

Роль рецепторов PD-1 и PD-L1 в развитии системного воспалительного ответа и методы иммуноадьювантной терапии

Для корреспонденции:

Марьям Юрисовна Ханова,
khanovam@gmail.com

Поступила в редакцию 2 августа 2019 г.

Принята к печати 30 октября 2019 г.

Цитировать:

Ханова М.Ю., Григорьев Е.В. Роль рецепторов PD-1 и PD-L1 в развитии системного воспалительного ответа и методы иммуноадьювантной терапии. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019; 23(3):76-83. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2019-3-76-83>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа выполнена в рамках научного проекта поддержки ведущих научных школ Российской Федерации в форме грантов Президента Российской Федерации (НШ-2696.2018.7) «Прогнозирование и превентивная интенсивная терапия персистирующей полиорганной недостаточности».

ORCID ID

М.Ю. Ханова, <https://orcid.org/0000-0002-8826-9244>

Е.В. Григорьев, <https://orcid.org/0000-0001-8370-3083>

© М.Ю. Ханова, Е.В. Григорьев, 2019

Статья открытого доступа,
распространяется по лицензии
[Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

М.Ю. Ханова, Е.В. Григорьев

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Российская Федерация

Методы поддерживающей терапии позволяют пациентам с травмой или сепсисом преодолеть начальную гиперовоспалительную стадию, за которой следует иммуносупрессия. Критичность индуцированной системным воспалительным ответом иммуносупрессии заключается в повышенной восприимчивости пациента к вторичным нозокомиальным инфекциям и высокой вероятности прогрессирования в полиорганную недостаточность. Активно исследуется роль рецептора PD-1 в формировании индуцированной иммуносупрессии при системном воспалительном ответе. Одним из механизмов иммуносупрессии является истощение Т-клеток, опосредованное ингибирующим рецептором PD-1. Путь PD-1/PD-L1 выполняет регуляцию аутоиммунитета, опухолевого иммунитета, трансплантационного иммунитета, аллергии, иммунопатологии.

В работе обобщены результаты экспериментальных работ, демонстрирующие, что блокирование взаимодействия PD-1 с его лигандом PD-L1 устраняет дисфункцию Т-клеток и улучшает выживаемость при сепсисе на животных моделях. Описан один клинический случай применения анти-PD-1-терапии для лечения критического пациента с зафиксированным улучшением на фоне терапии. Также оцениваются нежелательные побочные эффекты такой терапии. Тем временем в клинику введены ингибиторы иммунных контрольных точек для лечения некоторых форм рака. Тенденции увеличения экспрессии рецептора PD-1 при системном воспалительном ответе рассматриваются как возможный прогностический маркер. Цель обзора — оценить состояние проблемы лечения и выживания пациентов с индуцированной системным воспалительным ответом иммуносупрессией с позиции иммунотерапии блокирования контрольных точек PD-1/PD-L1. Для обзора использованы соответствующие тематике статьи, найденные в базах данных PubMed, PMC по ключевым словам: PD-1; anti-programmed cell death-1; immunosuppressive; system inflammatory response, sepsis.

Ключевые слова: индуцированная иммуносупрессия; истощение Т-лимфоцитов; системный воспалительный ответ; PD-1; анти-PD-1-терапия

Актуальность

Гипотеза течения системного воспалительного ответа, предложенная R.C. Vone [1], включает в себя одновременное развитие разнонаправленных про- и противовоспалительных реакций. Благодаря современным методам поддерживающей терапии большинству пациентов с травмой или сепсисом удается пережить доминирующую на ранних этапах гиперовоспалительную фазу и перейти в длитель-

ную стадию иммуносупрессии, которая проявляется как неспособность иммунной системы формировать полноценный иммунный ответ [2, 3].

Одним из механизмов индуцированной иммуносупрессии является истощение Т-лимфоцитов, опосредованное сверхэкспрессией молекулы PD-1 [4–6]. Истощенные Т-лимфоциты — клетки, не способные пролиферировать, продуцировать цитокины и вызывать цитотоксическую гибель клеток-

мишеней [5, 7]. Это состояние дисфункции клеток подтверждается несостоятельностью бактериального клиренса в отношении первичной инфекции и высоким риском реактивации латентного вируса, а также повышенной восприимчивостью пациентов к вторичным нозокомиальным инфекциям, которые часто индуцируются условно патогенными микроорганизмами [8, 9].

Цель обзора — оценить состояние проблемы лечения и выживания пациентов с индуцированной системным воспалительным ответом иммуносупрессией с позиции иммунотерапии блокирования контрольных точек PD-1/PD-L1.

Для обзора использованы соответствующие тематике статьи, найденные в базах данных PubMed, PMC по ключевым словам: PD-1; anti-programmed cell death-1; immunosuppressive; system inflammatory response, sepsis.

Общая характеристика рецепторов системы PD-1

Система негативной регуляции Т-клеточных ответов состоит из коингибирующих рецепторов — белка запрограммированной гибели клеток PD-1 (Programmed cell death-1 или CD279) и двух его лигандов PD-L1 (B7-H1) и PD-L2 (B7-DC). Все эти молекулы относятся к семейству рецепторов B7:CD28, которое характеризуется наличием ингибирующей ИТМ-последовательности в составе внутриклеточного домена [10].

Лигирование PD-1 ингибирует пролиферацию Т-лимфоцитов, выживаемость и эффекторные функции (цитотоксичность, секреция цитокинов), индуцирует апоптоз Т-клеток, способствует дифференцировке наивных CD4⁺ Т-клеток в FOXP3⁺ регуляторные Т-клетки, которые вносят вклад в формирование иммуносупрессивной среды [3, 11].

Путь PD-1/PD-L1 выполняет регуляцию аутоиммунитета, опухолевого иммунитета, трансплантационного иммунитета, аллергии, иммунопатологии [5].

Одним из механизмов ингибирования Т-лимфоцитов является конкуренция PD-L1 с CD28 за взаимодействие с лигандом CD80, которое обеспечивает ко-стимулирующий сигнал, необходимый для активации [12]. Связывание PD-1 и PD-L1/PD-L2 индуцирует фосфорилирование молекул ИТМ и ITSM с последующим рекрутированием фосфатаз SHP-1 и SHP-2, которые ингибируют сигнальный путь Т-кле-

точного рецептора (TCR) через молекулы, участвующие в активации и пролиферации Т-лимфоцитов, такие как PI3K, Akt, ZAP-70 и PKC- θ [7, 13] (рисунок).

Рецептор PD-1 экспрессируется на В-клетках, моноцитах, естественных киллерах (NKs), дендритных клетках (DCs) [5, 14, 15] и активированных CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитах [16]. Экспрессия PD-1 на Т-клетках может быть индуцирована как TCR-опосредованной активацией, то есть антиген-специфически, так и неспецифически — посредством γ -цепных цитокинов IL-2, IL-7, IL-15 и IL-21 [17]. PD-L1 экспрессируется на В-клетках, DCs, макрофагах, культурах тучных клеток, полученных из костного мозга, и Т-клетках [16, 18]. Экспрессия PD-L2 ограничена относительно небольшим количеством клеток и тканей, в основном DCs и макрофагами [16, 18]. IL-10 способен индуцировать экспрессию PD-L1 на моноцитах, в то время как экспрессию PD-L2 на DCs стимулируют IL-4 и GM-CSF [19].

Роль системы PD-1 в сепсисе, возможность применения в качестве прогностического маркера

Сепсис, как состояние постоянной антигенной стимуляции, может привести к повышенной экспрессии ингибирующих рецепторов, таких как PD-1, CTLA-4, LAG-3 [3, 7]. Роль молекулы PD-1 на клинически значимой модели сепсиса впервые описана Х. Huang и коллегами. Так, у мышей, нокаутных по PD-1, продемонстрированы увеличение выживаемости на 7-й день после сепсиса, улучшение бактериального клиренса и умеренное повреждение органов в сравнении с мышами дикого типа. Причем за первые 4 сут. ни одна из PD-1^{-/-} мышей не умерла, что подтверждает, что дефицит PD-1 может эффективно защитить мышей от ранней смерти при сепсисе [20].

Подобный эффект, такой как улучшение выживаемости, при сепсисе также наблюдалось у мышей, дефицитных по PD-L1. Данное исследование продемонстрировало, что воспалительный ответ на сепсис у мышей с дефицитом B7-H1 менее выражен, чем у мышей дикого типа. Однако бактериальная нагрузка у двух групп не отличалась [21].

За исследованием Х. Huang и коллег появились работы, в которых показали повышенную экспрессию молекулы PD-1 и его лигандов, взаимосвязь с исходами, с целью применения этих молекул как прогностического маркера.

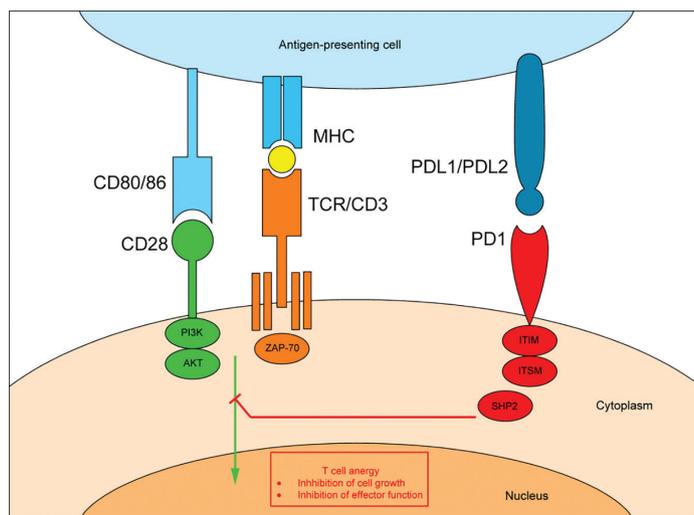


Схема взаимодействия PD-1 и PD-L1. Лигирование PD-1 индуцирует фосфорилирование молекул ITIM и ITSM с последующим рекрутированием фосфатаз SHP-1 и SHP-2, которые в конечном итоге дефосфорилируют передачу сигналов через путь PI3K и нисходящие сигналы через Akt

Примечание. MHC — главный комплекс гистосовместимости; TCR — Т-клеточный рецептор; CD28 — костимулирующий рецептор Т-клеток; CD80/86 — рецептор антигенпрезентирующих клеток, осуществляет ко-стимулирующий сигнал; PD-1 — белок запрограммированной гибели клеток (Programmed cell death 1), PD-L1/PD-L2 — лиганды PD-1; ITIM — иммунорецепторный ингибиторный мотив на основе тирозина; ITSM — иммунорецепторный мотив переключения на основе тирозина; SHP-1 и SHP-2 цитоплазматические протеинтирозинфосфатазы; Akt — протеинкиназа; PI3K — фосфоинозитид-3-киназа; ZAP-70 — протеинкиназа 70, связанная с дзета-цепью, является частью TCR

Роль PD-1 в системном воспалительном ответе меняется в зависимости от стадии развития этого патологического процесса. На ранней гипервоспалительной стадии увеличение экспрессии ингибирующих молекул позволяет предположить их благоприятное влияние на ограничение аутологичного повреждения вследствие чрезмерной воспалительной реакции [20]. При переходе пациента на последующую противовоспалительную стадию сверхэкспрессия PD-1 может внести вклад в ингибирование иммунного ответа, что ведет к иммуносупрессии [8].

У септических пациентов наблюдается увеличение уровня экспрессии PD-1 CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетками и PD-L1 моноцитами [4, 21–28]. Также увеличивается процент Т-лимфоцитов, экспрессирующих PD-1, и моноцитов, экспрессирующих PD-L1, по сравнению с группой SIRS и группой здоровых добровольцев [28].

Так, А. Tomino с соавт. наблюдали значительную лимфопению, повышение экспрессии PD-1 CD4⁺ Т-клетками и уменьшение разнообразия TCR у пациентов с септическим шоком на ранних стадиях развития системного воспалительного ответа по сравнению со здоровыми добровольцами. На 7-й день отмечена нормализация данных показателей, за исключением пациентов с летальным исходом [22].

У пациентов на раннем этапе септического шока увеличение уровня экспрессии PD-L1 на моноцитах связано с увеличением числа вторичных внутрибольничных инфекций и смертностью после септического шока, а также с увеличением концентрации циркулирующего IL-10 и снижением мито-

ген-индуцированной пролиферации лимфоцитов [28]. Также экспрессия PD-L1 увеличивается на нейтрофилах в дополнение к моноцитам на животных моделях сепсиса [21].

R. Shao и соавт. в исследовании подчеркнули значение моноцитов в системе PD-1. Действительно, для прогнозирования смертности выявлена корреляция не с PD-1 на лимфоцитах, а с экспрессией PD-L1 на моноцитах, которая служила независимым предиктором 28-дневной смертности в многомерном анализе у пациентов с септическим шоком. Лучшим фактором для прогнозирования была комбинированная оценка, включающая балл SAPS II и экспрессию PD-L1, что иллюстрирует значимость начальной тяжести и иммуносупрессии при сепсисе [23].

Анти-PD-1-терапия в экспериментальных моделях сепсиса

С учетом того что дисбаланс иммунной системы, в частности истощение Т-лимфоцитов, в патогенезе системного воспалительного ответа может лишь частично объяснить высокую заболеваемость и смертность, предполагается, что обращение истощенных Т-клеток путем блокирования пути PD-1/PD-L1 может повысить выживаемость.

В модели полимикробного сепсиса у мышей продемонстрировано значительное увеличение экспрессии PD-1 на CD4⁺ и CD8⁺ селезеночных Т-лимфоцитах через 48 ч после сепсиса. Блокирование молекулы PD-1 предотвратило потерю жизнеспособных иммунных клеток селезенки путем ингибирования апоптоза лимфоцитов, улучшило

продукцию IL-6 спленocyтaми и увеличило 7-дневную выживаемость при внутрибрюшном сепсисе. Интересно, что отсроченное введение анти-PD-1-антител через 24 ч после индукции сепсиса, что является терапевтическим преимуществом, улучшило иммунную функцию и выживаемость [29].

В клинически значимой модели сепсиса у мышей, у которых развилась вторичная внутрибрюшная грибковая инфекция, подтверждена эффективность анти-PD-L1-терапии на основе пептида короткого действия (соединение 8 — пептид, состоящий из 29 аминокислот, который блокирует передачу сигналов PD-L1). Через 4 дня после грибковой инфекции экспрессия PD-1 и PD-L1 заметно повышена на CD4⁺ Т-клетках, NK и NKT у мышей с сепсисом и у ложноперитонизированных мышей. Введение соединения 8 увеличило выживаемость в два раза, по сравнению с группой, которой вводили неактивный пептид [30]. Эта работа продемонстрировала, что анти-PD-L1-терапия значительно улучшает выживаемость в модели сепсиса с двумя ударами, хорошо имитирующей возникновение внутрибрюшной инфекции.

K. Chang с соавт. на моделях первичного и вторичного, возникающего после сублетальной перевязки и пункции слепой кишки, грибкового сепсиса исследовали влияние иммуноадьювантной анти-PD-1 и анти-PD-L1-терапии на выживаемость.

При вторичной внутрибрюшной инфекции введение анти-PD-1 и анти-PD-L1-антител вызывало приблизительно двукратное улучшение 14-дневной выживаемости при грибковом сепсисе по сравнению с контрольной группой, получавшей физиологический раствор. При этом не выявлено разницы при введении этих двух антител. При первичном грибковом сепсисе также продемонстрировано улучшение выживаемости по сравнению с контрольными животными. Однако ингибирование пути PD-1/PD-L1 показало двукратное увеличение выживаемости по сравнению с блокадой еще одной ингибирующей молекулы CTLA-4.

Одним из потенциальных механизмов защитного действия анти-PD-1 и анти-PD-L1-антител является увеличение продукции спленocyтaми IFN- γ , а также увеличение процента IFN- γ положительных CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток.

Также выявлено, что введение анти-PD-1-антител стимулирует выработку провоспалительного цитокина IL-6 и иммуносупрессивного цитокина IL-10. Увели-

чение спленocyтaми производства IL-10 было менее значительно по сравнению с выраженным влиянием анти-PD-1-антител на продукции IFN- γ .

Уменьшение экспрессии MHCII на дендритных клетках, которое произошло при грибковом сепсисе, обращено как при анти-PD-1, так и анти-PD-L1-терапии, однако значительное увеличение экспрессии MHCII наблюдалась при анти-PD-L1-терапии. Подобный эффект на макрофаги оказала только анти-PD-L1-терапия [31].

Подтверждение получила комбинированная терапия, которая, помимо таргетного воздействия на ингибирующие контрольные точки, предполагает поддержание эффекторного звена для осуществления иммунного надзора.

Y. Shindo с соавт. на клинически значимой модели сепсиса у мышей продемонстрировали более высокую 9-дневную выживаемость при комбинированной терапии IL-7 и анти-PD-1, по сравнению с монотерапией, лечением IL-7 и анти-PD-1, а также мышами, получавшими физиологический раствор. Комбинация иммуноадьювантов оказывает различное влияние на ключевые иммунологические медиаторы и функции клеток, такие как экспрессия CD28, MHCII, LFA-1 и VLA-4 (молекулы адгезии на Т-клетках), пролиферация Т-лимфоцитов и продукция IFN- γ . Эти результаты предполагают потенциальное применение комбинированной терапии с использованием IL-7 и анти-PD-1 в лечении сепсиса [32].

Сочетание лечения IL-2 с блокадой пути ингибирования PD-1 имело значительные синергетические эффекты в усилении вирус-специфических ответов CD8⁺ Т-клеток и снижении вирусной нагрузки. Интересно, что снижение вирусной нагрузки произошло, несмотря на увеличение количества регуляторных Т-клеток. Эти результаты позволяют предположить, что комбинированная терапия IL-2 и блокада PD-L1 заслуживают рассмотрения в качестве схемы лечения хронических инфекций и онкологических процессов [33].

Среди лигандов PD-1 более обширной распространенностью обладает PD-L1, что и делает его основным регуляторным контррецептором для ингибирующей функции PD-1, поэтому в качестве терапевтической мишени предложена анти-PD-L1-терапия. Введение анти-PD-L1-антител предотвращало вызванное сепсисом истощение лимфоцитов, уменьшало апоптоз лимфоцитов в селезенке и тимусе у септических мышей *in situ* и значительно

улучшило выживаемость. Также наблюдалось увеличение лимфоцитов, продукции фактора некроза опухоли (TNF- α) и IL-6, уменьшение продукции IL-10 и улучшение бактериального клиренса [24].

Многочисленные независимые исследователи сообщают, что блокада пути PD-1/PD-L1 восстанавливает эффекторную функцию Т-клеток, увеличивает продукцию IFN- γ , предотвращает апоптоз и улучшает выживаемость при различных патологических моделях сепсиса.

С течением времени у пациентов с сепсисом экспрессия PD-1 на CD8⁺ Т-клетках увеличивалась, в то время как экспрессия PD-L1 снижалась в период пребывания в отделении интенсивной терапии. Введение анти-PD-1 или анти-PD-L1-антител показало значительное снижение сепсис-индуцированного апоптоза лимфоцитов *in vitro*. Инкубация лимфоцитов с анти-PD-1/PD-L1-антителами увеличила продукцию IFN- γ и IL-2, нарушенную сепсисом [25].

В эксперименте *ex vivo* CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки пациентов с сепсисом, вызванным бактериями с множественной лекарственной устойчивостью, анти-PD-L1-терапия увеличила продукцию IFN- γ [27].

Клинические испытания

Путь PD-1/PD-L1 играет важную роль при индуцированной СВО иммуносупрессии. Следовательно, таргетное воздействие на эти рецепторы является перспективным подходом для восстановления баланса иммунных реакций. Антитела, нацеленные на ингибирующие рецепторы, блокирующие взаимодействие с их лигандами, получили название ингибиторов иммунных контрольных точек. Некоторые ингибиторы пути PD-1/PD-L1 одобрены для клинического применения в терапии рака Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA). Эффективные терапевтические результаты этих препаратов дают задуматься о возможности транслировать опыт в другие сферы.

Ниволумаб и пембролизумаб, ингибиторы PD-1, применяются для лечения немелкоклеточного рака легкого, метастатической меланомы, почечно-клеточного рака, рецидивирующей или рефрактерной лимфоме Ходжкина [34-36], атезолизумаб, ингибитор PD-L1, — для лечения немелкоклеточного рака легкого [27]. Использование анти-PD-1-терапии в лечении сепсиса описано в единичных случаях. Так, использован ниволумаб, который представляет собой полностью человеческое мо-

ноклональное антитело IgG4, которое избирательно блокирует связывание PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2, обладает высокой эффективностью [36].

D. Grimaldi и соавт. использовали иммуноадьювантную терапию IFN- γ в сочетании с ниволумабом (однократная доза) для лечения 30-летней пациентки с множественными травмами, инвазивным мукормикозом, засвидетельствованной иммуносупрессией (низкий абсолютный уровень лимфоцитов, низкий уровень экспрессии HLA-DR моноцитами, повышенная экспрессия PD-1 Т-клетками), не реагирующей на традиционную терапию. На фоне терапии отмечено улучшение. Выписка пациента из отделения интенсивной терапии состоялась на 80-й день [26].

R.S. Hotchkiss и соавт. провели проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование анти-PD-L1-терапии (BMS-936559) у септических пациентов с иммуносупрессией, задокументированной по абсолютному количеству лимфоцитов — не более 1 100 клеток/мкл. Целью исследования было оценить безопасность и переносимость в течение 90 дней однократной инфузии анти-PD-L1-антител (дозировка 10, 30, 100, 300, 900 мг) пациентами, а также фармакинетику антител и их влияние на иммунную функцию с оценкой динамики таких биомаркеров иммуносупрессии, как занятость рецепторов RO и уровень экспрессии HLADR моноцитами. В исследование включено 25 пациентов, 14 прошли 90-дневное наблюдение. В результате рандомизации опытная группа оказалась старше и имела большее количество дисфункций органов. Общая смертность составила 25% и не была связана с использованием антител. На фоне терапии у всех пациентов выявлены сыпь, гипотиреоз и диарея: у 75% — легкой и средней тяжести, у 17% — тяжелой. В одном случае отмечено увеличение ферментов поджелудочной железы. Развития вторичного цитокинового шторма в ответ на иммунотерапию не выявлено. Средний период полувыведения анти-PD-L1-антител варьировался от 29 (10 мг) до 189 ч (300 мг). Полная занятость рецептора поддерживалась до 8-го (10, 30, 100 мг) и 29-го дня (300, 900 мг). При двух самых высоких дозах наблюдалось явное увеличение экспрессии моноцитами HLA-DR, которое сохранялось в течение 28 дней. В целом ингибирование пути PD-1/PD-L1 у пациентов с сепсис-ассоциированной иммуносупрессией сопровождалось хорошей переносимостью [38].

Исследования на мышах после обнаружения PD-1 показали, что дефицит PD-1 вызывает повышенную частоту аутоиммунных заболеваний, приводящих к различным патологиям, таким как волчанка, диабет 1-го типа *de novo*, дилатационная кардиомиопатия и другие [39, 40]. Обычно такие побочные эффекты возникают при длительной блокаде пути PD-1/PD-L1.

Нежелательные явления, связанные с иммунитетом, дозозависимы и часты; они встречались у 90% пациентов, получавших антитела против CTLA-4 [4], и у 70% пациентов, получавших антитела против PD-1/PD-L1 [41]. Большинство из этих нежелательных явлений можно контролировать путем противодействия активации лимфоцитов стероидами [42]. Однако необходимы дальнейшие исследования для определения безопасности анти-PD-1-терапии.

Заключение

Иммунное состояние пациентов отделений интенсивной терапии гетерогенное, достаточно сложное, изменчивое и нуждается в персонализации, что делает ведение таких пациентов непростой задачей. При этом сверхэкспрессия PD-1 и его лигандов является узнаваемой картиной, следовательно, ингибирование пути PD-1/PD-L1 может предотвратить истощение Т-лимфоцитов и повысить выживаемость пациентов. Для подтверждения этой гипотезы необходим анализ большого количества данных, а клинические исследования следует проводить с осторожностью и строгим контролем пациентов.

Несмотря на то что в лечении рака иммуномодулирующие препараты, такие как ингибиторы иммунных контрольных точек, получили одобрение для клинического применения, в лечении сепсиса эти препараты только на этапе клинических испытаний, поэтому исследователям предстоит ответить на ряд важных вопросов. На какой стадии сепсиса должна использоваться иммуномодулирующая терапия? На основании каких показателей иммунного статуса целесообразно назначать индивидуальную иммунотерапию? Как определять эффективность терапии и ее относительную безопасность? Вопрос применения анти-PD-1-терапии должен быть строго рассмотрен в клинических испытаниях для пациентов с опасным для жизни сепсисом, у которых есть очевидная иммуносупрессия.

Список литературы / References

1. Bone R.C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med.* 1996;125(8):680-7. PMID: 8849154. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-125-8-199610150-00009>
2. Григорьев Е.В., Шукевич Д.Л., Плотников Г.П., Кудрявцев А.Н., Радивилко А.С. Неудачи интенсивного лечения полиорганной недостаточности: патофизиология и потребность в персонализации (обзор литературы). *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2019;2:48-57. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-2-48-57> [Grigoryev E.V., Shukevich D.L., Plotnikov G.P., Kudryavtsev A.N., Radivilko A.S. Failures of intensive treatment of multiple organ failure: pathophysiology and the need for personalization. *Alexander Saltanov Intensive Care Herald.* 2019;2:48-57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2019-2-48-57>]
3. Григорьев Е.В., Матвеева В.Г., Шукевич Д.Л., Радивилко А.С., Великанова Е.А., Ханова М.Ю. Индуцированная иммуносупрессия в критических состояниях: диагностические возможности в клинической практике. *Бюллетень сибирской медицины.* 2019;18(1):18-29. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-18-29> [Grigoryev E.V., Matveeva V.G., Shukevich D.L., Radivilko A.S., Velikanova E.A., Khanova M.Y. Induced immunosuppression in critical care: diagnostic opportunities in clinical practice. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2019;18(1):18-29. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-1-18-29>]
4. Boomer J.S., To K., Chang K.C., Takasu O., Osborne D.F., Walton A.H., Bricker T.L., Jarman S.D. 2nd, Kreisel D., Krupnick A.S., Srivastava A., Swanson P.E., Green J.M., Hotchkiss R.S. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA.* 2011;306(23):2594-2605. PMID: 22187279. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1829>
5. Keir M.E., Butte M.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:677-704. PMID: 18173375. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331>
6. Fife B.T., Bluestone J.A. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev.* 2008;224:166-82. PMID: 18759926. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00662.x>
7. Wherry E.J., Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(8):486-99. PMID: 26205583. <https://doi.org/10.1038/nri3862>
8. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(3):260-8. PMID: 23427891. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70001-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70001-X)
9. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(12):862-74. PMID: 24232462. <https://doi.org/10.1038/nri3552>
10. Greenwald R.J., Freeman G.J., Sharpe A.H. The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:515-48. PMID: 15771580. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115611>
11. Greaves P., Gribben J.G. The role of B7 family molecules in hematologic malignancy. *Blood.* 2013;121(5):734-44. PMID: 23223433. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-10-385591>
12. Tsushima F., Yao S., Shin T., Flies A., Flies S., Xu H., Tamada K., Pardoll D.M., Chen L. Interaction between B7-H1 and PD-1

- determines initiation and reversal of T-cell anergy. *Blood*. 2007;110(1):180-5. PMID: 17289811. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-11-060087>
13. Fife B.T., Pauken K.E., Eagar T.N., Obu T., Wu J., Tang Q., Azuma M., Krummel M.F., Bluestone J.A. Interactions between PD-1 and PD-L1 promote tolerance by blocking the TCR-induced stop signal. *Nat Immunol*. 2009;10(11):1185-92. PMID: 19783989. <https://doi.org/10.1038/ni.1790>
 14. Agata Y., Kawasaki A., Nishimura H., Ishida Y., Tsubata T., Yagita H., Honjo T. Expression of the PD-1 antigen on the surface of stimulated mouse T and B lymphocytes. *Int Immunol*. 1996;8(5):765-72. PMID: 8671665. <https://doi.org/10.1093/intimm/8.5.765>
 15. Yamazaki T., Akiba H., Iwai H., Matsuda H., Aoki M., Tanno Y., Shin T., Tsuchiya H., Pardoll D.M., Okumura K., Azuma M., Yagita H. Expression of programmed death 1 ligands by murine T cells and APC. *J Immunol*. 2002;169(10):5538-45. PMID: 12421930. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.10.5538>
 16. Sharpe A.H., Wherry E.J., Ahmed R., Freeman G.J. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nat Immunol*. 2007;8(3):239-45. PMID: 17304234. <https://doi.org/10.1038/ni1443>
 17. Kinter A.L., Godbout E.J., McNally J.P., Sereti I., Roby G.A., O'Shea M.A., Fauci A.S. The common gamma-chain cytokines IL-2, IL-7, IL-15, and IL-21 induce the expression of programmed death-1 and its ligands. *J Immunol*. 2008;181(10):6738-46. PMID: 18981091. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.10.6738>
 18. Blattman J.N., Greenberg P.D. PD-1 blockade: rescue from a near-death experience. *Nat Immunol*. 2006;7(3):227-8. PMID: 16482167. <https://doi.org/10.1038/ni0306-227>
 19. Selenko-Gebauer N., Majdic O., Szekeres A., Höfler G., Guthann E., Korthäuer U., Zlabinger G., Steinberger P., Pickl W.F., Stockinger H., Knapp W., Stöckl J. B7-H1 (programmed death-1 ligand) on dendritic cells is involved in the induction and maintenance of T cell anergy. *J Immunol*. 2003;177(7):3637-44. PMID: 12646628. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.7.3637>
 20. Huang X., Venet F., Wang Y.L., Lepape A., Yuan Z., Chen Y., Swan R., Kherouf H., Monneret G., Chung C.S., Ayala A. PD-1 expression by macrophages plays a pathologic role in altering microbial clearance and the innate inflammatory response to sepsis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(15):6303-8. PMID: 19332785. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809422106>
 21. Huang X., Chen Y., Chung C.S., Yuan Z., Monaghan S.F., Wang F., Ayala A. Identification of B7-H1 as a novel mediator of the innate immune/proinflammatory response as well as a possible myeloid cell prognostic biomarker in sepsis. *J Immunol*. 2014;192(3):1091-9. PMID: 24379123. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302252>
 22. Tomino A., Tsuda M., Aoki R., Kajita Y., Hashiba M., Terajima T., Kano H., Takeyama N. Increased PD-1 expression and altered T cell repertoire diversity predict mortality in patients with septic shock: a preliminary study. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169653. PMID: 28072859. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169653>
 23. Shao R., Fang Y., Yu H., Zhao L., Jiang Z., Li C.S. Monocyte programmed death ligand-1 expression after 3-4 days of sepsis is associated with risk stratification and mortality in septic patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2016;20(1):124. PMID: 27156867. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1301-x>
 24. Zhang Y., Zhou Y., Lou J., Li J., Bo L., Zhu K., Wan X., Deng X., Cai Z. PD-L1 blockade improves survival in experimental sepsis by inhibiting lymphocyte apoptosis and reversing monocyte dysfunction. *Crit Care*. 2010;14(6):R220. PMID: 21118528. <https://doi.org/10.1186/cc9354>
 25. Chang K., Svabek C., Vazquez-Guillamet C., Sato B., Rasche D., Wilson S., Robbins P., Ulbrandt N., Suzich J.A., Green J., Patera A.C., Blair W., Krishnan S., Hotchkiss R. Targeting the programmed cell death 1: programmed cell death ligand 1 pathway reverses T cell exhaustion in patients with sepsis. *Crit Care*. 2014;18(1):R3. PMID: 24387680. <https://doi.org/10.1186/cc13176>
 26. Grimaldi D., Pradier O., Hotchkiss R.S., Vincent J.L. Nivolumab plus interferon-gamma in the treatment of intractable mucormycosis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(1):18. PMID: 27998559. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30541-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30541-2)
 27. Thampy L.K., Remy K.E., Walton A.H., Hong Z., Liu K., Liu R., Yi V., Burnham C.D., Hotchkiss R.S. Restoration of T cell function in multi-drug resistant bacterial sepsis after interleukin-7, anti-PD-L1, and OX-40 administration. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199497. PMID: 29944697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199497>
 28. Guignant C., Lepape A., Huang X., Kherouf H., Denis L., Poitevin F., Malcus C., Chéron A., Allaouchiche B., Gueyffier F., Ayala A., Monneret G., Venet F. Programmed death-1 levels correlate with increased mortality, nosocomial infection and immune dysfunctions in septic shock patients. *Crit Care*. 2011;15(2):R99. PMID: 21418617. <https://doi.org/10.1186/cc10112>
 29. Brahmamdam P., Inoue S., Unsinger J., Chang K.C., McDunn J.E., Hotchkiss R.S. Delayed administration of anti-PD-1 antibody reverses immune dysfunction and improves survival during sepsis. *J Leukoc Biol*. 2010;88(2):233-40. PMID: 20483923. <https://doi.org/10.1189/jlb.0110037>
 30. Shindo Y., McDonough J.S., Chang K.C., Ramachandra M., Sasikumar P.G., Hotchkiss R.S. Anti-PD-L1 peptide improves survival in sepsis. *J Surg Res*. 2017;208:33-9. PMID: 27993215. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.08.099>
 31. Chang K.C., Burnham C.A., Compton S.M., Rasche D.P., Mazuski R.J., McDonough J.S., Unsinger J., Korman A.J., Green J.M., Hotchkiss R.S. Blockade of the negative co-stimulatory molecules PD-1 and CTLA-4 improves survival in primary and secondary fungal sepsis. *Crit Care*. 2013;17(3):R85. PMID: 23663657. <https://doi.org/10.1186/cc12711>
 32. Shindo Y., Unsinger J., Burnham C.A., Green J.M., Hotchkiss R.S. Interleukin 7 and anti-programmed cell death 1 antibody have differing effects to reverse sepsis-induced immunosuppression. *Shock*. 2015;43(4):334-43. PMID: 25565644. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000317>
 33. West E.E., Jin H.T., Rasheed A.U., Penaloza-Macmaster P., Ha S.J., Tan W.G., Youngblood B., Freeman G.J., Smith K.A., Ahmed R. PD-L1 blockade synergizes with IL-2 therapy in reinvigorating exhausted T cells. *J Clin Invest*. 2013;123(6):2604-15. PMID: 23676462. <https://doi.org/10.1172/JCI67008>
 34. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Sznol M., McDermott D.F., Powderly J.D., Carvajal R.D., Sosman J.A., Atkins M.B., Leming P.D., Spigel D.R., Antonia S.J., Horn L., Drake C.G., Pardoll D.M., Chen L., Sharfman W.H., Anders R.A., Taube J.M., McMiller T.L., Xu H., Korman A.J., Jure-Kunkel M., Agrawal S., McDonald D., Kollia G.D., Gupta A., Wigginton J.M., Sznol M. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443-54. PMID: 22658127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200690>

35. Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R., Leigh N., Balmanoukian A.S., Eder J.P., Patnaik A., Aggarwal C., Gubens M., Horn L., Carcereny E., Ahn M.J., Felip E., Lee J.S., Hellmann M.D., Hamid O., Goldman J.W., Soria J.C., Dolled-Filhart M., Rutledge R.Z., Zhang J., Luncsford J.K., Rangwala R., Lubiniecki G.M., Roach C., Emancipator K., Gandhi L., KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2018-28. PMID: 25891174. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501824>
36. Ansell S.M., Lesokhin A.M., Borrello I., Halwani A., Scott E.C., Gutierrez M., Schuster S.J., Millenson M.M., Cattry D., Freeman G.J., Rodig S.J., Chapuy B., Ligon A.H., Zhu L., Grosso J.F., Kim S.Y., Timmerman J.M., Shipp M.A., Armand P. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015;372(4):311-39. PMID: 25482239. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411087>
37. Santini F.C., Rudin C.M. Atezolizumab for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(9):935-45. PMID: 28714780. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1356717>
38. Hotchkiss R.S., Colston E., Yende S., Angus D.C., Moldawer L.L., Crouser E.D., Martin G.S., Coopersmith C.M., Brakenridge S., Mayr F.B., Park P.K., Ye J., Catlett I.M., Girgis I.G., Grasela D.M. Immune checkpoint inhibition in sepsis: a phase 1b randomized, placebo-controlled, single ascending dose study of antiprogrammed cell death-ligand 1 antibody (BMS-936559). *Crit Care Med.* 2019;47(5):632-42. PMID: 30747773. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003685>
39. 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(2):141-51. PMID: 10485649. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)80089-8](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)80089-8)
40. Okazaki T., Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol.* 2007;19(7):813-24. PMID: 17606980. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxm057>
41. Topalian S.L., Hodi F.S., Brahmer J.R., Gettinger S.N., Smith D.C., McDermott D.F. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2443-54. PMID: 22658127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200690>
42. Weber J.S., Hodi F.S., Wolchok J.D., Topalian S.L., Schadendorf D., Larkin J., Sznol M., Long G.V., Li H., Waxman I.M., Jiang J., Robert C. Safety profile of nivolumab monotherapy: a pooled analysis of patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(7):785-92. PMID: 28068177. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.66.1389>

Roles of PD-1 and PD-L1 receptors in the development of systemic inflammatory response and immunoadjuvant therapy

Maryam Yu. Khanova, Evgeny V. Grigoryev

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Corresponding author. Maryam Yu. Khanova, khanovam@gmail.com

The modern view of systemic inflammatory response revolves around the fact that the key pathophysiological link is immunosuppression rather than the initial hyperinflammatory phase as previously supposed. Immunosuppression in critically induced systemic inflammatory response syndrome is associated with increased susceptibility of patients to secondary nosocomial infections and increased probability of progression to multiple organ failure. The role of programmed cell death protein 1 (PD-1) has been investigated in the context of systemic inflammatory response from the standpoint of its participation in the development of immunosuppression. One of the mechanisms of immunosuppression is the exhaustion of T-cells mediated by inhibitory PD-1 receptors. In the body, the PD-1/programmed death-ligand 1 (PD-L1) pathway regulates autoimmunity, tumour immunity, transplant immunity, allergies and immunopathology. This review summarises the results of experimental studies demonstrating that blocking the interaction of PD-1 with its PD-L1 ligand recovers T-cell dysfunction and improves survival rates in animal models of sepsis. Moreover, a clinical case of the use of anti-PD-1 therapy that led to improvement in the status of a critically ill patient is described. Undesirable side effects of this therapeutic approach are also evaluated. Meanwhile, immune checkpoint inhibitors have been introduced into clinical practice to treat certain forms of cancer. Increased expression of PD-1 receptors in systemic inflammatory response syndrome is may thus be a prognostic marker.

Keywords: anti-PD-1 therapy; induction immunosuppression; PD-1; systemic inflammatory response; T-cell exhaustion

Received 2 August 2019. Revised 15 November 2019. Accepted 15 November 2019.

Funding: The work is supported by a grant of the President of the Russian Federation for leading scientific schools HШ-2696.2018.7 "Prediction and preventive intensive care of persistent multiple organ failure."

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

ORCID ID

M.Yu. Khanova, <https://orcid.org/0000-0002-8826-9244>

E.V. Grigoryev, <https://orcid.org/0000-0001-8370-3083>

Copyright: © 2019 Khanova et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

How to cite: Khanova M.Yu., Grigoryev E.V. Roles of PD-1 and PD-L1 receptors in the development of systemic inflammatory response and immunoadjuvant therapy. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2019;23(3):76-83. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2019-3-76-83> (In Russ.).