



Е.Ю. Селина, А.Ю. Щербина

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

# Первичный иммунодефицит с активацией PI3K дельта: клиника и перспективы терапии

Первичные иммунодефициты представляют собой группу разнородных генетически обусловленных жизнеугрожающих состояний. Один из них — синдром активированной PI3-киназы дельта (PI3Kδ) — вызван моноаллельными патогенными вариантами с усилением функции в гене *PIK3CD* с потерей функции в генах *PIK3R1* и *PTEN*. Как правило, симптомы заболевания манифестируют в раннем детском возрасте и включают рецидивирующие бактериальные инфекции дыхательных путей, доброкачественную и злокачественную лимфопролиферацию, персистирующие герпесвирусные инфекции и различные аутоиммунные нарушения. Иммунологические проявления гетерогенны и включают аномалии как T-клеточного звена, так и B-лимфоцитов. Ранее проводимая пациентам с APDS заместительная и иммуносупрессивная терапия не всегда приводила к разрешению симптомов заболевания, а куративная опция в виде трансплантации гематопоэтических стволовых клеток имеет лишь 75–80%-ю эффективность. Одобренный в 2023 г. к применению при APDS препарат лениолисиб — селективный ингибитор PI3Kδ — показал свою эффективность и безопасность при данной патологии. Появление на рынке препарата, созданного специально для лечения редкого варианта первичных иммунодефицитов, открывает новую эру лечения не только APDS, но и всей группы этой орфанной патологии.

**Ключевые слова:** первичный иммунодефицит, APDS, синдром активированной PI3-киназы дельта, лениолисиб

**Для цитирования:** Селина Е.Ю., Щербина А.Ю. Первичный иммунодефицит с активацией PI3K дельта: клиника и перспективы терапии. Вестник РАМН. 2023;78(5):492–497. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn15828>

492

Первичные иммунодефициты (ПИД), или врожденные ошибки иммунитета, — группа клинически и генетически гетерогенных заболеваний, приводящих к нарушению функции различных звеньев иммунной системы, в подлежащей основе которых в настоящее время согласно обновленной классификации экспертного совета Международного союза иммунологических обществ (IUIS) от 2022 г. насчитывается 485 различных генов [1].

Большая часть изученных на сегодняшний день первичных иммунодефицитов — моногенные заболе-

вания, одним из которых является синдром активированной PI3-киназы дельта (PI3Kδ), или APDS (activated phosphoinositide 3-kinase δ), известный также как PASLI (p110d-activating mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy and immunodeficiency) [2, 3].

Гетерозиготные мутации с усилением функции в гене *PIK3CD* или гетерозиготные мутации с потерей функции в генах *PIK3R1* и *PTEN* приводят к повышенной активации PI3-киназы дельта, запуская каскад реакций, ведущих к развитию комбинированного иммунодефицита.

S.Yu. Selina, A.Yu. Shcherbina

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

## Primary Immunodeficiency with the PI3K Delta Activation: Clinical Features and Prospective Therapy

Primary immunodeficiency (PID) constitute a polymorphic group of genetic life-threatening disorders. APDS (activated phosphoinositide 3-kinase δ) represents a rare PID caused by monoallelic gain of function defects in the *PIK3CD* gene, or monoallelic loss of function defects in the *PIK3R1* and *PTEN* genes. Disease symptoms usually manifest early in life and include recurrent bacterial infections, non-malignant and malignant lymphoproliferation, persistent herpes virus infections and a whole spectrum of autoimmune manifestations. Immunological features include T and B lymphocytes defects. APDS treatment including immunoglobulin substitution and immunosuppression does not always lead to complete remission of the disease. Hematopoietic stem cell transplantation is a curative option leading to disease resolution in 75–80% of the patients. In 2023 FDA approved leniolisib — selective PI3Kδ inhibitor — for APDS treatment. In the clinical trial the preparation demonstrated safety and efficacy for the patients with APDS ages 12 and above. Approval of the drug created specifically to treat this rare variant of PID opens a new era of the targeted treatment for the patients with this orphan disease.

**Keywords:** primary immunodeficiency, APDS, activated phosphoinositide 3-kinase δ, leniolisib

**For citation:** Selina EYu, Shcherbina AYu. Primary Immunodeficiency with the PI3K Delta Activation: Clinical Features and Prospective Therapy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2023;78(5):492–497. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn15828>

Таким образом, дефекты PI3Kδ подразделяются на три типа:

- 1) APDS1, связанный с мутацией в гене *PIK3CD*, кодирующем каталитическую субъединицу p110δ;
- 2) APDS2, генетической основой которого являются мутации в гене *PIK3RI*, кодирующем регуляторную субъединицу p85;
- 3) APDS-подобное заболевание, вызванное вариантами мутаций с потерей функции в гене *PTEN*, кодирующем одноименную фосфатазу [4–6].

Как правило, заболевание манифестирует в раннем детском возрасте. Его клинические проявления довольно разнообразны, но наиболее часто встречаются рецидивирующие бактериальные инфекции дыхательных путей, нередко приводящие к развитию бронхоэктазов, незлокачественная лимфопролиферация, персистирующие герпесвирусные инфекции, повышенный риск развития лимфом и различные аутоиммунные нарушения. Иммунологические проявления также разнообразны и включают аномалии как Т-клеточного звена, так и В-лимфоцитов [2, 7, 8].

В настоящее время не существует единого протокола лечения пациентов с APDS, большинству пациентов назначается профилактическая противомикробная терапия, а также заместительная терапия препаратом внутривенного и/или подкожного иммуноглобулина. Существует российский и международный опыт успешного проведения в некоторых случаях трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Для контроля лимфопролиферативного синдрома и аутоиммунных нарушений применяется иммуносупрессивная терапия такими препаратами, как глюкокортикостероиды, рапамицин и ритуксимаб, азатиоприн, микрофенолата мофетил и т.д. [2, 3]. Особый интерес APDS представляет в связи с тем, что в 2023 г. FDA (Food and Drug Administration) был одобрен к применению препарат лениолисиб — специфический селективный ингибитор PI3-киназы дельта, созданный для лечения пациентов с данным первичным иммунодефицитом. До настоящего времени препараты, используемые для таргетной терапии проявлений ПИД, были заимствованы из других отраслей медицины и применялись off label. Создание и внедрение препарата с показанием «первичный иммунодефицит» свидетельствуют о возросшей оценке значимости этой группы заболеваний детей и взрослых в патологии человека.

### Общие сведения

Впервые о синдроме активированной PI3-киназы дельта, или APDS, было сообщено в 2013 г. двумя независимыми группами исследователей I. Angulo et al. в Кембридже (Великобритания) и С.L. Lucas et al. в Бетесде (США), которые путем полного секвенирования экзона пациентов с неуточненными ПИД со схожей клинической картиной выявили гетерозиготные мутации с усилением функции в гене *PIK3CD*, который кодирует каталитическую субъединицу p110δ и приводит к повышенной активации PI3Kδ [4, 9].

Немногим позже, в 2014 г., были описаны гетерозиготные мутации сайта сплайсинга в гене *PIK3RI*, которые кодируют регуляторные субъединицы PI3-киназного комплекса, также ассоциированные с повышенной активностью PI3Kδ и приводящие к иммунодефициту, фенотипически схожему с мутациями в гене *PIK3CD* [5, 10].

В 2016 г. группа японских ученых Y. Tsujita et al. с помощью полноэкзомного секвенирования выявила гетерозиготные мутации с потерей функции (LOF) в гене гомолога фосфатазы и тензина (*PTEN*). Поскольку *PTEN* катализирует реакцию дефосфорилирования фосфатидилинозитол-(3,4,5)-трифосфата (PIP3) и подавляет путь АКТ/mTOR, LOF-мутации в гене *PTEN* вызывают избыточную экспрессию PIP3, что приводит к клиническому состоянию, сходному с APDS [6, 11].

Таким образом, в структуре синдрома активированной PI3-киназы дельта выделяют три типа — APDS1 и APDS2, связанные с аутосомно-доминантными мутациями в генах *PIK3CD* и *PIK3RI* соответственно, и APDS-подобное состояние, ассоциированное с гетерозиготными мутациями с потерей функции в гене *PTEN*. Поскольку наиболее изучены APDS1 и APDS2, дальнейший обзор литературы будет посвящен этим двум типам. В настоящее время описано порядка 250 пациентов с данным диагнозом, из которых 27 включены в российский регистр пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями [2, 12].

### Молекулярные особенности и патогенез

PI3K — важный медиатор передачи сигналов от рецепторов клеточной мембраны, принимающий участие во многих клеточных процессах, включая созревание, дифференцировку, пролиферацию и гомеостаз лимфоцитов [13].

Фосфоинозитид-3-киназа-дельта относится к PI3-киназам класса IA и в клетках млекопитающих образует гетеродимерную липидкиназу, состоящую из одной из трех каталитических субъединиц p110 — p110α, p110β и p110δ, кодируемых генами *PIK3CA*, *PIK3CB* и *PIK3CD* соответственно, и одной из пяти регуляторных субъединиц p85 — p85α, p85β, p55α, кодируемых разными транскриптами гена *PIK3RI*, — p50α, кодирующаяся геном *PIK3R2*, или p55γ, кодирующаяся геном *PIK3R3* [14].

Известно, что каталитические субъединицы p110α и p110β и регуляторные субъединицы p85 экспрессируются повсеместно, тогда как субъединицы p110δ и p110γ преимущественно представлены в клетках лимфоидного и миелоидного ряда [7, 8].

Любая из регуляторных субъединиц может связываться с одной из каталитических без явной селективности, однако в большинстве случаев PI3Kδ представлена сочетанием p85α с p110δ. Для образования стабильного гетеродимера PI3Kδ каталитическая субъединица p110δ взаимодействует с регуляторной субъединицей p85α с помощью адаптор-связывающего домена (ABD) через спиральный домен interSH2 (iSH2), связывающий N- и C-концевой домены гомологии SH2 [14].

Регуляторная субъединица стабилизирует каталитическую, предотвращая ее протеосомную деградацию, ингибирует ее функцию и рекрутирует ее на плазматическую мембрану [13, 14].

PI3K класса IA участвуют в клеточном ответе на внеклеточные сигналы и превращают фосфатидилинозитол-(4,5)-бисфосфат (PIP2) в фосфатидилинозитол-(3,4,5)-трифосфат (PIP3) — важный внутриклеточный «вторичный мессенджер», активирующий множество различных внутриклеточных ферментов, включая Akt, также известную как протеинкиназа В, и фосфоинозитид-зависимую киназу I (PDK1), тем самым вызывая полную активацию Akt посредством фосфорилирования, что, в свою очередь, приводит к активации комплекса mTOR1 (mTORC1) и ингибированию транскрипционных

факторов семейства FOXO1 [15]. Основным антагонистом избыточной активности пути Akt/mTOR является гомолог фосфатазы и тензина (PTEN), дефосфорилирующий PIP3 до PIP2 [11, 16, 17].

Один из белков, чья экспрессия увеличивается за счет активности mTORC1, — ключевой регулятор гликолиза HIF-1α, имеющий решающее значение для дифференцировки CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. Так, под действием HIF-1α происходит метаболический сдвиг от окислительного фосфорилирования жирных кислот в сторону гликолиза. Известно, что наивные CD8<sup>+</sup> Т-клетки для поддержания энергетической активности используют окисление жирных кислот и митохондриальное дыхание, тогда как после их активации для выполнения эффекторной функции необходим источник быстрой энергии, в связи с чем происходит переключение метаболической активности на синтез липидов и гликолиз. Чтобы стать клетками памяти, активированные Т-эффекторы должны вернуться к катаболическим процессам, аналогичным для наивных Т-клеток [13, 18].

Таким образом, при повышенной активации пути Akt/mTOR происходит сдвиг дифференцировки CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в сторону стареющих эффекторных клеток и нарушение формирования Т-клеток памяти [18].

При активирующем влиянии пути Akt/mTOR на В-лимфоциты происходит подавление функции транскрипционного фактора FOXO1. В норме FOXO1 активирует гены, кодирующие белки RAG, участвующие в рекомбинации V(D)J, IKAROS, который участвует в раннем развитии В-клеток, CD62L, необходимый для хоуминга лимфоцитов, и AID, необходимый для CSR (рекомбинации переключения классов иммуноглобулинов) и SHM (соматической гипермутации рецептора В-лимфоцитов) [7].

Также FOXO1 требуется для формирования регуляторных Т-клеток (T-reg), принимающих участие в регуляции аутоиммунных реакций [13].

### Генетические характеристики

С момента первых публикаций до настоящего времени сообщалось об 11 гетерозиготных мутациях с усилением функции в гене *PIK3CD*, 11 мутациях, затрагивающих сайт сплайсинга экзона 11, и одной миссенс-мутации в гене *PIK3R1*. Данные мутации увеличивают активность PI3Kδ за счет различных механизмов: усиления ассоциации с мембраной (E1021K, E1025G и R929C), конфор-

мационных изменений самой киназы (E81K и G124D), нарушения ингибирующего взаимодействия между спиральным доменом p110δ и доменом nSH2 p85α (E525K, E525A и Y524N), а также между доменом iSH2 p85α и доменом C2 p110δ (N334K, R405C и C416R). Две описанные мутации в домене iSH2 p85α (делеция 434–475 аминокислотных остатков и N564K) приводят к нарушению ингибирующей функции этого белка [2].

При APDS1 наиболее распространена мутация E1021K в гене *PIK3CD*, при которой лизин заменяет глутаминовую кислоту в остатке 1021 в белке p110δ каталитической субъединицы [18].

При APDS2 часто сообщаемыми были мутации сайта сплайсинга, приводящие к пропуску экзона 11 и делеции 42 аминокислотных остатков в положениях 434–475 в iSH2 домене p85α (рис. 1) [2, 8].

### Клиническая картина

Клиническая картина, описанная для всех типов APDS, очень разнообразна: от легкого или бессимптомного течения до выраженного комбинированного иммунодефицита.

На основе опубликованных данных можно сделать вывод, что распределение по полу примерно одинаковое. Многие пациенты не один год идут к постановке своего диагноза, причем средний возраст появления первых симптомов заболевания составляет 1,6 (0,58–3,0) года. Наиболее часто первоначально диагностируют гипер-IgM-синдром, подозрение на В-клеточную лимфому, общий переменный иммунодефицит, комбинированный иммунодефицит и т.д. (рис. 2). Медиана возраста постановки диагноза составляет 12,0 (6,5–21,5) года со средней задержкой диагностики 7,0 (3,4–14,0) года, что, вероятно, связано с гетерогенностью клинических проявлений даже внутри одной семьи [2].

Наиболее частыми клиническими проявлениями у пациентов с APDS всех типов являются:

- рецидивирующие синопульмональные инфекции и отиты, преимущественно вызванные такими бактериями, как *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, нередко приводящие к развитию бронхоэктазов и нарушению слуха;
- тяжелые рецидивирующие или длительно персистирующие герпесвирусные инфекции (вирус Эбштейна–Барр, цитомегаловирус, вирусы простого герпеса, вирус ветряной оспы);

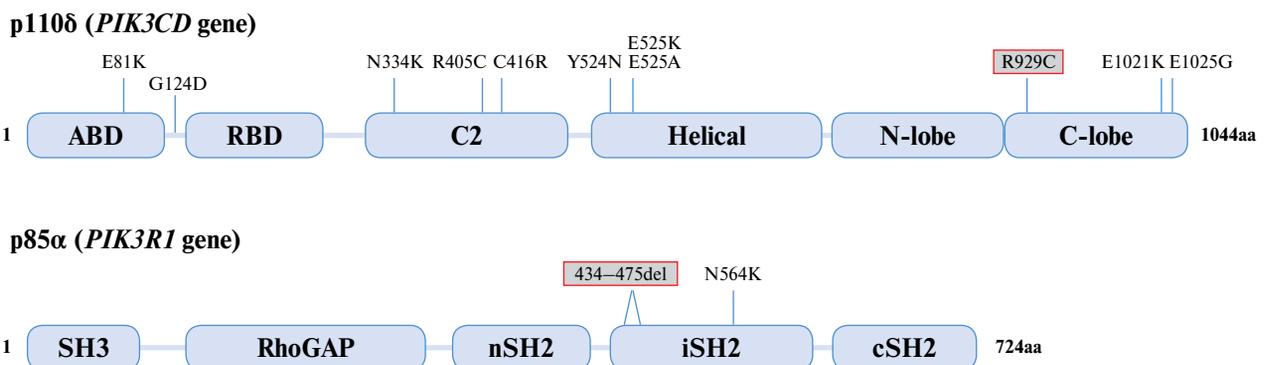
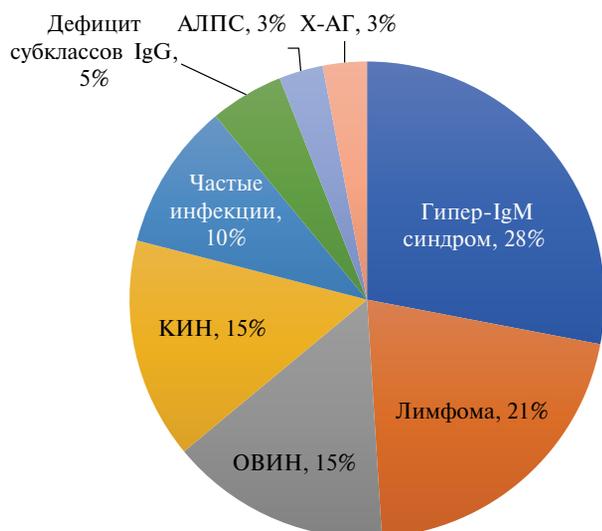


Рис. 1. Схематическое изображение мутаций в генах, кодирующих каталитическую p110δ и регуляторную p85α субъединицы PI3-киназы, приводящих к развитию APDS (красным выделены наиболее часто встречающиеся варианты) [2]



**Рис. 2.** Распределение первичных диагнозов у пациентов с APDS [2], %

*Примечание.* ОВИН — общая варибельная иммунная недостаточность; АЛПС — аутоиммунный лимфопролиферативный синдром; X-АГ — X-сцепленная агаммаглобулинемия; КИН — комбинированная иммунная недостаточность.

- доброкачественная лимфопролиферация (периферическая лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, лимфофолликулярная гиперплазия слизистых оболочек);
- повышенный риск развития В-клеточных лимфом (диффузная В-крупноклеточная лимфома, классическая лимфома Ходжкина, В-клеточная лимфома маргинальной зоны), частота развития злокачественных новообразований выше при наличии в анамнезе хронических герпесвирусных инфекций;
- аутоиммунные состояния, включая гематологические, ревматологические, желудочно-кишечные, эндокринологические и дерматологические заболевания. Наиболее частыми аутоиммунными осложнениями (у 76,2% из 243 пациентов), согласно данным самого крупного систематического обзора пациентов с APDS, являются иммунные цитопении, а именно аутоиммунная гемолитическая анемия (АИГА) и иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) [2], также примерно у трети пациентов отмечаются течение энтеропатии и затяжные диареи;
- легкая задержка нервно-психического развития, чаще встречающаяся при APDS2, которая проявляется легкими когнитивными нарушениями и расстройствами аутистического спектра [2, 7, 8, 11, 17, 19, 20].

### Иммунологические особенности

Среди обследованных пациентов с APDS у 34,6% (из 243 пациентов) была выявлена лимфопения. Наиболее распространено низкое количество В-клеток (74,8%), у трети пациентов выявляются низкие уровни Т-клеток (28,4%) и у части — NK-клеток (18,1%) [2].

Если рассматривать подробнее, то пациентам с синдромом активации *PIK3CD* характерны следующие иммунологические нарушения:

- со стороны Т-клеточного звена отмечается повышение  $CD8^+$  Т-эффекторных лимфоцитов памяти, снижение наивных  $CD4^+$  Т-клеток, Т-регуляторных клеток [2, 11, 13];

- со стороны В-клеточного звена помимо общего снижения В-клеток ( $CD19^+$ ) также происходит снижение количества В-клеток памяти с переключением классов (switched В memory cells) и увеличение числа переходных В-клеток (transitional В cells) [2, 19, 22];
- в отношении уровней иммуноглобулинов наиболее распространенным является гипер-IgM-подобный синдром (повышенный уровень IgM — у 60,5%, сниженный уровень IgG — у 57,6% пациентов и IgA — у 57,3%), который чаще встречается при APDS2, чем при APDS1 [2]. Данное явление связано с нарушением переключения классов иммуноглобулинов В-клетками под активирующим влиянием пути Akt/mTOR, что в дальнейшем приводит к нарушению специфического антителообразования. Однако часть пациентов не имеет отклонений уровней иммуноглобулинов от возрастных норм [7, 11];
- снижение количества NK-клеток, нарушение их терминального созревания, а также снижение их цитотоксичности, вероятно, за счет нарушения формирования иммунного синапса, однако в настоящее время до конца не изучен точный механизм данных нарушений. Учитывая особую восприимчивость пациентов с APDS к герпесвирусным инфекциям, вполне вероятно, что дисфункция NK-клеток способствует этому клиническому фенотипу [21];
- снижение поствакцинального ответа [8].

### Терапия APDS

В настоящее время не существует единого протокола ведения и лечения пациентов с APDS, в связи с чем схема лечения подбирается индивидуально и зависит от тяжести клинических проявлений. Однако, учитывая, что в основе APDS лежит иммунодефицит с нарушением как Т-клеточного, так и В-клеточного звеньев иммунной системы, нередко выявляемую гипогаммаглобулинемию в сочетании с нарушением специфического антителообразования, в схему лечения входит назначение профилактической противомикробной терапии (азитромицин + ко-тримоксазол) и заместительной терапии препаратом внутривенного или подкожного иммуноглобулина. В тех случаях, когда имеется длительно персистирующая вирусная инфекция (например, цитомегаловирус, герпес 1–2 типов), в терапию включаются противовирусные препараты (ацикловир или валганцикловир) [2, 3, 22].

С целью купирования иммунных осложнений и лимфопролиферативного синдрома у ряда пациентов применяется иммуносупрессивная терапия (глюкокортикостероиды, mTOR-ингибитор рапамицин, анти-CD20 моноклональное антитело ритуксимаб, микофенолата мофетил, азатиоприн, циклоспорин, такролимус) [2, 23]. Несмотря на то что рапамицин (сиролимус) эффективно снижает доброкачественную лимфопролиферацию, восстанавливает пул Т-клеток, приводит к восполнению NK-клеток и восстановлению их функциональной активности, данная терапия показывает плохой эффект в отношении заболеваний кишечника и цитопений, которые могут заметно ухудшать качество жизни пациентов [20, 21, 23]. Терапия ритуксимабом, успешно применяемая для терапии аутоиммунных цитопений и неопухолевой лимфопролиферации, имеет такой побочный эффект, как стойкая В-клеточная лимфопения [22, 23].

Части пациентов с тяжелым течением заболевания проводилась трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) с кондиционированием пониженной интенсивности, приводящая к полному излечению, однако осложнения, возникающие в ходе ТГСК, в настоящее время не позволяют применять ее всем пациентам с APDS [24, 25].

Таким образом, перечисленные стратегии терапии не нацелены на патогенетическую основу заболевания — гиперактивацию PI3-киназы дельта, в связи с чем активно проводился поиск более целенаправленного лечения этого расстройства с помощью прямого ингибирования активированной PI3Kδ.

### Эффективность терапии лениолисибом

Лениолисиб (JOENJA) представляет собой пероральный низкомолекулярный селективный ингибитор PI3Kδ. 24 марта 2023 г. лениолисиб был одобрен в США для лечения синдрома активированной PI3Kδ у взрослых и детей в возрасте 12 лет и старше [23].

Лениолисиб избирательно ингибирует субъединицу p110δ посредством блокирования активного сайта связывания PI3Kδ, тем самым подавляя гиперактивацию пути PI3Kδ [26]. Рекомендуемая доза лениолисиба для взрослых и детей в возрасте ≥ 12 лет и массой тела ≥ 45 кг составляет 70 мг перорально 2 раза в день с интервалом ≈ 12 ч независимо от приема пищи. Учитывая, что лениолисиб в значительной степени метаболизируется в печени, применение его у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени не рекомендуется [27].

Ни у одного из пациентов, включенных в клинические испытания, не наблюдалось выраженной нейтропении, гипертриглицеридемии, гипергликемии, желудочно-кишечных расстройств или гепатотоксичности [26]. На фоне терапии данным препаратом происходило значительное уменьшение лимфопрлиферации, гепатоспленомегалии, причем у 26% был достигнут полный, а у 74% — частичный ответ [23].

Со стороны В-клеточного звена происходит увеличение процента наивных В-клеток, повышение уровня переключенных В-клеток и снижение плазмобластов. Также отмечено снижение повышенного сывороточного IgM до нормальных значений [28].

Со стороны Т-клеточного звена было заметное снижение CD8<sup>+</sup> терминально дифференцированных эффекторных клеток памяти (TEMRA), повышение процентного содержания наивных CD8<sup>+</sup> Т-клеток. Также есть данные о том, что лениолисиб увеличивает содержание наивных CD4<sup>+</sup> Т-клеток [28].

Примечательно, что 86% пациентов, получавших лениолисиб, улучшились показатели цитопении по сравнению с 60% пациентов, получавших плацебо [28].

В настоящее время проводится открытое нерандомизированное расширенное исследование для оценки долгосрочной безопасности, переносимости, эффективности и фармакокинетических свойств лениолисиба у пациентов с APDS (NCT02859727) [23]. Также проводятся два открытых односторонних многоцентровых исследования фазы III для оценки безопасности, переносимости, фармакологических свойств и эффективности лениолисиба у детей в возрасте от 4 до 11 лет (NCT05438407) и от 1 года до 6 лет (NCT05693129) с APDS, в котором участвуют и пациенты из России. Лениолисиб также находится на рассмотрении регулирующих органов в Европейском союзе для лечения APDS [23].

### Заключение

Аутосомно-доминантные мутации с приобретением функции в гене *PIK3CD* или гетерозиготные мутации с потерей функции в гене *PIK3R1* вызывают синдром активированной PI3-киназы-δ. Следствием этих мутаций является гиперактивность пути PI3K/mTOR [2].

Клиническая картина, описанная для обоих типов пациентов с APDS, включает массивную незлокачественную лимфопрлиферацию, рецидивирующие инфекции дыхательных органов с повышенным риском развития бронхоэктазов, повышенную восприимчивость герпесвирусным вирусным инфекциям и в меньшей степени — аутоиммунные проявления и риск возникновения рака, особенно В-клеточной лимфомы [9].

Открытие этиологии APDS и причинной роли мутаций, активирующих PI3Kδ, открыло возможность для нового специфического лечения с использованием селективного ингибитора PI3Kδ.

Лениолисиб может быть новым вариантом лечения пациентов с патологической активацией пути PI3Kδ, обеспечивая эффективную и долгосрочную таргетную терапию.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

**Конфликт интересов.** Е.Ю. Селина — конфликта интересов нет; А.Ю. Щербина являлась главным исследователем клинического исследования по применению лениолисиба при APDS.

**Участие авторов.** Е.Ю. Селина — написание текста статьи, работа с библиографией; А.Ю. Щербина — написание текста статьи, работа с библиографией. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1473–1507. doi: <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01289-3>
2. Jamee M., Moniri S., Zaki-Dizaji M, et al. Clinical, Immunological, and Genetic Features in Patients with Activated PI3Kδ Syndrome (APDS): a Systematic Review. *Clinic Rev Allergy Immunol.* 2020;59(3):323–333. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-019-08738-9>
3. Coulter TI, Cant AJ. The Treatment of Activated PI3Kδ Syndrome. *Front Immunol.* 2018;9:2043. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02043>
4. Angulo I, Vadas O, Garçon F, et al. Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science.* 2013;342(6160):866–871. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1243292>

5. Deau MC, Heurtier L, Frange P, et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *J Clin Invest*. 2014;124(9):3923–3928. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI175746>
6. Tsujita Y, Mitsui-Sekinaka K, Imai K, et al. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) mutation can cause activated phosphatidylinositol 3-kinase  $\delta$  syndrome-like immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(6):1672–1680.e10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.055>
7. Lucas CL, Chandra A, Nejentsev S, et al. PI3K $\delta$  and primary immunodeficiencies. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(11):702–714. doi: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.93>
8. Michalovich D, Nejentsev S. Activated PI3 Kinase Delta Syndrome: From Genetics to Therapy. *Front Immunol*. 2018;27(9):369. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00369>
9. Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 $\delta$  result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol*. 2014;15(1):88–97. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.2771>
10. Lucas CL, Zhang Y, Venida A, et al. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. *J Exp Med*. 2014;211(13):2537–2547. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20141759>
11. Redenbaugh V, Coulter T. Disorders Related to PI3K $\delta$  Hyperactivation: Characterizing the Clinical and Immunological Features of Activated PI3-Kinase Delta Syndromes. *Front Pediatr*. 2021;9:702872. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.702872>
12. Аналитический отчет на основании данных регистра пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями. Данные от 29.12.2021. Доступно по: <https://naepid.ru/registerpid/registerpid/>
13. Кондратенко И.В., Бологов А.А. *Первичные иммунодефициты*: учеб. пособие для врачей-педиатров, иммунологов, медицинских генетиков и молекулярных биологов. — М.: ИндексМед Медиа, 2020. — 791 с. [Kondratenko IV, Bologov AA. *Pervichnye immunodeficiency*: ucheb. posobie dlya vrachej-pediatrov, immunologov, medicinskih genetikov i molekulyarnyh biologov. Moscow: IndeksMed Media; 2020. 791 s. (In Russ.)]
14. Dorman GL, Burke JE. Molecular Mechanisms of Human Disease Mediated by Oncogenic and Primary Immunodeficiency Mutations in Class IA Phosphoinositide 3-Kinases. *Front Immunol*. 2018;9:575. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00575>
15. Heurtier L, Deau MC, Kracker S. Hyper-activated PI3K- $\delta$  in immunodeficiency. *Oncotarget*. 2015;6(21):18242–18243. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4884>
16. Tzenaki N, Papakonstanti EA. p110 $\delta$  PI3 kinase pathway: emerging roles in cancer. *Front Oncol*. 2013;3:40. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2013.00040>
17. Thouenon R, Moreno-Corona N, Poggi L, et al. Activated PI3Kinase Delta Syndrome-A Multifaceted Disease. *Front Pediatr*. 2021;9:652405. doi: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.652405>
18. Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 $\delta$  result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol*. 2014;15(1):88–97. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.2771>
19. Carpiere JM, Lucas CL. Epstein-Barr Virus Susceptibility in Activated PI3K $\delta$  Syndrome (APDS) Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2018;8:2005. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.02005>
20. Maccari ME, Abolhassani H, Aghamohammadi A, et al. Disease Evolution and Response to Rapamycin in Activated Phosphoinositide 3-Kinase  $\delta$  Syndrome: The European Society for Immunodeficiencies-Activated Phosphoinositide 3-Kinase  $\delta$  Syndrome Registry. *Front Immunol*. 2018;9:543. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00543>
21. Mace EM. Phosphoinositide-3-Kinase Signaling in Human Natural Killer Cells: New Insights from Primary Immunodeficiency. *Front Immunol*. 2018;9:445. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00445>
22. Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome: a large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;139(2):597–606.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.021>
23. Duggan S, Al-Salama ZT. Leniolisib: First Approval. *Drugs*. 2023;83(10):943–948. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01895-4>
24. Okano T, Imai K, Tsujita Y, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive combined immunodeficiency and lymphoproliferation in patients with activated phosphatidylinositol-3-OH kinase  $\delta$  syndrome type 1. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(1):266–275. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.04.032>
25. Nademi Z, Slatter MA, Dvorak CC, et al. Hematopoietic stem cell transplant in patients with activated PI3K delta syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):1046–1049. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.09.040>
26. Rao VK, Webster S, Dalm VASH, et al. Effective “activated PI3K $\delta$  syndrome”-targeted therapy with the PI3K $\delta$  inhibitor leniolisib. *Blood*. 2017;130(21):2307–2316. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-801191>
27. Pharming Technologies B.V. JOENJA® (leniolisib) tablets, for oral use. 2023. Available from: 29 Mar 2023. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/217759s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217759s0001bl.pdf) (accessed: 29.03.2023).
28. Rao VK, Webster S, Šedivá A, et al. A randomized, placebo-controlled phase 3 trial of the PI3K $\delta$  inhibitor leniolisib for activated PI3K $\delta$  syndrome. *Blood*. 2023;141(9):971–983. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2022018546>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Селина Екатерина Юрьевна**, врач [Ekaterina Yu. Selina, MD]; адрес: 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1  
[address: 1 Samory Mashela str., 117198, Moscow, Russia]; e-mail: selina-katya1998@yandex.ru,  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6545-1435>

**Шчербина Анна Юрьевна**, д.м.н., профессор РАН [Anna Yu. Shcherbina, MD, PhD, Professor of the RAS];  
e-mail: shcher26@hotmail.com, SPIN-код: 6759-0031, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>