

## ИНДОЛАМИН-2,3-ДИОКСИГЕНАЗА — НОВАЯ МИШЕНЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Канд. биол. наук И. А. ГРОМАКОВА, канд. мед. наук П. П. СОРОЧАН, канд. мед. наук Н. Э. ПРОХАЧ,  
докт. мед. наук И. Н. ПОНОМАРЕВ, канд. мед. наук О. В. СЛОБОДЯНЮК

*ГУ «Институт медицинской радиологии им. С. П. Григорьева АМН Украины», Харьков*

**Обобщены данные об экспрессии индоламин-2,3-диоксигеназы (ИДО) в опухолевых сайтах, описаны иммуносупрессорные свойства фермента, а также рассмотрены противоопухолевые подходы, включающие использование ингибиторов ИДО.**

*Ключевые слова: индоламин-2,3-диоксигеназа, иммунная толерантность, противоопухолевая иммунотерапия.*

Индоламин-2,3-диоксигеназа (ИДО) — фермент, инициирующий окислительную деградацию L-триптофана по кинурениновому пути. Клетки, экспрессирующие ИДО, а также метаболиты триптофана вовлечены в индукцию иммунной толерантности при различных физиологических и патологических условиях, включая инфекционные заболевания, беременность, трансплантацию, нейропатологию, воспалительные и аутоиммунные нарушения. Способствуя иммунной супрессии, ИДО может облегчить выживание и рост клеток опухоли, экспрессирующих уникальные антигены, которые обычно распознавались бы как чужеродные. В настоящем обзоре обобщены данные об экспрессии фермента в опухолевых сайтах, описаны иммуносупрессорные свойства фермента, а также рассмотрены противоопухолевые подходы, включающие использование ингибиторов ИДО.

### ИДО-ЭКСПРЕССИРУЮЩИЕ КЛЕТКИ ПРИ ОПУХОЛЕВОМ ПРОЦЕССЕ

Имуносупрессорные эффекты ИДО могут реализоваться в опухоли, где фермент может быть экспрессирован опухолевыми и стромальными клетками, а также в дренирующих опухоль лимфатических узлах при участии экспрессирующих ИДО дендритных клеток (ДК). Наличие ИДО-экспрессирующих дендритных клеток (ИДО<sup>+</sup>-ДК) продемонстрировано *in vivo* в опухолевой ткани грудной железы, а также в дренирующих опухоль лимфатических узлах у пациентов с меланомой, раком грудной железы, толстого кишечника, легких и поджелудочной железы [1].

У человека ИДО<sup>+</sup>-ДК окончательно не охарактеризованы. Очевидно, они могут быть представлены как зрелыми регуляторными, так и незрелыми ДК [2]. У мышей иммуносупрессорные экспрессирующие ИДО клетки в дренирующих опухоль лимфатических узлах фенотипически подобны плазмацитоидным ДК. Эти клетки экспрессируют маркеры CD11c, B220 и дополнительно В-клеточный маркер CD19 [3].

Согласно классическим представлениям в дренирующих лимфатических узлах происходит презентация антигена покоящимся Т-клеткам. Полагают, что ИДО<sup>+</sup>-ДК дренирующих опухоль лимфатических узлов могут способствовать супрессии иммунных ответов на опухолевые антигены, способствуя созданию системной толерантности ответов на эти антигены. На экспериментальных моделях продемонстрировано, что ИДО<sup>+</sup>-ДК дренирующих опухоль лимфатических узлов подавляют Т-клеточные ответы *in vitro* и вызывают антиген-специфическую анергию Т-клеток при адоптивном переносе [3, 4].

К настоящему времени накоплены свидетельства экспрессии фермента в опухолевых клетках человека. Фермент идентифицирован иммуногистохимически в цитоплазме клеток первичных и метастатических опухолей пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы [5]. Экспрессия гена ИДО обнаруживалась чаще и была выше в опухоли простаты по сравнению с доброкачественной гиперплазией [6]. Высокая экспрессия ИДО выявлялась при иммуногистохимическом окрашивании 49 (35,5%) из 138 образцов гепатоцеллюлярной карциномы [7] и 56 (39,2%) из 143 образцов колоректальной карциномы человека [8]. Многие исследователи отмечают корреляцию уровня ИДО в опухолях со степенью метастазирования.

Повышение экспрессии фермента отмечено в опухолевых образцах при опухолях женской половой сферы. Иммуногистохимический анализ выявил высокую экспрессию ИДО в 37 (46,3%) из 80 образцов клеток рака эндометрия, положительно коррелировавшую с инвазией миометрия, вовлечением лимфо-васкулярного пространства и метастазированием в лимфатические узлы, но не с гистологической формой опухоли [9]. При анализе экспрессии фермента в 122 образцах опухолей яичников, включая 40 серозных аденокарцином (СА), 67 светлоклеточных аденокарцином (СКА) и 15 эндометриоидных аденокарцином (ЭА), ИДО-позитивное окрашивание выявлено

в 57,5% случаев СА, 49,2% случаев СКА и 73,3% случаев ЭА [10].

T. Nakamura et al. [11] провели иммуногистохимический анализ экспрессии ИДО и анализ локализации Foxp3-экспрессирующих регуляторных Т-клеток (Foxp3<sup>+</sup>-Трег) при развитии и прогрессировании цервикального рака. Экспрессия ИДО в микроинвазивных опухолях обнаруживалась при цервикальной внутриэпителиальной неоплазии шейки матки. Экспрессия ИДО<sup>+</sup>-ДК при инвазивном раке ограничивалась раковыми клетками фронта инвазии. Кроме того, антиген-презентирующие клетки (АПК) фронта инвазии при первичных и метастатических опухолях также экспрессировали ИДО. Авторы отмечали значительное увеличение в метастатических лимфоузлах количества Foxp3<sup>+</sup>-Трег, некоторые из которых контактировали с ИДО<sup>+</sup>-АПК. Авторы предполагают существование межклеточных взаимодействий между экспрессирующими ИДО клетками и Трег для индукции избегания опухолевыми клетками иммунного ответа.

При иммуногистохимическом анализе экспрессии ИДО в образцах опухолей мозга (инфильтрирующие глиомы и глионейрональные опухоли) наблюдалась в шести из семи образцов низкодифференцированной глиомы и только в одном из восьми образцов высокодифференцированной глиомы [12]. Экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (РНК) ИДО наблюдали также в бластных клетках пациентов с острым миелодным лейкозом [13].

#### ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ИДО

Повышение экспрессии ИДО согласно результатам многих исследований является маркером плохого прогноза при различных опухолях. По данным мультивариантного Cox's-анализа, высокая экспрессия ИДО являлась независимым прогностическим фактором снижения общей выживаемости у больных гепатоцеллюлярной карциномой и колоректальным раком [7, 8]. У пациентов с острым миелолейкозом высокая экспрессия ИДО коррелировала с сокращением общей и безрецидивной выживаемости [13], наблюдаемой у больных раком эндометрия, в опухолевых клетках которых регистрировали высокую экспрессию фермента. Даже у пациенток с ранней стадией заболевания большую выживаемость отмечали при отсутствии или при низкой экспрессии фермента в опухолях. Экспрессия ИДО являлась независимым прогностическим фактором безрецидивной выживаемости у этих больных [9]. При раке яичников увеличенный синтез фермента был положительно связан со снижением выживаемости у пациенток с серозной карциномой [10]. В случаях СКА и ЭА такая связь не выявлена. Более низкие концентрации триптофана и более высокие соотношения кинуренин/триптофан, а также уров-

ни неоптерина в сыворотке крови служили прогностическим фактором снижения выживаемости у пациентов с меланомой [14]. С худшим клиническим прогнозом у больных меланомой связывают также повышение экспрессии ИДО в клетках сторожевых лимфатических узлов [3].

Вместе с тем R. Riesenberg et al. [15] получили результаты, противоположные описанным выше: низкий уровень матричной РНК ИДО в первичных опухолях являлся неблагоприятным независимым прогностическим фактором у больных светлоклеточным почечноклеточным раком. Иммуногистохимические исследования показали, что ИДО почти исключительно экспрессирован в эндотелиальных клетках недавно сформированных кровеносных сосудов и фактически отсутствовал в клетках опухоли. Авторами установлена обратная корреляционная связь между плотностью ИДО-позитивных микрососудов и содержанием пролиферирующих Ki-67-позитивных опухолевых клеток при первичной и метастатической почечно-клеточной карциноме. По мнению авторов, ИДО в эндотелиальных клетках может ограничивать доставку триптофана из крови в опухоль или генерировать опухоль-токсические метаболиты, ограничивая таким образом опухолевый рост и способствуя повышению выживаемости.

#### ИНДУКЦИЯ ИДО В ОПУХОЛЕВЫХ САЙТАХ

С учетом важной роли ИДО в избегании опухоли иммунного надзора особого внимания заслуживает изучение механизмов индукции фермента в опухолевых сайтах.

Установлено, что фермент может быть экспрессирован клетками опухоли как часть генетических изменений, вовлеченных в злокачественную трансформацию [16]. Как известно, ИДО находится под генетическим контролем опухолевого супрессорного гена Bin1, утрату экспрессии которого регистрируют во многих злокачественных новообразованиях человека. Исследования, проведенные у нокаутированных мышей, показывают, что утрата Bin1 приводит к увеличению STAT1- и NF-κB-зависимой экспрессии ИДО и избеганию злокачественно трансформированными клетками противоопухолевого иммунного ответа, опосредованного Т-клетками.

Альтернативно продукция ИДО во многих линиях опухолевых клеток может быть индуцирована интерфероном-γ (ИФ-γ) и другими цитокинами и медиаторами воспаления опухолевого микроокружения [17].

Факторы воспаления опухолевого происхождения могут вызывать также индукцию ДК с регуляторными свойствами. Наряду с цитокинами существенное влияние на фенотип и функции ДК оказывает простагландин E2 (ПГЕ2) [18, 19]. Высокие концентрации ПГЕ2 измерены в солидных и лимфопролиферативных опухолях, особенно в опухолях, связанных с хроническим

воспалительным ответом, таких как рак толстого кишечника, почек, грудной железы, а также лимфомы [20]. Профиль экспрессии генов ДК человека, созревающих при добавлении ПГЕ<sub>2</sub>, демонстрирует существенное стимулирование гена фермента. Сообщают, что одновременно с индукцией ИДО созревание ДК в ПГЕ<sub>2</sub>-обогащенной среде приводит к быстрому повышению экспрессии CD25 на клеточной поверхности, сопровождающемуся существенной секрецией растворимого CD25.

M. S. von Bergwelt-Baildon et al. [21] продемонстрировали наличие ИДО<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-ДК в различных карциномах, связанных с хроническим воспалением и увеличенными уровнями ПГЕ<sub>2</sub>.

Недавно показано, что метаболиты АТФ, которые могут быть генерированы Трег в опухолевом микроокружении, подавляют созревание ДК и индуцируют экспрессию ИДО через опосредованный рецепторами аденозина механизм [22].

### ИММУНОСУПРЕССОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИДО

До недавнего времени супрессорные эффекты ИДО на Т-клетки связывали с истощением незаменимой аминокислоты триптофана, при отсутствии которой наблюдали остановку клеточного цикла в середине фазы G<sub>1</sub> [23]. В качестве молекулярного сенсора, отвечающего на создаваемый ИДО дефицит триптофана, идентифицирована стресскиназа GCN2. Увеличение количества ненагруженной транспортной РНК при истощении триптофана в Т-клетках вызывает активацию GCN2-киназы с последующим GCN2-зависимым фосфорилированием фактора инициации трансляции eIF-2a, что ведет к репрессии трансляции большинства белков и блокированию клеточного роста [4].

Дополнительные эффекты данного сигнального пути катаболизма триптофана могут быть опосредованы активацией LIP [24], ингибиторной изоформы транскрипционного фактора NF-IL6/СЕВРb. При аминокислотном голодании происходит переключение экспрессии NF-IL6/СЕВРb от LAR- к LIP-изоформе. Конкурируя с LAR-изоформами за связывание с промоторами таргетных генов, LIP индуцирует экспрессию иммуносупрессорных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-10 и ФРО-β. Установлены различия активации LIP при действии либо ИДО, либо недавно обнаруженного триптофан-катаболизирующего фермента ИДО-2. В клетках, где LIP активирован ИДО, восстановление уровня триптофана может приводить к выключению этого фактора транскрипции. Напротив, активация LIP при участии ИДО-2 устойчива и не изменяется при восстановлении триптофана. Авторы полагают [24], что стабильная активация LIP в ДК при участии ИДО-2 может обеспечивать механизм передачи толерантности от локального к периферическому иммунному окружению и ослабление контроля метастазирования.

Существенный вклад в иммуносупрессорные эффекты ИДО вносят метаболиты триптофана, такие как кинуренины, 3-гидроксиантралиновая и хинолиновая кислоты, индуцирующие Т-клеточный апоптоз и оказывающие цитотоксическое действие на Т-клетки [25–27]. Цитотоксическое действие метаболитов триптофана направлено преимущественно на активированные Т- и В-клетки, а также на натуральные киллерные (НК) клетки, но не на ДК [27]. L-кинуренин подавляет способность НК клеток вызывать гибель таргетных клеток, распознаваемых по NKp46 и NKG2D рецепторам, но не влияет на цитотоксичность, опосредованную другими рецепторами, такими как NKp30 или CD16 [28]. В других исследованиях, однако, сообщают о вовлечении ИДО в реализацию цитотоксической активности НК клеток как *in vitro*, так и *in vivo* [29].

Недавно продемонстрировано, что ИДО может индуцировать на клеточной поверхности ДК экспрессию неклассической молекулы HLA класса I с толерогенными свойствами HLA-G [30]. Обе молекулы, действуя независимыми путями, дополняют эффекты друг друга при индукции и поддержании иммунной толерантности на фоне беременности и при прогрессировании опухоли [31].

Показано участие фермента в подавлении эффектов иммуногенных ДК. Установлено, что для индукции супрессии достаточны небольшие количества ИДО<sup>+</sup>-ДК. Как сообщают, 3% CD8α<sup>+</sup>ИДО<sup>+</sup>-ДК подавляли стимулирующие эффекты значительно большего количества CD40-активированных CD8α<sup>-</sup>-ДК *in vivo* [32]. Продемонстрировано также, что ИДО<sup>+</sup>-ДКрег индуцировали супрессорную активность у иммуногенных ИДО<sup>-</sup>-ДК в обогащенной ИФ-γ среде кинуренин-зависимым образом [33]. В этом исследовании было показано, что кинуренины и другие метаболиты вызывали Т-клеточную толерантность даже при отсутствии функциональной ИДО [33]. M. Brenk et al. [34] продемонстрировали приобретение ДК толерогенной активности в условиях недостатка триптофана. Эффект был связан с заметным уменьшением захвата антигена, снижением экспрессии костимуляторных молекул (CD40, CD80) и значительным увеличением ингибиторных рецепторов ILT3 и ILT4. Таким образом, влияние ИДО не ограничивается локальной иммунной супрессией, распространяясь на системный контроль иммунного ответа.

Продемонстрирована также способность ИДО<sup>+</sup>-ДК и ИДО<sup>+</sup>-клеток опухолей индуцировать Трег *in vitro* и *in vivo* [35–37]. Трег, в свою очередь, могут использовать ИДО<sup>+</sup>-ДК для увеличения собственной популяции через петлю обратной связи [37].

Приводятся сведения о причастности ИДО к нарушению цитотоксической функции CD8<sup>+</sup>-Т-клеток. Подавление цитотоксической функции CD8<sup>+</sup>-Т-клеток сопровождалось снижением продукции гранулярных цитотоксических белков,

включая перфорин и гранзимы А и В. Обнаружено также, что ИДО приводит к нарушению биоэнергетического состояния активных CD8<sup>+</sup>-Т-клеток через селективное ингибирование комплекса I митохондриальной электронной транспортной цепи [38].

Недавно показано [39], что ингибиторные эффекты ИДО на иммунные ответы Т-клеток могут быть опосредованы также подавлением экспрессии белка Vav1, играющего важную роль в созревании и активации Т-клеток.

### ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНГИБИТОРОВ ИДО

Доказательства вовлечения ИДО и метаболитов триптофана в развитие толерантности при опухолевом процессе стимулировали начало доклинических исследований ингибиторов ИДО.

Наиболее широко в доклинических исследованиях изучены эффекты низкомолекулярного ингибитора ИДО 1-метил-триптофана (1MT). В ранних работах продемонстрировано, что применение 1MT ограничивало рост опухолей, сверхэкспрессирующих ИДО [40, 41]. Задержку роста опухоли грудной железы при введении 1MT наблюдали также у трансгенных MMTV-neu мышей. При этом авторы констатировали неспособность 1MT самостоятельно запускать регрессию опухоли, предполагая его ограниченную эффективность в качестве монотерапии. Вместе с тем комбинирование 1MT с циклофосфамидом, доксорубицином, паклитакселом и цисплатином, используемыми для лечения рака грудной железы в клинике, вызывало быструю регрессию сформированных опухолей у MMTV-neu мышей [16]. Синергизм 1MT и химиотерапии является иммуноопосредованным, поскольку эффект 1MT утрачивается при росте опухолей у иммунодефицитных (RAG1-дефицитных) мышей [42].

Низкая биодоступность и невысокая специфичность ингибитора 1MT ограничивает его клиническое применение. В настоящее время ведется поиск более мощных ингибиторов ИДО, обладающих высокой оральной биодоступностью, таких как метилтиогидантоин-триптофан, либо более мощных 1MT изомеров с большей ИДО специфичностью, которые были бы пригодны для клинического применения [16, 42, 43].

Обнаружен, в частности, новый класс соединений на основе нафтохинона, обладающих выраженной ингибиторной активностью в отношении ИДО. Естественный продукт этого класса соединений — менадион, как показано на опухолевых моделях у мышей, проявляет противоопухолевую активность, сходную с таковой ранее охарактеризованных ингибиторов ИДО. Как полагают, простота химического синтеза производных этого класса соединений облегчит доклинические исследования, позволит оптимизировать фармакологические параметры и ускорит переход к клиническим испытаниям [44].

На экспериментальных моделях проанализирована эффективность подавления ИДО с помощью ИДО-специфичных малых интерферирующих РНК (siРНК). Обработка ИДО-siРНК B16F10 клеток *in vitro* подавляла последующий рост опухолевых клеток и ограничивала размер опухоли при трансплантации опухолевых клеток мышам. Введение siРНК *in vivo* отодвигало время формирования опухоли, значительно уменьшало ее размеры, а также приводило к восстановлению Т-клеточных ответов и повышению опухоль-специфической цитотоксичности [45]. Терапевтический эффект ИДО-siРНК продемонстрирован также на моделях опухоли мочевого пузыря MBT-2 и толстого кишечника СТ-26. При каждом введении ИДО-siРНК наблюдали угнетение экспрессии ИДО в CD11c<sup>+</sup>-лимфоцитах, подавление опухолевого роста и увеличение продолжительности жизни животных. Терапевтическая эффективность коррелировала с числом инфильтрирующих Т-клеток и нейтрофилов в зоне опухолевого роста. Авторы предположили, что за подавление опухоли ответственны, главным образом, Т-клетки, поскольку эффект нивелировался при истощении CD8<sup>+</sup>-Т-клеток [46].

Способность ПГЕ2 индуцировать ИДО в ДК позволило предположить, что ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) могут оказывать угнетающее действие на активность фермента. S. Y. Lee et al. [47] показали, что противоопухолевое действие нестероидных противовоспалительных ингибиторов ЦОГ-2 по крайней мере частично опосредовано ингибированием экспрессии ИДО. У мышей — носителей опухоли Lewis введение целекоксиба приводило к снижению экспрессии ЦОГ-2, ИДО и Foxp3, коррелировавшему с уменьшением размеров опухолевой массы и активности метастазирования.

Доказана роль ингибирования ИДО в опосредовании противоопухолевого действия ряда растительных препаратов. T. Banerjee et al. [48] показали, что брассинин и его синтетическое производное 5-бromo-брассинин (5-Br-брассинин) проявляют ИДО-ингибирующую активность. Подобно другим ингибиторам ИДО оба этих соединения при комбинировании с химиопрепаратами усиливали регрессию спонтанных опухолей грудной железы у MMTV-neu мышей. Кроме того, рост опухолевых изотрансплантатов высоко агрессивной меланомы подавлялся при лечении одним 5-Br-брассинином. Ответ на лечение отсутствовал у атимических мышей, что указывало на необходимость наличия активного Т-клеточного иммунитета, а также у ИДО-нокаутированных мышей, что являлось генетическим свидетельством необходимости ингибирования ИДО для реализации противоопухолевого действия 5-Br-брассинина.

Снижение экспрессии ИДО в опухолевых клетках линий A431, HeLa, HepG2, CNE2 наблюдали при обработке куркумином [49]. На ДК костномозгового происхождения показано, что

эффект куркумина может быть опосредован его способностью противодействовать стимулирующему влиянию ИФ- $\gamma$  на экспрессию фермента [50]. Куркумин подавляет активацию STAT1, ингибируя непосредственно Янус-активированную киназу 1/2 и фосфорилирование протеинкиназы С $\delta$ , что предотвращает транслокацию и связывание STAT1 с GAS элементом промотора IRF-1. Авторы полагают, что подавление ИДО в ДК является важным иммунорегуляторным свойством куркумина, которое может использоваться для контроля опухолевого роста.

Продемонстрирована способность ингибиторов ИДО увеличивать эффективность противоопухолевых вакцин. Низкую эффективность противоопухолевой вакцинации связывают с иммунной толерантностью, вызванной в том числе и иммуносупрессивным действием ИДО. На моделях экспериментальных опухолей показано повышение эффективности вакцины, полученной при слиянии ДК и опухолевых клеток, а также антиген-специфической вакцины при комбинировании с 1МТ [51].

Усиление терапевтической эффективности Her2/Neu ДНК вакцины при применении siРНК продемонстрировано на модели МВТ-2 опухоли.

Таким образом, многими исследователями получены убедительные доклинические доказательства противоопухолевой эффективности применения ингибиторов ИДО. Эти результаты мотивировали переход к клиническим испытаниям ингибиторов фермента (I фаза клинических испытаний противоопухолевой эффективности 1-метилтриптофана начата в США осенью 2007 г.). Вместе с тем обзор современной научной литературы показывает, что ученые все еще далеки от полного понимания биологической значимости экспрессии ИДО при канцерогенезе. Дальнейшее изучение биологии ИДО позволит получить рациональное обоснование для терапевтического применения ингибиторов ИДО в качестве монотерапии или в комбинации с другими противоопухолевыми стратегиями при онкологических заболеваниях.

#### Литература

1. Mellor A. L., Munn M. D. IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism // *Nat. Rev. Immunol.*— 2004.— Vol. 4, № 10.— P. 762–774.
2. Popov A., Schultze J. L. IDO-expressing regulatory dendritic cells in cancer and chronic infection // *J. Mol. Med.*— 2008.— Vol. 86.— P. 145–160.
3. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase by plasmacytoid dendritic cells in tumor-draining lymph nodes / D. H. Munn, M. D. Sharma, D. Hou et al. // *J. Clin. Invest.*— 2004.— Vol. 114, № 2.— P. 280–290.
4. GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase / D. H. Munn, M. D. Sharma, B. Baban et al. // *Immunity.*— 2005.— Vol. 22, № 5.— P. 633–642.
5. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma recruits regulatory T cells to avoid immune detection / A. Witkiewicz, T. K. Williams, J. Cozzitorto et al. // *J. Am. Coll. Surg.*— 2008.— Vol. 206, № 5.— P. 849–854.
6. High expression of indoleamine 2,3-dioxygenase gene in prostate cancer / C. Feder-Mengus, S. Wyler, T. Hudolin et al. // *Eur. J. Cancer.*— 2008.— Vol. 44, № 15.— P. 2266–2275.
7. Expression and prognosis role of indoleamine 2,3-dioxygenase in hepatocellular carcinoma / K. Pan, H. Wang, M. S. Chen et al. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*— 2008.— Vol. 134, № 11.— P. 1247–1253.
8. Prognostic value of indoleamine 2,3-dioxygenase expression in colorectal cancer: effect on tumor-infiltrating T cells / G. Brandacher, A. Perathoner, R. Ladurner et al. // *Clin. Cancer Res.*— 2006.— Vol. 12, № 4.— P. 1144–1151.
9. Indoleamine 2,3-dioxygenase is a novel prognostic indicator for endometrial cancer / K. Ino, N. Yoshida, H. Kajiyama et al. // *Br. J. Cancer.*— 2006.— Vol. 95, № 11.— P. 1555–1561.
10. Increased synthesis of indoleamine-2,3-dioxygenase protein is positively associated with impaired survival in patients with serous-type, but not with other types of, ovarian cancer / M. Takao, A. Okamoto, T. Nikaido et al. // *Oncol. Rep.*— 2007.— Vol. 17, № 6.— P. 1333–1339.
11. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase and the recruitment of Foxp3-expressing regulatory T cells in the development and progression of uterine cervical cancer / T. Nakamura, T. Shima, A. Saeki et al. // *Cancer Sci.*— 2007.— Vol. 98, № 6.— P. 874–881.
12. Imaging correlates of differential expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in human brain tumors / C. E. Batista, C. Juh sz, O. Muzik et al. // *Mol. Imaging Biol.*— 2009.— Vol. 11, № 6.— P. 460–466.
13. High INDO (indoleamine 2,3-dioxygenase) mRNA level in blasts of acute myeloid leukemic patients predicts poor clinical outcome / M. E. Chamuleau, A. A. van de Loosdrecht, C. J. Hess et al. // *Haematologica.*— 2008.— Vol. 93, № 12.— P. 1894–1898.
14. Decreased serum tryptophan concentration predicts poor prognosis in malignant melanoma patients / G. Weinlich, C. Murr, L. Richardsen et al. // *Dermatology.*— 2007.— Vol. 214, № 1.— P. 8–14.
15. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in tumor endothelial cells correlates with long-term survival of patients with renal cell carcinoma / R. Riesenber, C. Weiler, O. Spring et al. // *Clin. Cancer Res.*— 2007.— Vol. 13, № 23.— P. 6993–7002.
16. Inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase an immunoregulatory target of the cancer suppression gene Bin1, potentiates cancer chemotherapy / A. J. Muller, J. B. DuHadaway, P. S. Donover et al. // *Nat. Med.*— 2005.— Vol. 11, № 3.— P. 312–319.
17. Taylor M. W., Feng G. Relationship between interferon- $\gamma$ , indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabo-

- lism // *FASEB J.*— 1991.— Vol. 5, № 11.— P. 2516–2522.
18. Tumor cyclooxygenase 2-dependent suppression of dendritic cell function / S. Sharma, M. Stolina, S. C. Yang et al. // *Clin. Cancer Res.*— 2003.— Vol. 9, № 3.— P. 961–968.
  19. Prostaglandin E is a negative regulator on human plasmacytoid dendritic cells / Y. Son., T. Ito, Y. Ozaki et al. // *Immunology.*— 2006.— Vol. 119, № 1.— P. 36–42.
  20. Reduced T-cell and dendritic cell function is related to cyclooxygenase-2 overexpression and prostaglandin E2 secretion in patients with breast cancer / B. A. Pockaj, G. D. Basu, L. B. Pathangey et al. // *Ann. Surg. Oncol.*— 2004.— Vol. 11, № 3.— P. 328–339.
  21. CD25 and indoleamine 2,3-dioxygenase are up-regulated by prostaglandin E2 and expressed by tumor-associated dendritic cells in vivo: additional mechanisms of T-cell inhibition / M. S. von Bergwelt-Baildon, A. Popov, T. Saric et al. // *Blood.*— 2006.— Vol. 108, № 1.— P. 228–237.
  22. Adenosine receptors in regulation of dendritic cell differentiation and function / S. V. Novitskiy, S. Ryzhov, R. Zaynagetdinov et al. // *Blood.*— 2008.— Vol. 112, № 5.— P. 1822–1831.
  23. Inhibition of T cell proliferation by macrophage tryptophan catabolism / D. H. Munn, E. Shafizadeh, J. T. Attwood et al. // *J. Exp. Med.*— 1999.— Vol. 189, № 9.— P. 1363–1372.
  24. Novel tryptophan catabolic enzyme IDO2 is the preferred biochemical target of the antitumor indoleamine 2,3-dioxygenase inhibitory compound D-1-methyl-tryptophan / R. Metz, J. B. Duhadaway, U. Kamasani et al. // *Cancer Res.*— 2007.— Vol. 67, № 15.— P. 7082–7087.
  25. T cell apoptosis by kynurenes / F. Fallarino, U. Grohmann, C. Vacca // *Adv. Exp. Med. Biol.*— 2003.— Vol. 527.— P. 183–190.
  26. Tryptophan-derived catabolites are responsible for inhibition of T and natural killer cell proliferation induced by indoleamine 2,3-dioxygenase / G. Frumento, R. Rotondo, M. Tonetti et al. // *J. Exp. Med.*— 2002.— Vol. 196, № 4.— P. 459–468.
  27. Inhibition of allogeneic T cell proliferation by indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing dendritic cells: mediation of suppression by tryptophan metabolites / P. Terness, T. M. Bauer, L. Rose et al. // *J. Exp. Med.*— 2002.— Vol. 196, № 4.— P. 447–457.
  28. The tryptophan catabolite L-kynurenine inhibits the surface expression of NKp46- and NKG2D-activating receptors and regulates NK-cell function / M. D. Chiesa, S. Carlomagno, G. Frumento et al. // *Blood.*— 2006.— Vol. 108, № 13.— P. 4118–4125.
  29. Indoleamine 2,3-dioxygenase is necessary for cytolytic activity of natural killer cells / S. Kai, S. Goto, K. Tahara et al. // *Scand. J. Immunol.*— 2004.— Vol. 59, № 2.— P. 177–182.
  30. Regulatory role of tryptophan degradation pathway in HLA-G expression by human monocyte-derived dendritic cells / A. S. Lopez, E. Alegre, J. LeMaoult et al. // *Mol. Immunol.*— 2006.— Vol. 43, № 14.— P. 2151–2160.
  31. Indoleamine 2,3 dioxygenase and human leucocyte antigen-G inhibit the T-cell alloproliferative response through two independent pathways / S. Le Rond, A. Gonzalez, A. S. Gonzalez et al. // *Immunology.*— 2005.— Vol. 116, № 3.— P. 297–307.
  32. IL-6 inhibits the tolerogenic function of CD8 alpha+ dendritic cells expressing indoleamine 2,3-dioxygenase / U. Grohmann, F. Fallarino, R. Bianchi et al. // *J. Immunol.*— 2001.— Vol. 167, № 2.— P. 708–714.
  33. Kynurenine pathway enzymes in dendritic cells initiate tolerogenesis in the absence of functional IDO / M. L. Belladonna, U. Grohmann, P. Guidetti et al. // *J. Immunol.*— 2006.— Vol. 177, № 1.— P. 130–137.
  34. Tryptophan deprivation induces inhibitory receptors ILT3 and ILT4 on dendritic cells favoring the induction of human CD4+CD25+ Foxp3+ T regulatory cells / M. Brenk, M. Scheler, S. Koch et al. // *J. Immunol.*— 2009.— Vol. 183, № 1.— P. 145–154.
  35. The indoleamine 2,3-dioxygenase pathway is essential for human plasmacytoid dendritic cell-induced adaptive T regulatory cell generation / W. Chen, X. Liang, A. J. Peterson et al. // *J. Immunol.*— 2008.— Vol. 181, № 8.— P. 5396–5404.
  36. Modulation of tryptophan catabolism by human leukemic cells results in the conversion of CD25- into CD25+ T regulatory cells // A. Curti, S. Pandolfi, B. Valzasina // *Blood.*— 2007.— Vol. 109, № 7.— P. 2871–2877.
  37. *Puccetti P., Grohmann U.* IDO and regulatory T cells: a role for reverse signalling and non-canonical NF-kappaB activation // *Nat. Rev. Immunol.*— 2007.— Vol. 7, № 10.— P. 817–823.
  38. Reduced Cytotoxic Function of Effector CD8+ T Cells Is Responsible for Indoleamine 2,3-Dioxygenase-Dependent Immune Suppression / H. Liu, L. Liu, K. Liu et al. // *J. Immunol.*— 2009.— Vol. 183, № 2.— P. 1022–1031.
  39. IDO inhibits T-cell function through suppressing Vav1 expression and activation / R. Li, F. Wei, J. Yu et al. // *Cancer Biol. Ther.*— 2009.— Vol. 8, № 14.— P. 1402–1408.
  40. Indoleamine 2,3-dioxygenase contributes to tumor cell evasion of T cell-mediated rejection / M. Friberg, R. Jennings, M. Alsarraj et al. // *Int. J. Cancer.*— 2002.— Vol. 101, № 2.— P. 151–155.
  41. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase / C. Uyttenhove, L. Pilotte, I. Thate et al. // *Nat. Med.*— 2003.— Vol. 9, № 10.— P. 1269–1274.
  42. Inhibition of IDO in dendritic cells by stereoisomers of 1-methyl-tryptophan correlates with anti-tumor responses / D. Y. Hou, A. J. Muller, M. D. Sharma et al. // *Cancer Res.*— 2007.— Vol. 67, № 2.— P. 792–801.
  43. *Muller A. J., Malachowski W. P., Prendergast G. C.* Indoleamine 2,3-dioxygenase in cancer: targeting pathological immune tolerance with small-molecule inhibitors // *Expert. Opin. Ther. Targets.*— 2005.— Vol. 9, № 4.— P. 831–849.
  44. Indoleamine 2,3-dioxygenase is the anticancer target for a novel series of potent naphthoquinone-based inhibitors / S. Kumar, W. P. Malachowski, J. B. Duhadaway

- et al. // J. Med. Chem.— 2008.— Vol. 51, № 6.— P. 1706–1718.
45. Reinstalling antitumor immunity by inhibiting tumor-derived immunosuppressive molecule IDO through RNA interference / X. Zheng, J. Koropatnick, M. Li et al. // J. Immunol.— 2006.— Vol. 177, № 8.— P. 5639–5646.
46. A novel cancer therapy by skin delivery of indoleamine 2,3-dioxygenase siRNA / M. C. Yen, C. C. Lin, Y. L. Chen et al. // Clin. Cancer Res.— 2009.— Vol. 15, № 2.— P. 641–649.
47. The immune tolerance of cancer is mediated by IDO that is inhibited by COX-2 inhibitors through regulatory T cells / S. Y. Lee, H. K. Choi, K. J. Lee et al. // J. Immunother.— 2009.— Vol. 32, № 1.— P. 22–28.
48. A key in vivo antitumor mechanism of action of natural product-based brassinins is inhibition of indoleamine 2,3-dioxygenase / T. Banerjee, J. B. Duhadaway, P. Gaspari et al. // Oncogene.— 2008.— Vol. 27, № 20.— P. 2851–2857.
49. Curcumin inhibiting the expression of indoleamine 2,3-dioxygenase induced by IFN-gamma in cancer cells / K. S. Zhang, G. C. Li, Y. W. He et al. // Zhong Yao Cai.— 2008.— Vol. 31, № 8.— P. 1207–1211.
50. Curcumin suppresses the induction of indoleamine 2,3-dioxygenase by blocking the Janus-activated kinase-protein kinase C $\delta$ -STAT1 signaling pathway in interferon-gamma-stimulated murine dendritic cells / Y. I. Jeong, S. W. Kim, I. D. Jung // J. Biol. Chem.— 2009.— Vol. 284, № 6.— P. 3700–3708.
51. Enhancement of dendritic cell-tumor fusion vaccine potency by indoleamine-pyrrole 2,3-dioxygenase inhibitor, 1-MT / X. Ou, S. Cai, P. Liu et al. // J. Cancer Res. Clin. Oncol.— 2008.— Vol. 134, № 5.— P. 525–533.

### ІНДОЛАМІН-2,3-ДИОКСИГЕНАЗА — НОВА МІШЕНЬ ПРОТИПУХЛИННОЇ ІМУНОТЕРАПІЇ

I. A. ГРОМАКОВА, П. П. СОРОЧАН, Н. Е. ПРОХАЧ,  
I. M. ПОНОМАРЬОВ, О. В. СЛОБОДЯНЮК

**Узагальнено дані про експресію індоламін-2,3-диоксигенази (ІДО) у пухлинних сайтах, описано імуносупресорні властивості ферменту, а також розглянуто протипухлинні підходи, що включають використання інгібіторів ІДО.**

*Ключові слова: індоламін-2,3-диоксигеназа, імунна толерантність, протипухлинна імунотерапія.*

### INDOLAMIN-2,3-DIOXYGENASE, A NEW TARGET OF ANTITUMOR IMMUNOTHERAPY

I. A. GROMAKOVA, P. P. SOROCHAN, N. E. PROKHACH,  
I. N. PONOMARIOV, O. V. SLOBODIANIUK

**The data about indolamin-2, 3-dioxygenase (IDO) expression in tumor sites are generalized. Immune-suppression properties of the enzyme are described; antitumor approaches including the use of IDO inhibitors are featured.**

*Key words: indolamin-2,3-dioxygenase, immune tolerance, antitumor immune therapy.*

Поступила 15.12.2009