

ФГБУ «НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ,
Санкт-Петербург

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ В 2015 ГОДУ: ОБЗОР НАИБОЛЕЕ ИНТЕРЕСНЫХ ОТКРЫТИЙ

Е.Н. Имянитов

FUNDAMENTAL ONCOLOGY IN 2015: A REVIEW OF THE MOST INTERESTING DISCOVERIES

Е.Н. Имянитов

д.м.н., профессор, руководитель лаборатории молекулярной онкологии
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ,
197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68.
Тел.: (812) 439-95-55,
E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

E.N. Imyanitov

Ph.D., Prof., Head of the Laboratory of Molecular Oncology
of N.N. Petrov Institute of Oncology.
68, Leningradskaya Str., Pesochny, St. Petersburg, 197758.
Phone: (812) 439-95-55,
E-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

В работе проанализированы результаты наиболее интересных исследований, опубликованных в медицинском сообществе в 2015 году и относящихся к области фундаментальной онкологии. Освещены достижения иммунотерапии раковых заболеваний, в частности роли бифидобактерий, колониестимулирующих факторов и микросателлитной нестабильности некоторых опухолей в формировании противоопухолевого иммунитета. Обсуждены современные возможности ранней диагностики приобретенной резистентности опухолей к таргетной терапии путем анализа циркулирующей в крови опухолевой ДНК, а также экспериментальные данные по оценке лекарственной чувствительности опухолей *in situ* посредством топической инъекции препаратов в опухолевую ткань. Освещены результаты современных исследований эффективности гормонотерапии опухолей, а также новые данные о противоопухолевом эффекте витамина С в отношении KRAS-мутированных злокачественных новообразований и другие актуальные темы фундаментальной онкологии.

Ключевые слова: иммунотерапия рака, фундаментальная онкология, микросателлитная нестабильность, приобретенная резистентность опухолей, циркулирующая опухолевая ДНК, гормонотерапия опухолей, KRAS-мутации.

In this paper were analyzed the results of the most interesting studies published in the medical community in 2015, and dedicated to issues of fundamental oncology. Was considered the progress of anticancer immunotherapy, in particular the role of Bifidobacterium, colony-stimulating factors and microsatellite instability of certain tumors for the formation of anti-tumor immune response. Were discussed modern possibilities of early diagnosis of acquired resistance of tumors to targeted therapy using analysis of tumor DNA, circulating in the

Данная работа поддержана грантом РФФИ 15-04-01744.

blood. Also were discussed new experimental data concerning the assessment of tumors drug susceptibility in situ by topical injection of anticancer drugs into the tumor tissue. Were analyzed the results of modern research concerning the effectiveness of hormone therapy of tumors, as well as new data on the antitumor effect of vitamin C against KRAS-mutated cancers and other relevant topics of fundamental oncology.

Keywords: cancer immunotherapy, fundamental oncology, microsatellite instability, acquired cancer resistance, circulating tumor DNA, cancer hormonotherapy, KRAS mutation.

Продолжающаяся революция в иммунотерапии рака

Наиболее заметной тенденцией настоящего десятилетия является появление эффективных методов иммунотерапии. Примечательно, что именно подходы, направленные на модуляцию противоопухолевого иммунитета, позволили получать стойкие и длительные ремиссии для новообразований, которые ранее считались абсолютно неизлечимыми на запущенных стадиях. В 2015 году было опубликовано несколько исследований, открывающих новые перспективы иммуноонкологии.

Огромный интерес вызывает работа, продемонстрировавшая роль микрофлоры кишечника в формировании противоопухолевого иммунитета. Sivan et al. [1] выполняли эксперименты по перевивке клеток меланомы различным группам лабораторных мышей; исследователи наблюдали достоверные различия в скорости роста опухоли и инфильтрации её лимфоцитами, которые устранялись при совместном содержании этих мышей или при добавлении в пищу фекалий, полученных от животных из группы сравнения. Дальнейшие эксперименты показали, что решающая роль в формировании противоопухолевого иммунитета принадлежит бифидобактериям, проживающим в кишечнике. Примечательно, что пероральный приём коммерческих препаратов бифидобактерий замедлял рост экспериментальных новообразований, а их применение в комбинации с терапевтическими антителами к PD-L1 сопровождалось практически полным контролем опухолевого роста!

Сходные по своей сути результаты продемонстрированы в другом исследовании [2]. Авторы изучали противоопухолевый эффект антагониста CTLA-4 – ипилимумаба – у лабораторных мышей и онкологических пациентов. Было установлено, что эффективность ипилимумаба напрямую зависит от показателей антибактериального иммунного ответа, в частности от иммунизированности Т-клеток в отношении *B. thetaiotaomicron* или *B. fragilis*. Опухоли от животных, которые не имели данных микроорганизмов в своём кишечнике или проходили «лечение» антибиотиками, не регрессировали в ответ на инактивацию CTLA-4. Эффект ипилимумаба восстанавливался после переноса упомянутых выше микроорганизмов в кишечник мышей, а также после иммунизации животных антигенами *B. fragilis* или инфузии активированных Т-лимфоцитов. Результаты работ Sivan

et al. [1] и Vetizou et al. [2] заслуживают самого первоочередного внимания – они не только позволяют задуматься о ранее неизвестных компонентах формирования онкологической предрасположенности, но и предоставляют новую гипотезу, позволяющую объяснить существование колоссальных индивидуальных вариаций в отношении эффективности противоопухолевой терапии.

Zelenay et al. [3] в экспериментах на мышах продемонстрировали роль циклооксигеназ (cyclooxygenases, COX) в ускользании опухолевых клеток от иммунного контроля – подобный эффект достигался за счёт локального синтеза простагландинов. Примечательно, что назначение лабораторным животным ингибитора COX – аспирина – потенцировало противоопухолевый эффект анти-PD-1 антител. Эти наблюдения могут положить основу для клинических испытаний, предусматривающих сочетанное назначение иммуномодуляторов и ингибиторов циклооксигеназ.

Накапливается много интересных данных в отношении практического применения таргетных стимуляторов противоопухолевого иммунитета. В частности, клинические исследователи пытаются выявить те категории опухолей, которые наиболее перспективны для иммунотерапии. Например, особую разновидность новообразований составляют карциномы толстой кишки с микросателлитной нестабильностью (high-level microsatellite instability, MSI-H). Подобные неоплазмы накапливают тысячи различных мутаций вследствие выраженного дефекта репарации неспаренных оснований ДНК. Именно столь большое количество мутаций является причиной относительно неплохого прогноза опухолей с MSI-H – считается, что избыточная мутационная нагрузка сопровождается появлением новых антигенов и, как следствие, увеличением иммуногенности данной категории новообразований. Недавно было установлено, что опухоли с MSI-H активно секретируют локальные иммуносупрессоры в перитуморальное пространство – это свойство, по-видимому, является неотъемлемой характеристикой MSI-H-фенотипа, без которой опухолевые клоны просто не могут преодолевать защитные барьеры организма [4]. В 2015 году были опубликованы результаты клинических испытаний пембролизумаба (ингибитора рецептора PD-1), применявшегося для лечения опухолей с микросателлитной нестабильностью. В полном соответствии с отдельными клиническими

наблюдениями, предшествовавшими данной работе, у подавляющего большинства пациентов наблюдался выраженный эффект от применения препарата [5]. С этой логикой согласуются результаты исследований по использованию иммунотерапии для лечения карцином лёгкого: наилучший эффект от пембролизумаба отмечался в тех разновидностях новообразований, которые характеризуются наибольшим количеством несинонимичных мутаций, в частности в опухолях, полученных от курильщиков [6]. Van Allen et al. [7] недавно представили результаты лечения меланомы ипилимумабом – это исследование также свидетельствует о предпочтительном ответе на иммунотерапию именно тех неоплазм, у которых обнаруживается увеличенное число мутационных событий.

Некоторые практикующие онкологи имеют опыт наблюдений за необычным течением опухолевой патологии. Например, при облучении изолированных метастазов у пациентов с диссеминированным опухолевым процессом иногда наблюдается «спонтанный» регресс других неопластических очагов, которые не подвергались никаким специфическим воздействиям – такие эффекты носят название «абскопальных» ответов (от латинского *ab scopus* – вне мишени). Предполагается, что подобное явление связано со стимуляцией противоопухолевого иммунитета вследствие распада опухоли. Golden et al. [8] провели проспективное клиническое испытание, направленное на изучение абскопальных реакций в ответ на прицельную радиотерапию отдельных метастазов. С целью потенциации иммунного отторжения опухолевых клеток пациенты получали инъекции GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor). Примечательно, что абскопальный регресс отдельных опухолевых очагов наблюдался у 11/41 (27%) исследованных пациентов – эти показатели можно считать очень обнадеживающими с учётом того факта, что к клиническим испытаниям привлекались индивидуумы с исчерпанными возможностями стандартной противоопухолевой терапии.

Гибнущие опухолевые клетки активно стимулируют пролиферацию клонов, резистентных к таргетной терапии

Таргетная терапия ингибиторами протеинкиназ редко приводит к полному регрессу новообразования. Существование остаточных неопластических масс принято объяснять механистическими причинами, сопряжёнными с быстрой селекцией (эволюцией) опухолевых клонов в процессе лечебного воздействия. Этой упрощённой точке зрения явно противоречат абсолютно сенсационные данные, опубликованные в 2015 Obenauf et al. [9]. Исследователи смешивали клетки меланомы, чувствительные к вемурафенибу, с изогенными клетками, резистентными к данному препарату, в соотношении 99.95% и 0.05%, и наблюдали за ростом ксенографтов у лабораторных

животных; при этом ксенографты, полученные из «чистых» популяций клеток, служили в качестве контроля. В отсутствие внешнего воздействия чувствительные и резистентные к препарату клетки пролиферировали с сопоставимой скоростью как в «чистых», так и в «гетерогенных» опухолях. При обработке вемурафенибом в «гетерогенных» ксенографтах наблюдалось выраженное ускорение роста резистентного клона; самое удивительное, что обработка тем же препаратом ксенографтов, состоящих только из резистентных клеток, не отражалась на кинетике роста опухоли. Таким образом, можно с уверенностью утверждать, что гибель чувствительных к лечению клеток провоцирует экспансию клона, резистентного к тому же лекарственному воздействию. Примечательно, что этот же эффект был воспроизведён не только для ингибиторов мутированного BRAF, но и для ингибиторов EGFR (эрлотиниб) и ALK (кризотиниб). Причиной данного явления, по-видимому, является активная секреция стимуляторов пролиферации опухолевых клеток в межклеточное пространство. Данные наблюдения заставляют ещё раз задуматься о том, что опухоль представляет из себя не просто совокупность трансформированных клеток, а сложнейшую иерархическую структуру, отличающуюся комплексными взаимодействиями различных биологических компонентов.

In situ экспресс-тесты для оценки лекарственной чувствительности опухолей

Персонализированный выбор оптимальной терапии для каждого конкретного онкологического больного является колоссальной проблемой – для многих противоопухолевых препаратов вероятность получения эффекта находится в диапазоне всего 5-20%, при этом отдельные пациенты всё-таки демонстрируют исключительно выраженный ответ на лечение. С зарождением лекарственной терапии опухолей выбор лекарственных препаратов базировался на органной и гистологической принадлежности новообразования. Несколько позже появились иммуногистохимические тесты, ориентированные на присутствие в опухолевых клетках белка-мишени. Одним из наиболее значимых успехов предиктивной онкологии следует считать идентификацию мутаций, ассоциированных с практически гарантированной чувствительностью (или резистентностью) карцином к определённым таргетным препаратам [10].

Помимо молекулярных тестов, некоторые экспериментальные подходы подразумевают прямой анализ лекарственной чувствительности непосредственно на живых опухолевых клетках – здесь уместно проводить параллели с рутинными процедурами, которые выполняются в любой клинике в отношении спектра антибиотикоустойчивости микроорганизмов. В подобных случаях опухолевые клетки либо пере-