

Т.Л. Нехаева, А.Е. Карпов, Н.П. Пипиа

Поиск иммунотерапевтических мишеней в онкологии при формировании иммунного синапса

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Иммунный синапс (ИС) — высоко-специализированное соединение между Т-лимфоцитом и антигенпрезентирующей клеткой (АПК), состоящее из центрального кластера рецепторов Т-клеток, окруженное кольцом молекул адгезии. В настоящее время показано, что образование иммунных синапсов является активным и динамичным механизмом, который позволяет Т-клеткам различать потенциальные антигенные лиганды. На первом этапе формирования иммунного синапса лиганды рецепторов Т-клеток задействованы во внешнем кольце формирующегося синапса. Перемещение этих комплексов в центральный кластер зависит от кинетики взаимодействия молекул Т-клеточный рецептор-лиганд. Таким образом, формирование стабильного центрального кластера в иммунном синапсе является определяющим событием для активации и пролиферации Т-лимфоцитов. Использование эффективных способов воздействия на ИС и внедрение в практику новых противоопухолевых препаратов, модуляторов иммунного синапса позволяет по-новому взглянуть на возможности иммунотерапии опухолей.

Ключевые слова: презентация антигена, дендритная клетка, иммунный синапс, Т-клетка, модуляторы иммунного синапса, иммунотерапия опухолей, обзор

Введение

Дендритные клетки (ДК) представляют собой профессиональные антигенпрезентирующие клетки (АПК), которые активируют наивные CD4⁺ Т-клетки и CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты в результате формирования иммунного синапса [1, 2]. Иммунный синапс (ИС) — структурированная зона контакта между клетками, участвующими в реализации той или иной формы иммунологического распознавания и связанной с ним передачей сигнала [3]. В иммунном ответе ДК, макрофаги, Т- и В-лимфоциты взаимодействуют при межклеточном контакте мембран с помощью молекул межклеточной адгезии и цитокинов.

Презентацию антигенного пептида Т-хелперам осуществляют не только ДК, но и другие АПК. Макрофаги, ДК, В-клетки, натуральные киллеры образуют ИС для межклеточной коммуникации, а также для уничтожения (инфицированных и опухолевых) клеток-мишеней [4–7]. Таким образом, существует множество различных типов ИС, их молекулярная организация разнообразна и существенно зависит от типов взаимодействующих клеток, состояний клеточной активации, а также от специфичности антигена [6, 8, 9]. Кроме того, продолжительность клеточного взаимодействия широко варьируется для разных синапсов и может длиться от нескольких секунд до нескольких часов [10, 11].

Структура иммунного синапса

Функциональный ИС между ДК и наивными Т-клетками необходим для формирования Т-клеточных ответов, что способствует индукции врожденного и адаптивного иммунного ответа. Показано, что Т-клетки распознают иммуногенный комплекс (пептид-МНС) на поверхностной мембране ДК в результате формирования особой структуры — ИС или надмолекулярного активационного кластера — SMAC (от англ. *Supramolecular activation cluster*), а также перестройки рецепторов, сигнальных молекул и белков цитоскелета. Все межмолекулярные контакты в ИС можно разделить на 3 категории: 1) взаимодействие между комплексом молекул Т-клеточного рецептора TCR/CD3 и молекулами главного комплекса гистосовместимости — МНС (от англ. *Major Histocompatibility Complex*) I и II класса, где молекулы МНС I класса презентуют эндогенные антигены, образованные внутри клетки (антигены вирусов, опухолей, внутриклеточных бактерий и др.) CD8⁺ цитотоксическим Т-лимфоцитам, а молекулы МНС II класса презентуют антигенные пептиды экзогенной природы хелперным CD4⁺ Т-лимфоцитам; 2) реорганизация цитоскелета (полимеризация F-актина) этих клеток и взаимодействие молекул адгезии, например, LFA-1 (leukocyte

functional antigen-1, или CD11a/CD18) на поверхности Т-клетки и ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1) на поверхности АПК; 3) взаимодействие между молекулами CD28 или CD154 (CTLA-4) и CD40 с такими поверхностными молекулами АПК, как В7 (CD80 и CD86) и CD40L. Взаимодействие молекул CD28-В7 обеспечивает сигнал, необходимый для активации Т-хелпера, а связывание В7 с CTLA-4 подавляет активацию Т-лимфоцита (рисунок, А). Эти события являются критическими для формирования синапса и запуска специфического иммунного ответа [8, 12].

Механизмы формирования иммунного синапса

Формирование ИС происходит в несколько этапов: 1 этап — поляризация клеток, адгезия и образование зоны первичного контакта; 2 этап — начальная сигнализация и образование зрелого иммунного синапса, способного обеспечить передачу сигнала; 3 этап — активация Т-лимфоцита. Известно, что при поляризации клеток происходит их сближение в результате продукции СС-хемокинов CCL19 и CCL21 дендритными клетками и распознавание Т-хелперами при помощи рецептора CCR7. При этом происходит перераспределение мембранных молекул (в лидирующем участке Т-лимфоцита скапливаются молекулы LFA-1, по периферии распределяются наиболее крупные молекулы CD43, CD45 и др.) и направленное движение Т-хелперов к ДК, что служит условием установления контакта между ними. Учитывая большие размеры LFA-1 (20–21 нм), первое взаимодействие осуществляется на расстоянии 40–42 нм и происходит формирование первичного иммунного синапса. Для адгезии Т-хелперов на АПК происходит взаимодействие молекулы LFA-1 Т-лимфоцита с молекулой межклеточной адгезии CD54 (ICAM-1) на АПК и молекулы CD2 Т-лимфоцита с молекулой CD58 (LFA-3) на АПК, что обеспечивает второе взаимодействие и сближение клеток до 15 нм. По периферической части зоны адгезии расположены молекулы, которые играют основную роль в презентации антигена: на ДК — иммуногенный комплекс (пептид-МНС), а на Т-лимфоците — TCR/CD3 [13].

При формировании зрелого ИС молекулы центрального и периферического участков зоны контакта меняются местами: комплексы TCR/CD3 и взаимодействующие с ними молекулы пептид-МНС устремляются в центр ИС, а молекулы β 2-интегрин LFA-1 и ICAM-1, на Т-клетках и АПК [14-16] образуют снаружи центра ИС периферическое кольцо надмолекулярного кластера активации (pSMAC). Эти молекулы адгезии обеспечивают механическую основу для формирования ИС и соединяют вместе плазматические мембраны и цитоскелеты АПК и Т-клеток [17]. Соответственно, комплекс TCR/CD3 и взаимодействующие с ними молекулы пептид-МНС, расположенные в центре ИС вместе с CD28/CD80, CD86 формируют центральную часть надмолекулярного кластера активации (cSMAC). Дистальный надмолекулярный кластер активации (dSMAC) содержит ингибирующие рецепторы, такие как CD43 и CD45 [18, 19], а также липидные «рафты» (от англ. *rafts*-плоты) трансмембранные микродомены или липидные «плотики», богатые сфингомиелином и холестерином, которые (в отличие от cSMAC) связаны с сигнальными белками, участвующими в активации TCR/CD3. К этим белкам на поверхности Т-хелперов принадлежат ко-рецепторы CD4 и CD8, тирозинкиназа Lck (ассоциирована с CD4 и CD8), ко-стимулирующие молекулы (включая CD28), адапторный белок LAT, тирозинкиназа ZAP-70, PLC γ , PI3K, а также тирозинфосфатаза CD45, возвращающаяся в зону контакта после предварительного удаления из нее. В ДК в состав рафтов входят молекулы МНС-II и ко-стимулирующие молекулы CD80/86. Это указывает на то, что передача сигналов рецептора, в основном, происходит в dSMAC [20–22].

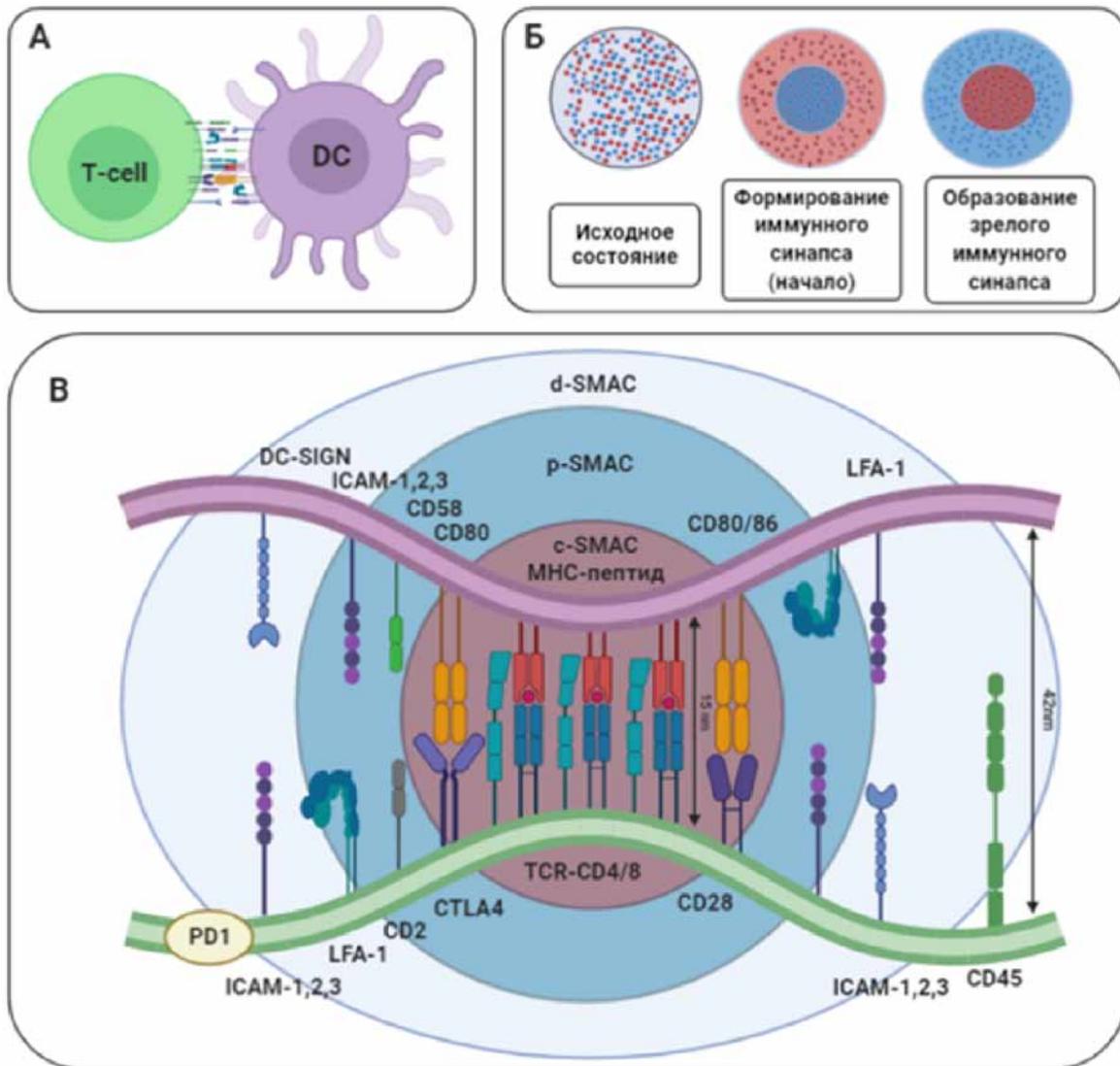
Важную роль в формировании ИС играет актиновый цитоскелет. Центростремительное движение многих молекул к cSMAC, включая движение Т-клеточного рецептора, обеспечивает ретроградный транспорт актина [23, 24]. Однако, не все молекулы, присутствующие в ИС, движутся центростремительно, поскольку ингибирующий белок CD45 удаляется от cSMAC в течение нескольких минут после образования ИС (см. рисунок, В).

При визуализации структуры ИС флуоресцентными красителями, центральная и периферическая зоны окрашиваются разными красителями, что обозначают как формирование «бычьего глаза» (см. рисунок, Б) [14, 15, 25, 26].

При визуализации структуры ИС флуоресцентными красителями, центральная и периферическая зоны окрашиваются разными красителями, что обозначают как формирование «бычьего глаза» (см. рисунок, Б) [14, 15, 25, 26].

Иммунный синапс между ДК и Т-клетками

Как описано выше, структура ИС зависит от вовлеченных типов клеток, возможности распознавания антигена и дополнительных ко-стимулирующих взаимодействий [5, 6, 9]. В отсутствие родственного антигена мигрирующие Т-лимфоциты лишь кратковременно взаимодействуют с ДК в лимфатических узлах (контакт <3 мин) [27, 28]. На этом этапе ДК сканируют тысячи Т-клеток в час [29]. Кроме того, для повышения эффективности презентации каждый



Взаимодействие Т-лимфоцита с дендритной клеткой (А). Схема формирования иммунного синапса (Б). Общий вид зрелого иммунного синапса с cSMAC, pSMAC, и dSMAC после контакта Т-клетка — ДК (В)

комплекс МНС-II–пептид может распознаваться молекулами TCR повторно. Показана возможность взаимодействия одного комплекса МНС-II–пептид с 200 молекулами TCR за 1 ч. При обнаружении родственного антигена продолжительность контакта между ДК и Т-клетками увеличивается, но все же составляет несколько минут (~11–12 мин) [11, 27, 28]. При условии, что доза антигена достаточно высока, за этой первой фазой праймирования Т-клеток следует вторая фаза, отмеченная образованием относительно стабильных кластеров ДК, контактирующих с несколькими Т-клетками одновременно [11, 27, 28, 30, 31]. Эта вторая фаза наблюдается в течение 3-5 часов [11, 27, 28] и зависит от дозы антигена и количества ДК, представляющих комплекс МНС-II–пептид [32, 33]. Активация Т-лимфоцитов сопровождается секрецией IL-2 [27, 28], что способствует образованию эф-

факторных клеток и Т-клеток памяти [32, 34]. В третью фазу Т-клетки восстанавливают свою подвижность и образуются клоны специфических Т-хелперов [11, 35].

Использование модуляторов работы ИС в противоопухолевой терапии

Ко-стимулирующие и ко-ингибирующие рецепторы Т-клеток играют ключевую роль и определяют функциональный результат передачи сигналов в ИС. Разработка методов противоопухолевого лечения на основе моноклональных антител, блокирующих молекулы CTLA-4 (антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4) и PD-1 (рецептор программируемой гибели клеток-1), является существенным прорывом в иммунотерапии злокачественных новообразований [36, 37]. Однако

общий уровень клинического ответа на терапевтические моноклональные антитела недостаточно высок [38, 39]. При использовании препарата ипилиумаб (ингибитор CTLA-4) для лечения злокачественной меланомы объективный ответ наблюдается приблизительно у 10% пациентов [37], эффективность препарата ниволумаб (ингибитор PD-1) оказалась выше, объективный ответ наблюдается у 30–35% пациентов при менее выраженных аутоиммунных эффектах [40].

В настоящее время, как перспективные мишени при разработке новых таргетных противоопухолевых препаратов, направленных на активацию эффекторных Т-лимфоцитов, рассматриваются несколько молекул. Например, CD137 или 4-1BB является активирующим рецептором, расположенным на Т-лимфоцитах и естественных киллерах (НК-клетках). Наличие данного рецептора является маркером реактивности опухоли — способности распознавать антигены опухоли, усиливать иммунный ответ, а также CD137 может стимулировать активность цитотоксических Т-лимфоцитов, НК-клеток и способствовать формированию Т-клеток памяти [41]. По данным доклинических исследований, активация сигнального пути CD27 может усиливать активность цитотоксических Т-лимфоцитов и способствовать поддержанию ответа долговременной иммунологической памяти [42]. Индуцируемый ко-стимулятор Т-лимфоцитов (ICOS) является активирующим рецептором, экспрессирующимся на поверхности Т- и НК-клеток. Лиганд ICOS-ICOSL (B7RP-1) представлен на мембране АПК (дендритные клетки, макрофаги). Сигнальный путь ICOS-ICOSL приводит к активации, пролиферации и повышению жизнеспособности цитотоксических Т-лимфоцитов в естественных условиях и при блокировании CTLA-4, а также может усиливать функцию НК-клеток. Кроме того, исследования на мышиных моделях показали, что экспрессия рецептора ICOS может индуцировать противоопухолевую активность НК-клеток [43]. Индуцируемый глюкокортикоидами белок GITR, родственник ФНО, активируется при воздействии опухолевого антигена, что усиливает пролиферацию и противоопухолевую активность Т-клеток. В доклинических исследованиях активация GITR сигнального пути способствует усилению противоопухолевого иммунитета за счет активации цитотоксических Т-лимфоцитов и ингибирования активности Т-регуляторных лимфоцитов [44]. Сигнальный путь OX40 увеличивает количество и активность цитотоксических Т-лимфоцитов и снижает иммуносупрессивное воздействие Т-регуляторных клеток [45].

Таким образом, изучение сигнальных путей в микроокружении опухоли, способных модулировать активность Т-лимфоцитов, продолжает развиваться посредством идентификации новых ко-стимулирующих и ко-ингибиторных молекул ИС и определения их иммунологических функций на экспериментальных моделях [46]. Использование эффективных способов воздействия на ИС и внедрение в практику новых иммуноонкологических препаратов, модуляторов иммунного синапса, позволяет по-новому взглянуть на возможности иммунотерапии злокачественных опухолей.

Финансирование

Обзор написан при финансовой поддержке РФФИ в рамках выполнения научного проекта № 20-75-00095 от 20 июля 2020 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chaplin DD. Overview of the immune response // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010;125(2 Suppl. 2):3–23. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.980>
2. Guermonprez P, Valladeau J, Zitvogel L, Théry C, Amigorena S. Antigen presentation and T cell stimulation by dendritic cells // *Annu Rev. Immunol.* 2002;20:621–667. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.100301.064828>
3. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. ISBN 978-5-9704-1319-7
4. Angus KL, Griffiths GM. Cell polarisation and the immunological synapse // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2013;25(1):85–91. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2012.08.013>
5. Garcia E, Ismail S. Spatiotemporal Regulation of Signaling: Focus on T Cell Activation and the Immunological Synapse // *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(9):3283. <https://doi.org/10.3390/ijms21093283>
6. Thauland TJ, Parker DC. Diversity in immunological synapse structure // *Immunology.* 2010;131:466–472.
7. Xie J, Tato CM, Davis MM. How the immune system talks to itself: the varied role of synapses // *Immunol. Rev.* 2013;251(1):65–79. <https://doi.org/10.1111/imr.12017>
8. Verboogen DR, Dingjan I, Revelo NH et al. The dendritic cell side of the immunological synapse // *Biomol. Concepts.* 2016;7(1):17–28. <https://doi.org/10.1515/bmc-2015-0028>
9. Azar GA, Lemaître F, Robey EA et al. Subcellular dynamics of T cell immunological synapses and kinapses in lymph nodes // *PNAS.* 2010;107(8):3675–3680. <https://doi.org/10.1073/pnas.0905901107>
10. Gérard A, Beemiller P, Friedman RS et al. Evolving immune circuits are generated by flexible, motile, and sequential immunological synapses // *Immunol. Rev.* 2013;251(1):80–96. <https://doi.org/10.1111/imr.12021>
11. Mempel TR, Henrickson SE, Von Andrian UH. T-cell priming by dendritic cells in lymph nodes occurs in three distinct phases // *Nature.* 2004;427(6970):154–159. <https://doi.org/10.1038/nature02238>
12. Markey KA, Gartlan KH, Kuns R.D et al. Imaging the immunological synapse between dendritic cells and T cells

- // *J. Immunol. Methods*. 2015;423:40–44. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2015.04.029>
13. Tai Y, Wang Q, Korner H et al. Molecular Mechanisms of T Cells Activation by Dendritic Cells in Autoimmune Diseases // *Front Pharmacol*. 2018;9:642. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00642>
 14. Kaizuka Y. Regulations of T Cell Activation by Membrane and Cytoskeleton // *Membranes (Basel)*. 2020;10(12):443. <https://doi.org/10.3390/membranes10120443>
 15. Lee M, Lee YH, Song J et al. Deep-learning-based three-dimensional label-free tracking and analysis of immunological synapses of CAR-T cells // *Elife*. 2020;9:e49023. <https://doi.org/10.7554/eLife.49023>
 16. Jo JH, Kwon MS, Choi HO et al. Recycling and LFA-1-dependent trafficking of ICAM-1 to the immunological synapse // *J. Cell. Biochem*. 2010;111(5):1125–1137. <https://doi.org/10.1002/jcb.22798>
 17. Fuente H, Mittelbrunn M, Sánchez-Martín L et al. Synaptic clusters of MHC class II molecules induced on DCs by adhesion molecule-mediated initial T-cell scanning // *Mol. Biol. Cell*. 2005;16(7):3314–3322. <https://doi.org/10.1091/mbc.e05-01-0005>
 18. Mastrogiovanni M, Juzans M, Alcover A, Di Bartolo V. Coordinating Cytoskeleton and Molecular Traffic in T Cell Migration, Activation, and Effector Functions // *Front. Cell. Dev. Biol*. 2020;8:1138. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.591348>
 19. Muntjewerff EM, Meesters LD, van den Bogaart G, Revelo NH. Reverse Signaling by MHC-I Molecules in Immune and Non-Immune Cell Types // *Front. Immunol*. 2020;11:3264. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.605958>
 20. Yokosuka T, Sakata-Sogawa K, Kobayashi W et al. Newly generated T cell receptor microclusters initiate and sustain T cell activation by recruitment of Zap70 and SLP-76 // *Nat. Immunol*. 2005;6(12):1253–1262. <https://doi.org/10.1038/ni1272>
 21. Orbach R, Su X. Surfing on Membrane Waves: Microvilli, Curved Membranes, and Immune Signaling // *Front. Immunol*. 2020;11:2187. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02187>
 22. Saito T, Yokosuka T, Hashimoto-Tane A. Dynamic regulation of T cell activation and co-stimulation through TCR-microclusters // *FEBS Lett*. 2010;584(24):4865–4871. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.11.036>
 23. Ritter AT, Angus KL, Griffiths GM. The role of the cytoskeleton at the immunological synapse // *Immunol. Rev*. 2013;256(1):107–117. <https://doi.org/10.1111/imr.12117>
 24. Fritzsche M, Fernandes RA, Chang VT et al. Cytoskeletal actin dynamics shape a ramifying actin network underpinning immunological synapse formation // *Sci. Adv*. 2017;3(6):e1603032. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1603032>
 25. Dustin ML. Supported bilayers at the vanguard of immune cell activation studies // *J. Struct. Biol*. 2009;168(1):152–160. <https://doi.org/10.1016/j.jsb.2009.05.007>
 26. Rossy J, Pigeon SV, Davis DM, Gaus K. Super-resolution microscopy of the immunological synapse // *Curr. Opin. Immunol*. 2013;25(3):307–312. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2013.04.002>
 27. Miller MJ, Safrina O, Parker I, Cahalan MD. Imaging the single cell dynamics of CD4+ T cell activation by dendritic cells in lymph nodes // *J. Exp. Med*. 2004;200(7):847–856. <https://doi.org/10.1084/jem.20041236>
 28. Koh WH, Zayats R, Lopez P, Murooka TT. Visualizing Cellular Dynamics and Protein Localization in 3D Collagen // *STAR Protoc*. 2020;1(3):100203. <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2020.100203>
 29. Miller MJ, Hejazi AS, Wei SH et al. T cell repertoire scanning is promoted by dynamic dendritic cell behavior and random T cell motility in the lymph node // *PNAS*. 2004;101(4):998–1003. <https://doi.org/10.1073/pnas.0306407101>
 30. Shakhar G, Lindquist RL, Skokos D et al. Stable T cell-dendritic cell interactions precede the development of both tolerance and immunity in vivo // *Nat. Immunol*. 2005;6(7):707–714. <https://doi.org/10.1038/ni1210>
 31. Lühr JJ, Alex N, Amon L et al. Maturation of Monocyte-Derived DCs Leads to Increased Cellular Stiffness, Higher Membrane Fluidity, and Changed Lipid Composition // *Front. Immunol*. 2020;11:590121. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.590121>
 32. Henrickson SE, Perro M, Loughhead SM et al. Antigen availability determines CD8+ T cell-dendritic cell interaction kinetics and memory fate decisions // *Immunity*. 2013;39(3):496–507. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.08.034>
 33. Beltman JB, Henrickson SE, von Andrian UH et al. Towards estimating the true duration of dendritic cell interactions with T cells // *J. Immunol. Methods*. 2009;347(1–2):54–69. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2009.05.013>
 34. Katzman SD, O’Gorman WE, Villarino AV et al. Duration of antigen receptor signaling determines T-cell tolerance or activation // *PNAS*. 2010;107(42):18085–18090. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010560107>
 35. Benson RA, MacLeod MK, Hale BG et al. Antigen presentation kinetics control T cell/dendritic cell interactions and follicular helper T cell generation in vivo // *Elife*. 2015;4:e06994. <https://doi.org/10.7554/eLife.06994>
 36. Mahoney KM, Freeman GJ, McDermott DF. The Next Immune-Checkpoint Inhibitors: PD-1/PD-L1 Blockade in Melanoma // *Clin. Ther*. 2015;37(4):764–82. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.02.018>
 37. Niezgoda A, Niezgoda P, Czajkowski R. Novel Approaches to Treatment of Advanced Melanoma: A Review on Targeted Therapy and Immunotherapy // *BioMed. Res. Int*. 2015;2015. Article ID 851387. <https://doi.org/10.1155/2015/851387>
 38. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer // *N. Engl. J. Med*. 2015;373(17):1627–1639. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1507643>
 39. Ribas A, Wolchok JD. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade // *Science*. 2018;359(6382):1350–1355. <https://doi.org/10.1126/science.aar4060>
 40. Larkin J, Lao CD, Urba WJ et al. Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma: A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials // *JAMA Oncol*. 2015;1(4):433–440. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1184>
 41. You G, Lee Y, Kang YW et al. B7-H3×4-1BB bispecific antibody augments antitumor immunity by enhancing terminally differentiated CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes // *Sci. Adv*. 2021;7(3):eaax3160. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax3160>
 42. He LZ, Probst N, Thomas LJ et al. Agonist anti-human CD27 monoclonal antibody induces T cell activation and

tumor immunity in human CD27-transgenic mice // *J. Immunol.* 2013;191(8):4174–4183. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300409>

43. Soldevilla MM, Villanueva H, Meraviglia-Crivelli D et al. ICOS Costimulation at the Tumor Site in Combination with CTLA-4 Blockade Therapy Elicits Strong Tumor Immunity // *Mol. Ther.* 2019. Nov;27(11):1878–1891. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2019.07.013>
44. Schaer DA, Cohen AD, Wolchok JD. Anti-GITR antibodies-potential clinical applications for tumor immunotherapy // *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2010;11(12):1378–86. PMID: 21154120
45. Gough MJ, Ruby CE, Redmond WL et al. OX40 agonist therapy enhances CD8 infiltration and decreases immune suppression in the tumor // *Cancer Res.* 2008;68(13):5206–15. <https://doi.org/10.1158/0008-5472>
46. He X, Xu C. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy // *Cell. Res.* 2020;30:660–669. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0343-4>

Поступила в редакцию 04.02.2021 г.

T.L. Nekhaeva, A.E. Karpov, N.P. Pipia

Searching for immunotherapeutic targets in oncology during immune synapse formation

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

Immunological synapse (IS) is a high-specialized connection between a T-lymphocyte and an antigen-presenting cell (APC), consisting of a cluster of T-cell receptors (TCR) surrounded by a ring of adhesion molecules. It has now been shown that formation of immune synapses is an active and dynamic mechanism that allows T cells to discriminate between potential antigenic ligands. At the first stage T-cell receptor ligands are involved in the external ring of the forming synapse. The movement of these complexes into the central cluster depends on the kinetics of T-cell receptor-ligand molecule interaction. Thus, the formation of a stable central cluster in the immunological synapse is a determining event for T-cell proliferation. The application of effective ways to influence on the IS by introduction into practice of new antitumor drugs and immunological synapse modulators allows to take a new look at the possibilities of tumor immunotherapy.

Key words: antigen presentation, antigen-presenting cell, dendritic cell, immunological synapse, T-cell, cancer immunology, immunotherapy, review