

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017
УДК 616-006.04-085.37

Шаповал А.И.^{1,2}, Подлесных С.В.¹, Колосова Е.А.¹, Щербаков Д.Н.¹

НОВЫЕ ТОЧКИ КОНТРОЛЯ ИММУННОГО ОТВЕТА ДЛЯ ИММУНОТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет», Российско-американский противораковый центр, 656049, г. Барнаул, Россия;

²Центр инноваций в медицине, Институт Биодизайна, Университет штата Аризона, 85287, Темпи, Аризона, США

Семейство лигандов и рецепторов B7-CD28 играет важную роль в ко-стимуляции и ингибировании Т-клеточного иммунного ответа. Блокировка молекул семейства B7, ингибирующих иммунный ответ (которые также называют точками контроля иммунного ответа) CTLA4 и PD-1/PD-L1 привели к важным терапевтическим успехам в иммунотерапии рака и улучшению выживаемости пациентов. Недавнее открытие новых молекул семейства B7 (таких как B7-H3 [CD276], B7-H4 [B7S1/B7x/Vtcn1], B7-H5 [VISTA/PD-1H/GI24], B7-H6 и B7-H7 [HHLA2]) расширило терапевтические возможности для лечения онкологических заболеваний. В этой статье мы обсуждаем клиническое использование известных блокаторов точек контроля иммунного ответа и перспективы использования недавно открытых молекул.

Ключевые слова: точки контроля иммунного ответа; молекулярное семейство B7; ко-стимуляции; иммунотерапия; онкологические заболевания.

Для цитирования: Шаповал А.И., Подлесных С.В., Колосова Е.А., Щербаков Д.Н. Новые точки контроля иммунного ответа для иммунотерапии онкологических заболеваний. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22 (4): 175–179. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-4-175-179>

Для корреспонденции: Шаповал Андрей Иванович, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. Российско-американского противоракового центра НИИ Биологической медицины ФГБОУ ВО «Алтайский государственный университет». E-mail: andreichapoval@gmail.com.

Chapoval A.I.^{1,2}, Podlesnykh S.V.¹, Kolosova E.A.¹, Shcherbakov D.N.¹

NEW IMMUNOLOGICAL CHECKPOINTS FOR CANCER IMMUNOTHERAPY

¹Altai State University, Russian-American Anticancer Center, Barnaul, 656049, Russian Federation;

²Center for Innovations in Medicine, Biodesign Institute, Arizona State University, 85287, Tempe, Arizona, USA

Members of B7-CD28 family ligands and receptors play the important role in the co-stimulation and inhibition of the T-cell mediated immune response. Blocking of the B7 family molecules inhibiting the immune response (also called immunological checkpoints), CTLA4 and PD-1 / PD-L1 promoted to important therapeutic achievements in cancer immunotherapy and improved survival of cancer patient. The recent discovery of new B7 family molecules (such as B7-H3 [CD276], B7-H4 [B7S1 / B7x / Vtcn1], B7-H5 [VISTA / PD-1H / GI24], B7-H6 and B7-H7 [HHLA2]) has expanded therapeutic possibilities for the management of cancer patients. In this article, we discuss the clinical application of known blockers of immunological checkpoints and the prospects for the use of newly discovered molecules.

Key words: control points for the immune response; molecular family B7; costimulation; immunotherapy; oncological diseases.

For citation: Chapoval A.I., Podlesnykh S.V., Kolosova E.A., Shcherbakov D.N. New immunological checkpoints for cancer immunotherapy. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2017; 22(4): 175–179. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-4-175-179>

For correspondence: Andrei I. Chapoval, MD, PhD, Leading Researcher, Russian-American Anticancer Center, Altai State University; Barnaul, 656049, Russian Federation. E-mail: andreichapoval@gmail.com.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study has no sponsorship.

Received 28 April 2017
Accepted 25 May 2017

Молекулярный диалог Т-лимфоцитов с другими клетками организма необходим для начала, поддержания и завершения иммунного ответа на различные патогены. Для оптимальной активации Т-лимфоцитов требуется по крайней мере два сигнала. Первый сигнал обеспечивается взаимодействием Т-клеточного рецептора (TCR: T Cell Receptor) с антигенным пептидом, представленным в контексте МНС (Major Histocompatibility Complex). Однако этого сигнала недостаточно для активации Т-клеток,

необходим второй сигнал, доставляемый ко-стимуляторными молекулами семейства B7, которые определяют силу и эффективность иммунного ответа. Основополагающие работы дают основания утверждать, что сигнал только через TCR в отсутствие ко-стимуляции приводит к развитию Т-клеточной анергии, или неспособности Т-лимфоцитов отвечать на последующее взаимодействие с антигеном [1, 2]. Другие молекулы семейства B7 приводят к снижению иммунного ответа, что необходимо для поде-

ржания толерантности к собственным антигенам. Баланс между ко-стимуляторными и ингибиторными сигналами обеспечивает Т-клеточный ответ против патогенов и толерантность к собственным антигенам.

Молекулы семейства B7, которые снижают иммунный ответ, получили название точек контроля иммунного ответа (immune check-points). Экспрессия молекулярных точек контроля иммунного ответа обнаружена на поверхности многих злокачественных клеток, что помогает им уходить от иммунологического надзора [3]. Блокада точек контроля иммунного ответа недавно стала одной из наиболее успешных стратегий иммунотерапии онкологических заболеваний. В 2011 г. Американское управление по контролю за продуктами и лекарствами (FDA, Food and Drug Administration) разрешило использование ипилимумаб (Yervoy), моноклональное антитело (мАТ) против CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), для лечения метастатической меланомы [4]. Клиническая эффективность и разрешение FDA на использование антитела ипилимумаб привели к тому, что иммунотерапия опухолей оказалась одной из наиболее перспективных и востребованных стратегий лечения рака. 4 сентября 2014 г. FDA разрешило использование пембролизумаб (Keytruda), мАТ против PD-1 (англ. Programmed cell death 1; CD279), ещё одна из точек контроля иммунного ответа для лечения пациентов с запущенной или неоперабельной меланомой, которые не реагируют на другие методы терапии [5]. 22 декабря 2014 г. FDA разрешило использование ниволумаб, другое мАТ против PD-1, для лечения пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, прогрессирующей после терапии с ипиликсимабом (ингибитор BRAF) [6]. В 2015 г. FDA одобрило применение антитела ниволумаба (Opdivo) для лечения плоскоклеточного рака легкого [7]. В 2016 г. использование этого препарата было также одобрено для лечения лимфомы Ходжкина. В этом же году FDA разрешило использование атезолизумаб (Tecentriq), мАТ против PD-L1, для лечения пациентов с карциномой мочевого пузыря. В марте 2017 г. ещё одно мАТ против PD-L1, авелумаб (Bavencio), получило разрешение для терапии метастатической карциномы Меркеля. К настоящему моменту пять мАТ против точек контроля иммунного ответа, получили разрешение для иммунотерапии семи различных онкологических заболеваний (таблица).

В настоящее время в мире в стадии разработки находятся более 20 препаратов, которые могут блокировать PD-1. Проходят более 140 клинических испытаний иммунотерапии меланомы, в которых используется комбинация блокаторов точек контроля иммунного ответа с другими агентами (всего более 830 клинических испытаний с использованием блокаторов точек контроля иммунного ответа, в различных комбинациях, в которые вовлечены 167 тыс. пациентов).

В России лекарственных препаратов с таким механизмом действия до 2016 г. не было. Доказанная эффективность мАТ как противоопухолевых лекарственных средств, блокирующих CTLA-4 и PD-1, высокая стоимость и недоступность для населения актуализировали разработку отечественных препаратов. Сегодня на стадии доклинических исследова-

ний находится препарат мАТ ингибитор PD-1, российский биотехнологической компании Bioscad. Два зарубежных препарата уже прошли государственную регистрацию на территории Российской Федерации. В мае 2016 г. зарегистрирован ипилимумаб (Yervoy), ингибитор CTLA-4 рецепторов на Т-клетках, препарат 1-й линии терапии неоперабельной метастатической меланомы. В декабре 2016 г. прошел регистрацию иммуноонкологический препарат ниволумаб (Opdivo), ингибитор PD-1, у взрослых в качестве монотерапии 3 видов заболевания – неоперабельной или метастатической меланомы, местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и почечноклеточного рака (ПКР) (grls.rosminzdrav.ru).

Блокаторы иммунных контрольных точек представляют собой новую, эффективную альтернативу стандартной терапии онкологических заболеваний. Однако использование мАТ, перечисленных в таблице, в большинстве случаев показало относительно низкий клинический ответ у пациентов (20–40%) [8], что говорит о необходимости изучения терапевтических свойств других точек контроля иммунного ответа или их комбинаций.

К семейству молекул B7, в которое входят точки контроля иммунного ответа, относят по меньшей мере 10 членов (рисунок см. на 1-й полосе вкладки). Все 10 описанных на настоящий момент лигандов семейства B7 представляют собой трансмембранные белки I типа, т. е. их сигнальный N-конец направлен во внеклеточное пространство. Несмотря на относительно низкий процент идентичных аминокислот в белках семейства B7 (19–40%), их вторичная и третичная структуры очень похожи и характеризуются внеклеточными IgV и IgC доменами гомологичными варибельному и константному домену иммуноглобулинов [1]. В семейство B7 входят такие белки, как CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), B7-H1 (PD-L1 или CD274), B7-DC (PD-L2 или CD273), B7-H2 (ICOSL), B7-H3 (CD276), B7-H4 (B7S1, B7x или Vtn1), B7-H5 (VISTA, GI24, Dies1 или PD-1H), B7-H6 и B7-H7 (HNLA2). Все эти молекулы могут быть мишенями для разработки новых иммуномодуляторных препаратов для терапии онкологических заболеваний. Ниже описаны основные иммунологические и клинические характеристики точек контроля иммунного ответа из семейства молекул B7, которые были недавно открыты и служат потенциальными мишенями для терапии опухолей.

B7-H3

B7-H3 (B7 Homolog 3) был первоначально обнаружен как гомолог B7 молекул в базе данных, содержащей последовательности кДНК из различных клеток, тканей и органов [9]. Молекула B7-H3 представлена на клетках нормальных тканей, а также клетках рака лёгких, поджелудочной железы, почек, кишечника, яичника, молочной железы, желудка, меланомы и глиомы [10–18]. Для некоторых опухолей была показана корреляция между экспрессией B7-H3 и клинико-патологическими параметрами опухолей.

Клиническое использование мАТ против B7-H3 в первую очередь направлено на прямой лизис опухолевых клеток, на которых представлены B7-H3. Эноблитузумаб (Enoblituzumab; MGA271) – мАТ,

Моноклональные антитела против точек контроля иммунного ответа, разрешённые FDA для иммунотерапии онкологических заболеваний

Название АТ (компания)	Молекула	Показания	Дата получения разрешения FDA
Ипилимумаб Ipilimumab Yervoy (Bristol-Myers Squibb)	CTLA-4	Не операбельная или метастатическая меланома	25.03.2011
		Меланома после лимфаденэктомии	28.10.2015
Пембролизумаб Pembrolizumab (Keytruda Merck & Co.)	PD-1	Неоперабельная или метастатическая меланома	4.09.2014
		Неоперабельная или метастатическая меланома	18.12.2015
		Рецидив немелкоклеточного рака лёгкого	2.10.2015
		Рецидив плоскоклеточной карциномы головы и шеи	5.08.2016
		Метастатический немелкоклеточный рак лёгкого	24.10.2016
		Рецидив лимфомы Ходжкина	15.03.2017
Ниволумаб Nivolumab Opdivo (Bristol-Myers Squibb)	PD-1	Неоперабельная или метастатическая меланома	22.12.2014
		Рецидив плоскоклеточной карциномы головы и шеи	4.03.2015
		Рецидив немелкоклеточного рака лёгкого	9.10.2015
		Рецидив рака почки	23.11.2015
Атезолизумаб Atezolizumab Tecentriq (Genentech)	PD-L1	Рецидив лимфомы Ходжкина	17.05.2016
		Рецидив немелкоклеточного рака лёгкого	18.10.2016
		Рецидив уротелиальной карциномы	18.05.2016
Авелумаб Avelumab Bavencio (EMD) Serono	PD-L1	Метастатическая карцинома Меркеля.	23.03.2017

Информация с сайта www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm279174.htm.

которые взаимодействуют с B7-H3 на опухолевых клетках, показали мощную антителозависимую клеточную цитотоксичность (АК3Ц) против широкого спектра опухолевых клеток. У мышей с ксенотрансплантатами клеток рака почек и мочевого пузыря еженедельные инъекции MGA271 приводят к подавлению роста опухолей. Для противоопухолевого эффекта требуется взаимодействие антител с Fc-рецептором [19]. В настоящее время проходит I стадия клинических испытаний препарата эноблитузумаб для лечения больных с B7-H3 положительных опухолями, рефрактерными к другим терапевтическим интервенциям (NCT01391143). Предварительные результаты исследования различных доз МАТ показывают, что эноблитузумаб имеет противоопухолевую активность для терапии нескольких типов опухолей и модулирует иммунный ответ, что отражается в увеличении разнообразия Т-клеток у больных после лечения (<https://www.macrogenics.com/enoblituzumab-anti-b7-h3/>). Хотя эноблитузумаб не является блокирующим МАТ, его эффективность во многом зависит от АК3Ц и результаты внушают оптимизм для разработки новых стратегий использования B7-H3 при терапии различных онкологических заболеваний.

B7-H4

Первые статьи из двух независимых лабораторий, описывающие молекулу B7-H4 (B7 Homolog 4, также известную как B7х, B7S1, VTCN1) были опубликованы в июне 2003 г. [20, 21]. Многие эксперименты с использованием B7-H4 нокаутных мышей, B7-H4 трансфицированных клеток и B7-H4-Ig рекомбинантных химерных белков показывают, что B7-H4 ингибирует иммунный ответ [22, 23]. мРНК,

кодирующие B7-H4, обнаружены в лимфоидных и нелимфоидных тканях, но синтез B7-H4 белка ограничен нормальными тканями, что говорит о значительной посттранскрипционной регуляции [20, 24]. B7-H4 также обнаруживается на клетках рака молочной железы, почек, яичников, поджелудочной железы, мозга и рака лёгких [24–28], увеличенный уровень B7-H4 коррелирует с плохим прогнозом и снижением выживаемости пациентов.

Хотя в настоящее время клинические испытания МАТ против B7-H4 не зарегистрированы, было опубликовано сообщение, что в мышинной модели рака яичника введение МАТ против B7-H4 приводит к снижению роста опухоли, что говорит о восстановлении иммунного ответа против опухолей при блокировке B7-H4 [29]. Антитела и другие агенты, блокирующие B7-H4, могут увеличивать выживаемость онкологических больных за счёт усиления Т-клеточного иммунного ответа.

B7-H5

В 2011 г. две исследовательские группы опубликовали результаты исследования двух молекул; *vista* (V-domain Ig suppressor of T cell activation), и PD-1H (programmed death-1homolog) [30, 31]. Сравнение нуклеотидных последовательностей двух открытых молекул показало, что они идентичны и гомологичны другим членам семейства B7, молекулу назвали B7-H5 (B7 Homolog 5). B7-H5 представлена на моноцитах, дендритных клетках и нейтрофилах, ингибирует Т-клеточный иммунный ответ [32]. B7-H5 белок также обнаружен на клетках рака поджелудочной железы [33].

Недавно начались первые клинические испытания МАТ против B7-H5 (JNJ-61610588) для тера-

пии поздних стадий онкологических заболеваний (NCT02671955). Также проходят клинические испытания малой молекулы CA-170, которая взаимодействует с PD-L1, PD-L2 и B7-H5 и стимулирует иммунный ответ (NCT02812875). Это 1-й блокатор точек контроля иммунного ответа, которые можно принимать перорально для терапии онкологических заболеваний.

B7-H6

В 2009 г. была опубликована статья, описывающая взаимодействие Nkp30, рецептор NK клеток с мембранным белком, который был назван B7-H6 [34]. мРНК и белок B7-H6 обнаружены на клетках большинства нормальных тканей, а также на клетках лимфомы, лейкемии, меланомы, карциномы и астроцитомы [34, 35]. Уровень B7-H6 на клетках астроцитомы имел положительную корреляцию со стадией онкологического заболевания. Нужны дополнительные исследования для определения прогностической и терапевтической роли B7-H6.

B7-H7

Молекула B7-H7 (HNLA2) была открыта в 2012 г. [36, 37]. В отличие от других членов семейства B7 у B7-H7 имеется три Ig домена [37]. B7-H7 представлена на клетках плаценты, кишечника, почек, желчного пузыря, молочной железы. Клетки рака молочной железы, лёгкого, щитовидной железы, меланомы, яичника и поджелудочной железы также экспрессируют B7-H7 [38]. Большое количество B7-H7 на клетках опухоли ассоциируется с плохим прогнозом течения заболевания.

Экспериментальные результаты говорят о том, что B7-H7 может быть одной из перспективных мишеней для иммунотерапии различных онкологических заболеваний. В настоящее время нет блокаторов B7-H7, которые могут быть использованы для клинических испытаний, но результаты, полученные с блокаторами других точек контроля иммунного ответа, доказывают их перспективность для иммунотерапии рака.

Заключение

Члены молекулярного семейства B7 играют очень важную роль в регуляции иммунного ответа в норме и патологии, включая инфекции, аутоиммунные и онкологические заболевания. Открытие каждой новой молекулы, участвующей в регуляции иммунитета, улучшает наше понимание и возможности для терапевтической регуляции иммунного ответа, однако остаётся ряд фундаментальных вопросов, на которые необходимо найти ответ. Почему существует большое количество молекул с дублирующими свойствами при стимуляции и ингибировании иммунного ответа? Есть ли у этих молекул уникальные свойства, которые необходимы для тонкой настройки иммунного ответа? Может ли одна молекула обеспечивать стимулирующие и ингибирующие сигналы в разных обстоятельствах; норма или воспаление? Как все эти разнообразные молекулярные точки контроля иммунного ответа работают в оркестре для поддержания гомеостаза? Как можно измерить вклад отдельной молекулы в регуляцию иммунного ответа? Необходимо определение всех молекулярных взаимодействий B7 лигандов с потенциальными рецепторами и между собой.

Также существует ряд прикладных вопросов, которые нужно решить прежде чем использовать блокаторы точек контроля иммунного ответа для терапии онкологических заболеваний. Какие формы – малые молекулы или антитела – наиболее эффективны? Необходимо определение биомаркеров эффективности и побочных эффектов.

Несмотря на то что анализ экспрессии разных точек контроля иммунного ответа на клетках опухолей только начался, результаты предполагают, что комбинирование разных блокаторов может быть наиболее эффективной стратегией для иммунотерапии рака. Модулирование функциональной активности разных точек контроля иммунного ответа может быть одним из подходов к персонализированной терапии.

Таким образом, задача повышения уровня терапевтического иммунного ответа у онкологических пациентов почти наверняка потребует множества дополнительных лекарственных средств для преодоления иммуносупрессии, вызванной опухолями, которая может обеспечить защитный противоопухолевый иммунный ответ. Результаты продолжающихся исследований комбинаций иммуно-онкологических препаратов, направленных против недавно обнаруженных точек контроля иммунного ответа, могут обеспечить новые и эффективные стратегии для иммунотерапии онкологических заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

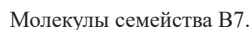
Финансирование. Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации в рамках конкурсной части государственного задания в сфере научной деятельности ФГБОУ ВПО «Алтайский государственный университет» № 6.3892.2017/4.6 и гранта российского фонда фундаментальных исследований (17-04-00321).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

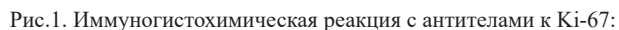
1. Schwartz R.H., Mueller D.L., Jenkins M.K., Quill H. T-cell clonal anergy. *Cold Spring Harb. Symp. Quant Biol.* 1989; 54(Pt 2): 605–10.
2. Jenkins M.K., Chen C.A., Jung G., Mueller D.L., Schwartz R.H. Inhibition of antigen-specific proliferation of type 1 murine T cell clones after stimulation with immobilized anti-CD3 monoclonal antibody. *J. Immunol.* 1990; 144(1): 16–22.
3. Mahoney K.M., Rennett P.D., Freeman G.J. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2015; 14(8): 561–84.
4. Lipson E.J., Drake C.G. Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17(22): 6958–62.
5. Galluzzi L., Kroemer G., Eggermont A. Novel immune checkpoint blocker approved for the treatment of advanced melanoma. *Oncoimmunology.* 2014; 3(11): e967147.
6. Raedler L.A. Opdivo (Nivolumab): Second PD-1 Inhibitor Receives FDA Approval for Unresectable or Metastatic Melanoma. *Am. Health Drug Benefits.* 2015; 8(Spec. Feature): 180–3.
7. Waqar S.N., Morgensztern D. Immunotherapy for non-small cell lung cancer: are we on the cusp of a new era? *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2015; 11(8): 871–3.
8. Alexander W. The Checkpoint Immunotherapy Revolution: What Started as a Trickle Has Become a Flood, Despite Some Daunting Adverse Effects; New Drugs, Indications, and Combinations Continue to Emerge. *P T.* 2016; 41(3): 185–91.
9. Chapoval A.I., Ni J., Lau J.S., Wilcox R.A., Flies D.B., Liu D. et al. B7-H3: a costimulatory molecule for T cell activation and

- IFN-gamma production. *Nat. Immunol.* 2001; 2(3): 269–74.
10. Wang J., Chong K.K., Nakamura Y., Nguyen L., Huang S.K., Kuo C. et al. B7-H3 associated with tumor progression and epigenetic regulatory activity in cutaneous melanoma. *J. Invest. Dermatol.* 2013; 33(8): 2050–8.
11. Zhou Z., Luther N., Ibrahim G.M., Hawkins C., Vibhakar R., Handler M.H. et al. B7-H3, a potential therapeutic target, is expressed in diffuse intrinsic pontine glioma. *J. Neurooncol.* 2013; 111(3): 257–64.
12. Xu Y.H., Zhang G.B., Wang J.M., Hu H.C. B7-H3 and CD133 expression in non-small cell lung cancer and correlation with clinicopathologic factors and prognosis. *Saudi Med. J.* 2010; 31(9): 980–6.
13. Yamato I., Sho M., Nomi T., Akahori T., Shimada K., Hotta K. et al. Clinical importance of B7-H3 expression in human pancreatic cancer. *Br. J. Cancer.* 2009; 101(10): 1709–16.
14. Crispen P.L., Sheinin Y., Roth T.J., Lohse C.M., Kuntz S.M., Frigola X. et al. Tumor cell and tumor vasculature expression of B7-H3 predict survival in clear cell renal cell carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14(16): 5150–7.
15. Ingebrigtsen V.A., Boye K., Nesland J.M., Nesbakken A., Flatmark K., Fodstad III. B7-H3 expression in colorectal cancer: associations with clinicopathological parameters and patient outcome. *BMC Cancer.* 2014; 14: 602.
16. Zang X., Sullivan P.S., Soslow R.A., Waitz R., Reuter V.E., Wilton A. et al. Tumor associated endothelial expression of B7-H3 predicts survival in ovarian carcinomas. *Mod Pathol.* 2010; 23(8): 1104–12.
17. Arigami T., Narita N., Mizuno R., Nguyen L., Ye X., Chung A. et al. B7-H3 ligand expression by primary breast cancer and associated with regional nodal metastasis. *Ann. Surg.* 2010; 252(6): 1044–51.
18. Wu C.P., Jiang J.T., Tan M., Zhu Y.B., Ji M., Xu K.F. et al. Relationship between co-stimulatory molecule B7-H3 expression and gastric carcinoma histology and prognosis. *World J. Gastroenterol.* 2006; 12(3): 457–9.
19. Loo D., Alderson R.F., Chen F.Z., Huang L., Zhang W., Gorlatov S. et al. Development of an Fc-enhanced anti-B7-H3 monoclonal antibody with potent antitumor activity. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18(14): 3834–45.
20. Sica G.L., Choi I.H., Zhu G., Tamada K., Wang S.D., Tamura H. et al. B7-H4, a molecule of the B7 family, negatively regulates T cell immunity. *Immunity.* 2003; 18(6): 849–61.
21. Prasad D.V., Richards S., Mai X.M., Dong C. B7S1, a novel B7 family member that negatively regulates T cell activation. *Immunity.* 2003; 18(6): 863–73.
22. Suh W.K., Wang S., Duncan G.S., Miyazaki Y., Cates E., Walker T. et al. Generation and characterization of B7-H4/B7S1/B7x-deficient mice. *Mol. Cell Biol.* 2006; 26(17): 6403–11.
23. Zhu G., Augustine M.M., Azuma T., Luo L., Yao S., Anand S. et al. B7-H4-deficient mice display augmented neutrophil-mediated innate immunity. *Blood.* 2009; 113(8): 1759–67.
24. Choi I.H., Zhu G., Sica G.L., Strome S.E., Cheville J.C., Lau J.S. et al. Genomic organization and expression analysis of B7-H4, an immune inhibitory molecule of the B7 family. *J. Immunol.* 2003; 171(9): 4650–4.
25. Krambeck A.E., Thompson R.H., Dong H., Lohse C.M., Park E.S., Kuntz S.M. et al. B7-H4 expression in renal cell carcinoma and tumor vasculature: associations with cancer progression and survival. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103(27): 10391–6.
26. Salceda S., Tang T., Kmet M., Munteanu A., Ghosh M., Macina R. et al. The immunomodulatory protein B7-H4 is overexpressed in breast and ovarian cancers and promotes epithelial cell transformation. *Exp. Cell Res.* 2005; 306(1): 128–41.
27. Yao Y., Wang X., Jin K., Zhu J., Wang Y., Xiong S. et al. B7-H4 is preferentially expressed in non-dividing brain tumor cells and in a subset of brain tumor stem-like cells. *J. Neurooncol.* 2008; 89(2): 121–9.
28. Zhang L., Wu H., Lu D., Li G., Sun C., Song H. et al. The co-stimulatory molecule B7-H4 promote tumor progression and cell proliferation through translocating into nucleus. *Oncogene.* 2013; 32(46): 5347–58.
29. Dangaj D., Scholler N. Blocking the B7-H4 pathway with novel recombinant antibodies enhances T cell-mediated antitumor responses. *Oncoimmunology.* 2013; 2(8): e25913.
30. Wang L., Rubinstein R., Lines J.L., Wasiuk A., Ahonen C., Guo Y. et al. VISTA, a novel mouse Ig superfamily ligand that negatively regulates T cell responses. *J. Exp. Med.* 2011; 208(3): 577–92.
31. Flies D.B., Wang S., Xu H., Chen L. Cutting edge: A monoclonal antibody specific for the programmed death-1 homolog prevents graft-versus-host disease in mouse models. *J. Immunol.* 2011; 187(4): 1537–41.
32. Lines J.L., Pantazi E., Mak J., Sempere L.F., Wang L., O'Connell S. et al. VISTA is an immune checkpoint molecule for human T cells. *Cancer Res.* 2014; 74(7): 1924–32.
33. Byers J.T., Paniccia A., Kaplan J., Koenig M., Kahn N., Wilson L. et al. Expression of the Novel Costimulatory Molecule B7-H5 in Pancreatic Cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2015; 22(Suppl. 3): S1574–9.
34. Brandt C.S., Baratin M., Yi E.C., Kennedy J., Gao Z., Fox B. et al. The B7 family member B7-H6 is a tumor cell ligand for the activating natural killer cell receptor NKp30 in humans. *J. Exp. Med.* 2009; 206(7): 1495–503.
35. Guo J.G., Guo C.C., He Z.Q., Liu Z.G., Wang Y., Mou Y.G. Clinical significance of B7-H6 protein expression in astrocytoma. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 3291–7.
36. Flajnik M.F., Tlapakova T., Criscitiello M.F., Krylov V., Ohta Y. Evolution of the B7 family: co-evolution of B7H6 and NKp30, identification of a new B7 family member, B7H7, and of B7's historical relationship with the MHC. *Immunogenetics.* 2012; 64(8): 571–90.
37. Zhao R., Chinai J.M., Buhl S., Scanduzzi L., Ray A., Jeon H. et al. HHLA2 is a member of the B7 family and inhibits human CD4 and CD8 T-cell function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110(24): 9879–84.
38. Janakiram M., Chinai J.M., Fineberg S., Fiser A., Montagna C., Medavarapu R. et al. Expression, Clinical Significance, and Receptor Identification of the Newest B7 Family Member HHLA2 Protein. *Clin. Cancer Res.* 2015; 21(10): 2359–66.

Поступила 28.04.17
Принята к печати 25.05.17



К ст. А.А. Иванова и соавт.



a – образец с отсутствием мутации *BRAF* V600E и высоким уровнем пролиферативной активности (18,7%), увеличение $\times 200$; *b* – образец с наличием мутации *BRAF* V600E и низким уровнем пролиферативной активности (1,9%), увеличение $\times 200$.