно снижает продукцию цитокинов Т-клетками, включая IFN γ , TNF- α , IL-5, IL-10, IL-13, IL-17 α и IL-22 [132]. Если попытаться опереться на то, что мы уже знаем про семейство В7, можно предположить, что противоположные результаты являются следствием наличия двух рецепторов, при этом CD28Н является ко-стимуляторным рецептором.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В7-Н7 В КАЧЕСТВЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ МИШЕНИ

Накапливается все больше свидетельств того, что молекула В7-Н7 широко представлена на раковых клетках, при этом экспрессия этой молекулы связана с плохим прогнозом [135, 133]. Поэтому В7-Н7 является перспективной мишенью для создания терапевтических средств. Интересно, что терапия, нацеленная на В7-Н7, может не только усилить противоопухолевые иммунные реакции, но также может ингибировать ангиогенез опухоли [134].

ИДЕНТИФИКАЦИЯ, ЭКСПРЕССИЯ И ФУНКЦИИ МОЛЕКУЛЫ КОНТРОЛЯ ИММУНИТЕТА ILDR2

Совсем недавно была опубликована информация об еще одной молекуле семейства V7 – ILDR2 (от англ. Ig-like domain containing receptor 2) [137]. мРНК ILDR2 человека кодирует мембранный белок первого типа, длиной 639 а.о., который содержит N-концевой сигнальный пептид, за которым следует V домен (IgV) длиной 167 а.о., трансмембранный домен длиной 20 а.о. и внутриклеточный участок в 433 а.о. Также выявлены два альтернативных транскрипта ILDR2: один кодирует белок с коротким внутриклеточным участком (48 а.о.), второй транскрипт кодирует секретлируемый белок без трансмембранного домена. Сравнение аминокислотной последовательности ILDR2 с другими белками семейства V7 показало 24–36% гомологии, что типично для членов семейства V7. ILDR2 человека имеет 94% гомологии с мышинным ортологом [137].

Высокие уровни экспрессии мРНК, кодирующей ILDR2, обнаружены в яичках и головном мозге. Более низкая экспрессия мРНК ILDR2 наблюдается в тканях почек, сердца и кишечника. мРНК, кодирующая мышинный ILDR2, имеет похожий профиль экспрессии [137]. Это говорит о доминантной экспрессии ILDR2 в иммуноприлегированных тканях. Белок ILDR2 обнаружен на поверхности моноцитов, макрофагов и популяции НК-клеток.

Рекомбинантный химерный белок ILDR2-Fc связывается с активированными CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитами, что говорит об экспрессии рецептора ILDR2 на этих клетках.

Трансфекция стимуляторных клеток конструкцией, обеспечивающей экспрессию ILDR2, значительно снижает пролиферацию и продукцию IL-2 человеческими Т-лимфоцитами. Активация человеческих и мышинных Т-клеток с помощью анти-CD3 и анти-CD28 мКАТ также снижается в присутствии ILDR2-Fc [137]. Важно отметить, что ILDR2-Fc не вызывает апоптоза Т-лимфоцитов, но снижает их функциональную активность.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ILDR2 В КАЧЕСТВЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ МИШЕНИ

Так как иммуномодулирующие эффекты ILDR2 описаны совсем недавно, еще нет данных о его терапевтическом использовании. Однако экспериментальные данные, полученные на мышинной модели ревматоидного артрита (РА), показывают, что инъекция ILDR2-Fc значительно снижает симптомы РА и уровни коллаген-специфических IgG1 и IgG2a в сыворотке мышей [137]. Также было показано, что внутривенное введение ILDR2-Fc снижает развитие экспериментального аутоим-

мунного энцефалита и диабета первого типа у мышей [138]. Более того, ILDR2-Fc способствует приживаемости трансплантата костного мозга у мышей [138]. Эти наблюдения говорят о потенциальной роли ILDR2 в регуляции иммунологической толерантности при аутоиммунных заболеваниях и трансплантации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лиганды и рецепторы семейства V7/CD28 играют важную роль в регуляции иммунного ответа при инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваниях. Блокировка сигнальных путей CTLA-4 и PD-1/PD-L1 с помощью моноклональных антител значительно улучшает выживаемость онкологических пациентов с метастазами, что определяет важность этих молекул в иммунотерапии рака. Однако до сих пор нет общего представления о комплексной системе взаимодействий молекул контроля иммунитета семейства V7. Построение полной картины требует скрупулезного изучения индивидуальных и коллективных функций молекул этого семейства. Вероятно, что одна и та же молекула может стимулировать или снижать иммунный ответ в зависимости от микроокружения и экспрессии других иммунорегуляторных молекул или цитокинов. Еще одной важной проблемой в понимании функций молекул V7 является выявление специфических рецепторов, в настоящее время не выявлены рецепторы для V7-H3, V7-H4 и V7-H5. Проблема также усложняется тем, что некоторые лиганды могут играть роль рецепторов, которые снижают иммунный ответ, хорошим примером является взаимодействие V7-H1 и V7-1. Взаимодействие молекул семейства V7 с другими регуляторными молекулами, например, семейства фактора некроза опухоли, тоже может усложнять понимание функций и возможностей терапевтического воздействия на молекулы, участвующие в регуляции иммунного ответа. Таким образом, на первый план исследований функциональной активности иммуномодуляторных молекул выходит разработка новых инструментов для изучения их уникальных биологических функций. Разработка пептидных и малых молекул, взаимодействующих с иммуномодулирующими белками, будет способствовать не только раскрытию фундаментальных механизмов регуляции иммунной системы, но и созданию терапевтических средств для лечения инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний.

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 и животных в качестве объектов исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Chen L., Flies D.B. // *Nat. Rev. Immunol.* 2013. V. 13. № 4. P. 227–242.
- Schwartz J.C., Zhang X., Nathenson S.G., Almo S.C. // *Nat. Immunol.* 2002. V. 3. № 5. P. 427–434.
- Seidel J.A., Otsuka A., Kabashima K. // *Front. Oncol.* 2018. V. 8. P. 86.
- Chapoval A.I., Ni J., Lau J.S., Wilcox R.A., Flies D.B., Liu D., Dong H., Sica G.L., Zhu G., Tamada K., Chen L. // *Nat. Immunol.* 2001. V. 2. № 3. P. 269–274.
- Sun M., Richards S., Prasad D.V., Mai X.M., Rudensky A., Dong C. // *J. Immunol.* 2002. V. 168. № 12. P. 6294–6297.
- Ling V., Wu P.W., Spaulding V., Kieleczawa J., Luxenberg D., Carreno B.M., Collins M. // *Genomics.* 2003. V. 82. № 3. P. 365–377.
- Steinberger P., Majdic O., Derdak S.V., Pfistershammer K., Kirchberger S., Klauser C., Zlabinger G., Pickl W.F., Stöckl J., Knapp W. // *J. Immunol.* 2004. V. 172. № 4. P. 2352–2359.
- Sun J., Fu F., Gu W., Yan R., Zhang G., Shen Z., Zhou Y., Wang H., Shen B., Zhang X. // *PLoS One.* 2011. V. 6. № 9. P. e24751.
- Suh W.K., Gajewska B.U., Okada H., Gronski M.A., Bertram E.M., Dawicki W., Duncan G.S., Bukczynski J., Plyte S., Elia A., Wakeham A., Itie A., Chung S., Da Costa J., Arya S., Horan T., Campbell S., Gaida K., Ohashi P.S., Watts T.H., Yoshinaga S.K., Bray M.R., Jordana M., Mak T.W. // *Nat. Immunol.* 2003. V. 4. № 9. P. 899–906.
- Xu H., Cheung I.Y., Guo H.F., Cheung N.K. // *Cancer Res.* 2009. V. 69. № 15. P. 6275–6281.
- Wang J., Chong K.K., Nakamura Y., Nguyen L., Huang S.K., Kuo C., Zhang W., Yu H., Morton D.L., Hoon D. // *J. Invest. Dermatol.* 2013. V. 133. № 8. P. 2050–2058.
- Zhou Z., Luther N., Ibrahim G.M., Hawkins C., Vibhakar R., Handler M.H., Souweidane M.M. // *J. Neurooncol.* 2013. V. 111. № 3. P. 257–264.
- Xu Y.H., Zhang G.B., Wang J.M., Hu H.C. // *Saudi Med. J.* 2010. V. 31. № 9. P. 980–986.
- Yamato I., Sho M., Nomi T., Akahori T., Shimada K., Hotta K., Kanehiro H., Konishi N., Yagita H., Nakajima Y. // *Br. J. Cancer.* 2009. V. 101. № 10. P. 1709–1716.
- Crispen P.L., Sheinin Y., Roth T.J., Lohse C.M., Kuntz S.M., Frigola X., Thompson R.H., Boorjian S.A., Dong H., Leivovich B.C., Blute M.L., Kwon E.D. // *Clin. Cancer Res.* 2008. V. 14. № 16. P. 5150–5157.
- Ingebrigtsen V.A., Boye K., Nesland J.M., Nesbakken A., Flatmark K., Fodstad O. // *BMC Cancer.* 2014. V. 14. P. 602.
- Zang X., Sullivan P.S., Soslow R.A., Waitz R., Reuter V.E., Wilton A., Thaler H.T., Arul M., Slovin S.F., Wei J., Spriggs D.R., Dupont J., Allison J.P. // *Mod. Pathol.* 2010. V. 23. № 8. P. 1104–1112.
- Arigami T., Narita N., Mizuno R., Nguyen L., Ye X., Chung A., Giuliano A.E., Hoon D.S. // *Ann. Surg.* 2010. V. 252. № 6. P. 1044–1051.
- Wu C.P., Jiang J.T., Tan M., Zhu Y.B., Ji M., Xu K.F., Zhao J.M., Zhang G.B., Zhang X.G. // *World J. Gastroenterol.* 2006. V. 12. № 3. P. 457–459.
- Hashiguchi M., Kobori H., Ritprajak P., Kamimura Y., Kozono H., Azuma M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008. V. 105. № 30. P. 10495–10500.
- Leitner J., Klauser C., Pickl W.F., Stöckl J., Majdic O., Bardet A.F., Kreil D.P., Dong C., Yamazaki T., Zlabinger G., Pfistershammer K., Steinberger K. // *Eur. J. Immunol.* 2009. V. 39. № 7. P. 1754–1764.
- Yan R., Yang S., Gu A., Zhan F., He C., Qin C., Zhang X., Feng P. // *Monoclon. Antib. Immunodiagn. Immunother.* 2013. V. 32. № 6. P. 395–398.
- Kobori H., Hashiguchi M., Piao J., Kato M., Ritprajak P., Azuma M. // *Immunology.* 2010. V. 130. № 3. P. 363–373.
- Sun J., Liu C., Gao L., Guo Y., Zhang Y., Wu P., Jiang J., Yan R., Zhang X. // *Clin. Immunol.* 2015. V. 159. № 1. P. 23–32.
- Zhang G.B., Chen Y.J., Shi Q., Ma H.B., Ge Y., Wang Q., Jiang Z., Xu Y., Zhang X.G. // *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai).* 2004. V. 36. № 6. P. 430–436.
- Prasad D.V., Nguyen T., Li Z., Yang Y., Duong J., Wang Y., Dong C. // *J. Immunol.* 2004. V. 173. № 4. P. 2500–2506.
- Chen W., Hou Z., Li C., Xiong S., Liu H. // *PLoS One.* 2011. V. 6. № 6. P. e21341.
- Vigdorovich V., Ramagopal U.A., Lázár-Molnár E., Sylvestre E., Lee J.S., Hofmeyer K.A., Zang X., Nathenson S.G., Almo S.C. // *Structure.* 2013. V. 21. № 5. P. 707–717.
- Nagashima O., Harada N., Usui Y., Yamazaki T., Yagita H., Okumura K., Takahashi K., Akiba H. // *J. Immunol.* 2008. V. 181. № 6. P. 4062–4071.
- Lemke D., Pfenning P.N., Sahn F., Klein A.C., Kempf T., Warnken U., Schnolzer M., Tudoran R., Weller R., Platten M., Wick M. // *Clin. Cancer Res.* 2012. V. 18. № 1. P. 105–117.
- Yan R., Yang S., Sun J., Chen X., Zhang G., Feng P., Zhang X. // *Hybridoma (Larchmt).* 2012. V. 31. № 4. P. 267–271.
- Xu J., Huang B., Xiong P., Feng W., Xu Y., Fang M., Zheng F., Gong F. // *Cell Mol. Immunol.* 2006. V. 3. № 3. P. 235–240.
- Wang L., Fraser C.C., Kikly K., Wells A.D., Han R., Coyle A.J., Chen L., Hancock W.W. // *Eur. J. Immunol.* 2005. V. 35. № 2. P. 428–438.
- Luo L., Chapoval A.I., Flies D.B., Zhu G., Hirano F., Wang S., Lau J.S., Dong H., Tamada K., Flies A.S., Liu Y.,

- Chen L. // *J. Immunol.* 2004. V. 173. № 9. P. 5445–5450.
35. Sun X., Vale M., Leung E., Kanwar J.R., Gupta R., Krissansen G.W. // *Gene Ther.* 2003. V. 10. № 20. P. 1728–1734.
 36. Yang H.Y., Chu M., Zheng L.W., Zwahlen R.A., Luo J., Zou D.H., Sun A.T. // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2008. V. 106. № 5. P. 721–728.
 37. Chen C., Zhu Y.B., Qu Q.X., Ge Y., Huang J.A., Wang Y., Zhang X.G. // *J. Immunother.* 2009. V. 32. № 1. P. 29–35.
 38. Lupu C.M., Eisenbach C., Lupu A.D., Kuefner M.A., Hoyler B., Stremmel W., Encke J. // *Oncol. Rep.* 2007. V. 18. № 3. P. 745–748.
 39. Ma L., Luo L., Qiao H., Dong X., Pan S., Jiang H., Krissansen G.W., Sun X. // *J. Hepatol.* 2007. V. 46. № 1. P. 98–106.
 40. Chen X., Quinn E.M., Ni H., Wang J., Blankson S., Redmond H.P., Wang J.H., Feng X. // *J. Immunol.* 2012. V. 189. № 1. P. 347–355.
 41. Kreymborg K., Haak S., Murali R., Wei J., Waitz R., Gasteiger G., Savage P., van den Brink M.R.M., Allison J.P. // *Cancer Immunol. Res.* 2015. V. 3. № 8. P. 849–854.
 42. Luo L., Zhu G., Xu H., Yao S., Zhou G., Zhu Y., Tameda K., Huang K., Flies A.D., Broadwater M., Ruff M., van Deursen J.M.A., Melero I., Zhu Z., Chen L. // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 6. P. e0130126.
 43. Chen Z.R., Zhang G.B., Wang Y.Q., Yan Y.D., Zhou W.F., Zhu C., Zhu C.H., Chen Y., Wang J., Ji W. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2013. V. 111. № 4. P. 276–281.
 44. Zhang G., Wang J., Kelly J., Gu G., Hou J., Zhou Y., Redmond H.P., Wang J.H., Zhang X. // *J. Immunol.* 2010. V. 185. № 6. P. 3677–3684.
 45. Chen Z., Zhang G., Wang Y., Yan Y., Zhu C., Huang L., Wang M., Hao C., Ji W. // *Allergy Asthma Proc.* 2015. V. 36. № 4. P. 37–43.
 46. Fukushima A., Sumi T., Fukuda K., Kumagai N., Nishida T., Yamazaki T., Akiba H., Okumura K., Yagita K., Ueno H. // *Immunol. Lett.* 2007. V. 113. № 1. P. 52–57.
 47. Mahnke K., Ring S., Johnson T.S., Schallenberg S., Schönfeld K., Storn V., Bedke T., Enk A.H. // *Eur. J. Immunol.* 2007. V. 37. № 8. P. 2117–2126.
 48. Castriconi R., Dondero A., Augugliaro R., Cantoni C., Carnemolla B., Sementa A.R., Negri F., Conte F., Corrias M.V., Moretta L., Moretta A., Bottino A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004. V. 101. № 34. P. 12640–12645.
 49. Ueno T., Yeung M.Y., McGrath M., Yang S., Zaman N., Snawder B., Padera R.F., Magee C.N., Gorbатов R., Hashiguchi M., Azuma M., Freeman G.J., Sayegh M.H., Najafian N. // *Eur. J. Immunol.* 2012. V. 42. № 9. P. 2343–2353.
 50. Veenstra R.G., Flynn R., Kreymborg K., McDonald-Hyman C., Saha A., Taylor P.A., Osborn M.J., Panoskaltis-Mortari A., Schmitt-Graeff A., Lieberknecht E., Murphy W.J., Serody J.S., Munn D.H., Freeman G.J., Allison J.P., Mak T.W., van den Brink M., Zeiser R., Blazar B.R. // *Blood.* 2015. V. 125. № 21. P. 3335–3346.
 51. Guery T., Roumier C., Berthon C., Renneville A., Preudhomme C., Quesnel B. // *Cancer Med.* 2015. V. 4. № 12. P. 1879–1883.
 52. Loos M., Hedderich D.M., Ottenhausen M., Giese N.A., Laschinger M., Esposito I., Kleeff J., Friess H. // *BMC Cancer.* 2009. V. 9. P. 463.
 53. Hu Y., Lv X., Wu Y., Xu J., Wang L., Chen W., Zhang W., Li J., Zhang J., Qiu H. // *Hematology.* 2015. V. 20. № 4. P. 187–195.
 54. Wang L., Cao N.N., Wang S., Man H.W., Li P.F., Shan B.E. // *Tumour. Biol.* 2015. V. 20. № 4. P. 187–195.
 55. Zhang P., Yu S., Li H., Liu C., Li J., Lin W., Gao W., Sun Y. // *FEBS Lett.* 2015. V. 589. № 17. P. 2248–2256.
 56. Chen J.T., Chen C.H., Ku K.L., Hsiao M., Chiang C.P., Hsu T.L., Chen M.H., Wong C.H. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2015. V. 112. № 42. P. 13057–13062.
 57. Maeda N., Yoshimura K., Yamamoto S., Kuramasu A., Inoue M., Suzuki N., Watanabe Y., Maeda Y., Kamei R., Tsunedomi R., Shindo Y., Inui M., Tamada K., Yoshino S., Hazama S., Oka M. // *Ann. Surg. Oncol.* 2014. V. 21. Suppl. 4. P. 546–554.
 58. Li M., Zhang G., Zhang X., Lv G., Wei X., Yuan H., Hou J. // *Med. Oncol.* 2014. V. 31. № 12. P. 349.
 59. Dai W., Shen G., Qiu J., Zhao X., Gao Q. // *Oncol. Rep.* 2014. V. 32. № 5. P. 2086–2092.
 60. Bin Z., Guangbo Z., Yan G., Huan Z., Desheng L., Xueguang Z. // *J. Surg. Res.* 2014. V. 188. № 2. P. 396–403.
 61. Ingebrigtsen V.A., Boye K., Tekle C., Nesland J.M., Flatmark K., Fodstad O. // *Int. J. Cancer.* 2012. V. 131. № 11. P. 2528–2536.
 62. Lee Y.H., Martin-Orozco N., Zheng P., Li J., Zhang P., Tan H., Park H.J., Jeong M., Chang H.S., Kim B.S., Xiong W., Zang W., Guo L., Liu Y., Dong Z., Overwijk W.W., Hwu P., Yi Q., Kwak L., Yang Z., Mak T.W., Li W., Radvanyi L.G., Ni L., Liu D., Dong C. // *Cell Res.* 2017. V. 27. № 8. P. 1034–1045.
 63. Sun T.W., Gao Q., Qiu S.J., Zhou J., Wang X.Y., Yi Y., Shi J.Y., Xu Y.F., Shi Y.H., Song K., Xiao Y.S., Fan J. // *Cancer Immunol. Immunother.* 2012. V. 61. № 11. P. 2171–2182.
 64. Brustmann H., Igaz M., Eder C., Brunner A. // *Int. J. Gynecol. Pathol.* 2015. V. 34. № 2. P. 187–195.
 65. Mao Y., Li W., Chen K., Xie Y., Liu Q., Yao M., Duan W., Zhou W., Liang R., Tao M. // *Oncotarget.* 2015. V. 6. № 5. P. 3452–3461.
 66. Zhao J., Lei T., Xu C., Li H., Ma W., Yang Y., Fan S., Liu Y. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013. V. 438. № 2. P. 439–444.
 67. Nygren M.K., Tekle C., Ingebrigtsen V.A., Mäkelä R., Krohn M., Aure M.R., Nunes-Xavier C.E., Perälä M., Tramm T., Alsner J., Overgaard J., Nesland J.M., Borgen E., Borresen-Dale A.L., Fodstad O., Sahlberg K.K., Leivonen S.K. // *Br. J. Cancer.* 2014. V. 110. № 8. P. 2072–2080.
 68. Zhang T., Jiang B., Zou S.T., Liu F., Hua D. // *World J. Gastroenterol.* 2015. V. 21. № 6. P. 1804–1813.

69. Zhang W., Wang Y., Wang J., Dong F., Zhu M., Wan W., Li H., Wu F., Yan X., Ke X. // *Int. J. Oncol.* 2015. V. 46. № 6. P. 2562–2572.
70. Liu H., Tekle C., Chen Y.W., Kristian A., Zhao Y., Zhou M., Liu Z., Ding Y., Wang B., Mælandsmo G.M., Nesland J.M., Fodstad O., Tan M. // *Mol. Cancer Ther.* 2011. V. 10. № 6. P. 960–971.
71. Sun J., Guo Y.D., Li X.N., Zhang Y.Q., Gu L., Wu P.P., Bai G.H., Xiao Y. // *Onco Targets Ther.* 2014. V. 7. P. 1979–1986.
72. Lynn K.D., Roland C.L., Brekken R.A. // *Cancers (Basel)*. 2010. V. 2. № 2. P. 970–988.
73. Liu F., Zhang T., Zou S., Jiang B., Hua D. // *Mol. Med. Rep.* 2015. V. 12. № 4. P. 5455–5460.
74. Zang X., Thompson R.H., Al-Ahmadie H.A., Serio A.M., Reuter V.E., Eastham J.A., Scardino P.T., Sharma P., Allison J.P. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2007. V. 104. № 49. P. 19458–19463.
75. Roth T.J., Sheinin Y., Lohse C.M., Kuntz S.M., Frigola X., Inman B.A., Krambeck A.E., Mckenney M.E., Karnes R.J., Blute M.L., Chevillie J.C., Sebo T.J., Kwon E.D. // *Cancer Res.* 2007. V. 67. № 16. P. 7893–7900.
76. Sun J., Chen L.J., Zhang G.B., Jiang J.T., Zhu M., Tan Y., Wang H., Lu B., Zhang X. // *Cancer Immunol. Immunother.* 2010. V. 59. № 8. P. 1163–1171.
77. Loo D., Alderson R.F., Chen F.Z., Huang L., Zhang W., Gorlatov S., Burke S., Ciccarone V., Li H., Yang Y., Son T., Chen Y., Easton A., Li J.C., Rillema J., Licea M., Fieger C., Liang T., Mather J.P., Koenig S., Stewart S.J., Johnson S., Bonvini E., Moore P.A. // *Clin. Cancer Res.* 2012. V. 18. № 14. P. 3834–3845.
78. Mao L., Fan T.F., Wu L., Yu G.T., Deng W.W., Chen L., Bu L.L., Ma S.R., Liu B., Bian Y., Kulkarni A.B., Zhang W.F., Sun Z.J. // *J. Cell Mol. Med.* 2017. V. 21. № 9. P. 2199–2210.
79. Kramer K., Kushner B.H., Modak S., Pandit-Taskar N., Smith-Jones P., Zanzonico P., Humm J.L., Xu H., Wolden S.L., Souweidane M.M., Larson S.M., Cheung N.K.V. // *J. Neurooncol.* 2010. V. 97. № 3. P. 409–418.
80. Ahmed M., Cheng M., Zhao Q., Goldgur Y., Cheal S.M., Guo H.F., Larson S.M., Cheung N.K.V. // *J. Biol. Chem.* 2015. V. 290. № 50. P. 30018–30029.
81. Zhukovsky E.A., Morse R.J., Maus M.V. // *Curr. Opin. Immunol.* 2016. V. 40. P. 24–35.
82. Ma J., Ma P., Zhao C., Xue X., Han H., Liu C., Tao H., Xiu W., Cai J., Zhang M. // *Oncotarget.* 2016. V. 7. № 20. P. 29480–29491.
83. Gill S., June C.H. // *Immunol. Rev.* 2015. V. 263. № 1. P. 68–89.
84. Sadelain M. // *J. Clin. Invest.* 2015. V. 125. № 9. P. 3392–3400.
85. Kakarla S., Gottschalk S. // *Cancer J.* 2014. V. 20. № 2. P. 151–155.
86. Du H., Hirabayashi K., Ahn S., Kren N.P., Montgomery S.A., Wang X., Tiruthani K., Mirlekar B., Michaud D., Greene K., Herrera S.G., Xu Y., Sun C., Chen Y., Ma X., Ferrone C.R., Pylayeva-Gupta Y., Yeh J.J., Liu R., Savoldo B., Ferrone S., Dotti G. // *Cancer Cell.* 2019. V. 35. № 2. P. 221–237.
87. Majzner R.G., Theruvath J.L., Nellan A., Heitzeneder S., Cui Y., Mount C.W., Rietberg S.P., Linde M.H., Xu P., Rota C., Sotillo E., Labanieh L., Lee D.W., Orentas R.J., Dimitrov D.S., Zhu Z., Croix B.S., Delaidelli A., Sekunova A., Bonvini E., Mitra S.S., Quezado M.M., Majeti R., Monje M., Sorensen P.H.B., Maris J.M., Mackall C.L. // *Clin. Cancer Res.* 2019. Published Online January 17.
88. Sica G.L., Choi I.H., Zhu G., Tamada K., Wang S.D., Tamura H., Chapoval A.I., Flies D.B., Bajorath J., Chen L. // *Immunity.* 2003. V. 18. № 6. P. 849–861.
89. Prasad D.V., Richards S., Mai X.M., Dong C. // *Immunity.* 2003. V. 18. № 6. P. 863–873.
90. Choi I.H., Zhu G., Sica G.L., Strome S.E., Chevillie J.C., Lau J.S., Zhu Y., Flies D., Tamada K., Chen L. // *J. Immunol.* 2003. V. 171. № 9. P. 4650–4654.
91. Zhang L., Wu H., Lu D., Li G., Sun C., Song H., Li J., Zhai J., Huang L., Hou C., Wang W., Zhou B., Chen S., Lu B., Zhang X. // *Oncogene.* 2013. V. 32. № 46. P. 5347–5358.
92. Kryczek I., Zou L., Rodriguez P., Zhu G., Wei S., Mottram P., Brumlik M., Cheng P., Curiel T., Myers L., Lackner A., Alvarez X., Ochoa A., Chen L., Zou W. // *J. Exp. Med.* 2006. V. 203. № 4. P. 871–881.
93. Kryczek I., Wei S., Zou L., Zhu G., Mottram P., Xu H., Chen L., Zou W. // *J. Immunol.* 2006. V. 177. № 1. P. 40–44.
94. Krambeck A.E., Thompson R.H., Dong H., Lohse C.M., Park E.S., Kuntz S.M., Leibovich B.C., Blute M.L., Chevillie J.C., Kwon E.D. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006. V. 103. № 27. P. 10391–10396.
95. Salceda S., Tang T., Kmet M., Munteanu A., Ghosh M., Macina R., Liu W., Pilkington G., Papkoff J. // *Exp. Cell Res.* 2005. V. 306. № 1. P. 128–141.
96. Yao Y., Wang X., Jin K., Zhu J., Wang Y., Xiong S., Mao Y., Zhou L. // *J. Neurooncol.* 2008. V. 89. № 2. P. 121–129.
97. Suh W.K., Wang S., Duncan G.S., Miyazaki Y., Cates E., Walker T., Gajewska B.U., Deenick E., Dawick W., Okada H., Wakeham A., Itie A., Watts T.H., Ohashi P.S., Jordana M., Yoshida H., Mak T.W. // *Mol. Cell Biol.* 2006. V. 26. № 17. P. 6403–6411.
98. Zhu G., Augustine M.M., Azuma T., Luo L., Yao S., Anand S., Rietz A.C., Huang J., Xu H., Flies A.S., Tamada K., Colonna K., van Deursen J.M.A., Chen L. // *Blood.* 2009. V. 113. № 8. P. 1759–1767.
99. Peng H.X., Wu W.Q., Yang D.M., Jing R., Li J., Zhou F.L., Jin Y., Wang S., Chu Y. // *Biomed. Res. Int.* 2015. ID. 326981.
100. Miyatake T., Tringler B., Liu W., Liu S.H., Papkoff J., Enomoto T., Torkko K.C., Dehn D.L., Swisher A., Shroyer K.R. // *Gynecol. Oncol.* 2007. V. 106. № 1. P. 119–127.
101. Mugler K.C., Singh M., Tringler B., Torkko K.C., Liu W., Papkoff J., Shroyer K. // *Appl. Immunohistochem Mol. Morphol.* 2007. V. 15. № 4. P. 363–370.
102. Rahbar R., Lin A., Ghazarian M., Yau H.L., Paramathas S., Lang P.A., Schildknecht A., Elford A.R., Garcia-Batres C., Martin B., Berman H.K., Leong W., McCready D., Reedijk M.J., Done S.J., Miller N., Youngson B., Suh W.K., Mak T.W., Ohashi P.S. // *Cancer Immunol. Res.* 2015. V. 3. № 2. P. 184–195.

103. *Rahbar R., Ohashi P.S.* // *Oncoimmunology*. 2016. V. 5. № 1. e1050575.
104. *Smith J.B., Lanitis E., Dangaj D., Buza E., Poussin M., Stashwick C., Scholler N., Powell D.J.* // *Mol. Ther.* 2016. V. 24. № 11. P. 1987–1999.
105. *Leong S.R., Liang W.C., Wu Y., Crocker L., Cheng E., Sampath D., Ohri R., Raab H., Hass P.E., Pham T., Firestein R., Li D., Schutten M., Stagg N.J., Ogasawara A., Koppada N., Roth N., Williams S.P., Lee B.C., Chalouni C., Peng I., DeVoss J., Tremayne J., Polakis P., Polson A.G.* // *Mol. Pharm.* 2015. V. 12. № 6. P. 1717–1729.
106. *Dangaj D., Scholler N.* // *Oncoimmunology*. 2013. V. 2. № 8. e25913.
107. *Jeon H., Vigdorovich V., Garrett-Thomson S.C., Janakiram M., Ramagopal U.A., Abadi Y.M., Lee J. S., Scandiuizzi L., Ohaegbulam K.C., Chinai J.M., Zhao R., Yao Y., Mao Y., Sparano J.A., Almo S.C., Zang X.* // *Cell Rep.* 2014. V. 9. № 3. P. 1089–1098.
108. *Wang L., Rubinstein R., Lines J.L., Wasiuk A., Ahonen C., Guo Y., Lu L.F., Gondek D., Wang Y., Fava R.A., Fiser A., Almo S., Noelle R.J.* // *J. Exp. Med.* 2011. V. 208. № 3. P. 577–592.
109. *Flies D.B., Wang S., Xu H., Chen L.* // *J. Immunol.* 2011. V. 187. № 4. P. 1537–1541.
110. *Lines J.L., Pantazi E., Mak J., Sempere L.F., Wang L., O'Connell S., Ceeraz S., Suriawinata A.A., Yan S., Ernststoff M.S., Noelle R.* // *Cancer Res.* 2014. V. 74. № 7. P. 1924–1932.
111. *Bharaj P., Chahar H.S., Alojz O.K., Rodarte L., Bansal A., Goepfert P.A., Dwivedi A., Manjunath N., Shankar P.* // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 10. e109103.
112. *Ni L., Dong C.* // *Mol. Cancer Ther.* 2017. V. 16. № 7. P. 1203–1211.
113. *Byers J.T., Paniccia A., Kaplan J., Koenig M., Kahn N., Wilson L., Chen L., Schulick R.D., Edil B.H., Zhu Y.* // *Ann. Surg. Oncol.* 2015. V. 22. P. 1574–1579.
114. *Le Mercier I., Chen W., Lines J.L., Day M., Li J., Sergeant P., Noelle R.J., Wang L.* // *Cancer Res.* 2014. V. 74. № 7. P. 1933–1944.
115. *Green K.A., Wang L., Noelle R.J., Green W.R.* // *J. Virol.* 2015. V. 89. № 18. P. 9693–9698.
116. *Flies D.B., Higuchi T., Chen L.* // *J. Immunol.* 2015. V. 194. № 11. P. 5294–5304.
117. *Brandt C.S., Baratin M., Yi E.C., Kennedy J., Gao Z., Fox B., Haldeman B., Ostrander C.D., Kaifu T., Chabannon C., Moretta A., West R., Xu W.F., Vivier E., Levin S.D.* // *J. Exp. Med.* 2009. V. 206. № 7. P. 1495–1503.
118. *Kaifu T., Escalière B., Gastinel L.N., Vivier E., Baratin M.* // *Cell Mol. Life Sci.* 2011. V. 68. № 21. P. 3531–3539.
119. *Schlecker E., Fiegler N., Arnold A., Altevogt P., Rose-John S., Moldenhauer G., Sucker A., Paschen A., von Strandmann E.P., Textor S., Cerwenka A.* // *Cancer Res.* 2014. V. 74. № 13. P. 3429–3440.
120. *Semeraro M., Rusakiewicz S., Minard-Colin V., Delahaye N.F., Enot D., Vély F., Marabelle A., Papoular B., Piperoglou C., Ponzoni M., Perri P., Tchirkov A., Matta J., Lapiere V., Shekarian T., Valsesia-Wittmann S., Commo F., Prada N., Poirier-Colame V., Bressac V., Cotteret S., Brugieres L., Farace F., Chaput N., Kroemer N., Valteau-Couanet D., Zitvogel L.* // *Sci. Transl. Med.* 2015. V. 7. № 283. P. 283ra55.
121. *Che F., Xie X., Wang L., Su Q., Jia F., Ye Y., Zang L., Wang J., Li H., Quan Y., You C., Yin J., Wang Z., Li G., Du Y., Wang Y.* // *Int. Immunopharm.* 2018. V. 59. P. 318–327.
122. *Wang J., Jin X., Liu J., Zhao K., Xu H., Wen J., Jiang L., Zeng X., Li J., Chen Q.* // *J. Oral Pathol. Med.* 2017. V. 46. № 9. P. 766–772.
123. *Chen X.J., Shen J., Zhang G.B., Chen W.C.* // *Pathol. Oncol. Res.* 2014. V. 20. № 1. P. 203–207.
124. *Xu Z., Shen J., Wang M.H., Yi T., Yu Y., Zhu Y., Chen B., Chen B., Li L., Li L., Zuo L., Jiang H., Zhou D., Luan J., Xiao Z.* // *Oncoimmunology*. 2016. V. 5. № 8. P. e1207841.
125. *Zhou Y., Xu Y., Chen L., Xu B., Wu C., Jiang J.* // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015. V. 8. № 8. P. 9428–9433.
126. *Matta J., Baratin M., Chiche L., Forel J.M., Cognet C., Thomas G., Farnarier C., Piperoglou C., Papazian L., Chaussabel D., Ugolini S., Vély F., Vivier E.* // *Blood*. 2013. V. 122. № 3. P. 394–404.
127. *Fiegler N., Textor S., Arnold A., Rölle A., Oehme I., Breuhahn K., Moldenhauer G., Witzens-Harig M., Cerwenka A.* // *Blood*. 2013. V. 122. № 5. P. 684–693.
128. *Cao G., Wang J., Zheng X., Wei H., Tian Z., Sun R.* // *J. Biol. Chem.* 2015. V. 290. № 50. P. 29964–29973.
129. *Zhang T., Wu M.R., Sentman C.L.* // *J. Immunol.* 2012. V. 189. № 5. P. 2290–2299.
130. *Mager D.L., Hunter D.G., Schertzer M., Freeman J.D.* // *Genomics*. 1999. V. 59. № 3. P. 255–263.
131. *Flajnik M.F., Tlapakova T., Criscitiello M.F., Krylov V., Ohta Y.* // *Immunogenetics*. 2012. V. 64. № 8. P. 571–590.
132. *Zhao R., Chinai J.M., Buhl S., Scandiuizzi L., Ray A., Jeon H., Ohaegbulam K.C., Ghosh K., Zhao A., Scharff M.D., Zang X.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013. V. 110. № 24. P. 9879–9884.
133. *Zhu Y., Yao S., Iliopoulou B.P., Han X., Augustine M.M., Xu H., Phennicie R.T., Flies S.J., Broadwater M., Ruff W., Taube J.M., Zheng L., Luo L., Zhu G., Chen J., Chen L.* // *Nat. Commun.* 2013. V. 4. P. 2043.
134. *Janakiram M., Chinai J.M., Fineberg S., Fiser A., Montagna C., Medavarapu R., Castano E., Jeon H., Ohaegbulam K.C., Zhao R., Zhao A., Almo A., Sparano J.A., Zang X.* // *Clin. Cancer Res.* 2015. V. 21. № 10. P. 2359–2366.
135. *Koirala P., Roth M.E., Gill J., Chinai J.M., Ewart M.R., Piperdi S., Geller D.S., Hoang B.H., Fatakhova Y.V., Ghorpade M., Zang X., Gorlick R.* // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 31154.
136. *Cheng H., Janakiram M., Borczuk A., Lin J., Qiu W., Liu H., Chinai J.M., Halmos B., Perez-Soler R., Zang X.* // *Clin. Cancer Res.* 2017. V. 23. № 3. P. 825–832.
137. *Hecht I., Toporik A., Podojil J.R., Vaknin I., Cojocar G., Oren A., Aizman E., Liang S.C., Leung L., Dicken Y., Novik A., Marbach-Bar N., Elmesmari A., Tange C., Gilmour A., McIntyre D., Kurowska-Stolarska M., McNamee K., Leitner J., Greenwald S., Dassa L., Levine Z., Steinberger P., Williams R.O., Miller S.D., McInnes I.B., Neria E., Rotman G.* // *J. Immunol.* 2018. V. 200. № 6. P. 2025–2037.
138. *Podojil J.R., Hecht I., Chiang M.Y., Vaknin I., Barbiro I., Novik A., Neria E., Rotman G., Miller S.D.* // *J. Immunol.* 2018. V. 200. № 6. P. 2013–2024.

Immune Checkpoints of the B7 Family. Part 2. B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6, B7-H7 И ILDR2

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

Immune checkpoints regulate polarity, strength and termination of the immune response. The leading roles in these processes are played by molecules of the B7 family. Based on data obtained using first representatives of the B7 family molecules, a two-signal model for T cells activation was proposed. The discovery of new homologues of B7-1 and B7-2 molecules revealed not only a great variety of their structural organization, but also new functions, for example the B7-H6 molecule is able to activate NK cells through interaction with NKp30 molecule. Manipulations of the B7 ligands and their interactions with specific receptors provides opportunities for fine tuning of the immune response against various pathogens and development new drugs. The second part of this review provides information on recently discovered representatives of the B7 family such as: B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6, B7-H7, ILDR2 and their receptors.

Keywords: B7 family, immunity control molecules, immunotherapy, T-lymphocytes, APC ligands