

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych podziału komórki w leczeniu chorób nowotworowych

Immune checkpoint inhibitors as drugs or drug candidates in neoplastic diseases

Aleksandra Mędra, Agata Majchrzak, Piotr Smolewski*

Zakład Hematologii Doświadczalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska



INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 29.03.2016

Zaakceptowano: 19.04.2016

Dostępne online: 25.04.2016

Słowa kluczowe:

- podział komórkowy
- inhibitory
- terapia celowana
- punkt kontrolny

Keywords:

- Cell cycle
- Inhibitors
- Targeted therapy
- Checkpoint

ABSTRACT

Despite of great progress in anti-neoplastic treatment the several solid tumors and hematologic malignancies still remain incurable. Immune system remains under control of several controlling mechanism. Genetic or epigenetic changes in neoplastic cells provide antigen-derived diversity; however, these cells do not initiate immune response. The main mechanism of development of immune resistance by tumor cells seems to be a change in expression of proteins engaged in the immune control point. Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors has emerged as promising modality of tumors showing response to several antigens, e.g. anti-CTLA-4 or PD1-PDL1 monoclonal antibodies. In this review we demonstrate the state in the field on this modality of anti-neoplastic treatment.

© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Mechanizmy odpowiedzi przeciwnowotworowej

Prawidłowo funkcjonujący układ immunologiczny w sytuacji pojawienia się zagrożenia powoduje aktywację mechanizmów mających na celu obronę organizmu oraz eliminację

czynnika patogennego. Jednocześnie zapewnia tolerancję w stosunku do komórek własnych. Układ odpornościowy pozostaje pod nadzorem licznych mechanizmów kontrolnych, a zaburzenia na jakimkolwiek etapie powodują brak lub wzmożoną odpowiedź immunologiczną. Zmiany genetyczne i epigenetyczne, do których dochodzi w komórkach

* Adres do korespondencji: Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im M. Kopernika, Klinika Hematologii, ul Pabianicka 62, 93-513 Łódź, Polska. Tel.: +48 42 689 51 91; fax: +48 42 689 51 92.

Adres email: piotr.smolewski@umed.lodz.pl (P. Smolewski).

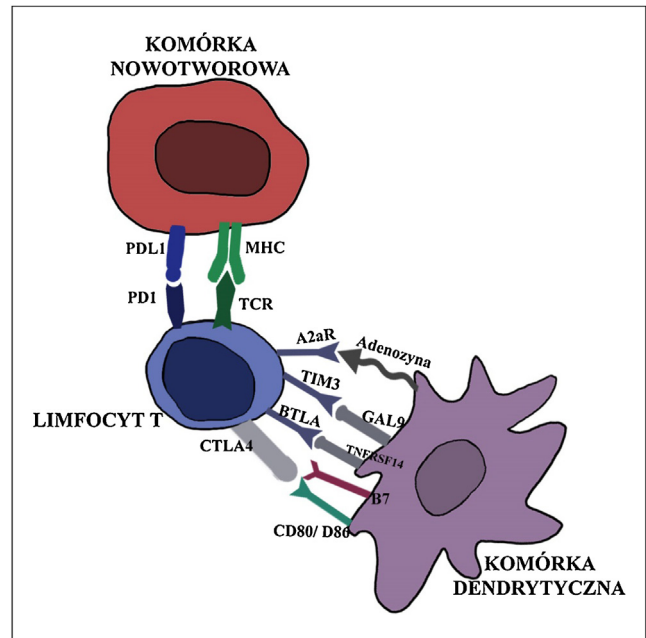
<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2016.04.008>

0001-5814/© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

nowotworowych, powodują, że mimo odmienności antygenowej komórki te nie inicjują odpowiedzi immunologicznej. W warunkach fizjologicznych immunologiczne punkty kontrolne zapewniają utrzymanie tolerancji w stosunku do komórek własnych oraz tkanek przed zniszczeniem podczas uruchomienia odpowiedzi na patogen [1, 2]. Komórki zmienione nowotworowo wykształciły mechanizmy obniżające efektywność, a nawet całkowite hamujące czynności układu immunologicznego przez zmianę antygenów na powierzchni komórki nowotworowej. Zauważono niską ekspresję lub brak ekspresji cząsteczek adhezyjnych biorących udział w aktywacji limfocytów T (LT). Głównym mechanizmem wykształcenia przez nowotwory oporności immunologicznej wydaje się być zmieniona ekspresja białek immunologicznego punktu kontrolnego [3]. Efektorowe limfocyty T (CD8+, znane jako cytotoksyczne – CLT) zdolne do selektywnego rozpoznawania antygenów oraz do bezpośredniego zabijania komórek, a także limfocyty T pomocnicze (CD4+) wspomagające odpowiedź immunologiczną stały się przedmiotem badań nad zmianą endogennej odporności przeciwnowotworowej. Zastosowanie antagonistów sygnałów hamujących oraz agonistów receptorów kostymulujących immunologiczne punkty kontrolne pozwalają wyzwolić przeciwnowotworowy potencjał układu odpornościowego (Ryc. 1) [4].

Immunologiczna odpowiedź organizmu za pośrednictwem LT obejmuje wiele etapów: począwszy od klonalnej selekcji antygenowej, przez ich aktywację i proliferację oraz migrację do miejsc zapalenia, aż do działań efektorowych: wydzielanie cytokin, działanie za pośrednictwem białek powierzchniowych. Każdy z tych etapów podlega kontroli. Równowaga między sygnałami stymulującymi i hamującymi wpływa na ostateczną sygnalizację wewnątrzkomórkową. W komórkach, w których doszło do nowotworzenia, obserwuje się nadekspresję receptorów lub/i ligandów wpływających na hamowanie odpowiedzi ze strony LT. Przeciwciała, które powodują blokadę immunologicznych punktów kontrolnych, używane w terapii przeciwnowotworowej (Tab. 1), nie działają bezpośrednio na komórki obce, a na receptory lub ligandy na powierzchni LT, przez co powodują wzmocnienie immunologicznej aktywności przeciwnowotworowej organizmu [3]. W odniesieniu do immunoterapii przeciwnowotworowej największe znaczenie wydają się mieć dwa immunologiczne punkty kontrolne: białko programowanej śmierci komórki PD-1 (*programmed cell death protein 1*; CD279) i antygen 4 związany z limfocytami T (CTLA4; *cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) o aktywności inhibitorów odpowiedzi immunologicznej. Zastosowanie przeciwciał blokujących PD-1 i CTLA4 skutkuje wzmocnieniem aktywności LT w stosunku do komórek nowotworowych [3, 5].

PD-1 to przezbłonowy glikoproteinowy receptor, którego ekspresja obserwowana jest na powierzchni aktywowanych limfocytów T – LT CD4+, CD8+ i LT regulatorowe (T_{reg}) – oraz limfocytów B, a także na powierzchni aktywowanych monocytów i komórek dendrytycznych [6, 7]. Receptor PD1 składa się z dwóch fragmentów: fragment pozakomórkowy ma pojedynczą IgV-podobną domenę, a fragment cytoplazmatyczny ma dwa motywy tyrozynowe, będące miejscem wiązania fosfatyzacji odpowiedzialnych za przekazywanie sygnałów immunosupresyjnych [8, 9]. Rolą receptora PD1 jest hamowanie aktywności LT w trakcie zapalenia i ograniczenie reakcji



Ryc. 1 – Immunologiczne punkty kontrolne biorące udział w hamującej odpowiedzi przeciwnowotworowej ze strony limfocytów T

Rycina przedstawia interakcje ligand-receptor występujące między limfocytym T (LT), komórką dendrytyczną prezentującą antygen (*dendritic cell*, DC) i komórką zmienioną nowotworowo. T-komórkowa odpowiedź immunologiczna zależy od rozpoznania antygeny prezentowanego w kontekście cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej klasy I lub II (*major histocompatibility complex*; MHC) przez receptor limfocyta T (*T-cell receptor*; TCR). W komórkach nowotworowych, dochodzi do ekspresji cząsteczek, które układ odpornościowy gospodarza traktuje jako własne sygnały wyciszające odpowiedź immunologiczną. Połączenie obecnego na LT antygeny białka programowanej śmierci komórki (*programmed cell death protein 1*; PD1) z nowotworowym ligandem dla PD1 (*programmed cell death protein ligand 1*; PDL1) powoduje zahamowanie odpowiedzi ze strony LT. Między komórką dendrytyczną a LT obecnych jest szereg interakcji o działaniu inhibującym, z których klinicznie istotne wydają się być połączenia: obecnego na LT antygeny 4 związanego z limfocytym T (*cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4*; CTLA4) z jednym z ligandów CD80 lub CD86, jak również połączenie CTLA4 z ligandem z rodziny B7 (B7-H3 lub B7-H4), ważna interakcja zachodzi także między obecnymi na LT antygenami tj. T-komórkowym białkiem błonowym 3 (*T-cell membrane protein 3*; TIM3) oraz BTLA (*B and T lymphocyte attenuator*), a ich receptorami obecnymi na powierzchni DC (odpowiednio: galektyna 9 (GAL9) i TNFRSF14). Ponadto mikrośrodowisko nowotworu jest źródłem adenozyiny, która w połączeniu z T-komórkowym receptorem dla adenozyiny (A2aR) powoduje obniżenie aktywności LT.

Fig. 1 – Immunological control points involved in the inhibitory anti-tumor response by the T cells

Tabela I – Próby zastosowania Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych podziału komórki w leczeniu chorób nowotworowych
Table I – Attempts to use inhibitors of immune cell division control points in the treatment of cancer

Immunologiczny punkt kontrolny/ cel terapeutyczny	Funkcja biologiczna	Przeciwciało	Badania kliniczne	Odpowiedź	Działania niepożądane
PD1	Receptor hamujący	Nivolumab	Faza III w leczeniu raka nerki [29]	OS 25 miesięcy u 24% pacjentów. PR u 1% Mediana przeżycia bez progresji choroby wynosił 4,6 miesiący	Zmęczenie, nudności, świąd skóry
			Faza IIIC i IV w leczeniu czerniaka [30]	RFS wyniosła 47,1 miesiąca. OS nie został jeszcze oszacowany.	Dyskomfort, ziarniniak i/lub limfadenopatia, zmęczenie, wysypka, świąd, nudności, bóle stawów, biegunka, bóle głowy
			FAZA III w leczeniu raka płuc [31]	OS 9,2 miesiąca, wskaźnik przeżycia po roku: 42%, PFS 3,5 miesiąca	Zmęczenie, utrata apetytu, osłabienie. niedoczynność tarczycy, biegunka, zapalenie płuc, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi oraz wysypki zapalenie kłębuszków nerkowych, zapalenie okrężnicy, zapalenie płuc
			Faza I w leczeniu chłoniaków nieziarnicznych i DLBCL [32, 33]	ORR i CR odpowiednio 28% i 7% (NHL) oraz ORR 36% i 40% (w DLBCL i FL, odpowiednio)	Wysypka, trombocytopenia, zespół mielodysplastyczny, zapalenie trzustki, zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, zapalenie okrężnicy, zapalenie przewodu pokarmowego, zwiększony poziom lipazy, limfocytopenia i leukopenia.
		Pembrolizumab	Faza III w leczeniu czerniaka [34]	PFS 47,3%	Zmęczenie, biegunka, wysypka, świąd, niedoczynność i nadczynność tarczycy, zapalenie wątroby
			Faza I w leczeniu raka płuc [35]	PFS 3,7 miesiąca	Zmęczenie, świąd, zmniejszenie apetytu, wysypka, bóle stawów, biegunki, nudności, iedoczynność, osłabienie, niedokrwistość, duszność, gorączka, utrata wagi, sucha skóra, zapalenie płuc, wzrost stężenia aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej, wymioty, wysypka trądzikopodobna, bóle mięśniowe, kaszel, dreszcze, zaparcia, reakcje związane z infuzją
		Pidilizumab	Faza II w leczeniu nowotworów hematologicznych (FL, DLBCL) [36, 37]	FL: ORR 66%, CR 52%, PR w 14%, PFS 18,8 miesiąca. DLBCL: PFS 16,6 miesiąca, CR 34%, PR 17%, SD 37%	Niedokrwistość, Zmęczenie, leukopenia, małopłytkowość, duszność, neutropenia, nudności, poty, kaszel, ból, obrzęki, świąd, biegunka, anoreksja, niedociśnienie, infekcja dróg oddechowych
PDL1	Ligand dla PD1	Atezolizumab	Faza I badań klinicznych w nowotworach hematologicznych (DLBCL, FL, skórny T-komórkowy Chłonia, chłoniaka Hodgkina, MM) (badanie GO29383)	RP uzyskano u 2/2 pacjentów z chłoniakiem T-komórkowym, SD u 3/3 z FL i 1/1 z chłoniakiem Hodgkina oraz u 2/4 z MM	trombocytopenia
			FAZA I, II i III w nowotworach litych (płuc, pęcherza moczowego, nerki) (badanie PCD4989g)	ORR 22,7% (NSCLC), 35,6%(UBC), 14,5% (RCC),	

Tabela I (Ciąg dalszy)

Immunologiczny punkt kontrolny/ cel terapeutyczny	Funkcja biologiczna	Przeciwciało	Badania kliniczne	Odpowiedź	Działania niepożądane
CTLA4	Receptor hamujący	Ipilimumab	Zaakceptowany przez FDA w leczeniu czerniaka		wysypka, biegunka, zmęczenie, swędzenie, bóle głowy, utrata wagi i nudności, choroby autoimmunologiczne układu pokarmowego, wątroby, skóry, układu nerwowego, a także w gruczołach wytwarzających hormony, wykazuje działanie teratogenne
		Tremelimumab	Faza III badań klinicznych w czerniaku Faza I w leczeniu nowotworu płuc	PFS 2,9 miesiąca, OS 12,8 miesiąca	Biegunka, stany zapalne jelit, podwyższona aktywność lipazy
LAG3	Receptor hamujący	BMS-986016	Faza I w różnych nowotworach litych (rak szyjki macicy i jajnika, pęcherza moczowego, jelita grubego i żołądka nowotwory głowy i szyi, wątroby, czerniaka) (badanie NCT01968109)		

autoreaktywnych. Jego niedobór prowadzi do zmniejszenia tolerancji wobec komórek własnych i do rozwoju chorób autoimmunologicznych, np. proliferacyjne zapalenie kłębuszków nerkowych, toczeń [10]. Ekspresja receptora PD1 jest wynikiem aktywacji szlaku sygnałowego TRC lub BCR (T Cell Receptor, B Cell Receptor) i jest utrzymywana w trakcie stymulacji antygenem [11]. Do aktywacji szlaku PD1 dochodzi po związaniu receptora z jednym z dwóch ligandów PDL1 (B7-H1, CD274) lub PDL2 (B7-DC, CD273) i prowadzi to do wzrostu syntezy cytokin hamujących odpowiedź immunologiczną [12, 13]. Mimo że ligand PDL2 ma znacznie większe powinowactwo do receptora, to za właściwości immunomodulujące odpowiada ligand PDL1 [14].

Limfocyty T naciekające nowotwór (TILs; tumor infiltrating lymphocytes), na powierzchni których obserwuje się wysoką ekspresję PD1, komunikują się z komórkami nowotworowymi przez obecne na nich ligandy PDL1 i PDL2. Posiadanie przez komórki nowotworowe tych antygenów powoduje, że mogą one bezpośrednio inhibować odpowiedź immunologiczną zależną od LT [15, 16]. Działanie protekcyjne w stosunku do komórek nowotworowych ma również mikrośrodowisko, którego komórki także cechuje ekspresja ligandów dla PD1 [17]. Na podstawie dotychczasowych badań stwierdza się, że do zahamowania odpowiedzi immunologicznej zależnej od PD1-PDL1 dochodzi na drodze dwóch odmiennych mechanizmów. W niektórych komórkach nowotworowych (np. glejakach, raku płuc, niektórych chłoniakach) dochodzi do konstytutywnej ekspresji PDL1 na skutek wewnątrzkomórkowej onkogennej stymulacji, będącej wynikiem zaburzonej transdukcji sygnałów wewnętrznych w szlakach PI3K-AKT (kinaza fosfotydyloinozytolu 3), STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) czy ALK (activin receptor-like kinase) [18]. Z drugiej strony, PDL1 może pojawić się na komórce nowotworowej w drodze adaptacji tej komórki do otoczenia, ekspresja PDL1 jest wtedy najprawdopodobniej indukowana działaniem interferonu γ (INF γ) [19, 20].

Mając na uwadze zwiększoną ekspresję receptora PD1 na limfocytach naciekających nowotwór oraz obecność ligandów dla tego receptora na komórkach nowotworowych, stwierdza się zasadność stosowania przeciwciał blokujących ten szlak, a tym samym wzmagających odpowiedź ze strony układu immunologicznego w stosunku do komórek nowotworowych. Badania kliniczne I fazy z przeciwciałami przeciwko PD1 i PDL1 przyniosły obiecujące wyniki [3].

Hamowanie PD1 lub PD1-PDL1

Atezolizumab to monoklonalne humanizowane przeciwciało, dla którego celem jest receptor obecny na powierzchni LT (PD1). Jego aktywność oceniano w stosunku do guzów litych, jak również nowotworów hematologicznych. Badania przedkliniczne pozwoliły na ocenę skuteczności i toksyczności atezolizumabu na modelach zwierzęcych. Obecnie atezolizumab jest badany w fazie I, II i III zarówno w monoterapii, jak też w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Skuteczność działania badano u chorych z rakiem płuc, rakiem pęcherza moczowego, z rakiem nerki, a także z nowotworami hematologicznymi (szpiczak mnogi [multiple myeloma; MM], T-komórkowy chłoniak skórny, chłoniak grudkowy [follicular

lymphoma; FL), chłoniak Hodgkina [Hodgkin's lymphoma; HL]). Znacznie lepszą odpowiedź uzyskiwano u tych pacjentów, u których stwierdzano wyższą ekspresję PDL1 [21–26].

Zastosowanie ludzkich przeciwciał klasy IgG4 blokujących połączenie PD1-PDL1 nivolumabu (MDX-1106) lub pembrolizumabu (MK3475) u chorych z rakiem okrężnicy, nerek, płuc i czerniaka, przyczyniło się do uzyskania częściowej lub całkowitej odpowiedzi. Długoletnia obserwacja tych pacjentów pozwala stwierdzić, że odpowiedź na leczenie jest trwała, pacjenci pozostają w remisji dłużej niż rok po zakończeniu badania [27–31]. U chorych na nowotwory hematologiczne prowadzone są badania kliniczne I fazy, oceniające skuteczność nivolumabu i pembrolizumabu w stosunku do HL. Pembrolizumab został zatwierdzony przez FDA w roku 2014 w leczeniu czerniaka u pacjentów wcześniej leczonych ipilimumabem, prowadzone są również badania I fazy u pacjentów wcześniej leczonych z rakiem płuc oraz I/II fazy u pacjentów z nowotworem nerki w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi [32–35].

Pidilizumab (CT-011) to humanizowane przeciwciało klasy IgG-1 κ skierowane przeciwko PD1. Badania I i II fazy prowadzono u chorych na DLBCL po auto-SCT, u których stosowano pidilizumab w monoterapii oraz u chorych na FL w połączeniu z rytuksymabem [36, 37].

Wzmocnienie lub wyzwolenie przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej zależnej od szlaku PD1/PDL1 jest uwarunkowane poziomem ekspresji PD1 i jego ligandów.

Hamowanie CTLA4

Ekspresję innego immunologicznego punktu kontrolnego, czyli CTLA4 stwierdza się wyłącznie na powierzchni LT. Połączenie tego receptora z jednym z jego ligandów CD80 (B7.1) lub CD86 (B7.2) powoduje zmniejszenie reaktywności limfocytów T pomocniczych oraz wzmocnienie immunosupresyjnej aktywności limfocytów T regulatorowych. Receptor CTLA4 konkuruje z receptorem CD28 o połączenie z CD80 i CD86. Ale w odróżnieniu od CTLA4, receptor CD28 po stymulacji antygenowej stymuluje amplifikację TCR i aktywność komórkowej odpowiedzi immunologicznej [38–42]. Mimo to CTLA4 ma znacznie większe niż CD28 powinowactwo do ligandów, a ponadto może powodować sekwestrację połączenia CD28/CD80 i CD28/CD86 [43]. Mimo że dokładny mechanizm immunosupresji zależnej od CTLA4 nie został poznany, to wydaje się, że zablokowanie tego szlaku spowoduje wzmocnienie immunologicznej odpowiedzi zależnej od LT pomocniczych i wyciszenie aktywności LT regulatorowych [44–46]. Początkowo kwestionowano skuteczność inhibitorów CTLA4 oraz obawiano się gwałtownego wzrostu aktywności ze strony LT. Zauważono, że częściowa blokada CTLA4 pozwala osiągnąć terapeutycznie zadowalające wyniki przy minimalizacji toksyczności immunologicznej. Zablokowanie receptora CTLA4 w nowotworach, które są słabo immunogenne, nie powoduje wzmocnienia endogennej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Zastosowanie w tym przypadku granulocytno-makrofagowego czynnika wzrostu (GM-CSF) w połączeniu z przeciwciałem przeciwko CTLA4 indukuje odpowiedź na zadowalającym poziomie [47]. Satysfakcjonujące wyniki badań stały się zachęcającym

czynnikiem do wprowadzenia inhibitorów CTLA4 do I fazy badań klinicznych u chorych na czerniaka. Początkowo badania obejmowały pacjentów niereagujących na konwencjonalną chemioterapię. Tremelimumab znajduje się obecnie w III fazie badań klinicznych u chorych na czerniaka, stosowany jest w monoterapii, a jego skuteczność porównywana jest z dekarbazyną. Niestety u 25–30% pacjentów obserwowano wystąpienie niepożądanych skutków ubocznych [48]. Wyniki II fazy badań klinicznych z ipilimumabem wydają się być bardziej obiecujące, a prawidłowe postępowanie terapeutyczne polegające na równoczesnym podaniu ipilimumabu wraz ze sterydami oraz blokerami czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor*; TNF) pozwala na zmniejszenie występowania działań niepożądanych. Ostatecznie, od 2010 roku ipilimumab został zaakceptowany przez FDA w leczeniu czerniaka [49].

Inne immunologiczne punkty kontrolne

Nie tylko CTLA4 czy PD1/PDL1, ale również inne immunologiczne punkty kontrolne, ze względu na swoją biologiczną aktywność, mogą wykazywać potencjalne działanie przeciwnowotworowe. Należą do nich m.in. ligandy z rodziny B7: B7-H3 (CD276) i B7-H4, których zwiększoną ekspresję obserwuje się zarówno na komórkach guza, jak i na limfocytach i makrofagach naciekających nowotwór czy też komórkach endotelialnych unaczynienia guza. Prowadzone badania przedkliniczne na modelach zwierzęcych pozwalają stwierdzić, że zablokowanie wyżej wymienionych immunologicznych punktów kontrolnych wzmacnia przeciwnowotworową odpowiedź ze strony układu odpornościowego [50–52].

Na powierzchni limfocytów T znajdują się receptory, których pobudzenie prowadzić może nie tylko do zahamowania ich aktywności, ale nawet do anergii. Należą do nich: LAG3 (*lymphocyte activation gene 3*, CD223), 2B4 (CD244), BTLA (B, T lymphocyte attenuator; CD272), TIM3 (T cell membrane protein 3), receptor dla adenozyliny A2a (A2aR), których ekspresję obserwuje się często na limfocytach T regulatorowych odpowiedzialnych za wyciszenie odpowiedzi immunologicznej. Zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciwko tym receptorom prowadzi do wzmocnienia aktywności przeciwnowotworowej na modelach zwierzęcych. Mimo że LAG3 odkryto blisko 20 lat temu, to dopiero w 2005 roku wykazano jego funkcje jako immunologicznego punktu kontrolnego. Ligandem dla tego receptora są cząsteczki MHC klasy II. Interakcja między LAG3 i MHC II powoduje inhibicję zwłaszcza limfocytów T regulatorowych. Ze względu na fakt, że na LT regulatorowych występuje zarówno LAG3, jak i PD1, podwójna blokada tych receptorów pozwala osiągnąć synergistyczny efekt. Jednak należy pamiętać, że fenotyp PD1⁺LAG3⁺ jest śmiertelny, dlatego należy wybrać taką strategię terapeutyczną, która przy maksymalnych efektach przeciwnowotworowych będzie bezpieczna dla pacjentów [53–55]. Prowadzone są obecnie badania kliniczne I fazy z użyciem przeciwciała przeciwko LAG3 w stosunku do nowotworów litych (szyjki macicy, jajników, pęcherza moczowego, głowy i szyi, rak żołądka i rak wątroby, nerki) [56].

Ligandem dla TIM3 jest galektyna 9 (należąca do grupy lektyn), której zwiększoną ekspresję obserwuje się na komórkach różnych nowotworów [57]. Związanie liganda z receptorem powoduje inhibicję zależnej od LT odpowiedzi immunologicznej [58]. Na LT CD8+ stwierdza się koekspresję TIM3 i PD1, stosując przeciwciało blokujące jednocześnie obydwa receptory, można uzyskać lepsze działanie wzmacniające odpowiedź przeciwnowotworową [59, 60].

BTLA jest receptorem o aktywności inhibitora, który po przyłączeniu liganda powoduje zahamowanie odpowiedzi immunologicznej zależnej od limfocytów T. Ligandem dla BTLA jest TNFRSF14, należący do rodziny białek czynnika martwicy nowotworów (TNF), którego ekspresję wykazują pewne komórki nowotworowe (np. komórki czerniaka), a także na komórkach śródbłonka [61]. Finalna reakcja komórki na aktywację receptora BTLA zależy od pobudzenia go nie tylko przez ligand TNFRSF14, ale również CD160 (cząsteczka należąca do rodziny immunoglobulin). Złożoność tej drogi sygnałowej sprawia, że utrudnione jest działanie terapeutyczne przeciwciał blokujących BTLA, mimo to zastosowanie blokady BTLA oraz PD1 jednocześnie powoduje zwiększenie odporności przeciwnowotworowej [62].

Receptor dla adenozyiny (A2aR) po połączeniu z adenozyiną powoduje zahamowanie aktywności LT CD4+ przez wzrost ekspresji cytoplazmatycznej FOXP3, a tym samym przekształcenie ich w limfocyty regulatorowe. W przypadku niedoboru A2aR obserwuje się patologiczną odpowiedź na infekcje. Obecność tego receptora odgrywa szczególną rolę w rozwoju oporności komórek nowotworowych na odpowiedź ze strony układu immunologicznego. Komórki nowotworowe wykazujące wysoki wskaźnik obrotu komórkowego są źródłem adenozyiny, która aktywuje limfocyty regulatorowe. Aktywność receptora dla adenozyiny można zahamować przez zastosowanie przeciwciał skierowanych przeciwko A2aR lub przez zastosowanie analogów adenozyiny. Leki te stosowane są w badaniach klinicznych u chorych z chorobą Parkinsona, brak jeszcze badań u pacjentów z chorobami nowotworowymi [3, 63].

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Greenwald RJ, Freeman GJ, Sharpe AH. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol* 2005;23:515-548.
- [2] Zou W, Chen L. Inhibitory B7-family molecules in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2008;8:467-477.
- [3] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12:252-264.
- [4] Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000;192:1027-1034.
- [5] Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4:560-575.
- [6] Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J* 1992;11:3887-3895.
- [7] Agata Y, Kawasaki A, Nishimura H, et al. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *Int Immunol* 1996;8(5):765-772.
- [8] Shinohara T, Taniwaki M, Ishida Y, Kawaichi M, Honjo T. Structure and chromosomal localization of the human PD-1 gene (PDCD1). *Genomics* 1994;23:704-706.
- [9] Vivier E, Daëron M. Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs. *Immunol Today* 1997;18:286-291.
- [10] Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity* 1999;11:141-151.
- [11] Yamazaki T, Akiba H, Iwai H, et al. Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells and APC. *J Immunol* 2002;169:5538-5545.
- [12] Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677-704.
- [13] Dong H, Strome SE, Matteson EL, et al. Costimulating aberrant T cell responses by B7-H1 autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 2003;111:363-370.
- [14] Youngnak P, Kozono Y, Kozono H, et al. Differential binding properties of B7-H1 and B7-DC to programmed death-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;307:672-677.
- [15] Sfanos KS, Bruno TC, Meeker AK, et al. Human prostate-infiltrating CD8+ T lymphocytes are oligoclonal and PD-1+. *Prostate* 2009;69:1694-1703.
- [16] Ahmadzadeh M, Johnson LA, Heemskerk B, et al. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. *Blood* 2009;114:1537-1544.
- [17] Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med* 2003;198:851-862.
- [18] Marzec M, Zhang Q, Goradia A, et al. Oncogenic kinase NPM/ALK induces through STAT3 expression of immunosuppressive protein CD274 (PD-L1 B7-H1). *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:20852-20857.
- [19] Kim J, Myers AC, Chen L, et al. Constitutive and inducible expression of b7 family of ligands by human airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;33:280-289.
- [20] Wilke CM, Wei S, Wang L, Kryczek I, Kao J, Zou W. Dual biological effects of the cytokines interleukin-10 and interferon- γ . *Cancer Immunol Immunother* 2011;60:1529-1541.

- [21] Xia B, Herbst RS. Immune checkpoint therapy for non-small-cell lung cancer: an update. *Immunotherapy* 2016;8(3):279-298.
- [22] McDermott DF, Sosman JA, Sznol M, et al. Atezolizumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Long-Term Safety, Clinical Activity, and Immune Correlates From a Phase Ia Study. *J Clin Oncol* 2016;34(8):833-842.
- [23] Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;4 pii: S0140-6736(16)00561-4.
- [24] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01375842?term=PCD4989g&rank=1> A Phase 1 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. (03.04.2016).
- [25] <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=GO29383&Search=Search> A Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Administered With Obinutuzumab in Patients With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma. (03.04.2016).
- [26] Jørgensen JT. Companion diagnostic assays for PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in NSCLC. *Expert Rev Mol Diagn* 2016;16(2):131-133.
- [27] Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I. study of single-agent antiprogrammed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010;28:3167-3175.
- [28] McDermott DF, Drake CG, Sznol M, et al. A phase I study to evaluate safety and antitumor activity of biweekly MDX 1106 (Anti PD 1) in patients with RCC and other advanced refractory malignancies. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl. 7). Abstract 331.
- [29] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-1813.
- [30] Gibney GT, Kudchadkar RR, DeConti RC, et al. Safety, correlative markers, and clinical results of adjuvant nivolumab in combination with vaccine in resected high-risk metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2015;15:712-720.
- [31] Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;123-135.
- [32] Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;22:311-319.
- [33] Homet Moreno B, Ribas A. Anti-programmed cell death protein-1/ligand-1 therapy in different cancers. *Br J Cancer* 2015;28:1421-1427.
- [34] Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;25:2521-2532.
- [35] Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;21:2018-2028.
- [36] Armand P, Nagler A, Weller EA, et al. Disabling immune tolerance by programmed death-1 blockade with pidilizumab after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma: results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4199-4206.
- [37] Westin JR, Chu F, Zhang M, et al. Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:69-77.
- [38] Hathcock KS, Laszlo G, Dickler HB, Bradshaw J, Linsley P, Hodes RJ. Identification of an alternative CTLA-4 ligand costimulatory for T cell activation. *Science* 1993;262:905-907.
- [39] Freeman GJ, Gribben JG, Boussiotis VA, et al. Cloning of B7-2: a CTLA-4 counter-receptor that costimulates human T cell proliferation. *Science* 1993;262:909-911.
- [40] Azuma M, Ito D, Yagita H, et al. B70 antigen is a second ligand for CTLA-4 and CD28. *Nat* 1993;366:76-79.
- [41] Linsley PS, Clark EA, Ledbetter JA. T-cell antigen CD28 mediates adhesion with B cells by interacting with activation antigen B7/BB-1. *Proc Natl Acad Sci* 1990;87:5031-5035.
- [42] Linsley PS, Brady W, Urnes M, Grosmaire LS, Damle NK, Ledbetter JA. CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7. *J Exp Med* 1991;174:561-569.
- [43] Qureshi OS, Zheng Y, Nakamura K, et al. Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4. *Science* 2011;332:600-603.
- [44] Lenschow DJ, Walunas TL, Bluestone JA. CD28/B7 system of T cell costimulation. *Annu Rev Immunol* 1996;14:233-258.
- [45] Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function A TReg cell-specific Ctla4-knockout approach to prove that CTLA4 has a role in TReg cell function that is independent of its role in modulating the amplitude of effector T cell activation. *Science* 2008;322:271-275.
- [46] Peggs KS, Quezada SA, Chambers C, Korman AJ, Allison JP. Blockade of CTLA-4 on both effector and regulatory T cell compartments contributes to the antitumor activity of anti-CTLA-4 antibodies. *J Exp Med* 2009;206:1717-1725.
- [47] van Elsas A, Hurwitz AA, Allison JP. Combination immunotherapy of B16 melanoma using anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and granulocyte/macrophage colonystimulating factor (GM-CSF)-producing vaccines induces rejection of subcutaneous and metastatic tumors accompanied by autoimmune depigmentation. *J Exp Med* 1999;190:355-366.
- [48] Ribas A. Clinical development of the anti-CTLA-4 antibody tremelimumab. *Semin Oncol* 2010;37:450-454.
- [49] Downey SG, Klapper JA, Smith FO, et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. *Clin Cancer Res* 2007;13:6681-6688.
- [50] Yi KH, Chen L. Fine tuning the immune response through B7-H3 and B7-H4. *Immunol Rev* 2009;229:145-151.
- [51] Leung J, Suh WK. The CD28-B7 Family in Anti-Tumor Immunity: Emerging Concepts in Cancer Immunotherapy. *Immune Netw* 2014;14(6):265-276.
- [52] He C, Qiao H, Jiang H, Sun X. The inhibitory role of B7-H4 in antitumor immunity: association with cancer progression and survival. *Clin Dev Immunol* 2011;695834.
- [53] Goldberg MV, Drake CG. LAG-3 in cancer immunotherapy. *Curr Top Microbiol Immunol* 2011;344:269-278.
- [54] Grosso JF, Kelleher CC, Harris TJ, et al. LAG-3 regulates CD8+ T cell accumulation and effector function in murine self- and tumor-tolerance systems. *J Clin Invest* 2007;117:3383-3392.
- [55] Woo SR, Turnis ME, Goldberg MV, et al. Immune inhibitory molecules LAG-3 and PD-1 synergistically regulate T-cell function to promote tumoral immune escape. *Cancer Res* 2012;72:917-927.
- [56] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01968109>. Safety Study of Anti-LAG-3 With and Without Anti-PD-1 in the Treatment of Solid Tumors. (03.04.2016).
- [57] Barondes SH, Castronovo V, Cooper DN, et al. Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins. *Cell* 1994;76:597-598.

-
- [58] Zhu C, Anderson AC, Schubart A, et al. The Tim-3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity. *Nat Immunol* 2005;6:1245-1252.
- [59] Sakuishi K, Apetoh L, Sullivan JM, Blazar BR, Kuchroo VK, Anderson AC. Targeting Tim-3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity. *J Exp Med* 2010;207:2187-2194.
- [60] Baitsch L, Legat A, Barba L, et al. Extended co-expression of inhibitory receptors by human CD8 T-cells depending on differentiation, antigen-specificity and anatomical localization. *PLoS ONE* 2012;7:e30852.
- [61] Sedy JR, Gavrieli M, Potter KG, et al. B and T lymphocyte attenuator regulates T cell activation through interaction with herpesvirus entry mediator. *Nat Immunol* 2005;6:90-98.
- [62] Fourcade J, Sun Z, Pagliano O, et al. CD8+ T cells specific for tumor antigens can be rendered dysfunctional by the tumor microenvironment through upregulation of the inhibitory receptors BTLA and PD-1. *Cancer Res* 2012;72:887-896.
- [63] Waickman AT, Alme A, Senaldi L, Zarek PE, Horton M, Powell JD. Enhancement of tumor immunotherapy by deletion of the A(2A) adenosine receptor. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61:917-926.