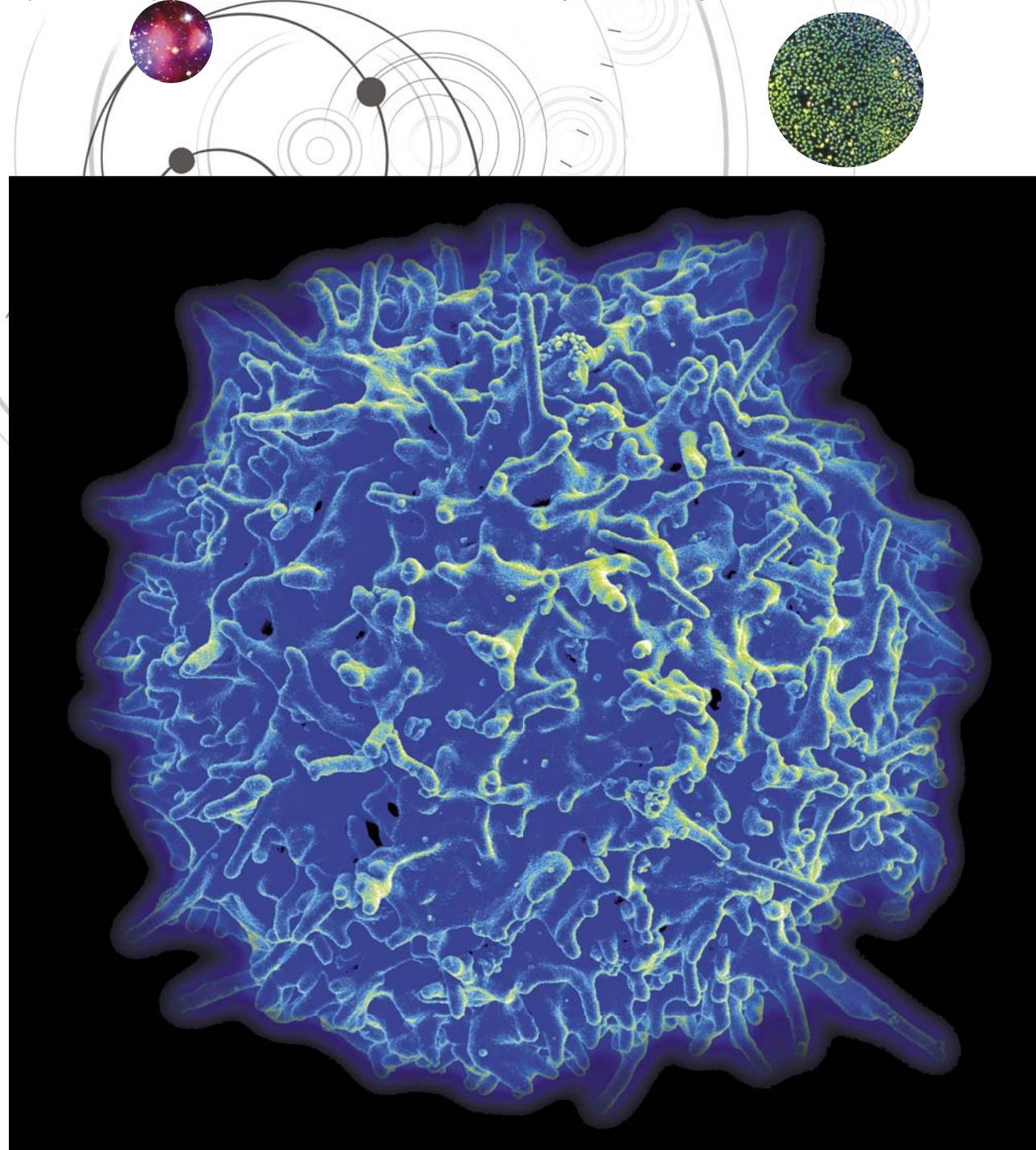


ПОПАСТЬ

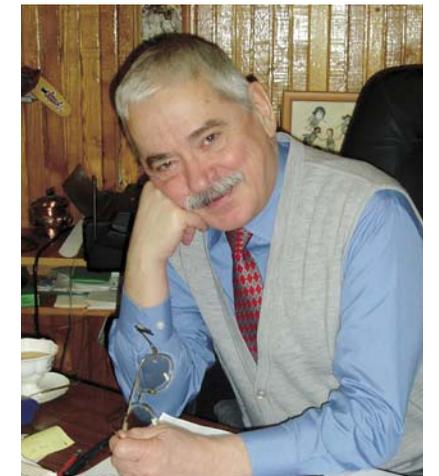
Журнал «Science» публикует в декабре список из десяти научных прорывов ушедшего года. Авторитетные отечественные ученые, уже традиционно, комментируют на страницах нашего журнала эти достижения, одновременно знакомя читателей с работами российских исследователей в актуальных научных областях



В ДЕСЯТКУ

Иммунотерапия рака, или как обучить иммунитет команде «фас!»

Главным научным прорывом прошлого года журнал «Science» закономерно посчитал результаты клинических испытаний, подтвердившие эффективность метода иммунотерапии для лечения рака. Иммунные вакцины на основе специфических антител к опухолям сегодня активно разрабатываются и успешно внедряются в медицинскую практику по крайней мере пятью фармацевтическими компаниями. Примером таких препаратов служит ипилимумаб, синтетический аналог белков иммунной системы – моноклональных антител, предназначенный для лечения меланомы, одного из наиболее агрессивных видов рака. Благодаря таким препаратам обреченные ранее пациенты обретают надежду на продление срока жизни и улучшение ее качества



КОЗЛОВ Владимир Александрович – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор Института клинической иммунологии СО РАМН (Новосибирск) и заведующий лабораторией клинической иммунопатологии этого института. Автор и соавтор свыше 1200 научных работ и 48 патентов

В конце прошлого века американские футурологи от науки предсказывали, что 2007 г. станет годом победы над раком. Как мы знаем, эти прогнозы не сбылись – по крайней мере, полной победы добиться пока не удалось. Однако «бои местного значения» выигрываются все чаще. И последние достижения онкоиммунологии уже определили основную стратегическую линию борьбы с раком, которая должна увенчаться успехом. Все исследования в этом направлении базируются на главенствующей роли иммунной системы в борьбе с опухолевой клеткой, которую ведет сам организм.

Как известно, в процессе индивидуального развития организма в органах и тканях постоянно возникают десятки и сотни раковых клеток, однако обычно иммунная система с ее клеточными составляющими (Т- и В-лимфоцитами, макрофагами и дендритными клетками) с ними успешно справляется. Согласно одному из главных положений онкоиммунологии, причиной развития опухоли служит падение функциональной активности иммунной системы в результате действия на организм каких-либо физических или химических факторов или достаточно сильных стрессовых воздействий.

Нужно добавить, что процесс старения сам по себе сопровождается постепенным снижением уровня функционирования иммунной системы, частота же возникновения опухолей, соответственно, при этом возрастает. Недаром среди врачей существует мнение, что рак – это заболевание пожилых и старых людей. Хотя сейчас имеется много свидетельств того, что рак «помолодел», но это уже другая проблема.

Ключевые слова: иммунитет, стволовые клетки, профилактическая вакцина от рака.

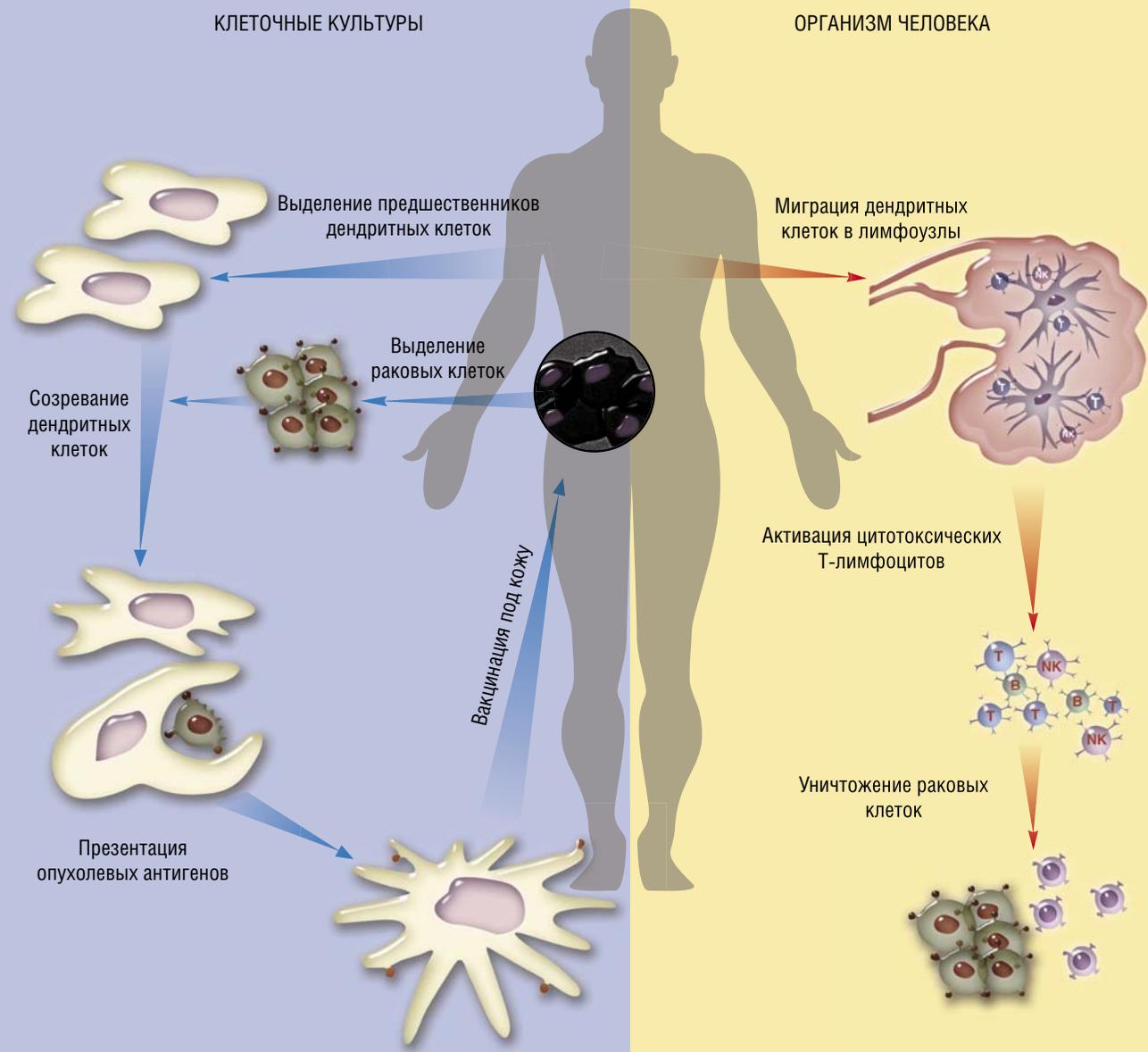
Key words: Immunity, stem cells, immunoprophylactic cancer vaccine

Слева – человеческий Т-лимфоцит – одна из важнейших составляющих нового иммунного оружия против раковых клеток.

Растровая микроскопия.

Credit: National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA

© В. А. Козлов, 2014



Создание клеточных вакцин для иммунотерапии рака для конкретного больного включает в себя ряд этапов. Например, для создания вакцины на основе дендритных иммунных клеток сначала из крови пациента с помощью специальных методов выделяют клетки-предшественники, которые затем выращивают в культуре. К созревающим дендритным клеткам добавляют структуры опухоли-мишени, полученные генно-инженерным методом, либо «обломки» опухоли самого пациента. Незрелая клетка-предшественник захватывает и трансформирует опухолевые структуры, превращаясь в конце концов в зрелую дендритную клетку, несущую на поверхности сигнальные структуры опухоли. Это и есть клеточная вакцина. После введения ее в организм дендритные клетки перемещаются в лимфоузлы, где активируют цитотоксические Т-лимфоциты. Последние, перемещаясь с током крови по всему организму, находят и уничтожают клетки опухоли, несущие сигнальные признаки

Главная задача терапевтических вакцин, которые вводят пациенту не для профилактики, а для лечения уже имеющегося заболевания, – обучить иммунную систему распознавать и уничтожать врага. Метод иммунотерапии рака предполагает натравливание иммунной системы организма на свои же злокачественно перерожденные клетки, которые начинают генетически меняться и бесконтрольно делиться, угрожая всему организму

С другой стороны, раковая клетка – далеко не пассивный наблюдатель своего убийства: она может активно и успешно сопротивляться, оказывая мощное негативное влияние на противоопухолевую активность клеток иммунной системы.

Дело в том, что эта система буквально «нафарширована» особыми регуляторными клетками (клетками-супрессорами): известно около двадцати разных клеточных популяций и субпопуляций. Функция этих клеток заключается в подавлении активно работающих клеток иммунной системы. Эта функция очень важна, так как она модулирует иммунный ответ, который не должен превышать уровень, необходимый для борьбы с патогенным агентом, одновременно защищая собственные здоровые клетки организма от нападения на них иммунных клеток и, соответственно, от возникновения аутоиммунных заболеваний.

Опухолевая клетка обращает такое положение вещей в свою пользу. Она продуцирует ряд регуляторных молекул, которые активируют клетки-супрессоры, а они, в свою очередь, подавляют функцию иммунных клеток-убийц, нацеленных на опухоли.

Раковая клетка может действовать на иммунную систему и напрямую – через определенные рецепторы на лимфоцитах (поверхностный рецептор CTLA-4 у лимфоцитов и «рецептор смерти» PD-1 – у В-лимфоцитов), которые в норме активируются раковыми антигенами. Именно такие лимфоциты становятся способными «охотиться» на раковые клетки и уничтожать их. Но если с рецепторами лимфоцитов будут связываться продуцируемые опухолью особые молекулы-агонисты («имитаторы»), то размножение лимфоцитов-убийц приостановится.

Вот здесь и нужны высокоспецифические субстанции, которые не должны допускать развития сценария, благоприятного для опухоли. Такими субстанциями являются белки-антитела к рецепторам лимфоцитов CTLA-4 и PD-1. Соединяясь с этими рецепторами, антитела перекрывают доступ к ним опухолевых молекул-агонистов. В результате пролиферация лимфоцитов не блокируется, и они могут спокойно размножаться и увеличивать свою численность до количества, необходимого для расправы над опухолью. И, конечно, суммарная терапевтическая эффективность обоих антител будет выше, чем каждого в отдельности.

Принцип создания подобных *антительных вакцин* довольно прост: точно таким же способом создавал более века тому назад свои специфические вакцины против микробов и вирусов великий Пастер. Однако для разработки соответствующей противораковой терапии понадобились годы, которые ушли на изучение сложнейших молекулярных механизмов, лежащих в основе взаимодействия различных биомолекул в процессе роста опухоли.

Первая антительная вакцина «ипилимуаб», предназначенная для лечения меланомы, появилась на рынке еще в марте 2011 г. К осени 2013 г. уже 1,8 тыс. больных меланомой принимали препарат, и для четверти из них зафиксирована 3-летняя выживаемость. Клинические исследования анти-PD-1 терапии стартовали в 2012 г. Положительная динамика наблюдается у 20–25% пациентов с меланомой, раком почек и легких. В июне 2013 г. исследователи из Йельского университета сообщили, что совместное применение ипилимуаба и анти-PD-1 привело к глубокой и быстрой регрессии опухоли у почти трети пациентов с меланомой

Следующий уровень иммунной противораковой терапии связан с так называемыми *клеточными вакцинами*, появившимися в последние годы. В этих вакцинах вместо антител «работают» иммунные клетки.

Технология создания клеточных вакцин родилась также благодаря успехам в области теоретической и экспериментальной иммунологии, где были получены фундаментальные знания о кооперативных взаимодействиях клеток, участвующих в любом иммунном ответе. В результате появилась возможность выделять отдельные популяции клеток иммунной системы, накапливать их в необходимом количестве вне организма и «настраивать» на работу против носителя определенного антигена, включая клетку конкретной опухоли.

Если такие «дрессированные» клетки ввести обратно в организм, они будут убивать клетки той опухоли, с которыми их «познакомили» в условиях «пробирки». Пул таких клеток и называют клеточной вакциной. Для их получения в настоящее время используют практически все клетки иммунной системы.

В Институте клинической иммунологии СО РАМН (Новосибирск) в течение многих лет работают над созданием клеточных вакцин на основе дендритных клеток, которые направлены против нескольких видов злокачественных опухолей, включая рак груди. Эти вакцины уже готовы к клиническим испытаниям. Подобными исследованиями в нашей стране занимаются также в научно-исследовательских институтах Москвы и Санкт-Петербурга.

Хотя вся эта работа ведется в русле мировых тенденций, отечественные ученые, в частности сибирские, испытывают недостаток финансирования, что отражается на масштабе исследований. При этом имеются все основания для создания в Новосибирске на базе НИИКИ СО РАМН Центра клеточной иммунотерапии, который сделал бы доступными для жителей города и области самые современные методы терапии раковых заболеваний.