

Противоопухолевые вакцины на основе дендритных клеток: перспективы применения при раке яичника

Разработка противоопухолевых вакцин признана одним из приоритетных направлений исследований в онкологии. На Всемирном конгрессе онкологов, проходившем в г. Рио-де-Жанейро в 1998 г., создание противоопухолевых вакцин было названо одним из трех наиболее перспективных направлений развития онкологии и с тех пор находится в фокусе пристального научного интереса.

В нашей стране разработкой противоопухолевых вакцин занимаются в течение многих лет, можно говорить о формировании научных школ, занимающихся разными подходами к решению данной проблемы.

Украинскими учеными разработана технология создания вакцины с использованием дендритных клеток (ДК), получены обнадеживающие результаты, позволяющие рассматривать возможность ее применения в комплексной терапии рака яичников (РЯ).

В основу создания вакцины положена идея усиления иммуногенности опухоли, обеспечение активации собственных сил организма для борьбы с заболеванием. Как известно, именно отсутствие адекватного иммунного ответа ассоциируется с появлением злокачественных новообразований и дальнейшим прогрессированием онкологического процесса. Понимание того, что опухолевые клетки характеризуются наличием механизмов ускользания от иммунного надзора и повышением устойчивости к факторам иммунитета по мере роста опухоли, позволило ученым предположить, что подход, заключающийся в манипуляции иммунной системой, имеет перспективы для применения в послеоперационном периоде с целью противорецидивного и антиметастатического лечения.

Для создания вакцины полученная у пациента опухолевая ткань специфически обрабатывается, что позволяет повысить иммуногенность опухолевых антигенов. На сегодняшний день как наиболее эффективные зарекомендовали себя противоопухолевые вакцины на основе ДК. В данном случае ДК используются как адъюванты (вещества применяющиеся в составе вакцины и существенно повышающие иммунный ответ на опухолевые антигены. Другим адъювантом, входящим в состав ДК-вакцины, являются продукты бактериального синтеза.

Дендритные клетки (дендроциты, клетки Лангерганса, ДК) – гетерогенная популяция антигенпрезентирующих клеток костномозгового происхождения. Первые описаны Полом Лангергансом в конце XIX века. Современное название ДК дано Ральфом Штайнманом, получившим Нобелевскую премию в 2011 г. за раскрытие их функций. Основной функцией ДК является презентация антигенов Т-лимфоцитам. Кроме того, ДК выполняют важные иммунорегуляторные функции, в частности осуществляют контроль дифференцировки Т-лимфоцитов, регуляцию активации и супрессии иммунного ответа.

Научные темы, связанные с разработкой и изучением противоопухолевых вакцин, разрабатывались в Национальном институте рака (НИР, г. Киев) и в Институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины (ИЭПОР) в течение нескольких десятилетий, создание вакцины на основе ДК, проявившей эффективность против РЯ, является результатом совместных исследований.

Необходимо подчеркнуть, что применение вакцин на основе ДК – это лишь часть комплексного лечения онкологических больных. Вакцины производят после хирургического лечения с использованием полученного в процессе операции опухолевого материала, а также клеток, выделенных из крови пациента. Далее больной продолжает основное лечение (химиотерапию и др.) и после его окончания несколько раз получает вакцину, которая позволяет закрепить полученный результат, обеспечивая специфическую иммунопрофилактику рецидивов и метастазов.

Применение дендритноклеточной вакцины не может рассматриваться как самостоятельный терапевтический метод и

позиционируется как компонент комплексного лечения в сочетании с хирургическим вмешательством, химио- и лучевой терапией. Как показали исследования, применение вакцины в составе комплексного лечения приводит к повышению общей эффективности терапии, увеличивая выживаемость больных. В настоящее время метод находится на завершающих этапах изучения и только после регистрации будет доступен для применения в рутинной клинической практике.

О подробностях нашему корреспонденту рассказали специалисты, принимавшие участие в разработке вакцины и ее изучении.

Заведующая лабораторией экспериментальной онкологии Национального института рака, кандидат биологических наук Наталья Николаевна Храновская:

– К настоящему времени в мире проведено более 100 клинических испытаний вакцин на основе ДК, в которых участвовали больные с распространенными стадиями заболевания; в результате был сделан вывод, что применение данных вакцин должно быть направлено не столько на борьбу с первичной опухолью, сколько на предотвращение развития рецидивов и метастазов. При этом роль такой вакцины в терапевтическом процессе может быть очень большой, ведь основной причиной гибели онкологических больных является именно прогрессирование заболевания, развитие рецидивов и метастазов. У нас на данный момент уже получены результаты клинических испытаний; кроме того, при создании вакцин на основе ДК нами используются оригинальные подходы, не имеющие аналогов в мире (один из этих подходов разработан в нашем институте, другой – в ИЭПОР). В связи с этим интерес зарубежных ученых к результатам наших исследований очень велик.

Как известно, ДК играют ключевую роль в формировании приобретенного иммунитета. Исследования показывают, что количество ДК в организме больных злокачественными опухолями снижено, а сами они функционально неполноценны. Предполагается, что уменьшение количества ДК и потеря ими ряда функций может быть одной из главных причин отсутствия полноценного иммунного ответа на развивающуюся опухоль.

ДК-вакцина изготавливается из биологического материала пациента, она содержит антигены, специфические для конкретной опухоли и стадии ее развития. ДК получают из моноцитов периферической крови при их культивировании *in vitro* под воздействием колониестимулирующих факторов, интерлейкинов. Из 100 мл периферической крови выращивают около 5 млн ДК – доза, достаточная для однократного введения пациенту. Немаловажно, что ДК культивируются *in vitro*, что позволяет избежать отрицательного влияния иммуносупрессивных факторов, выделяемых опухолью. Созревая в присутствии лизата опухолевых клеток, ДК поглощают антигены опухоли и представляют их на своей поверхности. В организм вводятся созревшие активные ДК; перед введением пациенту осуществляется контроль качества вакцины. После введения в организм пациента ДК

мигрируют в лимфоидную ткань, где участвуют в обучении Т-лимфоцитов и инициируют их пролиферацию. Терапевтический эффект вакцины связывают с активацией цитотоксических Т-лимфоцитов, активность которых обычно снижена у онкологических больных.

В настоящее время завершено рандомизированное клиническое исследование второй фазы у больных с III-IV стадией РЯ, в котором использовалась ДК-вакцина. Показано, что 5-летняя выживаемость увеличивается на 35%. При проведении этого исследования принимали участие два научных центра (НИР и Киевский городской онкологический центр).

Следует отдельно отметить, что побочные явления при использовании вакцин на основе ДК не соизмеримы с таковыми для химиотерапии. В рамках клинических исследований у 10% пациентов отмечалось повышение температуры тела, озноб; примерно у 1% больных зарегистрировано увеличение лимфатических узлов; иногда отмечалась незначительная болезненность в месте введения. Все побочные эффекты носили транзиторный характер и, как правило, не требовали дополнительного лечения (в отдельных случаях купировались однократным приемом жаропонижающего средства).

Один курс введения вакцины на основе ДК составляет пять введений с интервалом 1 раз в месяц. При раке легкого и раке яичника в рамках исследований вакцина вводится внутривенно, при раке почки и раке желудка – внутривенно. Согласно нашему протоколу, стандартная терапия предполагает проведение двух курсов вакциноотерапии с перерывом между ними продолжительностью 6 мес. Наши исследования показали, что активный иммунный ответ начинает развиваться после третьего введения вакцины. После каждого введения (перед следующим) осуществляется контроль антигенспецифического иммунного ответа, позволяющий индивидуализировать подход к лечению. Нами разработаны критерии оценки эффективности ответа на вакцинацию, включающие целый комплекс биомаркеров, которые позволяют с большой степенью вероятности прогнозировать и оценивать выраженность ответа на вакцину у конкретного больного.

В перспективе, по завершении всех исследований и процедуры регистрации противоопухолевых вакцин на основе ДК могут производиться на базе лабораторий крупных онкологических центров после установки соответствующего оборудования и обучения персонала. Процедура создания таких вакцин в целом относительно проста и доступна для применения в рутинной клинической практике.

Заведующий отделом конструирования средств биотерапии рака Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, заслуженный деятель науки и техники, доктор медицинских наук, профессор Григорий Платонович Потеня:

– Прогрессия опухолевого роста сопровождается лавинообразным накоплением мутаций, влекущим за собой последовательное изменение антигенной структуры

опухоли. В связи с этим создание унифицированной терапевтической вакцины против тех или иных локализаций рака не представляется возможным (что подтверждено целым рядом неудачных попыток, которые известны в истории онкологической науки). На сегодняшний день аутовакцины, изготавливаемые индивидуально для каждого больного, признаны наиболее действенным средством специфической иммунотерапии онкологических заболеваний. Это полимодалные вакцины, содержащие весь спектр антигенов, присущих опухоли данного конкретного пациента (в том числе индивидуальные и стадийспецифические).

В ИЭПОР накоплен большой опыт в создании противоопухолевых вакцин. Эффективность специфической аутовакцины, разработанной на базе ИЭПОР, связана прежде всего с выбором адъюванта, усиливающего иммунный ответ. Антигены опухолей, полученные в ходе хирургического вмешательства, при создании данной вакцины модифицируются цитотоксическими лектинами – продуктами синтеза сапрофитной культуры *Bacillus subtilis* B-7025. Наши исследования показали, что использование аутологических вакцин, модифицированных бактериальными лектинами, при применении в составе комплексной терапии значительно увеличивает продолжительность жизни больных при отдельных локализациях и гистологических формах рака, а также нормализует иммунологические показатели и улучшает качество жизни пациентов.

Совместные исследования, проведенные с НИР, показали, что культивирование ДК в присутствии опухолевых антигенов, усиленных бактериальными лектинами (то есть фактически аутологической вакцины, разработанной в ИЭПОР), ведет к добавочной активации ДК и дополнительно усиливает иммунный ответ. Это связано с тем, что бактериальные лектины являются самостоятельным «сигналом опасности» для ДК. Таким образом, и бактериальные лектины, и сами ДК рассматриваются как адъюванты, усиливающие иммунный ответ на опухолевые антигены. Эффективность дендритноклеточной вакцины, созданной по такому принципу, изучалась в НИР у больных РЯ, получены весьма оптимистичные результаты.

Применение вакцины противопоказано пациентам с аутоиммунными заболеваниями, тяжелыми сопутствующими заболеваниями, флебитами, а также в случае иммунодепрессии, в частности лейкопении, лимфопении. При иммунодепрессии, вызванной химиотерапией, введение вакцины откладывается до нормализации иммунологических показателей. Перед каждым введением вакцины осуществляется мониторинг показателей иммунной системы и гематологических показателей. После каждого введения вакцины осуществляется контроль иммунного ответа. Формирование эффективного противоопухолевого иммунного ответа при вакциноотерапии требует от нескольких недель до нескольких месяцев.

Таким образом, в распоряжении врачей может появиться еще одно достаточно эффективное средство для лечения РЯ, которое может использоваться в комбинации с уже существующими методами, в том числе у пациентов, имеющих противопоказания к проведению химиотерапии. Преимуществом вакциноотерапии является хорошая совместимость с другими методами лечения, потенциальное снижение риска рецидивов и метастазов при минимальных побочных эффектах.

Подготовила Катерина Котенко

