

М.В. КИСЕЛЕВСКИЙ¹, С.М. СИТДИКОВА¹, А.А. ПЕТКЕВИЧ¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Российская Федерация

Перспективы комбинированной иммунотерапии Интерлейкином-2 с ингибиторами иммунных контрольных точек: Обзор литературы

Актуальность: Интерлейкин-2 (ИЛ-2) в режиме монотерапии продемонстрировал способность вызывать регрессию опухоли и был одобрен для лечения метастатического рака почки и меланомы. Ингибиторы контрольных точек (ИКТ) реализуют свое терапевтическое действие посредством иммуностимуляции, одним из механизмов которой является усиление продукции ИЛ-2 Т-хелперами.

Цель: Оценить, на основании опубликованных данных, возможности применения ИЛ-2 в качестве компонента комбинированной иммунотерапии с ингибиторами иммунных контрольных точек и предположить механизмы, за счёт которых ИЛ-2 может снижать частоту и выраженность побочных эффектов при терапии ИКТ не снижая эффективность последних.

Методы: Поиск источников осуществлялся по базам данных PubMed, SCOPUS и Web of Science за 2011-2021 годы по ключевым словам в заголовках статей: “иммунотерапия”, “ингибиторы контрольных точек”, “интерлейкин-2”, “комбинированная терапия”. Всего по поиску найдено 248 статей. Критерии включения исследования в обзор: клинические случаи; данные клинических методов исследования; данные на людях / биологических жидкостях от людей; литературные обзоры и мета-анализы по теме, опубликованные в научных рецензируемых журналах. Всего в обзор было включено 24 статьи, отвечавших критериям включения.

Результаты: Комбинированное действие ИЛ-2 и ИКТ приводит к усилению пролиферативной и киллерной активности эффекторов противоопухолевого иммунитета, по сравнению с действием этих же препаратов в монорежиме на уровне, превышающем эффект суммации.

Заключение: Комбинация препаратов ИЛ-2 и ИКТ может повысить эффективность противоопухолевого лечения и является перспективным направлением иммунотерапии.

Ключевые слова: иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек, интерлейкин-2, комбинированная терапия.

Введение: Интерлейкин-2 (ИЛ-2) – цитокин с молекулярной массой 15,5 кДа, секретирующийся в основном CD4 + Т-клетками. Его продуцентами также могут быть натуральные киллеры (НК), цитотоксические лимфоциты и дендритные клетки. ИЛ-2 является фактором роста и активации Т-клеток и НК, стимулируя их цитотоксическую активность. Благодаря своей функциональной активности, ИЛ-2 стал первым эффективным иммунотерапевтическим препаратом, одобренным для лечения онкологических пациентов [1].

Как было показано в многочисленных клинических исследованиях, высокие дозы ИЛ-2 способны вызывать регрессию опухоли у пациентов с метастатическим раком почек и меланомой, у которых стандартная терапия оказалась неэффективной [2]. Доза ИЛ-2 в режиме 600 000–720 000 МЕ/кг каждые 8 часов была установлена как максимально переносимая доза. При таком режиме объективная регрессия у пациентов раком почек достигала 23%, у пациентов с меланомой – 29%. Высокодозная ИЛ-2 терапия сопровождалась выраженными нежелательными явлениями, которые в большинстве случаев имели обратимый характер [2, 3]. Одной из основных проблем при использовании ИЛ-2 в качестве терапевтического противоопухолевого препарата считается его способностью стимулировать не только цитотоксические лимфоциты, но и Т-регуляторные клетки, с которыми связывают иммуносупрессивные эффекты. Таким образом, в клинической практике использовались две разные стратегии ИЛ-2 терапии: одна была направлена на снижение частоты и вы-

раженности аутоиммунных ответов, другая – на активацию противоопухолевого иммунитета [2]. Для активации преимущественно Т-регуляторных клеток ИЛ-2 использовался в низких дозах, отдельно или в комбинации с иммуносупрессивными препаратами. Предположительно супрессорная субпопуляция Т-регуляторных клеток, обладающих высоким сродством к ИЛ-2, может более эффективно конкурировать за взаимодействие с данным цитокином при низких уровнях последнего в крови [4]. На основании этих исследований были осуществлены попытки использования низких доз ИЛ-2 при аутоиммунных заболеваниях и состояниях, сопровождаемых гиперактивацией иммунитета. Несколько исследований с использованием низких доз ИЛ-2 показало улучшение клинических исходов индуцированного вирусом гепатита С васкулита и болезни «трансплантат против хозяина» [5]. В то же время попытки снизить частоту и выраженность побочных эффектов за счет снижения дозы ИЛ-2 приводили к заметной потере противоопухолевого терапевтического эффекта из-за доминирующего воздействия на иммуносупрессивные Т-регуляторные клетки и, как следствие, к неудовлетворительным результатам подобного лечения у онкологических пациентов. Необходимы дальнейшие исследования для изучения двойственного эффекта ИЛ-2, поскольку переключение эффекта ИЛ-2 с Т-регуляторных клеток на эффекторные клетки в клинических условиях непредсказуемо [6].

Высокие дозы ИЛ-2 в исследованиях с участием больных раком почек и меланомы показали его ограниченную

эффективность, что при наличии выраженных побочных явлений стало еще одним серьезным ограничением высокодозной ИЛ-2 терапии. Кроме того, ИЛ-2 имеет очень короткую длительность действия при системном введении [7]. Таргетная терапия и иммунотерапия ингибиторами контрольных точек (ИКТ) произвела революцию в современной стратегии лечения онкологических пациентов. Открытие моноклональных антител, блокирующих такие иммунные контрольные точки, как CTLA-4, PD1 и его лиганд PDL1, несомненно, стало важнейшим достижением в лечении злокачественных новообразований за последнее десятилетие. В 2011 году FDA одобрило применение в качестве противоопухолевого препарата ипилимумаб – одно из первых открытых антител, блокирующих рецептор CTLA-4. Затем последовала разработка моноклональных антител, направленных на PD1 (пембролизумаб и ниволумаб) и его лиганд PDL1 (атезолизумаб и дурвалумаб). В настоящее время ИКТ используются как отдельные препараты или в комбинации с химиотерапией в качестве первой или второй линии лечения примерно 50 типов злокачественных новообразований [8]. Вместе с тем, как показывают клинические исследования, больше половины онкологических пациентов не отвечают на терапию ИКТ, в ряде случаев отмечаются выраженные нежелательные явления, обусловленные неспецифическими эффектами ИКТ. Взрыв интереса к ИЛ-2 является результатом поиска новых высокоактивных комбинаций иммуноонкологических препаратов. Одним из перспективных направлений является создание новых вариантов препаратов на основе ИЛ-2, в частности, большие клинические перспективы связывают с новым пегилированным ИЛ-2 Bepregaldesleukin (NKTR-214), который, по мнению разработчиков, не взаимодействует с супрессорной субпопуляцией Т-регуляторных клеток [8, 9].

Цель: Оценить, на основании опубликованных данных, возможности применения ИЛ-2 в качестве компонента комбинированной иммунотерапии с ингибиторами иммунных контрольных точек и предположить механизмы, за счёт которых ИЛ-2 может снижать частоту и выраженность побочных эффектов при терапии ИКТ не снижая эффективность последних.

Материалы и Методы: Поиск источников осуществлялся по базам данных PubMed, SCOPUS и Web of Science за 2011-2021 годы по ключевым словам в заголовках статей: “иммунотерапия”, “ингибиторы контрольных точек”, “интерлейкин-2”, “комбинированная терапия”. Всего по поиску найдено 248 статей. Критерии включения исследования в обзор: клинические случаи; данные клинических методов исследования; данные на людях / биологических жидкостях от людей; литературные обзоры и метаанализы по теме, опубликованные в научных рецензируемых журналах.

Результаты: Всего по поиску найдено 248 статей: 28 статей по ключевым словам “interleukin-2 or IL-2 and immune checkpoints inhibitors”, “interleukin-2 or IL-2 and PD-1”, “interleukin-2 or IL-2 and CTLA-4”, “interleukin-2 or IL-2 and PD-L1”, “interleukin-2 or IL-2 and ipilimumab”, “interleukin-2 or IL-2 and nivolumab”, и 220 статей – по ключевым словам “interleukin-2 or IL-2 and vaccine”. Для дальнейшего изучения было отобрано 24 статьи, удовлетворяющих критериям поиска и включения в обзор.

Обсуждение:

Применение ИЛ-2 в сочетании с вакцинами

Теоретические предпосылки дают основания надеяться на синергетический эффект ИЛ-2 и противоопухолевых

вакцин при лечении злокачественных новообразований. ИЛ-2 в сочетании с вакцинами на основании рекомбинантных вирусов, пептидных антигенов или с ДНК-вакцинами может значительно усилить противоопухолевые эффекты последних. Проведённое исследование в рамках II фазы продемонстрировало, что пациенты с метастатической меланомой, получавшие высокие дозы ИЛ-2 в комбинации с пептидной вакциной gp100, характеризовались более высоким уровнем ответа, чем пациенты, которые получали только ИЛ-2 или вакцину. Клиническое исследование III фазы, включавшее пациентов с метастатической меланомой, установило, что в группе, где применялась вакцина совместно с ИЛ-2, наблюдалось значительное увеличение общего клинического ответа (16% против 6%, $p=0,03$), выживаемости до прогрессирования заболевания (медиана 2,2 мес. против 1,6 мес.; $p=0,008$) и общей выживаемости (медиана 17,8 мес. против 16,3 мес., $p=0,06$) по сравнению с группой, где ИЛ-2 применялся в монорежиме. Эти исследования показали, что добавление цитокинов может усилить эффект вакцинной терапии у пациентов с меланомой, и подчеркнули потенциал использования рациональных комбинаций иммунных агентов при лечении пациентов с метастатическими формами злокачественных новообразований [10]. Наряду с пептидными вакцинами проводились также исследования применения ИЛ-2 в сочетании с дендритноклеточными вакцинами. В ходе исследования пациенты с меланомой IV стадии получали вакцинацию каждые 3 месяца и ИЛ-2 в дозе 3-9 млн МЕ/м²/сут. Наиболее частые побочные эффекты, с которыми сталкивались пациенты, включали лихорадку (100%), озноб (50%), гипотонию (40%), тошноту (40%), анемию (40%), артралгию/миалгию (30%), прибавку в весе (30%), стоматит (30%) и отек (30%). Средняя выживаемость 9 из 10 пациентов составила 198 дней, при этом 1 пациент был жив при отсутствии клинических симптомов заболевания через 12 лет после первоначальной вакцинации. В другом исследовании IIa фазы было вакцинировано 15 пациентов с меланомой IV стадии. Пациентам вводили вакцину на основе дендритных клеток каждые 6 недель в комбинации с ИЛ-2 в дозе 3 млн МЕ/м² на 1, 3 и 5 сутки после первой вакцинации. Наиболее частыми побочными эффектами у пациентов были эритема (33%), лихорадка (33%), головная боль (27%) и артралгия/миалгия (27%). Другие часто встречающиеся побочные эффекты включали сыпь (20%), боль (20%), озноб (20%), усталость (20%) и тошноту (20%). Средняя выживаемость пациентов составила 590 дней. В целом, данные вышеупомянутых исследований у пациентов с меланомой поздней стадии показали повышенную выживаемость по сравнению с традиционными методами лечения при включении в схему лечения ИЛ-2. Возникшие побочные эффекты были связаны непосредственно с действием ИЛ-2, но не с введением вакцины. Аналогичная стратегия вакцинации была также использована в открытом исследовании фазы I с участием 10 больных раком почек IV стадии. Средняя выживаемость шести пациентов составила 274 дня, из которых 3 пациента жили более 18 месяцев, при этом один пациент был жив без признаков заболевания более 2 лет [11].

ИЛ-2 в сочетании с таргетной терапией

Противоопухолевая активность препаратов на основе моноклональных антител, в частности трастузумаба, в значительной степени обусловлена механизмом антитело-зависимой цитотоксичности, реализуемой при участии НК. Введение низких доз ИЛ-2 увеличивало абсолютное количество циркулирующих НК примерно в 10 раз

и индуцировало усиление функциональной активности этой субпопуляции лимфоцитов против клеток-мишеней рака молочной железы. Однако активация врожденного звена иммунной системы ИЛ-2 не продемонстрировала клинической эффективности у пациентов с раком молочной железы. Учитывая известные данные о способности ИЛ-2 стимулировать иммунный ответ, в ряде клинических испытаний использовали комбинацию ИЛ-2 и таргетных препаратов. В исследовании эффективности и безопасности комбинации ИЛ-2 и трастуумаба у пациентов с HER2-позитивным раком молочной железы участвовали 10 женщин, которые прошли в общей сложности 12 курсов терапии (каждый курс длился 7 недель). ИЛ-2 вводили подкожно в дозе $1,75 \times 10^6$ МЕ/м²/сут. в течение 49 суток. Существенной токсичности не наблюдалось, хотя одной пациентке потребовалось снижение дозы ИЛ-2. Из 10 пациенток был зарегистрирован один частичный ответ, пять случаев стабилизации заболевания и четыре случая прогрессирования. На основании полученных данных авторы сделали предположение о том, что эта стратегия может быть полезна у пациенток с HER2+ метастатическим раком молочной железы с исчерпанными возможностями противоопухолевого лечения [12].

В исследование II фазы было включено 70 пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого, которые были рандомизированы на две группы: гефитиниб и гефитиниб + ИЛ-2. В группе гефитиниб + ИЛ-2 медиана общей выживаемости была значительно выше по сравнению с пациентами, получавшими гефитиниб в монорежиме (20,1 против 6,9 мес., $p=0,002$). Это клиническое исследование показало, что ИЛ-2 может повысить эффективность таргетных препаратов при их совместном назначении. Проведенный ретроспективный анализ безопасности и эффективности высокодозной ИЛ-2 терапии после курса лечения ингибиторами тирозинкиназы у пациентов с метастатическим раком почек показал, что комбинация ИЛ-2 может повысить эффективность целевых ингибиторов [13]. Тем не менее, отсутствие данных рандомизированных исследований не позволяет однозначно утверждать эффективность комбинации ИЛ-2 с другими таргетными препаратами [14].

ИЛ-2 в сочетании с ингибиторами иммунных контрольных точек

Опухолевые клетки могут ускользать от действия иммунной системы с помощью нескольких механизмов. Одним из основных является адаптация иммунных ингибиторных путей, называемых иммунными контрольными точками. Иммунные контрольные точки – CTLA-4 и PD-1 – подавляют активацию Т-клеток, а их блокада приводит к усилению противоопухолевого иммунитета [15]. ИКТ-терапия в настоящее время является основным направлением иммунотерапии злокачественных новообразований, она реализуется моноклональными антителами против рецептора запрограммированной гибели-1 (Programmed death-1, PD-1), лигандов рецептора запрограммированной смерти 1 (Programmed Death ligand-1, PD-L1) и антигена, связанного с антигеном-4 цитотоксических Т-лимфоцитов (Cytotoxic T-lymphocytes antigen-4, CTLA-4) с целью активации эффекторной функции Т-клеток [16]. Несмотря на выдающиеся успехи ИКТ-терапии, 50-80% пациентов с различными вариантами злокачественных новообразований не отвечает на данный вид иммунотерапии. К настоящему времени наибольшая эффективность достигнута при одновременном применении ипилиумаба и ниволумаба: 3-летняя общая выживаемость превышает

60% для пациентов с метастатической меланомой [17, 18]. Тем не менее, связанные с этой комбинацией нежелательные явления были зарегистрированы у 96,8% пациентов, 58,5% из которых были 3 и 4 степени, что привело к вынужденному прекращению лечения у 24,5% пациентов и одному смертельному исходу. В этой связи в последнее время вновь отмечается повышенный интерес к противоопухолевой активности ИЛ-2 ввиду того, что применение ИКТ в комбинации с другими противоопухолевыми иммунотерапевтическими средствами, такими как ИЛ-2, антиген-специфическая вакцинация, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты, может снизить частоту и выраженность побочных эффектов и повысить эффективность противоопухолевого лечения пациентов [19]. Комбинация ИЛ-2 и ИКТ представляется целесообразной с учетом общности механизмов стимуляции эффекторов противоопухолевого иммунитета. В частности, установлено, что ипилиумаб оказывает свое терапевтическое действие, в том числе, за счёт иммуностимуляции посредством усиления продукции Т-хелперами ИЛ-2. Этот механизм подтверждается экспериментальными данными, продемонстрировавшими, что нейтрализация ИЛ-2 или блокирование α - и β -субъединиц ИЛ-2 рецептора (CD25 и CD122 соответственно) нивелирует противоопухолевые эффекты блокаторов CTLA-4 на мышиных моделях в доклинических исследованиях, тогда как введение рекомбинантного ИЛ-2 улучшает терапевтическую эффективность блокаторов CTLA-4. У 262 пациентов с метастатической меланомой, получавших ипилиумаб, исходные сывороточные концентрации sCD25 представляли собой независимый индикатор общей выживаемости, при этом высокие уровни предсказывали устойчивость к терапии. В целом, эти результаты раскрывают роль рецепторов ИЛ-2 и непосредственного самого ИЛ-2 в развитии противоопухолевого эффекта блокады рецептора CTLA-4. Кроме того, ИЛ-2 может подавлять развитие иммуноопосредованных нежелательных реакций, стимулируя Т-регуляторные клетки, которые конститутивно экспрессируют CTLA-4 [20, 21]. Таким образом, ИЛ-2 может усиливать противоопухолевую реактивность на фоне CTLA-4 таргетной терапии.

В исследовании, включавшем 36 пациентов с меланомой IV стадии, не получавших ранее терапии антителами против CTLA-4 или высокими дозами ИЛ-2, объективный ответ комбинированного действия CTLA-4 и высокодозной ИЛ-2 терапии отмечен у 22% пациентов. В то время как при использовании анти-CTLA-4 антител у 56 пациентов с метастатической меланомой частота объективного ответа составила 12,5% [22]. Учитывая 7-15% суммарных регрессий у пациентов с метастатической меланомой, получавших ИЛ-2, добавление ИЛ-2 к введению анти-CTLA-4 приводит к суммации эффектов этих двух препаратов. Результаты показали, что введение высоких доз ИЛ-2 после терапии ИКТ было безопасным и привело к многообещающим показателям объективного ответа: 22,5% и 24% для меланомы и рака почки соответственно. Таким образом, ИЛ-2 может обладать синергетическим эффектом при одновременном назначении с блокаторами рецептора PD-1 и его лиганда PD-L1 [23, 24].

Другим многообещающим вариантом лечения пациентов с меланомой является комбинированная системная и местная иммунотерапии. При исследовании данной комбинации пациенты с меланомой получали внутритропухолевое введение ИЛ-2 в дополнение к терапии ингибитором PD-1. Из 9 пациентов у 6 отмечена полная или частичная регрессия опухолевых узлов. Иммуногистохимическое исследование выявило значительное увеличение CD4+ и

CD8 + Т-клеток и более высокий уровень экспрессии PD-1 в микроокружении опухолевых метастазов [16]. Ray и др. исследовали внутриопухолевое введение ипилимумаба и ИЛ-2 у 12 пациентов с неоперабельной меланомой III – IV стадии. Ипилимумаб вводили только в опухолевые узлы еженедельно в течение восьми недель в следующем режиме: три раза в неделю в один и тот же узел в течение двух недель, затем два раза в неделю в течение шести недель. Внутриопухолевые инъекции комбинации ипилимумаба + ИЛ-2 хорошо переносились и у большинства пациентов вызвали регрессии как в узлах, подвергавшихся инъекции иммунопрепаратов, так и в тех узлах, куда не проводили внутриопухолевые инъекции [25].

Заключение:

Из возможных вариантов противоопухолевой иммунной терапии, включающих ИЛ-2, таких как ИЛ-2 в сочетании с дендритноклеточными вакцинами, ИЛ-2 в сочетании с таргетными препаратами и ИЛ-2 в сочетании с препаратами ИКТ, – наиболее перспективным представляется последнее сочетание. Эффективность подобного сочетания может быть объяснена синергетическим воздействием на клеточное звено иммунитета: оба агента оказывают стимулирующее воздействие на натуральные киллеры и цитотоксические Т-лимфоциты, причём ИКТ также стимулируют продукцию Т-хелперами ИЛ-2. В свою очередь, ИЛ-2 способен снижать частоту и степень возникающих на фоне приёма ИКТ иммуноопосредованных нежелательных эффектов, в том числе за счёт воздействия на Т-регуляторные клетки. Наряду с этим растворимый рецептор к ИЛ-2 – sCD25 – является на сегодня одним из немногих маркёров эффективности анти-CTLA4 терапии. Таким образом, комбинация ИЛ-2 и ИКТ является перспективной как с точки зрения терапевтического воздействия, так и с точки зрения поиска предиктивных маркёров за счёт общности фармакокинетики.

Список используемых источников:

- Mortara L., Balza E., Bruno A., Poggi A., Orecchia P., Carnemolla B. Anti-cancer therapies employing IL-2 cytokine tumor targeting: contribution of innate, adaptive and immunosuppressive cells in the anti-tumor efficacy // *Front. Immunol.* – 2018. – №9. – P. 1-11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02905>;
- Choudhry H., Helmi N., Abdulaal W.H., Zeyadi M., Zamzami M.A., Wu W., Mahmoud M.M., Warsi M.K., Rasool M., Jamal M.S. Prospects of IL-2 in Cancer Immunotherapy // *Biomed. Res. Int.* – 2018. – Vol. 6. – P. 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9056173>;
- Rosenberg S.A. IL-2: The First Effective Immunotherapy for Human Cancer // *J. Immunol.* – 2014. – Vol. 192. – P. 5451-5458. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1490019>;
- Zhao Z., Zhang X., Su L., Xu L., Zheng Y., Sun J. Fine tuning subsets of CD4(+) T cells by low-dosage of IL-2 and a new therapeutic strategy for autoimmune diseases // *Int. Immunopharmacol.* – 2018. – Vol. 56. – P. 269-276. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.01.042>;
- Saadoun D., Rosenzweig M., Joly F., Six A., Carrat F., Thibault V., Sene D., Cacoub P., Klatzmann D. Regulatory T-cell responses to low-dose interleukin-2 in HCV-induced vasculitis // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 2067-2077. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105143>;
- Bluestone J.A. The Yin and Yang of interleukin-2-mediated immunotherapy // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 365. – P. 2129-2131. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1110900>;
- Tan C.S., Gilligan D., Pacey S. Treatment approaches for EGFR-inhibitor-resistant patients with non-small-cell lung cancer // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16. – P. 447-459. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00246-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00246-6);
- Robert C. A decade of immune-checkpoint inhibitors in cancer therapy // *Nat. Commun.* – 2020. – Vol. 11. – P. 3801. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17670-y>;
- Mullard A. Restoring IL-2 to its cancer immunotherapy glory // *Nat Rev Drug Discov.* – 2021. – Vol. 20. – P. 163-165. <https://doi.org/10.1038/d41573-021-00034-6>;
- Schwartzentruber D.J., Lawson D.H., Richards J.M., Conry R.M., Miller D.M., Treisman J., Failani F., Riley L., Conlon K., Pockaj B., Kendra K.L., Wgite R.L., Gonzalez R., Kuzel T.M., Curti B., Leming P.D., Whitman E.D., Balkissoon J., Reintgen D.S., Kaufman H., Marincola F.M., Merino M.J., Rosenberg S.A., Choyke P., Vena D., Hwu P. GP100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 2119-2127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1012863>;
- Schneble E.J., Yu X., Wagner T.E., Peoples G.E. Novel dendritic cell-based vaccination in late-stage melanoma // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2014. – T.10, Vol. 11. – P. 3132-3138. <https://doi.org/10.4161/hv.29110>;
- Repka T., Chiorean E.G., Gay J., Herwig K.E., Kohl V.K., Yee D., Miller J.S. Trastuzumab and interleukin-2 in HER2-positive metastatic breast cancer: a pilot study // *Clin Cancer Res.* – 2003. – T.9, Vol. 7. – P. 2440-2446. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12855616/>;
- Lam E.T., Wong M.K., Agarwal N., Redman B.G., Logan T., Gao D., Flaig T.W., Lewis K., Poust J., Monk P., Jarkowski A., Sendilnathan A., Bolden M., Kuzel T.M., Olencki T. Retrospective analysis of the safety and efficacy of high-dose interleukin-2 after prior tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with advanced renal cell carcinoma // *J. Immunother.* – 2014. – Vol. 37. – P. 360-365. <https://doi.org/10.1097/CJI.0000000000000044>;
- Bersanelli M., Buti S., Camisa R., Brighenti M., Lazzarelli S., Mazza G., Passalacqua R. Gefitinib plus interleukin-2 in advanced non-small cell lung cancer patients previously treated with chemotherapy // *Cancers (Basel)*. – 2014. – Vol. 6. – P. 2035-2048. <https://doi.org/10.3390/cancers6042035>;
- Adachi K., Tamada K. Immune checkpoint blockade opens an avenue of cancer immunotherapy with a potent clinical efficacy // *Cancer Sci.* – 2015. – Vol. 106. – P. 945-950. <https://doi.org/10.1111/cas.12695>;
- Majidpoor J., Mortezaee K. Interleukin-2 therapy of cancer-clinical perspectives // *Int. Immunopharmacol.* – 2021. – Vol. 98. – P. 107836. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107836>;
- Bermudez M.V., Papa S. Setting the scene – a future 'epidemic' of immune-related adverse events in association with checkpoint inhibitor therapy // *Rheumatology (Oxford)*. – 2019. – Vol. 58. – P. 1-6. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez402>;
- Xing P., Zhang F., Wang G., Xu Y., Li C., Wang S., Guo Y., Cai S., Wang Y., Li J. Incidence rates of immune-related adverse events and their correlation with response in advanced solid tumors treated with NIVO or NIVO+IPI: a systematic review and meta-analysis // *J. Immunol. Thera. Cancer.* – 2019. – Vol. 7. – P. 341. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0779-6>. Correction: <http://dx.doi.org/10.1136/jitc-2020-0779-6corr1>;
- Kleef R., Nagy R., Baierl A., Bacher V., Bojar H., McKee D.L., Moss R., Thoennissen N.H., Szasz M., Bakacs T. Low-dose ipilimumab plus nivolumab combined with IL-2 and hyperthermia in cancer patients with advanced disease: exploratory findings of a case series of 131 stage IV cancers - a retrospective study of a single institution // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2021. – T.70, Vol. 5. – P. 1393-1403. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02751-0>;
- Jiang T., Zhou C., Ren S. Role of IL-2 in cancer immunotherapy // *Oncoimmunology.* – 2016. – T.5, Vol. 6. – e1163462. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2016.1163462>;
- Hannani D., Vetzou M., Enot D., Rusakiewicz S., Chaput N., Klatzmann D., Desbois M., Jacquelinot N., Vimond N., Chouaib S., Mateus C., Allison J.P., Ribas A., Wolchok H.D., Yuan J., Wong P., Postow M., Mackiewicz A., Mackiewicz J., Schadendorff D., Jaeger D., Korman A.J., Bahjat K., Maio M., Calabro L., Teng M.W.L., Smyth M.J., Eggermont A., Robert C., Kroemer G., Zitvogel L. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade: obligatory contribution of IL-2 receptors and negative prognostic impact of soluble CD25 // *Cell Res.* – 2015. – Vol. 25. – P. 208-224. <https://doi.org/10.1038/cr.2015.3>;
- Motofei I.G. Melanoma and autoimmunity: spontaneous regressions as a possible model for new therapeutic approaches // *Melanoma Res.* – 2019. – T.29, Vol. 3. – P. 231-236. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000573>;

23. Clark J.I., Curti B., Davis E.J., Kaufman H., Amin A., Alva A., Logan T.F., Hauke R., Miletello G.P., Vaishampayan U., Johnson D.B., White R.L., Wiernik P.H., Dutcher J.P. Long-term progression-free survival of patients with metastatic melanoma or renal cell carcinoma following high-dose interleukin-2 // *J. Investig. Med.* – 2021. – T.69, Vol. 4. – P. 888-892. <https://doi.org/10.1136/jim-2020-001650>;

24. Shamsabadi D.R., Lehr S., von Bubnof D., Meiss F. Successful combination therapy of systemic checkpoint inhibitors and intralesional interleukin 2 in patients with metastatic melanoma

with primary therapeutic resistance to checkpoint inhibitors alone // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2019. – Vol. 68(9). – P. 1417-1428. <https://doi.org/10.1007/s00262-019-02377-x>;

25. Ray A., Williams M.A., Meek S.M., Bowen R.C., Grossmann K.F., Andtbacka R.H.I., Bowles T.L., Hymgstrom J.R., Leachman S.A., Grossman D., Bowen G.M., Holmen S.L., VanBrocklin M.W., Suneja G., Knong H.T. A phase I study of intratumoral ipilimumab and interleukin-2 in patients with advanced melanoma // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 27, №7(39). – P. 64390-64399. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10453>.

ТҰЖЫРЫМ

М.В. Киселевский¹, С.М. Ситдикова¹, А.А. Петкевич¹

¹ФМБМ «Н.Н. Блохин атындағы онкология Ұлттық медициналық зерттеу орталығы», Мәскеу, Ресей Федерациясы

Интерлейкин-2 иммундық бақылау нүктелерінің тежегіштерімен біріктірілген иммунотерапияның болашағы: Әдебиетке шолу

Өзектілігі: Интерлейкин-2 (ИЛ-2) монотерапия режимінде ісіктің регрессиясын тудыруы мүмкін екенін көрсетті және метастатикалық бүйрек қатерлі ісігі мен меланоманы емдеуге мақұлданды. Бақылау нүктелерінің (акт) тежегіштері өздерінің емдік әсерін иммуностимуляция арқылы іске асырады, оның тетіктерінің бірі ИЛ-2 т-хелперлермен өнімдерді күшейту болып табылады.

Мақсаты: жарияланған деректер негізінде ИЛ-2 иммундық бақылау нүктелерінің тежегіштерімен біріктірілген иммунотерапияның құрамдас бөлігі ретінде қолдану мүмкіндігін бағалау және ИЛ-2 акт емдеу кезінде жанама әсерлердің жиілігі мен айқындылығын соңғысының тиімділігін төмендетпей төмендетуі мүмкін механизмдерді болжау.

Әдістері: дереккөздерді іздеу «Иммунотерапия», «Бақылау нүктелерінің ингибиторлары», «Интерлейкин-2», «Аралас терапия» мақалаларындағы негізгі сөздер бойынша 2011-2021 жылдардағы PubMed, SCOPUS және Web of Science мәліметтер базасы бойынша жүргізілді. Іздеу бойынша барлығы 248 мақала табылды. Зерттеуді шолуға қосу критерийлері: клиникалық жағдайлар; зерттеудің клиникалық әдістерінің деректері; адамдардың/биологиялық сұйықтықтардың деректері; ғылыми рецензияланатын журналдарда жарияланған тақырып бойынша әдеби шолулар мен мета-талдаулар. Барлығы шолуға қосу критерийлеріне сәйкес келетін 24 мақала енгізілді.

Нәтижелері: ИЛ-2 және АКТ аралас әсері осы препараттардың монорежимдегі қосындылау әсерінен асатын деңгейдегі әсерімен салыстырғанда ісікке қарсы иммунитет әсерлерінің пролиферативті және киллерлік белсенділігін күшейту үшін жүргізіледі.

Қорытынды: ИЛ-2 және АКТ препараттарының үйлесуі ісікке қарсы емнің тиімділігін арттыруы мүмкін және иммунотерапияның перспективасы бағыты болып табылады.

Түйінді сөздер: иммунотерапия, бақылау нүктелерінің ингибиторлары, интерлейкин-2, аралас терапия.

ABSTRACT

M. V. Kiselevsky¹, S. M. Sitdikova¹, A. A. Petkevich¹

¹FGBU "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology", Moscow, Russian Federation

IL-2 in combination with immune checkpoints inhibitors as a promising approach for cancer immunotherapy: A literature review

Relevance: Interleukin-2 (IL-2) alone has been shown to induce tumor regression and approved to treat metastatic renal cancer and melanoma. Checkpoint inhibitors realize their therapeutic effect through stimulation of immune system effectors; one of such mechanisms is the enhancement of IL-2 production by T-helpers.

The purpose of the study was to determine the effectiveness of IL-2 administration as a component of combined immunotherapy with immune checkpoint inhibitors and to suggest the mechanisms by which IL-2 can reduce the frequency and severity of side effects during checkpoint inhibitor therapy without reducing their effectiveness.

Methods: The literature search was performed in the PubMed, SCOPUS, and Web of Science databases by the keywords in article titles: "immunotherapy," "checkpoint inhibitors," "interleukin-2," and "combination therapy" for the period 2011-2021. A total of 248 relevant articles were found. The review's inclusion criteria were: clinical cases; data of clinical research methods; data on humans/body fluids from humans; literature reviews and meta-analyses. The selected 24 articles met the search criteria and were included in the review.

Results: The combined action of IL-2 and checkpoint inhibitors increases the proliferative and killer activity of the antitumor immunity effectors compared to the action of the same drugs in mono-mode at a level exceeding the summation effect.

Conclusion: The combination of IL-2 and checkpoint inhibitors can increase the effectiveness of anticancer treatment and is a promising area of immunotherapy.

Keywords: immunotherapy, checkpoint inhibitors, interleukin-2, combination therapy.

Прозрачность исследования – Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов – Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: вклад в концепцию исследования – Киселевский М.В.; научный дизайн исследования – Киселевский М.В.; исполнение научного исследования – Киселевский М.В., Ситдикова С.М., Петкевич А.А.; интерпретация научного исследования – Киселевский М.В., Ситдикова С.М.; создание научной статьи – Киселевский М.В., Ситдикова С.М., Петкевич А.А.

Информация об авторах:

Киселевский Михаил Валентинович – д.м.н., профессор, зав. лабораторией клеточного иммунитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе 23, тел.: +7 903 199 49 72, e-mail: kisele@inbox.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0132-167X>;

Ситдикова Сурия Мансурова – канд.биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе 23, e-mail: suriyasitdikova@yandex.ru, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2840-1186>;

Петкевич Алиса Антоновна (корреспондирующий автор) – научный лаборант в лаборатории клеточного иммунитета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва, Каширское шоссе 23, тел.: +7 919 999 77 48, e-mail: pa.alisa26@gmail.com, ID ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7722-9821>.