

ОТ РЕДАКЦИИ



Сегодня в рубрике «Избранные лекции» мы представляем читателям лекцию К.В. Добренкова о новых методах диагностики и лечения онкологических заболеваний на основе опыта применения новых групп препаратов, позволяющих добиться излечения ранее рефрактерных к стандартной химиотерапии опухолей. Сегодня большинство из представленных в лекции препаратов применяется в практике у пациентов старше 18 лет. Однако данная лекция публикуется именно в номере, посвященном неонатальной гематологии-онкологии, это обусловлено тем, что большинство описанных в лекции препаратов может найти применение и в новой области гематологии-онкологии, ведь для детей раннего возраста необходимо предложить высокоэффективную терапию, а с другой стороны, – наименее сильно влияющую на развитие детского организма на очень важном этапе его пути.

Инновационные достижения в области онкологии

К.В. Добренков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Константин Викторович Добренков dobrenkov@hotmail.com

В лекции рассмотрен вопрос о том, как под влиянием последних научных открытий и введения в практику новых препаратов поменялся сам терапевтический подход в области онкологии. Отдельно обсуждена разработка иммунотерапевтических препаратов в рамках концепции взаимодействия опухоли и организма, когда мы рассматриваем опухоль не как отдельную, но как составную часть организма, непрерывно взаимодействующую с различными органами и системами, включая иммунную. Также рассмотрен вопрос о новых концепциях использования иммунотерапии в клинической практике. На примере антитела к GD2-антигену я расскажу о процессе создания и внедрения в клинику антител и как это повлияло на результаты лечения одной из самых частых солидных опухолей у детей – нейробластомы.

Ключевые слова: онкология, иммунотерапия, инновации, антитела, GD2-антиген, нейробластома

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-10-16

Innovative achievements in the field of oncology

K. V. Dobrenkov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Lecture considering question of changing of therapeutic approach in the field of oncology under the influence of recent scientific findings and implementation of new drugs. Separately discussed development of drugs for immunotherapy in the concept of relations between tumor and organism when we considering tumor as not a separate, but as a composite part of organism continuously interacting with different organs and systems, including immune system. Question of new concepts of application of immunotherapy in clinical practice also considered. Based on example of antibody to GD2-antigen I will tell about the process of creation and implementation of antibodies to the practice and how this process influenced on the results of treatment of one of the most frequent solid tumors at children – neuroblastoma.

Key words: oncology, immunotherapy, innovations, antibodies, GD2 antigen, neuroblastoma

Сегодня речь пойдет о том, какие фундаментальные изменения происходят сейчас в области детской и взрослой онкологии, и о причинах, которые привели к этим изменениям.

Фундаментальная статья под названием «Основные свойства рака» вышла на рубеже тысячелетий (Hanahan D., Weinberg R. The hallmarks of cancer. Cell 2000;100(1):57–70). Эта статья суммировала все известное до 2000 г. в области изучения туморогенеза. Авторы выделили 6 фундаментальных свойств злокачественных новообразований и несколько механизмов, которые обеспечивают туморогенез или опухолевый рост. Эти механизмы включают самодостаточность опухоли в отношении факторов роста, нечувствительность опухоли к сигналам, подавляющим ее рост, метастазирование и инвазию, бесконечный репликативный потенциал, создание особой сети сосудов, ассоциированной с опухолью, и механизм ускользания от апоптоза. По мнению авторов, эти 6 фундаментальных свойств необходимы опухоли для того, чтобы жить и развиваться. В критической статье, которая вышла вскоре после этого, было указано, что, по сути, большинство из этих принципов также относятся и к доброкачественным опухолям, и только один из них уникален — метастазирование и инвазия. Через 11 лет вышла последующая статья тех же авторов, которые суммировали еще большее количество материала в области исследования рака. Было добавлено еще 4 основополагающих признака. К ним относятся геномная нестабильность (к 2011 г. стало понятно что рак — это в той или иной мере генетическое заболевание, где всегда присутствуют генетические поломки), изменение внутриклеточного метаболизма, энергетики клеток, механизм «ускользания» из-под иммунного контроля (все опухоли в той или иной степени обладают защитными механизмами против контролирующего воздействия нашей иммунной системы), и последнее — воспаление, ассоциированное с опухолью.

Сегодня формируется особая концепция о том, какие бывают опухоли и, в зависимости от этого, как наилучшим образом воздействовать на них (этому посвящаются отдельные пленарные сессии и большие дискуссии на различных конференциях) — концепция температуры опухолей.

По современным представлениям, опухоли можно разделить на «горячие», «холодные» и промежуточные. Если мы говорим о «горячих» опухолях — это опухоли, которые имеют определенные признаки воспаления, одним из основных свойств которых является инфильтрация иммунными клетками. Присутствие иммунокомпетентных клеток в опухоли является признаком их «высокой температуры». Второй вариант, так называемые опухоли исключения, — когда лимфоциты или другие иммунокомпетентные клет-

ки присутствуют в опухоли, но они располагаются по ее краям и по определенным причинам не могут проникнуть внутрь — так называемое иммунное исключение. То есть мы имеем определенную степень воспаления, но она ограничена периферией опухоли. Третий вариант — это так называемая иммунологическая пустыня — когда в опухоли иммунологические клетки вообще отсутствуют. Весь спектр от «горячих» до «холодных» опухолей описывается в разных вариантах. Почему это важно? По двум причинам: первая — это то, что «температурная окраска» опухоли четко ассоциируется с другими основными признаками, в частности мутационной нагрузкой, т. е. количеством мутаций на определенную часть генома. Наибольшая мутационная нагрузка, наибольшее количество мутаций на участок генома наблюдается как раз в «горячих» опухолях. Также мутационная нагрузка довольно значительна в опухолях «иммунного исключения» и резко снижена в «холодных» опухолях. Кроме того, пролиферативная активность опухоли также зависит от температуры. Если мы возьмем конкретные опухоли и распределим их на температурной карте, то увидим, что, например, среди «горячих» опухолей наиболее характерной является меланома. Она имеет высокую мутационную нагрузку и пролиферирует значительно быстрее других опухолей, которые находятся в «холодном» спектре. Ярким примером опухоли «иммунного исключения» является колоректальный рак — это опухоль взрослого возраста. Мы очень редко видим ее у детей, обычно в рамках каких-либо синдромов. Наконец, опухоли детского возраста тяготеют к синей части спектра, где располагаются «холодные опухоли». Среди взрослых пациентов наиболее яркий пример таких опухолей — это карцинома простаты, одна из самых частых опухолей у мужчин в США.

Ангиогенез и его взаимодействие со стромой опухоли играют большую роль в туморогенезе, формировании опухоли. Активный ангиогенез, присутствие реактивной стромы, а также супрессивных клеток миелоидного ряда характерны для опухолей «иммунного исключения». Для врачей-онкологов главным вопросом остается возможность использования данной концепции в терапевтических подходах. При этом разделение на опухоли разной температуры как раз и определяет терапевтический подход. В настоящее время это все чаще применяется в практике. Оказалось, что хорошо известные на сегодняшний день ингибиторы контрольных точек иммунитета лучше всего действуют в опухолях «горячего» типа. Это естественно, так как точкой приложения этих препаратов являются иммунные клетки, которые присутствуют в опухоли. Эти препараты значительно хуже действуют в «холодных» опухолях, где таких клеток мало или нет совсем. В случае PD-1-ингибиторов, таких как пембролизумаб или ниволумаб, их наибольшая ак-

тивность была продемонстрирована как раз в таких опухолях, как меланома. При этом они почти не эффективны при карциноме простаты и других «холодных» опухолях. В этой связи одним из главных остается вопрос, как перевести опухоль из «холодного» состояния в фазу воспаления, т. е. как привлечь иммунные клетки в массу опухоли. В настоящее время разрабатываются различные подходы. В частности, для опухолей «иммунного исключения» такими препаратами потенциально могут являться препараты, воздействующие на ангиогенез. Также ведутся работы в попытке повлиять на строю опухоли и на супрессивные клетки миелоидного ряда, к которым уже разработаны антитела. Самым сложным является выработка терапевтического подхода к «холодным» опухолям. По какой-то причине иммунные клетки не проникают в опухоль и как заставить их оказаться там — открытый вопрос. Предлагается несколько концепций, в частности сочетание противоопухолевой вакцинации с помощью дендритных клеток или других видов активной иммунизации в сочетании с чекпойнт-ингибиторами и генетически модифицированными лимфоцитами или CAR-клетками.

Таким образом, классификация, основанная на температуре опухоли, помогает испытывать и внедрять новые терапевтические подходы.

Здесь необходимо сказать несколько слов о мутационной нагрузке. В статье Л.Б. Александрова (Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C. et al. Signatures of mutational processes in human cancer. Nature 2013;500(7463):415–21) была продемонстрирована корреляция между количеством мутаций на определенном участке генома и видом опухоли. Так, меланома является опухолью с наибольшим количеством новых мутаций. На обратном конце спектра находятся опухоли головного мозга, астроцитомы, нейробластомы (НБ) и гемобластозы. Опухоли у детей в основном располагаются в левой части спектра — это опухоли с низкой частотой мутаций. При некоторых единичных заболеваниях — 2–3–4 вида мутации и даже всего одним видом мутации. В статье Н.А. Ризви (Rizvi N.A., Hellmann M.D., Snyder A. et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. Science 2015;348(6230):124–8) было показано, что наличие высокой мутационной нагрузки является своего рода благоприятным прогностическим фактором для лечения больных. Была продемонстрирована связь между количеством мутаций на определенном участке генома и ответом на иммунотерапию с использованием PD-1-ингибиторов. Возникает вопрос — почему эти больные выживают лучше при высокой мутационной нагрузке? И здесь появляется понятие «неоантиген» — антиген, который изначально не присущ клетке, а вырабатывается в результате какой-либо генетической

абerrации. Чем больше общее количество антигенов, тем выше вероятность нахождения среди них высокоиммуногенного антигена, который может быть распознан иммунной системой. Поэтому при большей мутационной нагрузке выше шансы противоопухолевого ответа со стороны иммунной системы.

Если говорить о препаратах для иммунотерапии рака, которые существуют на сегодняшний день, то можно отметить их огромное разнообразие. Если сегодня открыть журналы по онкологии, то практически в каждом номере можно найти описание клинических исследований с применением иммунотерапевтических препаратов. Принципиально выделить 2 их группы, которые воздействуют на иммунную клетку-эффектор — Т-лимфоцит: активирующие и ингибирующие антитела. Название «ингибирующие» условно, так как эти антитела не подавляют активность лимфоцитов, а уменьшают ингибирующее влияние опухоли на иммунную систему. Это совершенно новый подход. Активирующие антитела, такие как анти-CD28, анти-OX40 и некоторые другие, уже вошли в начальные фазы клинических исследований. Ингибирующие антитела совершили настоящую революцию во взрослой онкологии. Сейчас мы находимся на этапе, когда детские онкологи также начинают использовать их в своей практике. Антитела к CTLA-4 и рецептору запрограммированной смерти первого типа — PD-1 — уже прошли клинические исследования и одобрены для клинического применения.

Каков механизм действия этих препаратов? CTLA-4, связываясь со своим лигандом на клетке-мишени (на опухолевой клетке), вызывает у Т-клетки состояние анергии. Блокировав этот антиген на Т-клетке, можно предотвратить его взаимодействие с лигандом и таким образом предотвратить ингибирующее влияние опухоли.

Анти-PD-1-антитела имеют схожий механизм действия. Запрограммированная смерть, по сути, — апоптоз, происходит в результате связывания PD-1-рецептора на лимфоците с лигандом PDL-1 или PDL-2 на клетке опухоли. Большинство опухолей в той или иной мере экспрессируют PDL-1. Лимфоцит, даже в активированном состоянии, находясь в «горячей» опухоли, такой как меланома, контактирует с опухолевой клеткой, взаимодействие PD-1 с PDL-1 приводит к апоптозу клетки-эффектора. Блокада этого рецептора с помощью антител предотвращает такое взаимодействие и таким образом снимает блокирующее влияние опухоли на иммунную систему.

В 1987 г. Джим Аллисон, работая в онкологическом центре Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), открыл рецептор CTLA-4 и показал его роль в отношении роста опухоли. Позже было разработано антитело, которое прошло клинические

исследования и было одобрено для клинической практики. Исследования при метастатической меланоме у больных с далеко зашедшей стадией, получивших несколько линий терапии, впервые показали возможность увеличения продолжительности жизни более чем в 2 раза.

Рецептор запрограммированной смерти первого типа PD-1 был открыт в начале 1990-х годов, а антитело к нему было получено лишь в 2008 г. Первые клинические исследования продемонстрировали возможность излечения больных даже с далеко зашедшими формами рака. При этом были получены стойкие, длительные ремиссии. В 2013 г. были обобщены данные примерно о 300 пациентах, у которых наблюдалось уменьшение объема опухоли более чем на 50 %. В первую очередь это касалось меланомы, рака почки — т. е. «горячих» опухолей, и в меньшей степени — рака легкого, который относится к опухолям промежуточного типа.

Здесь я представлю 2 исследования, которые кардинально изменили взгляд онкологов на современные подходы к лечению и исход при распространенных формах рака. В исследовании, сравнивающем пембролизумаб, PD-1-блокатор и ипилимумаб, блокатор CTLA-4, который к тому времени был одобрен для лечения метастатической меланомы, было продемонстрировано значительное повышение эффективности при использовании пембролизумаба. Другое исследование, сравнивающее ниволумаб, PD-1-блокатор и дакарбазин, стандартный препарат для лечения меланомы, показало очевидное преимущество иммунного препарата над химиотерапией. Данные этих исследований привели к тому, что в 2014 г. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило пембролизумаб, а затем и ниволумаб для лечения меланомы. Эффект был настолько очевиден, что не было сомнений, что эти препараты должны как можно скорее использоваться в клинике. Одобрение FDA является важным, так как оно определяет стандартизированный подход (с юридических позиций) и оплату этого препарата страховыми компаниями. На сегодняшний день PD-1-блокаторы нашли применение при лечении многих видов опухолей и большинство из них, включая меланому, немелкоклеточный рак легкого, опухоли головы и шеи, лимфому Ходжкина, рак мочевого пузыря и др., были одобрены FDA. Препараты из группы PDL-1-ингибиторов также используются в иммунотерапии рака. Так, атезолизумаб одобрен для лечения рака мочевого пузыря и немелкоклеточного рака легкого.

Помимо улучшения результатов исходов лечения новые иммунотерапевтические препараты изменили взгляд на клинические исследования, а именно на

то, как они проводятся и оцениваются. В настоящее время происходит отход от традиционных, фазных клинических исследований в пользу альтернативных форм. Фазы клинического исследования включают поэтапное изучение безопасности, эффективности и сравнение со стандартами терапии для конкретного заболевания.

В США FDA активно работает в поле взаимодействия фармацевтических компаний и академических институтов. Все чаще исследования начинаются не с I фазы, а с исследований с альтернативным дизайном. Например, платформенные исследования, когда при определенной опухоли или группе опухолей используются различные препараты (в фазных исследованиях это невозможно), что позволяет одновременно изучать несколько препаратов, которые могут появляться и уходить в ходе исследования.

Другим видом новых исследований является поиск показаний к применению. В них изучается один препарат при различных опухолях, при которых он теоретически может быть эффективен. Вариантом этого исследования являются так называемые баскетные, или корзинные, исследования. Например, при наличии мутации BRAF V600E, довольно часто встречающейся при меланоме, таргетные препараты могут использоваться и при всех других опухолях, где обнаруживается эта мутация.

Особое значение имеет адаптивный дизайн клинических исследований, при котором анализ данных проводится периодически на всех этапах исследования и в зависимости от полученных результатов может меняться дизайн исследования — перераспределяются группы больных, исключаются или включаются препараты. Адаптивный дизайн является многообещающим.

Важно отметить, что трансформация ригидной системы фазных клинических исследований в более гибкую, адаптивную систему произошла под влиянием иммунотерапии рака и введения иммунотерапевтических препаратов.

Таргетная терапия — это термин, который относится не только к онкологии, но и ко многим другим областям клинической практики. Сейчас есть понимание того, что внедрение иммунотерапии при опухолях диктует определенные условия. Зачастую недостаточно одного вида диагностики, например, определения только одного рецептора. Диагностика на современном этапе должна быть многокомпонентной. Относительно недавно было введено понятие комбинаторной диагностики, когда определяемый антиген может одновременно являться мишенью для препарата. Вопрос биомаркеров — один из самых обсуждаемых в онкологии. Больной получает препарат, но как правильно интерпретировать его эффективность? Иногда этот ответ не очевиден, поэтому вводятся по-

казатели, которые помогают определить ответ опухоли на лечение. Это особенно важно для иммунотерапии, так как терапевтический эффект иногда отложен на недели или месяцы. Это было ярко продемонстрировано при лечении меланомы блокатором CTLA-4 — ипилимумабом. У некоторых больных, получавших этот препарат, отмечалось прогрессирование с появлением новых очагов, и этим пациентам терапия прекращалась. Однако со временем стало очевидно, что в ряде случаев опухоль после бурной прогрессии начинала регрессировать, а иногда и полностью исчезала. Особенностью иммунотерапии рака является то, что эффект может быть отсроченным и перед тем как препарат подействовал, наблюдается псевдопрогрессия опухоли. Видимое увеличение размера опухоли может быть обусловлено ее инфильтрацией иммунными клетками и сопутствующим воспалением. При меланоме очаги опухоли, изначально незаметные при обследовании, увеличиваются в объеме, что может трактоваться как появление новых очагов.

Использование биомаркеров — неоднозначный процесс. Для их определения необходима доступность опухолевых образцов для анализа. Как правило, это архивный материал, который был взят на этапе постановки диагноза, реже после получения препарата уже на этапе лечения. В зависимости от адекватности забора, локализации (метастатический очаг или опухоль) результаты могут быть различны. Метастатическая опухоль может содержать генетические aberrации, отличные от тех, которыми обладает первичная опухоль. Репрезентативность клеток при взятии биопсии (центр или край опухоли, наличие стромы, «горячие» участки), качество материала, точность метода и, конечно, интерпретация биомаркера имеют крайне важное значение.

Основным вопросом при разработке любого препарата, не только в области онкологии, является поиск идеальной цели. Несколько лет назад Национальный институт рака США провел большое исследование, в котором были оценены более 70 различных антигенов или структур, так или иначе ассоциированных с опухолями. Оценка проводилась по различным параметрам: терапевтическая функция, иммуногенность, уровень экспрессии на нормальных и опухолевых тканях и др. На основе этих данных был разработан интегративный алгоритм и вычислен кумулятивный индекс, согласно которому потенциальные мишени были ранжированы в соответствии их пригодности для терапии. Таким образом был составлен рейтинг более чем 70 антигенов, на основании которого начала осуществляться разработка новых препаратов. Некоторые антигены могут иметь хорошую иммуногенность, т. е. к ним легко образуются антитела, например антигены меланомы. Но при этом они могут экспрессироваться не только на опухолевых тканях,

но и на здоровых клетках. Это потенциально опасно в связи с возможностью кроссреактивности или off-target эффекта, когда таргетный препарат повреждает не только опухолевые, но и здоровые ткани. Один из основных принципов — «Не навреди!» — должен обязательно учитываться при разработке новых препаратов.

Как проходит поиск оптимальных параметров и доз антител для клинических исследований? Что касается фармакологии, то фармакодинамика и фармакокинетика так и остаются классическими методами, и они обязательно оцениваются при выборе дозы. Одним из важнейших фармакодинамических параметров является занятость рецептора, т. е. пропорция рецепторов на поверхности, занятых исследуемым препаратом, в процентном отношении. Подчеркивая значимость этих факторов, я остановлюсь на так называемом случае “TeGenero”, по названию компании, разработавшей многообещающий препарат, — антитело к рецептору CD28, который экспрессируется на лимфоцитах. Данное антитело вызывает активацию лимфоцитарного звена и теоретически должно вызывать усиление иммунного ответа. В преклинических испытаниях была показана значительная эффективность этого препарата в отношении опухолей. Первую фазу клинических исследований было решено провести на здоровых добровольцах. В первый день исследования все получившие препарат участники развили жизнеугрожающие состояния. Причиной данных осложнений послужила так называемая цитокиновая буря (или цитокиновый шторм), шокоподобное состояние в результате выработки большого количества биологически активных субстанций. Этот случай послужил причиной расследования, в результате которого были изменены правила проведения клинических исследований I фазы. FDA выпустило руководство по клиническим исследованиям для фармацевтической отрасли и для врачей-исследователей в целях предотвращения подобных ситуаций в будущем. Стоит заметить, что исследование анти-CD28-антитела проводилось без серьезных нарушений и по существующим на тот момент правилам. Препарат был протестирован на животных и не вызвал никаких вопросов в плане токсичности. В связи с этим я хочу упомянуть 2 метода оценки первоначальной дозы препарата в клиническом исследовании: метод NOAEL — это выбор дозы, при которой не наблюдается побочных эффектов, и MABLE — метод, когда по каким-либо причинам доза, полученная в экспериментах на животных, будет несопоставима с дозой для клинических исследований. Это — вариант выбора дозы, при которой наблюдается минимальный ожидаемый биологических эффект. Формула Хила позволяет нам оценить эту дозу по занятости рецептора и фармакологической активности. Отмечу, что для анти-CD28-антитела

в приведенном примере занятость рецептора составляла 80 % и, возможно, это могло послужить причиной выраженной побочной реакции. В последующем для клинических исследований была рекомендована доза, при которой занятость рецепторов не превышает 10 %. Таким образом, при выборе дозы всегда очень важно оценивать не какой-то один фармакологический параметр, но также внимательно проводить весь спектр фармакологических исследований.

Введение антител в клиническую практику изменило судьбу очень многих пациентов детского возраста с НБ. Создавая антитела, исследователи пытались найти антиген, который бы соответствовал определенным параметрам идеальной цели. На поверхности клеток НБ был найден дисиалоганглиозид антиген GD-2. Он является идеальным антигеном, так как постоянно экспрессируется на клетках НБ. Для многих карцином, взрослых опухолей антиген не постоянен, он может присутствовать в начале заболевания, а затем исчезать при рецидивах. В случае с GD-2-антигеном он присутствует всегда, и его экспрессия очень высока на всех клетках. Если антиген присутствует в недостаточном количестве на клетке, то воздействие даже таргетными препаратами не всегда эффективно. Роль GD2-антигена до конца неясна, считается, что он участвует в прикреплении клеток НБ к матриксу. Но наиболее важным является то, что это онкофетальный антиген. Необходимо подчеркнуть, что это очень важное свойство идеальной цели. Онкофетальность означает, что антиген экспрессируется в основном в процессе перинатального развития. После рождения этот антиген присутствует в очень низкой дозе на периферических нейронах и в ряде участков кожи. Как мы сейчас понимаем, уровень экспрессии антигенов на здоровых тканях может быть решающим при выборе того или иного препарата. Выяснилось, что даже самый низкий уровень экспрессии иногда может приводить к летальным исходам при использовании того или иного препарата. GD-2 в основном экспрессируется на НБ, но также было показано, что меланома, саркома мягких тканей и даже взрослые раки (рак легкого, рак молочной железы) экспрессируют GD-2 на том или ином уровне.

Антитела к GD2 впервые были разработаны доктором Н.К. Ченгом. Пример активности антител — проявление цитолитической активности с использованием антитело-зависимой или комплемент-зависимой цитотоксичности с участием различных клеток миелоидного ряда, макрофагов, натуральных киллеров. Также это антитело было использовано для создания биспецифических антител и генетически модифицированных лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности химерные антигенные рецепторы. Знаковое исследование, проведенное онкологической группой в США, четко показало, что введение

в терапевтический протокол анти-GD2-антител значительно повышает выживаемость у детей с НБ неблагоприятной группы риска. Опыт более чем 25-летнего использования этих антител показал, что даже пациенты в группе ультравысокого риска могут иметь шансы на излечение.

История началась с мышиных антител 3F8. Наиболее широко в настоящее время используются химерные антитела Ch14.18 и гуманизированные 3F8-антитела. Но как можно усилить их активность? Для этого существует много способов. Классическое антитело, такое как иммуноглобулин G, можно конъюгировать с радиоизотопами, цитотоксическими лекарствами, клеточными ядами или цитокинами. Также используются биспецифические антитела, мини-тела и химерные антигенные рецепторы.

Идея создания иммуноконъюгатов-радиоизотопов основана на ожидаемом дополнительном противоопухолевом эффекте за счет механизма перекрестного воздействия. Для ионизирующего излучения нет разницы, где прикрепилось антитело, — прямой цитотоксический эффект, а также индуцированные радиацией межклеточные проапоптотические сигналы наблюдаются в разных направлениях. В онкологическом центре MSKCC эти антитела используются при самом рефрактерном к лечению виде НБ — рецидиве опухоли в области центральной нервной системы (ЦНС). Исторически такие больные имели продолжительность жизни менее 6 мес, несмотря на использование любых методов лечения — хирургии, радиотерапии, химиотерапии. У исследователей возникла идея использовать 3F8- и 8H9-антитела, конъюгированные с радиоактивным йодом, вводя их интратекально. Исследование было проведено на первой когорте из 21 пациента. Общая выживаемость составила более 50 % при исторической выживаемости 0 %, и она оказалась долгосрочной, т. е. составила более 5 лет. Сейчас накоплен более чем 10-летний опыт использования этих антител и выяснилось, что они безопасны и не имеют побочных отсроченных эффектов.

Одним из основных преимуществ интратекального введения является то, что возможно достичь довольно высокой концентрации препарата в закрытом пространстве, ограниченном гематоэнцефалическим барьером, который непроницаем для моноклональных антител. Снижение скорости экскреции, клиренса антител из пространства ЦНС также создает оптимальные условия для воздействия антител на опухоль.

Биспецифические антитела — это одно из перспективных направлений иммунотерапии. Антитело помимо основной части, распознающей опухолевый антиген, имеет и второй компонент, который распознает антиген на лимфоците (например, CD3). Благодаря этому, одно и то же антитело связывается как с опухолью, так и с лимфоцитом, физически сопостав-

ляя клетку-мишень и иммунный эффектор. Таким образом, в результате непосредственного контакта осуществляется цитолитическое действие. Интересно, что цитотоксичность биспецифических антител проявляется при крайне низких концентрациях: уже при фемтомолярных концентрациях *in vitro* погибает более 50 % клеток опухоли. Важно, что активация Т-клеток очень специфична и происходит только в присутствии опухоли. То есть при отсутствии опухолевой клетки антитело не влияет на активацию лимфоцитов, как это происходит при бивалентном связывании опухолевого антигена и иммунокомпетентной клетки. Биспецифические антитела уже вошли в клинические исследования.

Среди недостатков антител стоит отметить их пассивное биораспределение. В отличие от интратекального введения, этот процесс сложно проконтролировать при внутривенном введении. Распределение антитела в рамках короткого периода жизни происходит довольно быстро и зависит от механизмов иммунного ответа. Еще одним недостатком является обязательное наличие клеток-иммунных эффекторов, которые осуществляют антитело-зависимую цитотоксичность.

Многие белки в организме имеют тенденцию к димеризации (классические иммуноглобулины) для осуществления своего действия. Димеризация повышает силу связывания и длительность их нахождения у мишени. Некоторые антитела (в частности, так называемые В1ТЕ) состоят только из части классического антитела (антиген-распознающей части), благодаря чему их размер довольно мал (примерно 15 тыс. дальтон). Это приводит к тому, что такие антитела экскретируются из организма почками в течение нескольких часов. Это диктует необходимость непрерывного (иногда в течение недель) введения препарата. Характерным примером является блинатумомаб. Это крайне неудобно — больной должен длительно находиться на непрерывной инфузии препарата в условиях стационара. Чтобы решить эту проблему, используют процессы мультимеризации, когда большое количество мини-тел соединяется в одну цепь, что значительно замедляет их экскрецию, и эти антитела довольно долго находятся в организме, не требуя продленной инфузии.

Клеточная иммунотерапия с использованием химерных антигенных рецепторов произвела рево-

люцию в иммунотерапии и была названа журналом Science «Прорывом года», после того, как была показана возможность излечения рецидивов лейкоза у взрослых и детей. Если мы вновь обратимся к статье D. Hanahan и R. Weinberg, то увидим, что одним из основных свойств опухоли является ускользание из-под иммунного контроля. Использование химерных рецепторов позволяет нам блокировать этот механизм. Существуют 2 основных механизма ускользания. Отсутствие или снижение экспрессии молекул HLA I ведет к тому, что Т-клетки не могут распознать антиген, представленный вне рамок комплекса HLA. Другой механизм заключается в том, что опухолевые клетки перестают экспрессировать рецепторы активации. Как известно, для активации лимфоцита необходимо 2 сигнала: первый — это распознавание антигена и второй — ко-стимулирующее воздействие рецепторов, таких как CD-28 и др., которые активируют лимфоцит. Если второй сигнал отсутствует, клетка становится толерантной и это еще больше усугубляет иммуносупрессию, вызываемую опухолью. Химерные рецепторы позволяют обойти эти механизмы, так как содержат в своем составе и антиген-распознающую часть и часть, сообщающую активирующий сигнал внутрь клетки. Для антитела же не представляет различия, представлен ли антиген совместно с комплексом совместимости HLA-молекулы или нет. Таким образом, химерный рецептор эффективно (также как и антитело) распознает антиген и одновременно активирует лимфоцит, благодаря особенностям строения рецептора. Многочисленные исследования, в основном у больных лейкозами, продемонстрировали большую эффективность этого вида иммунотерапии. Сложнее обстоит ситуация с солидными опухолями. Проводимые исследования пока не продемонстрировали значимых результатов. Так, при исследовании НБ у детей, из 19 пациентов были получены ремиссии только в 3 случаях. Поэтому говорить об эффективности данной терапии при солидных опухолях пока рано. В настоящее время разрабатываются новые, более сложные конструкции химерных рецепторов для того, чтобы улучшить их эффективность и безопасность.

В заключение я хочу сказать, что подавляющее большинство клинических исследований в онкологии включают и будут включать в себя иммунотерапевтический компонент.