

## НОБЕЛЕВСКИЕ ПРЕМИИ 2018 г. ПО МЕДИЦИНСКОЙ ИММУНОЛОГИИ

Недоспасов С.А.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,  
Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия

1 октября 2018 г. Джеймсу Эллисону (James Patrick Allison) и Тасуку Хондзэ (Tasuku Honjo) (рис. 1) были присуждены Нобелевские премии в номинации «Физиология или медицина» за пионерские работы, приведшие к успехам в иммунотерапии рака. Оракулы давно предсказывали премию Эллисону «за иммунологические чек-пойнты». Не ясно было только одно: в какой комбинации эту премию дадут – с кем?

Джеймс Эллисон – американец, выдающийся специалист в Т-клеточной иммунологии, много лет изучавший молекулярные механизмы передачи сигнала в Т-лимфоцитах, в частности образование иммунологического синапса. Его работы 80-90-х годов прошлого века, несомненно, относятся к фундаментальной молекулярной иммунологии.

В 90-е годы Эллисон стал изучать (открытый не им – см. [2]) рецептор CTLA-4 на Т-клетках, который ингибировал главный иммунологический «сигнал 2», за счет того, что конкурировал с классическим рецептором костимуляции CD28 за связывание с CD80 (B-7) [7]. Без этого сигнала Т-лимфоциты не активируются и не могут выполнять свои эффекторные функции. Были получены блокирующие моноклональные антитела к CTLA-4, обработка которыми приводила к активации Т-клеток. Более того, еще в 1995 г. было показано, что в экспериментальных раковых моделях на мышах такие антитела проявляют яркий противоопухолевый эффект [8]. Эти работы сначала привели к новой концепции «иммунологических контрольных точек», а затем и к революции в иммунотерапии опухолей (см. обзор [1]). Примерно через 10 лет на основании открытия лаборатории Эллисона фармацевтическими компаниями было сделано лекарство «Ипилимумаб» – гуманизованное моноклональное антитело против CTLA-4 человека, которое хотя и не вылечило рак, но добавило новую важную модальность в практической онкологии. В этот момент Дж. Эллисон временно переехал в Нью-Йорк и возглавил программу, которая научно руководила первыми клиническими испытаниями. Следует подчеркнуть, что этот компонент терапии не персонализирован – CTLA-4 у всех одинаков, но его можно в будущем комбинировать с персонифицированными реагентами, такими как CAR, или клеточной терапией, такой как адаптивный перенос Т-лимфоцитов.



Рисунок 1. Нобелевские лауреаты по физиологии и медицине 2018 года

Слева Джеймс Эллисон (James Patrick Allison) и справа Тасуку Хондзэ (Tasuku Honjo). Фото с сайтов [www.chron.com](http://www.chron.com) и [www.asahi.com](http://www.asahi.com).

В отличие от Дж. Эллисона, специалиста по Т-лимфоцитам, второй лауреат – японский иммунолог Т. Хондзэ – классик В-клеточной иммунологии.

Его лаборатория примерно 30 лет назад открыла и охарактеризовала несколько очень важных молекул (например, IL-4 и IL-5), самая интересная и оригинальная из которых – дезаминаза AID (activation-induced deaminase). Без нее невозможно понять, как переключаются классы антител и как происходит созревание аффинитета антител в ходе иммунного ответа. AID и ее фундаментальное значение для иммунологии – абсолютно «нобелевские», но свою премию Т. Хондзэ получил не за нее. Тут отчасти дело в том (если кто не знает), что при изучении механизма действия AID лаборатория Хондзэ много лет движется в перпендикулярном направлении по сравнению со всей остальной фундаментальной В-клеточной иммунологией! И не быть ему нобелевским лауреатом, если бы много лет назад его лаборатория не проклонирила рецептор PD-1 [5]. Этот рецептор во внутриклеточной части содержит классический ITIM и относится к категории ингибирующих рецепторов, функционально похожих на CTLA-4, хотя у него другой молекулярный механизм действия. Открытие этого рецептора (а затем и его лиганда PD-1L (B-7H) [4, 6], т.е. молекулы, которая передает сигнал через рецептор) привело к созданию новых лекарств, основанных на терапевтических антителах (в частности, Ниволумаба), которые в клинических испытаниях оказались еще более эффективны, чем пионерский Ипилимумаб [1]. Поскольку CTLA-4 и PD-1 используют разные механизмы ингибирования, то комбинация лекарств Ипилимумаба и Ниволумаба показала



Рисунок 2. Лауреаты Нобелевской премии по химии 2018 года

Слева Джордж Смит (George P. Smith) и справа Грег Винтер (Gregory P. Winter). Фото с сайта [www.sciencenews.org](http://www.sciencenews.org).

терапевтический синергизм при лечении некоторых видов рака. Надо подчеркнуть, что клинические результаты с блокаторами PD-1 и PD-1L были получены существенно позже таковых с анти-CTLA-4. И открытию роли этих молекул в качестве иммунологических контрольных точек предшествовали концептуальные работы Эллисона. Повезло Хондзэ? Можно сказать и так, но ведь везет талантливый и упорный!

Но это еще не все. На следующий день, 2 октября 2018 г., присудили Нобелевскую премию по химии. И при внимательном рассмотрении оказалось, что Джордж Смит (George P. Smith) и Грегори Винтер (Gregory P. Winter) (рис. 2), лауреаты премии по химии, тоже иммунологи, точнее – молекулярные иммунобиотехнологи!

Смит и Винтер внесли решающий вклад в разработку фагового дисплея – одной из са-

мых успешных и инновационных скрининговых технологий современности [3, 9]. Причем у Дж. Смита еще 50 лет назад была диссертация про антитела, т.е. он полноправный молекулярный иммунолог.

А Г. Винтер, который в 70-е годы участвовал в разработке метода секвенирования ДНК «по Сэнгеру», стал молекулярным иммунологом и иммунобиотехнологом позже, когда он организовал компанию и применил новый метод в создании терапевтических гуманизированных антител.

Интересно, что если Дж. Смит помещал на поверхность нитчатых фагов фрагменты антигенов, то Г. Винтер догадался помещать туда фрагменты антигенсвязывающих участков антител, после чего оптимизированные по связыванию домены могли быть вставлены в структуру «улучшенного» полноразмерного антитела. Отметим, что фаговый дисплей после процедуры скрининга, которая основана на белок-белковых взаимодействиях, позволяет сразу перейти на генный уровень, используя ДНК соответствующего нитчатого бактериофага.

Г. Винтер принял участие в создании одного из самых успешных лекарств антицитокиновой терапии – адалимумаба (блокатора TNF), с помощью которых в мире лечатся миллионы больных ревматоидным артритом, болезнью Бехтерева и некоторыми аутовоспалительными заболеваниями.

Итак, список иммунологов, отмеченных Нобелевскими премиями, пополнился в 2018 г. целыми четырьмя единицами. Так случилось, что я лично знаю трех из этих четырех лауреатов и готов при случае о них рассказать подробнее.

## Список литературы

1. Боголюбова А.В., Ефимов Г.А., Друцкая М.С., Недоспасов С.А. Иммуноterapia опухолей, основанная на блокировке иммунологических контрольных «точек» («чекпойнтов») // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 5. С. 395-406.
2. Brunet J.F., Denizot F., Luciani M.F., Roux-Dosseto M., Suzan M., Mattei M.G., Golstein P. A new member of the immunoglobulin superfamily – CTLA-4. *Nature*, 1987, Vol. 328, pp. 267-270.
3. Clackson T., Hoogenboom H.R., Griffiths A.D., Winter G. Making antibody fragments using phage display libraries. *Nature*, 1991, Vol. 352, pp. 624-628.
4. Freeman G.J., Long A.J., Iwai Y., Bourque K., Chernova T., Nishimura H., Fitz L.J., Malenkovich N., Okazaki T., Byrne M.C., Horton H.F., Fouser L., Carter L., Ling V., Bowman M.R., Carreno B.M., Collins M., Wood C.R., Honjo T. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J. Exp. Med.*, 2000, Vol. 192, pp. 1027-1034.
5. 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, Vol. 11, pp. 3887-3895.
6. Iwai Y., Ishida M., Tanaka Y., Okazaki T., Honjo T., Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, Vol. 99, pp. 12293-12297.
7. Krummel M.F., Allison J.P. CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. *J. Exp. Med.*, 1995, Vol. 182, pp. 459-465.
8. Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*, 1996, Vol. 271, pp. 1734-1736.
9. Smith G.P. Filamentous fusion phage: novel expression vectors that display cloned antigens on the virion surface. *Science*, 1985, Vol. 228, pp. 1315-1317.