УДК 616-006-08:612.017.1

Четверяков А.В., Цепелев В.Л.

РОЛЬ МЕМБРАННОГО БЕЛКА Т-ЛИМФОЦИТОВ CTLA-4 В РЕГУЛЯЦИИ ИММУНИТЕТА ИИММУНОТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. *В обзоре обобщены данные литературы о роли мембранного белка Т-лимфоцитов CTLA-4 в регуляции иммунитета. Показаны механизмы использования CTLA-4 опухолевыми клетками для ускользания от иммунного ответа. Особое внимание уделено вопросам иммунотерапии опухолей, основанной на блокировании иммунологических контрольных точек.*
Ключевые слова:*Иммунитет, иммунотерапия опухолей, CTLA-4*

Chetveryakov A.V., Tsepelev V.L.

ROLE OF THE T-LYMPHOCYTE MEMBRANE PROTEIN CTLA-4 IN REGULATING IMMUNITY AND IMMUNOTHERAPY OF TUMOR

Chita State Medical Academy, Chita, Russia, 39A Gorky str., 672000

Summary. *The review summarizes literature data about role of the T-lymphocyte membrane protein CTLA-4 in regulating the immunity. The mechanisms of using CTLA-4 by tumor cells to escape the immune response are shown. Special attention is paid to the issues of tumor immunotherapy based on blocking of immune check points.*
Key words: *immunity, immunotherapy of tumor, CTLA-4*

В последние годы значительный интерес представляет лечение опухолей при помощи адаптивного иммунитета, который направлен на распознавание и уничтожение злокачественных клеток. Наиболее перспективным подходом является иммунотерапия опухолей, основанная на блокировании иммунологических контрольных точек (ИКТ) или «чекпоинтов». Цитотоксический Т-лимфоцитарный белок 4 (cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA-4) является одной из иммунных контрольных точек, которая играет важную роль в регуляции иммунного гомеостаза, а также используется опухолевыми клетками для ускользания от иммунного надзора. Изучение CTLA-4 играет важную роль в разработке новых препаратов для иммунотерапии злокачественных новообразований и прогнозировании течения опухолевого процесса.

Первые исследования, связанные с изучением рецепторов, влияющих на активацию или угнетение иммунного ответа,проводили J.F. Brunet и P.S. Linsley с 1987 года. В 1995 году Джеймс Эллисон обнаружил белок CTLA-4, способный влиять на активность клеток иммунной системы [1]. Эллисон продолжил изучение роли CTLA-4 в иммунотерапии рака. На основании данных исследований Эллисона были разработаны и одобрены препараты, использующиеся для лечения метастатической и нерезектабельной меланомы [2]. В 2018 году Джеймс Эллисони Тасуку Хондзё были удостоены Нобелевской премии за вклад в иммунотерапию злокачественных образований. Открытие CTLA-4 ознаменовало начало фундаментальных исследований тонких механизмов взаимодействия опухолевых клеток и иммунной системы человека.

Цитотоксический Т-лимфоцитарный белок 4 (CD152) является рецептором, принадлежащим к семейству мембранных белков CD28, экспрессируется преимущественно Т-клетками [3]. Лигандами CTLA-4 являются B7-1 (CD80) иB7-2 (CD86). Взаимодействие CTLA-4 с этими лигандами и конкуренция с CD28 является важным механизмом в иммуносупрессивном регулировании деятельности Т-клеток [4]. Механизмы эти могут быть как внеклеточными, так и внутриклеточными.

На Т-клетке CTLA-4 может быть в виде мономера или гомодимера. Две цепи гомодимера соединены между собой дисульфидной связью. CTLA-4 человека состоит из сигнального пептида и трёх доменов: внеклеточного иммуноглобулиноподобного домена V–типа (extracellular), траснмембранного (helical) и внутриклеточного (cytoplasmic). Внеклеточный домен содержит в своем составе 116 аминокислот, трансмембранная часть – 37 аминокислот, цитоплазматический домен – 34 аминокислоты [5]. Цитоплазматический домен не имеет ферментативной активности и содержит два мотива YVKM (положение 201) и YFIP (положение 218). Мотив YVKM связывается с внутриклеточными белками, такими как фосфатидилинозитол-3-канизой (PI3K), фосфатазой, имеющей домен SH2, который связывает мотив PYAP, содержащий пролин и инициирующий дальнейшее развитие сигнального каскада, тирозинфосфатазу (SHP-2), серин-треонин-фосфатазу (PP2A), белки активаторы (AP-1 и AP-2) [6, 7, 8, 9].

CTLA-4 обнаруживается в лизосомах, эндосомах и аппарате Гольджи (АГ). Транспортировка CTLA-4 из везикул на поверхность Т-клетки осуществляется белком TRIM [10]. Информация о CTLA-4 находится в хромосоме 2q33 [11, 12] и состоит из 4-х экзонов, которые кодируют информацию об определенных доменах молекулы [13]. Первый экзон кодирует информацию о сигнальном пептиде, второй экзон – внеклеточный домен, третий экзон – трансмембранный домен, четвертый экзон – цитоплазматический домен.

Активация Т-клеток и запуск иммунного ответа осуществляется при наличии двух сигналов. Первый сигнал обусловлен взаимодействием Т-клеточного рецептора (T-cellreceptor, TCR) и главного комплекса гистосовместимости I и II (major histocompatibiliti complex, MHCIorII). Второй сигнал осуществляется при помощи «иммунных контрольных точек» (Immunecheckpoints), которых насчитывается более 70, и соответствующих им лигандов [8]. За активацию иммунного ответа отвечает молекула CD28, которая схожа по структуре с CTLA-4, это обусловлено расположением генов, кодирующие CD28 и CTLA-4 рядом друг с другом на хромосоме 2q33 и их аминокислотные последовательности идентичны на 30% [11, 12].

Функция ингибирования иммунного ответа со стороны CTLA-4 осуществляется его взаимодействием с лигандами из семейства B7: B7-1 (CD80) и B7-2 (CD86). CD80 (B7-1) – мембранный белок, принадлежащий к семейству иммуноглобулинов, его можно обнаружить на дендритных клетках, макрофагах и активированных В-лимфоцитах. CD86 (B7-2) – мембранный протеин, расположенный на В-лимфоцитах. Константы аффинности CTLA-4 и CD28 различны [14]. CTLA-4 связывается с молекулой CD80 в 16 раз сильнее, чем CD28 [15, 16]. Связь CD28 и CD80/CD86 является дополнительным сигналом к сигналу TCR и MHCII для активации и модуляции иммунного ответа. Связь CTLA-4 и CD 80/86 наоборот является ингибирующей и предупреждает развитие аутоиммунных реакции и гиперактивации Т-клеток [17]. Более того, известно, что CTLA-4 стимулирует экспрессию белка Casitas-B-lineagelymphoma (Cbl)-b и подавляет образование дзета-ассоциированного белка 70 кДа (ZAP-70) для негативной регуляции активации Т-клеток [18]. Кроме того, было доказано, что CTLA-4 индуцирует ингибирование путей PI3K/Akt, которые необходимы для выживания и пролиферации клеток человека, циклина D3, циклин-зависимых киназ (cdk4/cdk6) и ядерного транскрипционного фактора (NF-κB) [19].

Механизм ингибирующей иммунной регуляции осуществляется когда CTLA-4 захватывает свои лигандыCD80/CD86 с поверхности антигенпрезентирующей клетки (АПК) и путем трансэндоцитоза переносит их в клетки, экспрессирующее CTLA-4, то есть внутрь Т-клеток [20]. Процесс трансэндоцитоза протекает стремительно, механизмы действия молекулы CTLA-4 внутри клетки полностью не раскрыты [21]. Внеклеточный домен CTLA-4 осуществляет свою основную функцию, заключающуюся в связывании CD80 и CD86 [22]. Цитоплазматический домен играет важную роль в контроле и миграции CTLA-4 внутри Т-клетки [23]. Путь эндоцитоза CTLA-4 клатрин-зависимый. Клатрин – внутриклеточный белок, который взаимодействует с субъединицей μ2 комплекса белка-адаптера клатрина AP2. Последний направлен на цитоплазматический тирозинсодержащий мотив YVKM

CTLA-4 и может быть отключен, когда этот мотив фосфорилируется тирозином при активации Т-клеток [23, 24]. Однако иммунологические параметры, при которых взаимодействие CTLA-4 и AP-2 нарушено, неясны, поскольку активированные Т-клетки и Treg (Т-супрессоры) продолжают эндоцитоз CTLA-4.

Иммунная система включает в себя множество различных типов клеток, отвечающих за регуляцию иммунного ответа и обеспечение баланса между эффективной защитой предотвращения аутоиммунных реакций [25]. Выделяют несколько видов Т-лимфоцитов: нормальные эффекторные Т-клетки (normaleffectors T-cells, Teff) и регуляторные Т-клетки (regulatory T-cells, Treg). Функция Teff-клеток заключается в осуществлении борьбы с иммуногенными антигенами (вирусами, бактериями, опухолевыми клетками и др). Treg-клетки осуществляют подавление иммунного ответа и предупреждение развития аутоиммунных реакций. Роль CTLA-4 отмечается в клеточном цикле как Teff-клеток, так и Treg-клеток. При активации иммунного ответа через CD28, отмечается экспрессия молекул CTLA-4 на Treff-клетках [26], что предупреждает чрезмерную активацию Т-клеток и устранение последующего повреждения тканей организма [27]. Миграция CTLA-4 на мембранную поверхность Treg-клеток позволяет регулировать активность антигенпрезентирующих клеток и наивных Т-лимфоцитов [21].

Блокирование CTLA-4 открыло миру потенциал исследования таргетной терапии при злокачественных образованиях [28]. Выключение CTLA-4 из каскада иммунорегуляции потенциально стимулирует иммунную систему для направления ресурсов на борьбу с опухолевыми клетками [29]. Был разработан препарат - ипилимумаб, который представляет из себя моноклональные антитела, блокирующие CTLA-4. В 2011 году препарат был одобрен управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств на территории Америки (U.S., Foodand Drug Administration, FDA). Объективный эффект этого препарата был отмечен у больных с метастатической меланомой [30, 31]. Особенностью препарата является стимуляция противоопухолевого иммунного ответа путем блокирования CTLA-4.

Взаимодействие антигенпрезентирующей клетки (АПК) и опухолевой клетки или ее части с необходимым набором антигенов приводит к активации запуска типичного иммунного ответа. Увеличение количества и активности Т-клеток приводит к снижению экспрессии CD28 на поверхности Т-клеток и, в то же время, увеличивается экспрессия CTLA-4, который связывается с B7 и способствует инактивации Т-клетки и стабилизации интенсивности иммунного ответа. CTLA-4 постоянно экспрессируется только на CD4+CD25+ регуляторных клетках, в то время как на активированных Т-клетках его экспрессия подвергается индукции [32]. Блокирование CTLA-4 моноклональными антителами приводит к нарушению взаимодействия CTLA-4 с лигандами (B7-1 и B7-2) и способствует продолжению развития иммунного ответа.

В период с 2009 по 2010 год было проведено клиническое исследование, в котором приняло участие 676 пациентов с неоперабельной меланомой III и IV стадии. Выборка пациентов была разделена на 3 группы в соотношении 3:1:1. В первой группе (403 больных) пациенты получали ипилимумаб в дозе 3 мг/кг в комбинации с вакциной гликопротеина 100 (gp100), во второй группе (137 больных) - ипилимумаб в монорежиме, в 3 контрольной группе (136 больных) использовалась только вакцина. Средняя общая выживаемость составила 10,0 месяцев среди пациентов, получавших ипилимумаб в комбинации с вакциной гликопротеина 100 (gp 100), по сравнению с 6,4 месяца среди пациентов, получавших только вакцину (gp100). Средняя общая выживаемость при использовании одного ипилимумаба составила 10,1 месяцев [33, 34]. На основании результатов клинических исследований ипилимумаба в период с 2009 по 2010 год, были отмечены длительные положительные ответы на использование препарата у пациентов с диссеминированной меланомой, которые заключались в стабилизации течения процесса, увеличении времени ремиссии заболевания и увеличении общей выживаемости пациентов [35].

В 2011 году на основании положительных результатов исследования монотерапии ипилимумабом в комбинации с вакциной гликопротеина 100 было выполнено исследование ипилимумаба с комбинацией с цитостатическим препаратом дакарбазин у пациентов с метастатической меланомой. В выборку были включены пациенты, которые принимали и дакарбазин с плацебо. Комбинация ипилимумаба с дакарбазином приводит к увеличению продолжительности жизни. В группе ипилимумаба в комбинации с дакарбазином выживаемость составила 11,2 месяца, в группе дакарбазина - 9,1 месяца. Длительность терапевтических эффектов в группе пациентов, принимающих ипилимумаб в комбинации с дакарбазином, в два раза превысила аналогичный показатель в группе дакарбазина в комбинации с плацебо (19,3 против 8,1 месяца) [36].

Исследована эффективность ипилимумаба у 51 пациента с неоперабельной меланомой и метастатическим поражением головного мозга. Частичный регресс достигнут в четырех случаях, в пяти - стабилизация заболевания [35]. При длительном наблюдении пациентов, принимающих ипилимумаб,была зафиксирована трех-, пяти- и семилетняя выживаемость при сохранении удовлетворительного качества жизни [37].

Известное открытое исследование CheckMate-032, состоящее из двух этапов и I/II фаз, направлено на изучение лечения метастатического рака пищевода и желудка после неэффективности второй линии. В исследование были включены пациенты 18 онкологических центров в США и пяти европейских стран. Основным препаратом является ниволумаб – моноклональное антитело, которое блокирует взаимодействие рецептора PD-1 (Programmedcelldeath 1, CD279) с его лигандамиPD-L1 и PD-L2. Однако в выборке из 160 пациентов применялись следующие схемы лечения: 59 пациентов получали ниволумаб 3 мг/кг, 49 пациентов - ниволумаб 1 мг/кг в комбинации с ипилимумабом 3 мг/кг, 52 пациента - ниволумаб 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом 1 мг/кг. При сроке наблюдения 28, 24 и 22 месяца в трех группах 12-месячная выживаемость без прогрессирования составила 8%, 17% и 10% соответственно. Показатели общей выживаемости через год составили 39%, 35% и 24% соответственно.

Ниволумаб и комбинация ниволумаба с ипилимумабом продемонстрировали противоопухолевую активность и положительные результаты выживаемости у пациентов с резистентным к химиотерапии раком пищевода и желудка. Исследования III фазы по оценке эффективности ниволумаба или ниволумаба в сочетании с ипилимумабом в более ранних линиях терапии рака пищевода и желудка продолжаются [38].

В 2008 году синхронно с исследованиями ипилимумаба был представлен новый препарат – тремелимумаб. Многочисленные испытания все еще продолжаются, до сих пор не было зарегистрировано ни одного объективного положительного результата [39, 40].

Существует предположение, что действие ипилимумаба определяется теми же механизмами, которые используют опухолевые клетки для «ускользания» от надзора иммунной системы. Это понятие называется – иммунoредактирование или контроль иммунитета над опухолью. Этот контроль результат трех процессов: элиминации (elimination), равновесия (equilibrium) и ускользания (escape) [41, 12]. Для достижения терапевтического эффекта и нивелирования роли иммунoредактирования используется сочетание различных противоопухолевых методов лечения, как иммунотерапевтических, так итрадиционных (химиотерапия, лучевая терапия).

Таким образом, CTLA-4 играет важную роль в поддержании иммунного гомеостаза в организме человека. Конкуренция с CD28 и регулирование активности иммунного ответа оберегает организм от развития аутоиммунных повреждений. Подтверждена роль молекулы CTLA-4 в ингибировании противоопухолевого иммунитета. Доказанные факты требуют дальнейшего исследования роли CTLA-4 в онкогенезе у пациентов с различными локализациями опухолевого процесса. Данные исследования необходимы в плане разработки новых методов иммунотерапии рака.

Список литературы:

1. Krummel M.F., Allison J.P. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. J. Exp. Med. -1995 Aug 1. 182(2). 459-465.
2. Sharma P., Allison J.P. The future of immune checkpoint therapy. Science. 2015 Apr 3. 348(6230). 56-61. doi: 10.1126/science.aaa8172.
3. Corse E., Allison J.P. Cutting edge: CTLA-4 on effector T cells inhibits in trans. J. Immunol. 2012. 189. 1123-1127.
4. Шаповал А.И., Шаповал С.П., Щербакова Н.С., Щербаков Д.Н. Молекулы контроля иммунитета семейства B7. Часть 1. Общая характеристика и первые представители: b7-1, b7-2, b7-h1, b7-h2 и b7-dc. Биоорганическая химия. 2019. 45 (4). 348-364.
5. Kaur S., Qureshi O.S., Sansom D.M. Comparison of the intracellular trafficking itinerary of CTLA-4 orthologues. PLoS ONE. 2013. 8(4). e60903. https:// doi.org/10.1371/journal. pone.0060903.
6. Lee K.M., Chuang E., Griffin M., Khattri R., Hong D.K., Zhang W., StrausD., Samelson L.E., Thompson C.B., Bluestone J.A. Molecular basis of T cellinactivation by CTLA-4. Science. 1998. 282. 2263-2266.
7. Schneider H., Martin M., Agarraberes F.A., Yin L., Rapoport I., KirchhausenT., Rudd CE. Cytolytic T lymphocyte-associated antigen-4 and the TCRzeta/CD3 complex, but not CD28, interact with clathrin adaptor complexesAP-1 and AP-2. J.Immunol. 1999. 163. 1868-1879.
8. Chen L., Flies D.B. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. Nat. Rev. Immunol. 2013. 13 (4). 227–242.
9. Esensten J.H. et al. CD28 costimulation: from mechanism to therapy. Immunity. 2016. 44(5). 973-988.
10. Laurent S., Carrega P., Saverino D., Piccioli P., Camoriano M., Morabito A.,Dozin B., Fontana V., Simone R., Mortara L., Mingari M.C., Ferlazzo G.,Pistillo M.P. CTLA-4 is expressed by human monocyte-derived dendriticcells and regulates their functions. Hum.Immunol. 2010.71. 934-941.
11. Linsley P.S., Brady W., Urnes M., Grosmaire L.S., Damle N.K., LedbetterJ.A. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. J.Exp.Med. 1991. 174. 561-569.
12. Rudd C.E. The reverse stop-signal model for CTLA4 function. Nat. Rev.Immunol. 2008. 8 (2). 153-160.
13. Романов А.О., Беляева Т.В., Эсауленко Е.В. Иммуногенетическиефакторы патогенеза hcv-инфекции. Российскийбиомедицинский журнал. 2010. 11 (2). 544-574.
14. Боголюбова А. В. и др. Иммунотерапия опухолей, основанная наблокировке иммунологических контрольных «точек» («чекпойнтов»). Медицинская иммунология. 2015. 17 (5). 395-406.
15. Mao H., Zhang L., Yang Y., Zuo W., Bi Y., Gao W., Deng B., Sun J., Shao Q., Qu X. New insights of CTLA-4 into its biological function in breastcancer. Curr. Cancer Drug Targets. 2010. 10. 728-736.
16. Kong K.F., Fu G., Zhang Y., et al. Proteinkinase C-eta controls CTLA-4-mediated regulatory T cell function. Nat. Immunol. 2014. 15(5). 465-472. doi: 10.1038/ni.2866.
17. Linsley P.S., Bradshaw J., Greene J., Peach R., Bennett K.L., Mittler R.S.Intracellular trafficking of CTLA-4 and focal localization towards sites ofTCR engagement. Immunity. 1996. 4 (6). 535-543.
18. Schneider H., Smith X., Liu H., Bismuth G., Rudd C.E. CTLA-4 disrupts ZAP70 microcluster formation with reduced T cell/APC dwell times andcalcium mobilization. Eur. J. Immunol. 2008. 38. 40-47.
19. Parry R.V., et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. Mol. Cell. Biol. 2005. 25(21). 9543–9553.
20. 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., Sansom D.M.

Trans-endocytosis of CD80 andCD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. Science. 2011. 332 (6029). 600-603.
21. Rowshanravan B., Halliday N., Sansom D.M. CTLA-4: a moving target inimmunotherapy. Blood. 2018. 131(1). 58-67.
22. Teft W., Madrenas J. The immunological synapse as a noveltherapeutic target. Curr.Opin.Investig. Drugs. 2006. 116. 8-10.
23. Chuang E., Alegre M.L., Duckett C.S., Noel P.J., Vander Heiden M.G., Thompson C.B. Interaction of CTLA-4 with the clathrin-associated proteinAP50 results in ligand-independent endocytosis that limits cell surfaceexpression. J. Immunol. 1997. 159 (1). 144-151.
24. Borrie A.E., Maleki Vareki S. T lymphocyte-based cancer immunotherapeutics. Int. Rev. Cell. Mol. Biol. 2018. 341. 201-276.
25. Galluzzi L., Buque A., Kepp O., Zitvogel L., Kroemer G. Immunological effects of conventional chemotherapyand targeted anticancer agents. Cancer cell. 2015 Dec.14. 28(6). 690-714doi: 10.1016/j.ccell.2015.10.012.
26. Chambers C.A., Kuhns M.S., Allison J.P. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4(CTLA-4) regulates primary and secondary peptide-specific CD4(+) T cellresponses. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. 96. 8603–8608.
27. Hirahara K., Nakayama T. CD4+ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. Int.Immunol. 2016,Apr. 28(4). 163-171. Doi: 10. 1093 / intimm/ dxw006.
28. Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade.Science. 1996. 271(5256). 1734-1736.
29. Peggs K.S., Quezada S.A., Chambers C.A., Korman A.J., Allison J.P. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies.J. Exper. Med. 2009. 206(8). 1717-1725.
30. Motzer R.J. et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. New Engl. J. Med. 2018. 378(14). 1277-1290. doi: https://doi.org/10.1056/ NEJMoa1712126.
31. Barquín-García A. et. al. New oncologic emergencies: what is there to know about immunotherapy and its potential side effects? Eur. J. Intern. Med. 2019 Aug. 66. 1-8. doi: 10.1016/j.ejim.2019.05.020.
32. Suntharalingam G., Perry M.R., Ward S., Brett S.J., Castello-Cortes A., Brunner M.D., Panoskaltsis N. Cytokine storm in a phase 1 trial of the antiCD28 monoclonal antibody TGN1412. The New England journal of medicine. 2006. 355(10). 1018-1028. doi: 10.21518/2079-701X-2016-10-84-92.
33. Hodi F.S. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N. Engl. J. Med. 2010. 363 (8). 711-723.doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
34. Erfani N., Mehrabadi S.M., Ghayumi M.A., Haghshenas M.R., Mojtahedi Z., Ghaderi A., Amani D. Increase of regulatory T cells in metastatic stage andCTLA-4 over expression in lymphocytes of patients with non-small cell lungcancer (NSCLC). Lung Cancer. 2012. 77. 306-311.
35. Weber J. et al. A randomized, double_blind, placebo controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. Clin. Cancer Res. 2009.15. 5591-5598.doi: 10.1158 / 1078-0432.CCR-09-1024.
36. Robert C. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N. Engl. J. Med. 2011. 364 (26). 2517-2526. doi: 10.1056/NEJMoa1104621.
37. Sherrill B. et al. Q-TWiST analysis comparing ipilimumab/dacarbazine vs placebo/dacarbazine for patients with stage III/IV melanoma. Br. J. Cancer. 2013. 109(1). 8-13.doi: 10.1038 / bjc.2013.298.
38. Sharma P., Bono P., Kim J.W. et al. Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in metastatic urothelial cancer (mUC): results from the phase I/II CheckMate 032 study. J. Clin. Oncol. 2016.34. 4501. doi: 10.1200 / JCO.2017.76.6212.

39. Borrie A.E, MalekiVareki S. T lymphocyte-based cancer immune therapeutics. Int. Rev. Cell. Mol. Biol.2018.341. 201-276.doi: http://dx.doi.org/10.1016/bs.ircmb.2018.05.010.
40. Weber J.S. et al. Safety and clinical activity of ipilimumab in melanoma patients with brain metastases: retrospective analysis of data from a phase 2 trial. Melanoma Res. 2011. 21 (6). 530-534.
41. O'Donnell J.S., Teng M.W.L., Smyth M.J. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. Nat. Rev. Clin. Oncol.2019.16(3). 151-167. doi: 10.1038/s41571-018-0142-8.

References:

1. Krummel M.F., Allison J.P. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. J. Exp. Med. -1995 Aug 1. 182(2). 459-465.
2. Sharma P., Allison J.P. The future of immune checkpoint therapy. Science. 2015 Apr 3. 348(6230). 56-61. doi: 10.1126/science.aaa8172.
3. Corse E., Allison J.P. Cutting edge: CTLA-4 on effector T cells inhibits in trans. J. Immunol. 2012. 189. 1123-1127.
4. Shapoval A.I., Shapoval S.P., Shcherbakova N.S., Shcherbakov D.N. Immune control Molecules of the B7 family. Part 1. General characteristics and first representatives: b7-1, b7-2, b7-h1, b7-h2 and b7-dc. Bioorganic chemistry. 2019. 45 (4). 348–364.in Russian.
5. Kaur S., Qureshi O.S., Sansom D.M. Comparison of the intracellular trafficking itinerary of CTLA-4 orthologues. PLoS ONE. 2013. 8(4). e60903. https:// doi.org/10.1371/journal.pone.0060903.
6. Lee K.M., Chuang E., Griffin M., Khattri R., Hong D.K., Zhang W., Straus D., Samelson L.E., Thompson C.B., Bluestone J.A. Molecular basis of T cellinactivation by CTLA-4. Science. 1998. 282. 2263-2266.
7. Schneider H., Martin M., Agarraberes F.A., Yin L., Rapoport I., KirchhausenT., Rudd CE. Cytolytic T lymphocyte-associated antigen-4 and the TCRzeta/CD3 complex, but not CD28, interact with clathrin adaptor complexesAP-1 and AP-2. J.Immunol. 1999. 163. 1868-1879.
8. Chen L., Flies D.B. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. Nat. Rev. Immunol. 2013. 13 (4). 227–242.
9. Esensten J.H. et al. CD28 costimulation: from mechanism to therapy. Immunity. 2016. 44(5). 973-988.
10. Laurent S., Carrega P., Saverino D., Piccioli P., Camoriano M., Morabito A., Dozin B., Fontana V., Simone R., Mortara L., Mingari M.C., Ferlazzo G.,Pistillo M.P. CTLA-4 is expressed by human monocyte-derived dendriticcells and regulates their functions. Hum.Immunol. 2010.71. 934-941.
11. Linsley P.S., Brady W., Urnes M., Grosmaire L.S., Damle N.K., LedbetterJ.A. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. J.Exp.Med. 1991. 174. 561-569.
12. Rudd C.E. The reverse stop-signal model for CTLA4 function. Nat. Rev.Immunol. 2008. 8 (2). 153-160.
13. Romanov A.O., Belyaeva T.V., Esaulenko E.V. Immunogenetic factors of hcv infection pathogenesis. Russian biomedical journal. 2010. 11 (2). 544-574.in Russian.
14. Bogolyubov A.V. et al. Immunotherapy of tumors based on blocking of immunological control "points"("checkpoints"). Medical immunology. 2015. 17 (5). 395–406.in Russian.
15. Mao H., Zhang L., Yang Y., Zuo W., Bi Y., Gao W., Deng B., Sun J., ShaoQ., Qu X. New insights of CTLA-4 into its biological function in breastcancer. Curr. Cancer Drug Targets. 2010. 10. 728-736.
16. Kong K.F., Fu G., Zhang Y., et al. Proteinkinase C-eta controls CTLA-4-mediated regulatory T cell function. Nat. Immunol. 2014. 15(5). 465-472. doi: 10.1038/ni.2866.
17. Linsley P.S., Bradshaw J., Greene J., Peach R., Bennett K.L., Mittler R.S.Intracellular trafficking of CTLA-4 and focal localization towards sites ofTCR engagement. Immunity. 1996. 4 (6). 535-543.

18. Schneider H., Smith X., Liu H., Bismuth G., Rudd C.E. CTLA-4 disruptsZAP70 microcluster formation with reduced T cell/APC dwell times andcalcium mobilization. Eur. J. Immunol. 2008. 38. 40-47.
19. Parry R.V., et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. Mol. Cell. Biol. 2005. 25(21). 9543–9553.
20. 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., Sansom D.M. Trans-endocytosis of CD80 andCD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. Science.2011. 332 (6029). 600-603.
21. Rowshanravan B., Halliday N., Sansom D.M. CTLA-4: a moving target inimmunotherapy. Blood. 2018. 131(1). 58-67.
22. Teft W., Madrenas J. The immunological synapse as a noveltherapeutic target. Curr.Opin.Investig. Drugs. 2006. 116. 8-10.
23. Chuang E., Alegre M.L., Duckett C.S., Noel P.J., Vander Heiden M.G., Thompson C.B. Interaction of CTLA-4 with the clathrin-associated proteinAP50 results in ligand-independent endocytosis that limits cell surfaceexpression. J. Immunol. 1997. 159 (1). 144-151.
24. Borrie A.E., MalekiVareki S. T lymphocyte-based cancer immunotherapeutics. Int. Rev. Cell. Mol. Biol. 2018. 341. 201-276.
25. Galluzzi L., Buque A., Kepp O., Zitvogel L., Kroemer G. Immunological effects of conventional chemotherapyand targeted anticancer agents. Cancer cell. 2015 Dec.14. 28(6). 690-714doi: 10.1016/j.ccell.2015.10.012.
26. Chambers C.A., Kuhns M.S., Allison J.P. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4(CTLA-4) regulates primary and secondary peptide-specific CD4(+) T cellresponses. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. 96. 8603–8608.
27. Hirahara K., Nakayama T. CD4+ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm. Int.Immunol. 2016,Apr. 28(4). 163-171. Doi: 10. 1093 / intimm/ dxw006.
28. Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade.Science. 1996. 271(5256). 1734-1736.
29. Peggs K.S., Quezada S.A., Chambers C.A., Korman A.J., Allison J.P. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies.J. Exper. Med. 2009. 206(8). 1717-1725.
30. Motzer R.J. et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma.New Engl. J. Med. 2018. 378(14). 1277-1290. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126.
31. Barquín-García A. et. al. New oncologic emergencies: what is there to know about immunotherapy and its potential side effects? Eur. J. Intern. Med. 2019 Aug. 66. 1-8. doi: 10.1016/j.ejim.2019.05.020.
32. Suntharalingam G., Perry M.R., Ward S., Brett S.J., Castello-Cortes A., Brunner M.D., Panoskaltsis N. Cytokine storm in a phase 1 trial of the antiCD28 monoclonal antibody TGN1412. The New England journal of medicine. 2006. 355(10). 1018-1028. doi: 10.21518/2079-701X-2016-10-84-92.
33. Hodi F.S. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N. Engl. J. Med. 2010. 363 (8). 711-723.doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
34. Erfani N., Mehrabadi S.M., Ghayumi M.A., Haghshenas M.R., Mojtahedi Z.,Ghaderi A., Amani D. Increase of regulatory T cells in metastatic stage andCTLA-4 over expression in lymphocytes of patients with non-small cell lungcancer (NSCLC). Lung Cancer. 2012. 77. 306-311.
35. Weber J. et al. A randomized, double_blind, placebo controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. Clin. Cancer Res. 2009.15. 5591-5598.doi: 10.1158 / 1078-0432.CCR-09-1024.
36. Robert C. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. N. Engl. J. Med. 2011. 364 (26). 2517-2526. doi: 10.1056/NEJMoa1104621.

37. Sherrill B. et al. Q-TWiST analysis comparing ipilimumab/dacarbazine vs placebo/dacarbazine for patients with stage III/IV melanoma. Br. J. Cancer. 2013. 109(1). 8-13.doi: 10.1038 / bjc.2013.298.
38. Sharma P., Bono P., Kim J.W. et al. Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in metastatic urothelial cancer (mUC): results from the phase I/II CheckMate 032 study. J. Clin. Oncol. 2016.34. 4501. doi: 10.1200 / JCO.2017.76.6212.
39. Borrie A.E, Maleki Vareki S. T lymphocyte-based cancer immune therapeutics. Int. Rev. Cell. Mol. Biol.2018.341. 201-276.doi: http://dx.doi.org/10.1016/bs.ircmb.2018.05.010.
40. Weber J.S. et al. Safety and clinical activity of ipilimumab in melanoma patients with brain metastases: retrospective analysis of data from a phase 2 trial. Melanoma Res. 2011. 21 (6). 530-534.
41. O'Donnell J.S., Teng M.W.L., Smyth M.J. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. Nat. Rev. Clin. Oncol.2019.16(3). 151-167. doi: 10.1038/s41571-018-0142-8.