

Санкт-Петербургский
клинический научно-
практический центр
специализированных видов
медицинской помощи
(онкологический),
Санкт-Петербург

ИСТОРИЯ ИММУНОТЕРАПИИ РАКА

В.М. Моисеенко, Н.М. Волков

A HISTORY OF CANCER IMMUNOTHERAPY

В.М. Моисеенко

Доктор медицинских наук,
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи
(онкологический)».

197758, Россия, Санкт-Петербург,
пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а, Лит. А

Н.М. Волков

Кандидат медицинских наук,
ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи
(онкологический)».

197758, Россия, Санкт-Петербург,
пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 68а, Лит. А

V.M. Moiseyenko

Doctor of Medicine,
Saint-Petersburg clinical scientific and practical center
of specialized types of medical care (oncological).
68a, Lit. A, Leningradskaya street, vill. Pesochnyi, St. Petersburg, 197758

N.M. Volkov

Candidate of Medicine,
Saint-Petersburg clinical scientific and practical center
of specialized types of medical care (oncological).
68a, Lit. A, Leningradskaya street, vill. Pesochnyi, St. Petersburg, 197758

В данной лекции освещены основные события в эволюции знаний о противоопухолевом иммунитете и иммунотерапии опухолей в исторической перспективе. Обозревается период истории от работ основоположника иммунотерапии злокачественных новообразований Вильяма Коли до настоящего времени. Рассмотрению подвергнуты основные вехи в разработке противоопухолевых вакцин, открытии и изучении цитокинов, адоптивной терапии, антител и ингибиторов иммунных контрольных точек.

Ключевые слова: противоопухолевый иммунитет, иммунотерапия опухолей, история, вакцины, цитокины, антитела, ингибиторы иммунных контрольных точек.

In this lecture the major steps in the development of the knowledge on anticancer immunity and cancer immunotherapy are reviewed. The timeline covers the period starting from pioneering work made by William Coley up to present moment. The development of vaccines, cytokine therapy, adoptive therapy, clinical applications of antibodies and immune check-point inhibitors for cancer therapy are discussed.

Keywords: anticancer immunity, cancer immunotherapy, history, vaccines, cytokines, adoptive therapy, antibody, immune check-point inhibitor.

«Иммунотерапия опухолей в своем развитии за половину столетия прошла путь от эмпирических до глубоко биологически и молекулярно обоснованных подходов».

За последние несколько лет наблюдается в некотором роде переворот в лекарственном лечении злокачественных новообразований. Помимо гормонотерапии, химиотерапии и таргетной терапии в лечении опухолей, очевидно, одна из ключевых ролей будет отведена иммунотерапии.

В 2013 году в итоговом номере журнала «Science» достижения в области иммунотерапии опухолей были названы прорывом года. Поводом для этого стали результаты длительного наблюдения больных меланомой после терапии ингибитором CTLA-4 ипилимумабом, результаты ранних фаз исследований ингибиторов PD-1/PD-L1 при меланоме, раке легкого и раке почки, а также работ по адоптивной иммунотерапии с применением аутологичных Т-лимфоцитов с химерным рецептором к CD19 (антигену В-клеток) при хроническом лимфолейкозе и остром лимфобластном лейкозе [1]. Эти успехи ознаменовали начало новой эпохи в противоопухолевой терапии после многих десятилетий научных изысканий в области иммунологии и иммунотерапии злокачественных новообразований, отчасти успешных, но в целом до настоящего времени не позволявших определить иммунотерапию как, по крайней мере, равнозначный другим лекарственным подходам вид лечения онкологических заболеваний.

Вероятно, иммунотерапия в своем развитии прошла самый длительный путь по сравнению с другими видами противоопухолевого лечения от момента зарождения до признания существенной клинической значимости.

История иммунотерапии опухолей началась с работ американского хирурга Вильяма Коли в конце XX века. В 1891 году, основываясь на описанных в литературе случаях регресса злокачественных опу-

холей на фоне острых инфекционных заболеваний, в первую очередь эризепелоида, он ввел возбудителя этой болезни, *Erysipelotrix rhusiopathiae*, нескольким пациентам с неоперабельными опухолями, что привело к уменьшению новообразований [2]. В продолжение своих исследований Вильям Коли использовал различные способы приготовления бактериальных культур и их продуктов и применил этот метод в лечении около тысячи больных. Причем, приблизительно в 10% случаев ученый наблюдал выраженный регресс опухолей, а иногда длительность этих регрессов (15–20 лет у 13 пациентов) позволяла думать об излечении больных [3]. Работы Коли подвергались активной критике с точки зрения методологии, многие считали его шарлатаном. После смерти исследователя, ввиду появления новых перспективных методов противоопухолевого лечения, лучевой терапии и химиотерапии, отсутствия на тот момент теоретического обоснования механизма действия «токсинов Коли», его метод был вытеснен из клинической практики. Тем не менее, Вильям Коли стал «отцом противоопухолевой иммунотерапии», а его идеи получили свое развитие в дальнейшем. Интересно, что даже в настоящее время существуют клиники, предлагающие лечение «токсином Коли» для больных злокачественными опухолями.

Практическое применение в онкологии нашли попытки применения другого микроорганизма – бациллы Кальметта-Геррена (BCG), разработанной в качестве вакцины против туберкулеза. BCG приготовлена из штамма ослабленной живой коровьей туберкулезной палочки, которая практически утратила вирулентность для человека. Еще в 1929 г. R. Pearl по данным вскрытий отметил низкую частоту рака у пациентов, умерших от туберкулеза [4]. Позже было показано, что мыши, инфицированные BCG, резистентны к трансплантируемым опухолям [5], а в месте введения BCG у мышей подавляется рост опухоли [6]. Возможность достижения регресса меланомы при

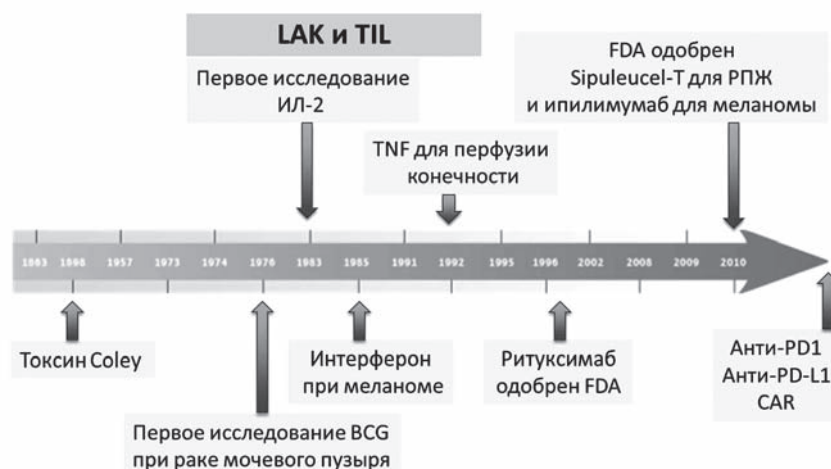


Рис. 1. Основные этапы изучения противоопухолевой иммунотерапии

внутриопухолевом введении BCG была показана и у людей [7]. Однако свое применение вакцина нашла при другой онкопатологии. В 1976 году Morales A.И и соавт. представили опыт внутривезикулярного введения BCG при поверхностном раке мочевого пузыря [8]. В последующем в 1990 г. использование данной методики было одобрено FDA (Food and Drug Administration, США) и практикуется онкоурологами по сей день.

Механизмы биотерапии, основанной на введении инфекционных агентов и их продуктов до сих пор полностью не изучены, однако, показана роль воздействия микроорганизмов как на сами опухолевые клетки (цитолитический эффект, потенцирование презентации антигенов, выделения провоспалительных цитокинов), так и на клетки иммунной системы в микроокружении, конвертируя последнее из состояния иммуносупрессии в состояние активации [9].

В продолжение развития идеи на сегодняшний день изучается применение онколитических вирусов, которые при введении в опухолевый узел способны потенцировать регресс не только подвергнутого инъекции, но и остальных очагов опухоли [10]. Причем, этот эффект не зависит от непосредственной цитолитической активности вируса, что доказывает именно иммуномодулирующее действие инфекционного агента [11].

Применение инфекций в качестве иммунотерапии представляется все еще не исчерпавшей себя областью для изучения. Помимо терапии нерезектабельных опухолей, можно предположить значимость этого подхода как адъювантной терапии, чему существуют множество предпосылок в литературе. Так, например, J. Ruckdeschel и соавт. еще в 1972 году, проанализировав истории больных раком легкого, перенесших хирургическое лечение, обнаружили, что 5-летняя выживаемость пациентов, у которых послеоперационный период осложнился развитием эпилепсии, оказалась более чем вдвое выше, чем у остальных (50% против 18%) [12].

После работ Вильяма Коли дальнейшее развитие иммунотерапии стало возможным с эволюцией представлений о физиологии иммунитета. Основы нашего современного понимания функционирования иммунной системы закладывались еще с начала XX столетия, когда нобелевский лауреат Пауль Эрлих постулировал, что иммунная система способна распознавать специфически различные субстраты в организме, более того, он же предположил и возможность влияния иммунной системы на опухолевый процесс, предполагая способность антител распознавать определенные мишени в опухоли. Помимо этого работы Эмиля фон Беринга, также нобелевского лауреата, разработавшего противодифтерийный антитоксин и вакцину, сформировали представления о сывороточном иммунитете и возможности воздействия на него [13].

В 1957 году Sir Macfarlane Burnet сформулировал теорию иммунного надзора, которая предполагала,

что в связи с накоплением мутаций в соматических клетках, которое в конечном итоге может привести к развитию опухоли, должен существовать механизм распознавания и уничтожения этих мутировавших клеток. Причем по мнению автора теории именно иммунная система является основой этого механизма [14]. Однако из теории следует, что если иммунная система способна распознать и уничтожить опухоль прежде, чем ее можно клинически обнаружить существующими методами, то отсутствие иммунитета должно быть связано с повышением частоты развития опухолей. И, как это ни удивительно, первые эксперименты на «голых» бестимусных мышах, в организме которых не происходит формирование зрелых Т-лимфоцитов, показали отсутствие различий в частоте опухолей по сравнению с иммунокомпетентными животными [15]. Интерес к теории иммунного надзора тогда несколько ослаб. Однако, как выяснилось позже, отрицательный результат эксперимента был связан не с ложностью теории, а с неадекватностью выбранной модели: у бестимусных мышей большинство звеньев иммунной системы интактны [16]. В последующем в подтверждение теории М. Burnet высокая частота развития опухолей была показана в экспериментах у мышей, модифицированных путем удаления функционального гена рецептора интерферона и гена RAG2, ответственного за формирование антигенного рецептора лимфоцитов [17, 18].

До 60-х годов прошлого века подавляющее большинство исследований в иммунологии касались только гуморального иммунитета. Хотя еще в 1942 году было показано, что реакции гиперчувствительности замедленного типа могут передаваться от одного лабораторного животного другому путем переноса клеток крови, что показало значимость клеточного звена иммунной системы [19]. Годом позже обнаружено, что животные, иммунизированные клетками опухоли, возникшей у инбредных сородичей, отторгают опухоль при повторном введении [20]. В 60-е годы множество работ подтвердили значимость клеточного звена иммунной системы как в отторжении трансплантата, так и в защите от перевиваемых опухолей у животных [21]. Однако до выявления в 1976 году интерлейкина-2, фактора роста Т-лимфоцитов, манипуляции с лимфоцитами в лаборатории были невозможны. С появлением рекомбинантного интерлейкина-2 в 80-е годы двадцатого века начались активные исследования клеточного иммунитета *ex vivo* [21].

С формированием представления о компонентах и функциях иммунной системы развивались и различные подходы к использованию ее ресурсов для терапии опухолей. Как методы активной иммунотерапии изучались вакцины, иммуоцитокнины и, в последние 2 декады, ингибиторы иммунных контрольных точек, в качестве пассивной иммунотерапии – использование антител и эффекторных клеток иммунной системы (адоптивная терапия).