



ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ВАКЦИНЫ

Сегодня уже хорошо известно, что основной причиной низкого иммунного ответа или его отсутствия в отношении опухоли являются слабые разли-

чия между нормальной и опухолевой клетками. В последние годы интенсивно разрабатываются методы, которые дают возможность усиливать систему специфических и неспецифических реакций организма.

Современная эра онкоиммунологии началась с открытия опухолевых антигенов, отличающихся по структуре или уровню экспрессии от антигенов нормальных клеток организма, и разработки методов формирования специфического иммунного ответа против них. В настоящее время неэффективность иммунной системы у онкологических больных объясняется недостаточной иммуногенностью опухолюассоциированных антигенов (ОАА), синтезом опухолевыми клетками иммуносупрессивных веществ, экспрессией локальных ингибирующих молекул, нарушением регуляторной функции лимфоцитов, нарушением механизмов представления опухолевого антигена, слабым контактом с поверхностными антигенами опухоли. Идентификация ОАА до сих пор не решила вопрос, какие из них являются клинически значимыми, однако их иммуногенность является одним из основных обоснований для разработки различных методов специфической иммунотерапии.

Различают пассивную иммунотерапию — введение больному антител или зрелых Т-лимфоцитов для атаки опухолевых клеток, и активную иммунотерапию, включающую введение противоопухолевых вакцин (ПВ), содержащих иммуногенный антиген и стимулирующих ответ иммунной системы больного против опухоли. Именно с последними связывают перспективы существенного повышения эффективности противоопухолевой иммунотерапии. ПВ разделяют на 2 основные группы: профилактические и лечебные.

Профилактические вакцины используют у здоровых людей, принадлежащих к так называемой группе риска. Их действие направлено на индукцию специфического иммунного ответа для предупреждения развития в организме опухолей, индуцированных онкогенными вирусами. В настоящее время имеются 2 вакцины, которые можно отнести к профилактическим. Это вакцина против вирусов гепатита В и С, вызывающих первичный рак печени. При изготовлении ПВ в качестве антигенов исполь-

зуют белки наружной оболочки вирусов. Их введение стимулирует иммунную систему и предотвращает вирусную инфекцию. Эти вакцины находятся на начальных стадиях клинических испытаний. В настоящее время единственной разрешенной к применению является вакцина против ДНК-содержащего вируса папилломы человека. Среди 100 типов этого вируса с развитием рака шейки матки в 70% случаев ассоциируют типы 16 и 18, в то время как типы 6 и 11 вызывают в 90% случаев кондиломы. Лицензионный препарат гардасил включает белки наружной оболочки всех 4 типов вируса и не содержит ДНК. Предварительные испытания продемонстрировали безопасность, хорошую переносимость подростками и молодыми женщинами, высокую иммуногенность ПВ. По предварительным данным профилактика кондилом гениталий, предраковых поражений шейки матки, вульвы и влагалища, обусловленных вакцинными типами вируса папилломы дает довольно высокий эффект.

Лечебные противоопухолевые вакцины обычно создают на основе опухолевых клеток как основного источника антигенов, или конструируют с использованием рекомбинантно полученных опухолеспецифических или опухолюассоциированных антигенов. Основное отличие вакцин этой группы состоит в том, что их применение для профилактики невозможно из-за многочисленности различных видов опухоли и непредсказуемости их появления. Потому они используются для лечения больных с уже развившимися злокачественными новообразованиями для профилактики развития рецидивов и метастазов.

Главным в создании ПВ является определение мишеней для иммунного ответа (опухолевых антигенов). К настоящему времени более 100 белков являются кандидатами для создания на их основе ПВ, и их количество непрерывно растет. На сегодня используются разные методы идентификации опухолевых антигенов, но наиболее успешной является технология получения ДНК из опухолевых клеток, ее клонирование с последующим получением белков, кодируемых этими генами, которые затем уже тестируются в качестве антигена для индукции иммунного ответа на исходные опухолевые клетки. Вторая задача при создании ПВ состоит в повышении иммуногенности входящих в ее состав антигенов, поэтому следующим ее компонентом являются адъюванты, усиливающие иммунный ответ на чужеродные антигены. Спектр адъювантов очень широк — от простых молекул, называемых гаптенами, до модифицированных живых клеток.

Какие стратегии используют для большей эффективности ПВ? Одним из подходов, используемым для преодоления слабой иммуногенности

опухолевых антигенов, является вакцинация рекомбинантными вирусами или микобактериями, экспрессирующими ОАА в результате трансдукции соответствующего гена. Современным вариантом ПВ являются также геномодифицированные вакцины, для получения которых в аутологичные или аллогенные опухолевые клетки, пользуясь методами генной инженерии, вводят гены (последовательности экзогенной ДНК), которые вызывают экспрессию или синтез молекул цитокинов, синтез других белков, активирующих иммунный ответ.

В качестве лечебных ПВ сейчас исследуют следующие типы:

- Цельноклеточные опухолевые вакцины, приготовленные из клеток опухоли самого больного (аутологичные вакцины) или из клеточных линий с известным набором опухолевых антигенов (аллогенные вакцины). Клетки облучают или лизируют с целью инактивации и оптимизации ОАА. Часто их вводят в сочетании с адьювантом. В качестве адьюванта служат вакцина БЦЖ, липополисахариды грамотрицательных бактерий, адьювант Фрейнда и др.;

- Антиген-адьювантные ПВ, основанные на фрагментах специфического белка или пептидов для стимуляции иммунной системы. Пептидные антигены потенциально являются более эффективным средством по сравнению с целыми белками. Современные биотехнологические методы позволяют получать синтетические опухолюассоциированные антигенные пептиды в необходимых количествах;

- Дендритно-клеточные вакцины. Специализированные клетки белой крови, называемые дендритными, берутся из крови больного методом лейкокафереза. Затем они нагружаются опухолевыми антигенами самого больного и вводятся ему повторно. Эта ПВ активирует Т-лимфоциты, которые размножаются и атакуют опухолевые клетки, экспрессирующие этот антиген. Одним из перспективных методов является использование ПВ на основе ден-

дритных клеток, слитых с опухолевыми клетками (fusion-клетки);

- ДНК-вакцины представляют собой генетическую последовательность, которая кодирует опухолевый антиген. Она встроена в систему доставки (плазмида, вирусный вектор и т.д.) и содержит промотор, обеспечивающий экспрессию экзогенного белка. Такая генетическая конструкция может содержать несколько антигенных детерминант. ПВ, основанные на векторах и ДНК, привлекательны своим способом доставки;

- Антиидиотипические ПВ представляют собой антитела против антител к опухолевым антигенам и могут быть использованы для активации иммунного ответа аналогично вакцинам, содержащим ОАА.

Исследователи продолжают интенсивный поиск новых технологий получения еще более эффективных ПВ. Для скорейшего внедрения в клиническую практику важно объединение усилий экспериментаторов и клиницистов для разработки стандартов противоопухолевых вакцин и протоколов их клинического испытания. ПВ нового поколения дадут возможность целенаправленно влиять на противоопухолевые акции организма, что позволит врачу и больному достичь желаемого терапевтического эффекта. Для ускорения решения вопроса в рамках конференции «Современные проблемы экспериментальной и клинической онкологии», которая проходила в апреле 2008 г. на базе Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии (ИЭПОР) им. Р.Е. Кавецкого, был проведен круглый стол «Единая стратегия исследований и перспектива внедрения ПВ, разработанных в ИЭПОР, в клиническую практику» с участием главного онколога МЗ Украины И.Б. Щепотина и главного иммунолога МЗ Украины В.В. Чопяк.

**Главный редактор
В. Чехун**