

Лечебно-диагностический  
Центр Международного  
Института  
Биологических Систем  
имени Сергея Березина,  
Санкт-Петербург

## ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА – ВАЖНЕЙШЕЕ ДОСТИЖЕНИЕ МИРОВОЙ НАУКИ В 2013 ГОДУ

Н.М. Волков

*Место иммунотерапии  
в лечении злокачественных  
новообразований далеко  
не окончательно  
определено, но накопленные  
данные и результаты последних  
исследований,  
опубликованные  
в прошедшем году,  
позволяют судить о начале  
новой эпохи  
в противоопухолевой  
терапии*

В итоговом номере за 2013 год журнала «Science», одного из самых авторитетных в мире научных изданий, прорывом года были названы достижения в области иммунотерапии опухолей [1]. Нельзя сказать, что это было прорывом в буквальном смысле этого слова. Скорее это осознание значимости данного направления в онкологической науке на данном этапе его поступательного развития. Место иммунотерапии в лечении злокачественных новообразований далеко не окончательно определено, но накопленные данные и результаты последних исследований, опубликованные в прошедшем году, позволяют судить о начале новой эпохи в противоопухолевой терапии.

История иммунотерапии опухолей берет начало от работ американского хирурга Вильяма Коли в конце 19-го века. В 1991 году, основываясь на описанных в литературе случаях регресса злокачественных опухолей на фоне острых инфекционных заболеваний, в первую очередь эризипелоида, он ввел возбудителя этой болезни, *Erysipelotrix rhusiopathiae*, нескольким пациентам с неоперабельными опухолями, что привело к уменьшению новообразований [2]. В продолжение своих работ Вильям Коли использовал различные способы приготвления бактериальных культур и их продуктов и применил этот метод примерно у тысячи пациентов. Причем, приблизительно в половине случаев ученый наблюдал выраженный регресс опухолей, а иногда длительность этих регрессов позволяла судить 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 «токсик-нов Коли», его подход был вытеснен из клинической практики. Так или иначе, Вильям Коли стал «отцом противоопухолевой иммунотерапии», а на сегодняшний день аналогичный предложенному им подход используется в виде инстилляции вакцины БЦЖ при раке мочевого пузыря.

Дальнейшее развитие иммунотерапия в онкологии продолжила лишь во второй половине двадцатого века, когда были выяснены биологические основы иммунитета. До 60-х годов прошлого века все исследования в иммунологии касались только гуморального иммунитета. 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 [4]. Годом позже обнаружено, что животные, иммунизированные клетками опухоли, возникшей у инбредных сородичей, отторгают опухоль при повторном введении [5]. 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 [6]. 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 не только активные исследования клеточного иммунитета *ex vivo*, но и попытки применения цитокина в терапевтических целях как мощного стимулятора противоопухолевых иммунных реакций. В 1985 году впервые показана возможность, воздействуя на иммунную систему при помощи интерлейкина-2, добиться регресса

Таблица 1

Обзор клинических исследований вакцин у пациентов с диссеминированными опухолями (адаптировано из [12])

Основа вакцины	Число исследований	Число пациентов	Число объективных ответов	%
Пептиды	11	175	7	4,0
Рох-вирусы	7	200	0	0
Опухолевые клетки	5	142	6	4,2
Дендритные клетки	10	198	14	7,1
Белки теплового шока	2	44	2	4,5
Всего	33	765	29	4,0
В хирургическом подразделении национального противоракового института (США):				
Пептиды	15	366	9	2,9
Вирусы или ДНК	8	160	3	1,9
Дендритные клетки	2	15	2	13,3
Всего	25	541	14	2,6
Итого:	58	1306	43	3,3

опухолей у человека [7]. Причем в дальнейшем при применении препарата объективные эффекты наблюдались у 17% (в т.ч. 7% полных регрессов) больных меланомой и у 20% (в т.ч. 7% полных регрессов) больных раком почки [8]. В 1992 году применение интерлейкина-2 в высоких дозах одобрено к применению при раке почки, а в 1998 году – при меланоме. И сегодня этот метод остается одним из самых эффективных, т.к. у 5-10% больных полный регресс сохраняется в течение 20 лет наблюдения, что позволяет говорить о возможном излечении [9]. Однако, широкое применение высоких доз интерлейкина-2 ограничивается выраженной токсичностью этого лечения.

В 1991 году был выявлен первый ген, кодирующий опухоль-ассоциированный антиген, распознаваемый Т-лимфоцитами [10]. В течение последующих десятилетий обнаружены и охарактеризованы сотни опухоль-ассоциированных антигенов и антигенных эпитопов [11], что привело к лавинообразному росту числа исследований вакцинотерапии опухолей.

Для иммунизации использовались антигенные пептиды, рекомбинантные вирусы, несущие гены иммуногенных молекул, опухолевые клетки и их лизаты, дендритные клетки, нагруженные антигенами и активированные *ex vivo*, белки теплового шока [12]. Однако, результаты активной иммунизации в целом оказались неудовлетворительными. Суммарная частота объективных ответов на фоне различных вариантов вакцинотерапии согласно данным анализа S. Rosenberg и соавторов от 2006 года составила всего 3,3% (табл. 1).

Единственным примером успеха вакцинотерапии является применение аутологичных дендритных клеток, нагруженных простатической кислотой фосфатазой, при резистентном к кастрации раке предстательной железы. Причем вакцина позволила увеличить общую выживаемость больных на 4 месяца, но объективных эффектов и преимуществ во времени до прогрессирования показано не было [13].

Причинами столь невыразительных результатов вакцинотерапии могут быть невозможность индуцировать достаточное количество эффекторных клеток, аффинных к опухолевому антигену, и наличие в избытке им-

муносупрессивных факторов в микроокружении опухоли [6].

Одним из путей преодоления этих препятствий стала так называемая адоптивная терапия активированными *ex vivo* Т-лимфоцитами, специфически распознающими опухоль.

При меланоме показана беспрецедентно высокая эффективность терапии инфильтрирующими опухоль Т-лимфоцитами. Иммунные клетки получают из ткани опу-

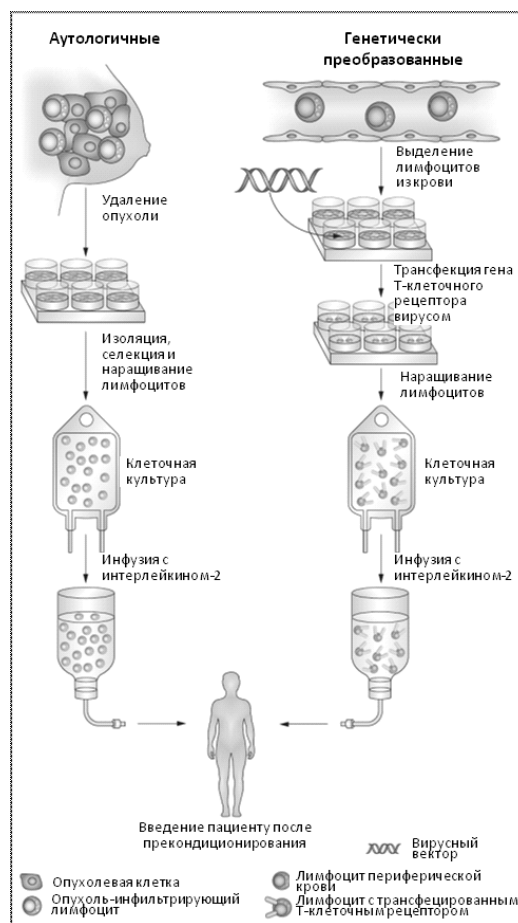


Рис. 1. Схематическое изображение алгоритма приготовления Т-лимфоцитов для адоптивной иммунотерапии (из [6])

холи, культивируют *ex vivo*, отбирают Т-лимфоциты, непосредственно распознающие опухоль, и наращивают количество активированных эффекторных клеток (рис. 1). Перед введением полученных таким образом Т-лимфоцитов проводится прекондиционирование – введение цитостатиков и облучение всего тела с целью подавления регуляторных Т-лимфоцитов и миелоидных клеток-супрессоров, что значительно увеличивает эффективность терапии [14].

У больных меланомой применение этого метода позволило добиться объективных ответов у 49-72% пациентов [15]. Причем из 93 пациентов в трех исследованиях с различными режимами прекондиционирования у 20-ти (22%) наблюдался полный регресс опухоли, и у 19-ти из них эффект сохранялся на момент публикации более 3 лет.

К сожалению, описанный выше метод оказался воспроизводимым только при меланоме. При других злокачественных новообразованиях лишь в отдельных случаях удавалось получить Т-лимфоциты, способные распознавать и уничтожать опухолевые клетки [16]. Тем не менее, был найден способ преодолеть эту проблему при помощи внесения Т-клеточных рецепторов, специфичных к определенным опухолевым антигенам, в Т-лимфоциты, полученные из периферической крови пациентов, что позволило получать и наращивать *in vitro* активные распознающие опухоль Т-клетки (рис. 1). Первые результаты использования этой методики при меланоме с применением Т-клеточных рецепторов к меланоцитарным антигенам MART-1 и gp100 показали возможность получения объективных эффектов у 20-30% больных [17]. Первый успешный опыт лечения немеланоцитарной опухоли Т-лимфоцитами с привнесенным Т-клеточным рецептором к антигену NY-ESO-1 опубликован в 2011 году [18]. У 4-х из 6-ти больных синовиальной саркомой исследователи наблюдали частичный регресс, причем в одном случае эффект длился 18 месяцев. В том же исследовании среди 11-ти больных меланомой отмечено 5 объективных ответов, в том числе 2 полных регресса, длившихся более года. NY-ESO-1 – представитель семейства опухолевых/тестикулярных антигенов, куда входят также MAGE и др., экспрессируемых в период эмбриогенеза, а во взрослом организме человека в норме присутствующих только на половых клетках. Последние не экспрессируют молекулы МНС (главного комплекса гистосовместимости), необходимые для представления антигенного эпитопа Т-клеточному рецептору, поэтому Т-лимфоциты не способны распознавать антигены на их поверхности. В то же время показано, что большинство опухолей, в том числе эпителиальных, могут экспрессировать опухолевые/тестикулярные антигены [19]. Этот факт открывает потенциальные возможности применения адаптивной Т-клеточной терапии в лечении широкого спектра опухолей.

Разработан еще один метод модификации Т-лимфоцитов, сообщаящий им желаемую способность распознавать определенные антигены – внесение химерных

рецепторов (в зарубежной литературе – CAR, chimeric antigen receptor). Последние представляют собой генно-инженерные конструкции, состоящие из одноцепочечных вариабельных цепей антитела, определяющих специфичность распознавания антигена, фрагментов Т-клеточного рецептора и сигнальных доменов костимулирующих рецепторов, которые способствуют экспансии и активации клона Т-лимфоцитов в организме [20]. Особенностью химерных рецепторов является способность распознавать молекулы на поверхности клеток без участия главного комплекса гистосовместимости.

В исследованиях, изучающих применение данной методики в качестве мишени, используются поверхностные белки, гиперэкспрессированные на опухолевых клетках, но присутствующие также и на нормальных клетках. Этим определяется ключевое значение выбора мишени. Примером, иллюстрирующим значимость этой проблемы, является негативный опыт применения адаптивной терапии Т-лимфоцитами с химерным рецептором к белку HER2/neu. Тогда как применение антител к этому рецептору относительно безопасно, первый же случай применения Т-лимфоцитов привел к развитию у пациентки фатальных осложнений [21].

На сегодняшний день самый большой опыт и многообещающие результаты получены при исследовании терапии Т-лимфоцитами с химерным рецептором к CD19 – антигену В-клеток, экспрессируемому клетками лимфом, хронического лимфолейкоза и острого лимфобластного лейкоза. У больных В-клеточными лимфомами и хроническим лимфолейкозом удавалось добиться клинического эффекта более чем у половины пациентов, описаны также случаи полного регресса, продолжавшегося на момент публикации более 10-15-ти месяцев [22, 23].

Большое внимание привлекли в 2013 году сообщения о применении терапии Т-лимфоцитами с химерным рецептором к CD19 у больных острым лимфобластным лейкозом, резистентных к химиотерапии. Так, у всех 5-ти взрослых пациентов в одной работе был достигнут полный молекулярный ответ по данным ПЦР-анализа, который сохранялся на момент публикации у 3-х из них [24]. Во второй работе исследователи наблюдали полный ответ у двух детей с резистентным к химиотерапии острым лимфобластным лейкозом, сохранявшийся у одного ребенка более 11 месяцев [25]. Основные виды токсичности, наблюдавшиеся у всех пациентов на фоне лечения, – В-клеточная аплазия, синдром выброса цитокинов – были контролируемы. Эти результаты позволяют надеяться на успех в лечении больных данной патологией, когда эффективность самых агрессивных химиотерапевтических подходов неудовлетворительна.

Ограничением для широкого применения адаптивной терапии Т-лимфоцитами является крайне высокая ресурсо- и наукоемкость методики. На сегодняшний день эти технологии применяются только в единичных крупных научных центрах мира, а их внедрение в повседневную клиническую практику представляется, к сожалению, делом неблизкого будущего.