

Ингибция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы

Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

¹115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; ²119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova
Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow (Sechenov University), Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991

Контакты: Евгений Львович Насонов; nasonov@irramn.ru

Contact: Evgeny Nasonov; nasonov@irramn.ru

Поступила 04.02.18

Рассматриваются механизмы Т-клеточного иммунного ответа, которые зависят от баланса между костимуляторными и коингибиторными сигналами, которые получили название «иммунные контрольные точки» (ИКТ; immune checkpoints). Дисбаланс активации Т-клеток в рамках ИКТ (CTLA4/CD28 и PD1/PD1L) рассматривается как фундаментальный механизм не только аутоиммунной патологии, но и нарушения противоопухолевого иммунитета, лежащего в основе развития злокачественных новообразований. Использование моноклональных антител против негативных регуляторных ИКТ (CTLA4, PD1 и PD1L) является крупным достижением в лечении злокачественных новообразований в начале XXI в. Однако, поскольку CTLA4 и PD1 контролируют активацию аутореактивных Т-клеток, ингибция этих ИКТ ассоциируется с развитием аутоиммунной патологии, которая определяется как «иммуноопосредованные нежелательные реакции» (ИОНР; immune related adverse events). В статье рассматриваются клинические проявления ИОНР, в первую очередь ревматические, обсуждаются перспективы фармакотерапии с позиций достижений современной ревматологии.

Ключевые слова: цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 – CTLA4, CD152); рецептор программируемой смерти 1 (programmed death-1 – PD1); иммуноопосредованные нежелательные реакции (immune related adverse events).

Для ссылки: Насонов Е.Л. Ингибция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):5-9.

IMMUNE CHECKPOINT INHIBITION AND AUTOIMMUNITY: RHEUMATOLOGICAL PROBLEMS Nasonov E.L.

The paper deals with the mechanisms of a T-cell immune response, which depends on the balance between costimulatory and coinhibitory signals that have been called as immune checkpoints (ICP). The imbalance of T-cell activation within ICTs (CTLA4/CD28 and PD1/PD1L) is considered to be a fundamental mechanism not only of autoimmune disease, but also impaired antitumor immunity underlying the development of malignant tumors. The use of monoclonal antibodies against negative regulatory ICTs (CTLA4, PD1, and PD1L) is a major achievement in the treatment of malignant neoplasms in the early 21st century. However, since CTLA4 and PD1 control the activation of auto-reactive T cells, the inhibition of these ICTs is associated with the development of autoimmune disease that is defined as immune-mediated adverse even. The paper considers the clinical manifestations of IMAR, primarily rheumatic ones and discusses the prospects of pharmacotherapy from the standpoint of achievements of modern rheumatology.

Keywords: cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 (CTLA4), CD152; programmed death-1 (PD1); immune-mediated adverse reactions (immune related adverse events).

For reference: Nasonov EL. Immune checkpoint inhibition and autoimmunity: rheumatological problems. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):5-9 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-5-9>

Жизнь и состояние здоровья человека во многом зависят от сбалансированного функционирования иммунной системы, поскольку «слабый» иммунный ответ создает предпосылки для развития инфекционных заболеваний и злокачественных новообразований, а слишком «сильный» — может приводить к развитию аутоиммунной патологии и/или иммуновоспалительных заболеваний [1]. Т-клеточный иммунный ответ начинается с распознавания Т-клеточными рецепторами (ТКР) «процессированных» пептидных антигенов, представленных на мембране антиген-презентирующих клеток (АПК), таких как дендритные клетки, В-клетки и макрофаги, совместно с молекулами главного комплекса гистосовместимости (ГКГ) II класса (Human Leukocyte Antigens – HLA-D). Его оптимальное формирование зависит от баланса между дополнительными костимуля-

торными и коингибиторными сигналами, которые получили название «иммунные контрольные точки» (ИКТ; immune checkpoints). Дисбаланс активации Т-клеток в рамках ИКТ рассматривается как фундаментальный механизм не только аутоиммунной патологии, но и нарушения противоопухолевого иммунитета, лежащего в основе развития злокачественных новообразований [2]. Существует несколько путей костимуляции и коингибции, регулирующих активацию Т-клеток (рис 1).

Ключевой путь костимуляции заключается в связывании белка CD28, присутствующего на мембране Т-клеток, с костимуляторными молекулами B7.1 (CD80) и B7.2 (CD86) на активированных АПК. Наиболее эффективный коингибиторный сигнал, ограничивающий активацию клеточного иммунитета, индуцируется так называемым цитотоксиче-

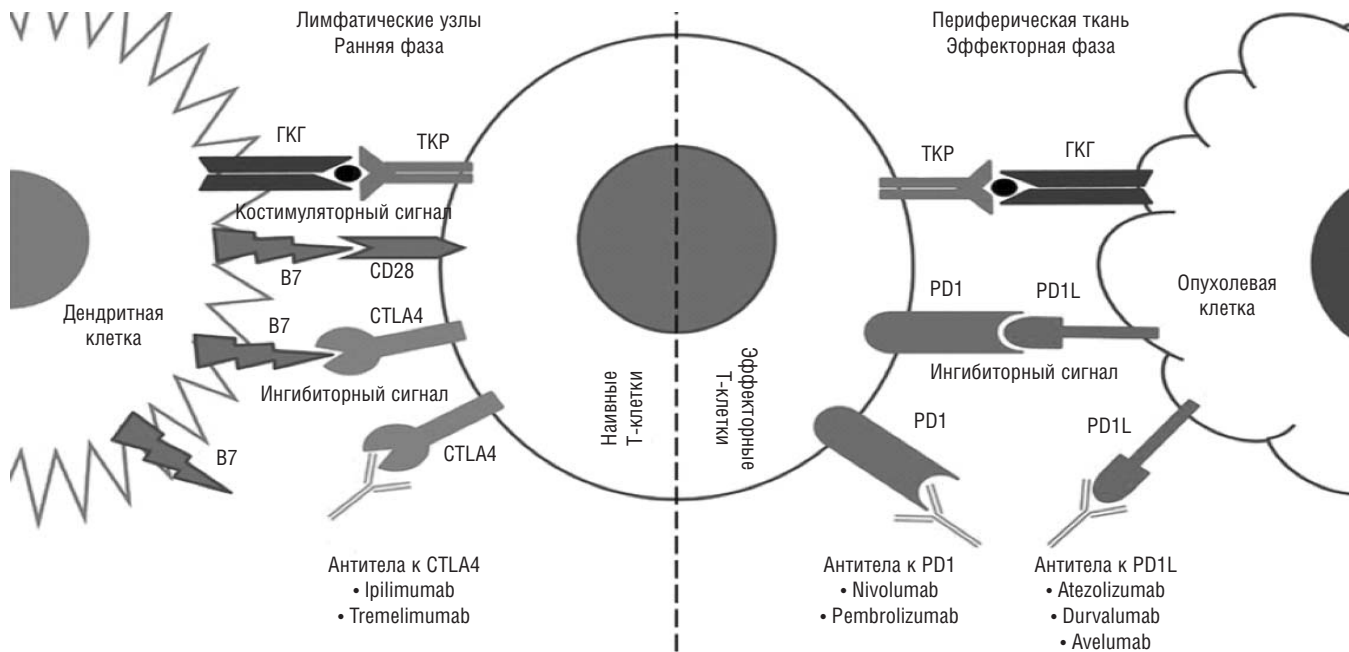


Рис. 1. ИКТ и механизмы действия ингибиторов ИКТ

ским Т-лимфоцитарным антигеном 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 – CTLA4, CD152), который начинает экспрессироваться на мембране Т-клеток после их активации и, связываясь с CD80/86 с более высокой avidностью, чем CD28, тормозит образование эффекторных Т-клеток ($T_{эфф}$), в том числе аутореактивных, вероятно, участвует в активации Т-регуляторных ($T_{рег}$) клеток, обеспечивающих формирование периферической толерантности. В многочисленных исследованиях было показано, что у мышей, дефицитных по CTLA4, наблюдается развитие Т-клеточных аутоиммунных лимфопролиферативных заболеваний и синдромов [3, 4]. Это послужило основанием для разработки препарата абатацепт (CTLA4Ig, Оренсия, «Бристол-Майерс Сквибб Холдинг Фарма Лтд.», США), который состоит из внеклеточного (экстрацеллюлярного) домена молекулы CTLA4 и модифицированного (не вызывающего реакций антитело-зависимой клеточной цитотоксичности и комплемент-зависимой цитотоксичности) Fc-фрагмента IgG1 человека. При введении в организм человека молекула CTLA4Ig связывается с CD80/86 на АПК (подобно эндогенному CTLA4) и, таким образом, селективно подавляет CD28-CD80/86-зависимую активацию Т-клеток, мало затрагивая другие пути костимуляции Т-лимфоцитов, участвующие в обеспечении протективного иммунного ответа [3]. Абатацепт – высокоэффективный генно-инженерный биологический препарат (ГИБП), применяющийся для лечения ревматоидного артрита (РА), ювенильного идиопатического артрита, проходящий клинические испытания при других иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), включая системную склеродермию, системную красную волчанку, синдром Шегрена и воспалительные миопатии. Вторым компонентом ИКТ является рецептор программируемой смерти 1 (programmed death-1; PD1), функция которого хотя и частично перекрывается, но существенно отличается от таковой CTLA4 [4]. PD1 и его лиганды PDL1 (B-7; CD274) и PDL2 (B7-DC; CD273) предохраняют нормальные ткани от потенциально патогенных

$T_{эфф}$ за счет двух механизмов, являющихся интегральными компонентами периферической толерантности: способствуют развитию и функциональной активности $T_{рег}$ и напрямую подавляют функцию антиген-специфических $T_{эфф}$. Оба рецептора принадлежат к семейству B7, экспрессируются на активированных Т-клетках, уровень их экспрессии зависит от интенсивности и длительности ТКР-зависимой сигнализации, их активность регулируется идентичными внутриклеточными сигнальными молекулами, они подавляют пролиферацию Т-клеток, метаболизм глюкозы, синтез цитокинов и выживаемость Т-клеток. CTLA4 подавляет Т-клеточный иммунный ответ в ранней фазе, в первую очередь в лимфоидных тканях, в то время как PD1 – в поздней фазе и в периферических тканях. Кроме того, экспрессия CTLA4 наблюдается почти исключительно на Т-клетках, в то время как PD1 – не только на Т-клетках, но и на других клетках иммунной системы. Лиганд CTLA4 (CD28) присутствует на мембранах специализированных АПК, а лиганды PD1 (PDL1, PDL2) – на эпителиальных клетках, клетках сосудистого эндотелия и опухолевых клетках. В целом, PD1 активирует более широкий спектр Т-клеточных сигнальных путей, чем CTLA4. Гиперэкспрессия лигандов PD1 приводит к подавлению активности цитотоксических Т-клеток, что способствует инвазии опухолевых клеток.

Использование моноклональных антител против негативных регуляторных ИКТ (CTLA4, PD1 и PD1L) является крупным достижением в лечении злокачественных новообразований в начале XXI в. [5]. В настоящее время для лечения разработано 6 ингибиторов ИКТ, эффективность которых при более чем 10 типах злокачественных новообразований (в первую очередь меланоме) доказано в многочисленных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях (РПКИ) и колеблется от 15 до 90% (см. таблицу). Однако, поскольку CTLA4 и PD1 контролируют активацию аутореактивных Т-клеток, ингибция этих ИКТ ассоциируется с развитием аутоиммунной

патологии [6], что определяется как «иммуноопосредованные нежелательные реакции» (ИОНР; immune related adverse events) [7–28] (рис. 2). В целом, частота ИОНР выше при использовании антител к CTLA4, чем к PD1/PDL1), и существенно возрастает на фоне комби-

нированной терапии соответствующими антителами. У некоторых пациентов развиваются множественные аутоиммунные реакции, затрагивающие несколько органов и систем, и тяжелые угрожающие жизни осложнения, требующие назначения высоких доз глюкокортикоидов (ГК), а также базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и ГИБП [29]. Остается неясным, влияет ли «агрессивность» терапии, а также тип ИОНР на противоопухолевый эффект ингибиторов ИКТ. Хотя для лечения ИОНР разработаны рекомендации (рис. 3), контролируемых исследований эффективности этой терапии не проводилось.

Спектр моноклональных антител, ингибирующих ИКТ

Препарат	Мишень	Показания	Год регистрации в США
Ipilimumab (Yervoy)	CTLA4	Меланома (монотерапия)	2011
		и в комбинации с Nivolumab	2014
Tremelimumab	CTLA4	Злокачественная мезотелиома	2015
Pembrolizumab (Keytruda)	PD1	Меланома	2014
		Немелкоклеточный рак легкого	2015
		Лимфома Ходжкина	2017
		Рак головы и шеи	2017
		Уротелиальный рак	2017
		Гепатоклеточная карцинома	2017
		PD-1+ рак желудка	2017
Nivolumab (Opdivo)	PD1	Меланома	2013
		Рак легкого	2014
		Лимфома Ходжкина	2015
		Рак головы и шеи	2016
		Уротелиальный рак	2017
		Гепатоклеточная карцинома	2017
		Уротелиальный рак	2017
Atezolizumab (Tecentriq)	PD1L	Уротелиальный рак	2016
		Немелкоклеточный рак легкого	2016
Durvalumab (Imfinzi)	PD1L	Уротелиальный рак	2017
Avelumab (Bavencio)	PD1L	Карцинома из клеток Меркеля	2017
		Уротелиальный рак	2017

Учитывая высокую частоту аутоиммунных заболеваний в популяции (5–7%) и увеличение риска развития злокачественных новообразований [30], проблема ИОНР представляет большой интерес и привлекает представителей многих медицинских специальностей. Изучение характера аутоиммунных нарушений, индуцированных блокадой ИКТ, позволяет лучше понять механизмы развития аутоиммунных заболеваний человека в рамках концепции «второго удара», определяющего прогрессирование аутоиммунной патологии [31]. «Ревматические» ИОНР на фоне лечения ингибиторами ИКТ изучены недостаточно, в целом их частота составляет около 7%, а спектр весьма широк и включает как неспецифические мышечно-скелетные симптомы (артралгии, миалгии, теносиновит), так и тяжелые формы ИВРЗ (васкулиты, миопатии и др.). С позиций ревматологии большой интерес представляет вопрос об эффективности и безопасности терапии ингибиторами ИКТ у пациентов с ИВРЗ, у которых на фоне этих болезней развились злокачественные новообразования. Предварительные результаты свидетельствуют о сохранении эффективности терапии, но у трети пациентов развивается обострение аутоиммунной патологии. Другой аспект этой проблемы связан с возможностью прогнозирования развития ИОНР. Известно, что аутоантитела обнаруживаются в сыворотках условно здоровых людей задолго до манифестации аутоиммунных заболеваний [32]. Однако может ли обнаружение аутоантител прогнозировать риск развития соответствующих ИОНР – не известно. Тем не менее не вызывает сомнения, что опыт, накопленный в ревматологии, может внести вклад в разработку стратегии профилактики и лечения

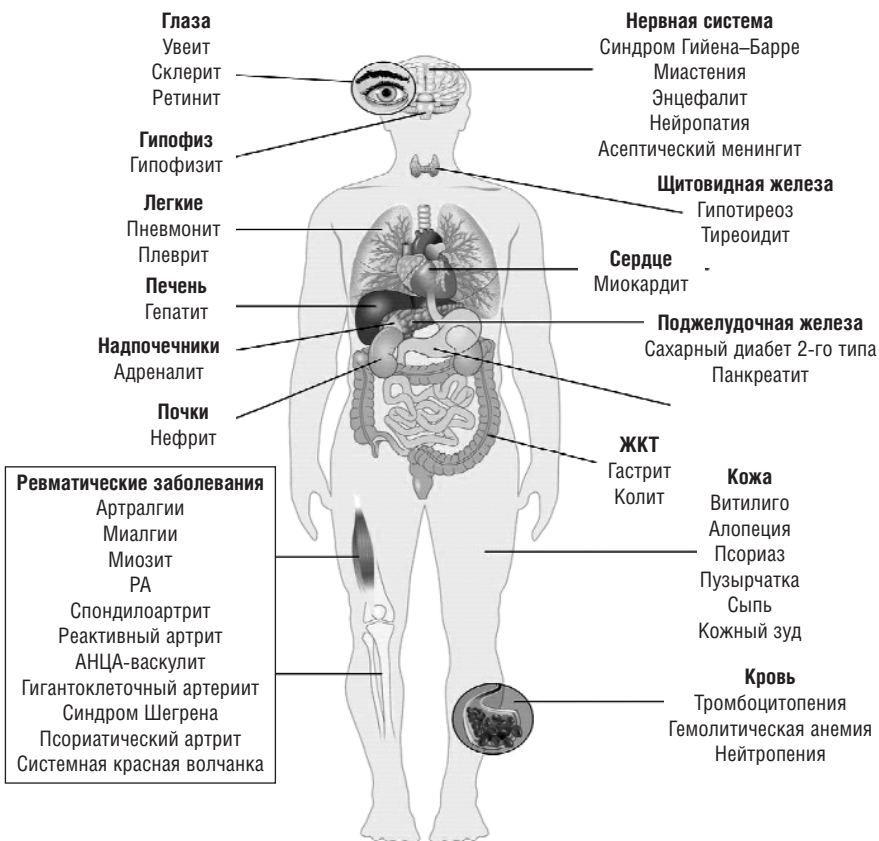


Рис. 2. Спектр ИОНР на фоне лечения ингибиторами ИКТ



Рис. 3. Алгоритм диагностики и лечения аутоиммунных ревматических проявлений ИОНР (по [16], в модификации). ПРЕД – преднизолон

ИОНР. Например, в недавних исследованиях было показано, что терапия моноклональными антителами к рецепторам ИЛ6 – тоцилизумабом – эффективно контролирует течение артрита, возникшего на фоне применения ингибиторов ИКТ, и может быть хорошей альтернативной ГК [33]. В то же время применение моноклональных антител к ИЛ17 у пациентов с псориазом и болезнью Крона, развившимися на фоне применения ингибиторов PD1, может приводить к рецидивированию злокачественного новообразования [34]. Необходимо принимать во внимание, что лечение ингибиторами ФНО α позволяет повысить чувствительность клеток меланомы к ингибиторам ИКТ [35]. В то же время лечение абатацептом, вероятно, противопоказано, поскольку может снизить эффективность антител к CTLA4. Дальнейшие совместные исследова-

ния проблем аутоиммунной патологии при злокачественных новообразованиях будут иметь важное значение для прогресса как онкологии, так и ревматологии, а также для разработки новой, более эффективной и безопасной, стратегии лечения аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015;125(6):2228–33. doi: 10.1172/JCI178088
- Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:227–42. doi: 10.1038/nri3405
- Насонов ЕЛ. Абатацепт при ревматоидном артрите: новая форма, новые механизмы, новые возможности. Научно-практическая ревматология. 2015;53(5):522–41 [Nasonov EL. Abatacept for rheumatoid arthritis: A novel formulation, new mechanisms, new possibilities. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(5):522–41 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-522-541
- Buchbinder EI, Desari A. CTLA-4 and PD-1 pathways. Similarities, differences, and implications of their inhibition. *Amer J Clin Oncol*. 2016;39(1):98–106. doi: 10.1097/COC.0000000000000239
- Padrol DM. The block on immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. 2012;12:252–64. doi: 10.1038/nrc3239
- June CH, Warshawer JT, Bluestone JA. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? *Nat Med*. 2017 May 5;23(5):540–7. doi: 10.1038/nm.4321
- Cousin S, Italiano A. Molecular pathways: immune checkpoint antibodies and their toxicities. *Clin Cancer Res*. 2016;22:4550–5. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2569
- Yoest JM. Clinical features, predictive correlates, and pathophysiology of immune-related adverse events in immune checkpoint inhibitor treatments in cancer: a short review. *Immunotargets Ther*. 2017;6:73–82. doi: 10.2147/ITTS.126227
- Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer*. 2016;54:139–48. doi: 10.1016/j.ejca.2015.11.016
- Zimmer L, Goldinger SM, Hofmann L, et al. Neurological, respiratory, musculoskeletal, cardiac and ocular side-effects of anti-PD-1 therapy. *Eur J Cancer*. 2016;60:210–25. doi: 10.1016/j.ejca.2016.02.024
- Kostine M, Rouxel L, Barnette T, et al; FHU ACRONIM. Rheumatic disorders associated with immune checkpoint inhibitors in patients with cancer-clinical aspects and relationship

- with tumour response: a single-centre prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov 16. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212257
12. Cappelli LC, Shah AA, Bingham CO 3rd. Immune-Related Adverse Effects of Cancer Immunotherapy – Implications for Rheumatology. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43(1):65-78. doi: 10.1016/j.rdc.2016.09.007
 13. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO, et al. Rheumatic and musculoskeletal immune-related adverse events due to immune checkpoint inhibitors: a systematic review of the literature. *Arthritis Care Res*. 2017;69:1751-63. doi: 10.1002/acr.23177
 14. Calabrese C, Kirchner E, Kontzias K, et al. Rheumatic immune-related adverse events of checkpoint therapy for cancer: case series of a new nosological entity. *RMD Open*. 2017;3(1):e000412. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000412
 15. Suarez-Almazor ME, Kim ST, Abdel-Wahab N, et al. Review: immune-related adverse events with use of checkpoint inhibitors for immunotherapy of cancer. *Arthritis Rheum*. 2017;69:687-99. doi: 10.1002/art.40043
 16. Naidoo J, Cappelli LC, Forde PM, et al. Inflammatory arthritis: a newly recognized adverse event of immune checkpoint blockade. *Oncologist*. 2017;22:627-30. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0390
 17. Rutgers A, van den Brom RRH, Hospers GAP, et al. Systemic vasculitis developed after immune checkpoint inhibition. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Dec 1. doi: 10.1002/acr.23481
 18. Goldstein BL, Gedmintas L, Todd DJ. Drug-associated polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis occurring in two patients after treatment with ipilimumab, an antagonist of CTLA-4. *Arthritis Rheum*. 2014;66:768-9. doi: 10.1002/art.38282
 19. De Velasco G, Bermas B, Choueiri TK. Autoimmune arthropathy and uveitis as complications of programmed death 1 inhibitor treatment. *Arthritis Rheum*. 2016;68:556-7. doi: 10.1002/art.39406
 20. Cappelli LC, Gutierrez AK, Baer AN, et al. Inflammatory arthritis and sicca syndrome induced by nivolumab and ipilimumab. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:43-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209595
 21. Chan MM, Kefford RF, Carlino M, et al. Arthritis and tenosynovitis associated with the anti-PD1 antibody pembrolizumab in metastatic melanoma. *J Immunother*. 2015;38:37-9. doi: 10.1097/CJI.0000000000000060
 22. Law-Ping-Man S, Martin A, Briens E, et al. Psoriasis and psoriatic arthritis induced by nivolumab in a patient with advanced lung cancer. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:2087-9. doi: 10.1093/rheumatology/kew281
 23. Zhang H, Watanabe R, Berry GJ, et al. Immunoinhibitory checkpoint deficiency in medium and large vessel vasculitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114: E970-9. doi: 10.1073/pnas.1616848114
 24. Bilen MA, Subudhi SK, Gao J, et al. Acute rhabdomyolysis with severe polymyositis following ipilimumab-nivolumab treatment in a cancer patient with elevated anti-striated muscle antibody. *J Immunother Cancer*. 2016;4:36. doi: 10.1186/s40425-016-0139-8
 25. Belkhir R, Burel SL, Dunogeant L, et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1747-50. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211216
 26. Bonigen J, Raynaud-Donzel C, Hureauux J, et al. Anti-PD1-induced psoriasis: a study of 21 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:e254-7. doi: 10.1111/jdv.14011
 27. Garel B, Kramkimel N, Trouvin AP, et al. Pembrolizumab-induced polymyalgia rheumatica in two patients with metastatic melanoma. *Joint Bone Spine*. 2017;84:233-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.01.007
 28. Lidar M, Giat E, Garelick D, et al. Rheumatic manifestations among cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Autoimmun Rev*. 2018 Jan 13. pii: S1568-9972(18)30010-7. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.003
 29. Friedman CF, Proverbs-Singh TA, Postow MA. Treatment of the immune-related adverse effects of immune checkpoint inhibitors: a review. *JAMA Oncol*. 2016;2:1346-53. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1051
 30. Giat E, Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Cancer and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2017 July 12. doi: 10.1016/j.autrev.2017.07.022
 31. Van der Vlist M, Kuball J, Radstake TR, Meyaard L. Immune checkpoints and rheumatic diseases: what can cancer immunotherapy teach us? *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):593-604. doi: 10.1038/nrrheum.2016.131
 32. Ma W-T, Chang C, Gershwin ME, Lian Z-X. Development of autoantibodies preceded clinical manifestations of autoimmune diseases: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2017;83:95-112. doi: 10.1016/j.jaut.2017.07.003
 33. Kim ST, Tayar J, Trinh VA, et al. Successful treatment of arthritis induced by checkpoint inhibitors with tocilizumab: a case series. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):2061-4. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211560
 34. Esfahani K, Miller WH. Reversal of autoimmune toxicity and loss of tumor response by interleukin-17 blockade. *N Engl J Med*. 2017;376:1989-91. doi: 10.1056/NEJMc1703047
 35. Bertrand F, Montfort A, Marcheteau E, et al. TNF α blockade overcomes resistance to anti-PD-1 in experimental melanoma. *Nat Commun*. 2017;8(1):2256. doi: 10.1038/s41467-017-02358-7