

## КОРОЛЕВСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК

ИНФОРМАЦИОННАЯ СПРАВКА  
Русскоязычная электронная версия

### ИММУНОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

Рассказывает Доктор мед. наук, профессор, академик, Главный научный консультант Международной Академии зав. спец. иммунологической лабораторией ПОЛЯК А.И.

Одним из наиболее изученных и активно применяемых в терапии препаратов цитокинов являются интерфероны.

Интерфероны (ИФ) - семейство секреторных гликопротеинов, обладающих противовирусными, противомикробными, антипролиферативными и иммуномодулирующими свойствами. Интерфероны делятся на два основных типа:

Первый - ИФ-1 включает ИФ-L (лейкоцитарный), ИФ-B (фибробластный), ИФ-w и ИФ-g то есть интерфероны, продукция которых индуцируется непосредственно вирусами и опухолевыми клетками. К настоящему времени описано 24 подтипа ИФ-L и ИФ-B. Хотя представители этой группы ИФ достаточно хорошо изучены, ИФ-g охарактеризован лишь недавно. Установлено, что на 45-55% он гомогенен ИФ-L и в той же степени обладает противовирусной активностью.

Биологическими свойствами этой группы ИФ являются:

1. Подавление репликации вирусов.
2. Подавление клеточной пролиферации.
3. Повышение литического потенциала естественных киллеров.
4. Модулирование экспрессии молекулы (главного комплекса гистосовместимости).

Второй тип ИФ-2 представлен ИФ-I (иммунный ИФ):

1. Активирует мононуклеарные фагоциты.
2. Повышает экспрессию молекул МНС-1 класса, но что очень важно, молекул МНС-2 класса.
3. Непосредственно влияет на дифференцировку Т и В лимфоцитов.
4. Активирует нейтрофилы и естественные киллеры, причем последние сильнее.
5. Является активатором васкулярных эндотелиальных клеток.

Впервые ИФ-L был применен в терапии опухолей человека в 1972г. в Королевском госпитале Стокгольма для лечения остеосарком.

В настоящее время в медицинской практике применяется несколько препаратов ИФ:

1. Природные: человеческий лейкоцитарный ИФ-1 (ИЭиМ им. Н.Ф. Гамален РАМН), велферон ИФ-2 (Glaxo - Wellcome), алферон ИФ-3 (Purdue Frederic C).
2. Генно-инженерные: роферон (pИФ-L2A, Roche), интрон А (pИФ-L2B, Shering Plagh). Отечественные препараты - реаферон, реальдирон (pИФ-L2A).

Клинические испытания выявили определенную эффективность ИФ, особенно при некоторых формах злокачественных новообразований. Большой процент успеха (в среднем около 72%) описан при лечении ИФ-L волосатоклеточного лейкоза, хронического миелоцитарного лейкоза (ХМЛ). Сходные данные были получены и с рекомбинантными препаратами ИФ-L.

Впечатляющие результаты приводят Оберг с соавторами по применению природного ИФ-L и рекомбинантного препарата ИФ-L2B (интрон А) при лечении 106 больных злокачественным карциноидом с метастазами в печень: у 13% получена частичная ремиссия опухолей и у 81% длительная стабилизация болезни. Пятилетняя выживаемость достигнута у 65% больных, в то время как при химиотерапевтическом лечении она вообще не достигается.

Таким образом, при успешном применении ИФ терапии рекомбинантными препаратами появление нейтрализующих антител не вынуждает отказаться от лечения, а рекомбинантные препараты могут быть заменены природными.

По сравнению с современной химиотерапией ИФ вызывают незначительный побочный эффект: гриппоподобный синдром (повышение температуры, озноб, головная боль, сонливость, боль в мышцах, суставах), который появляется через 2-4 часа и сохраняется в течение 4-8 часов. Эти осложнения могут быть частично или полностью предупреждены одновременным применением индометацина, аспирина или преднизолона.

Обобщенный анализ результатов применения ИФ-L у 469 больных с диссеминированной меланомой показал, что лечебный эффект зарегистрирован в 15% случаев (полная ремиссия 3-4%), который сохраняется 3-6 месяцев от начала применения ИФ, средняя продолжительность ремиссии 4 месяца. В то же время, полученный в результате лечения полный эффект может сохраняться много лет. Эти наблюдения указывают на то, что механизм действия реаферона включает в себя как иммуномодулирующий эффект, так и активацию процесса апоптоза.

При раке яичников в/в и в/м введение ИФ эффективно у 10-15 % больных. Более значительный эффект достигнут при внутрибрюшном введении, где концентрация ИФ в брюшной полости превышает в 30-1000 раз концентрацию в крови. Аналогичный метод применения более эффективен и при раке мочевого пузыря. Лечебный эффект достигается от 30 до 100 %, причем в половине из них наступает полная ремиссия и клинический эффект сохраняется в течение нескольких лет.

Особый интерес представляет использование ИФ-L при раке почки, где при неоперабельной опухоли или обнаружении метастазов смертность составляет 74% в течение первого года и 96% к трем годам, а современная химиотерапия и эндокринотерапия реально неэффективны. Исследования выявили высокую эффективность ИФ при этом виде опухолей.

Еще в конце 80-х годов в экспериментальных работах было показано, что ИФ способен повысить чувствительность опухолевых клеток к спец. методам лечения.

Возникли предположения, что ИФ может изменять активность противоопухолевых препаратов, усиливая чувствительность опухолевых клеток к их цитотоксическому действию. Это может происходить посредством воздействия на ферментативные процессы в опухолевых клетках, особенно на ферменты, метаболизирующие препараты и/или на рецепторы опухолевых клеток. Кроме того, данные о том, что ИФ способен защищать нормальные клетки хозяина от токсического действия химиопрепаратов дополнительно указывают на его влияние на процессы метаболизма в клетке. С другой стороны, ИФ может воздействовать на иммунную систему человека, способствуя стимуляции активности клеток естественной защиты организма.

Установлено, что при злокачественной меланоме достаточно успешным были комбинации ИФ-L с дакарбозином, цисплатиной и некоторыми другими.

Комбинация ИФ-L2A с цитостатиками эффективны и у больных раком яичника, имеющих мелкоочаговую диссеминацию в брюшной полости, введение таким больным ИФ с цисплатиной позволило значительно увеличить число полных и частичных ремиссий. Аналогичные данные получены и при раке поджелудочной железы.

Динамика иммунологических показателей в определенной мере зависит от использованных химиопрепаратов, хотя общая тенденция сохранилась. Так при комбинации роферона А с фторафуrom у больных с клиническим эффектом выявлено нарастание активности ЕК-клеток, повышение индекса С/С 8 клеток. В то же время, при использовании интрона А не отмечалось изменений в отношении иммунорегуляторных субпопуляций Т-клеток, однако существенно возростала пропорция клеток, экспрессирующих Leu-7 маркер, рецептор ИЛ-2, антиген CD8 и HLA-DR. Представляют интерес комбинации ИФ и низкомолекулярных иммуномодуляторов в связи со способностью последних воздействовать на мембранно-связанные ферменты и продукцию различных цитокинов. Одним из таких препаратов является бестадин, обладающий иммунокорригирующим и гемостимулирующим свойствами.

Включение человеческого лейкоцитарного ИФ в программу лечения ОЛЛ у детей в период ремиссии способствует нормализации активности основных звеньев иммунной защиты организма.

Применение ИФ-L на различных этапах программного лечения показало, что препарат обладает непосредственным противоопухолевым действием с уменьшением абсолютного количества лейкозных клеток в периферической крови и костном мозге, опухолевой инфильтрации в селезенке, печени, лимфатических узлов. Повышает эффективность индуктивной химиотерапии с наступлением полной ремиссии в более ранние сроки, чем у больных в группе сравнения, повышает активность программного лечения с увеличением длительности безрецидивного периода и выживаемости больных, большинство из которых имели фактор "повышенного" риска в прогнозе заболевания.

ИЛ-2, называемый так же фактором роста Т-клеток, является физиологическим митогеном для предшественников цитотоксических Т-лимфоцитов. Основным воздействием ИЛ-2 на лимфоциты является:

1. Стимуляция иммунного ответа за счет активности Т-клеточных популяций. Кроме того, ИЛ-2 стимулирует синтез других, продуцируемых Т-клетками цитокинов, в частности ИФ-I.
2. ИЛ-2 стимулирует рост естественных киллеров и усиливает их цитолитические функции, приводя к образованию так называемых лимфокинактивированных киллеров (ЛАК). Установлено, что последние обладают высокой цитолитической активностью в отношении первичных и метастатических опухолевых клеток.
3. ИЛ-2 действует на В-лимфоциты человека как фактор их роста и стимулятор синтеза антител.

Изучение противоопухолевой активности ЛАК человека выявило широкий спектр их специфического цитолитического действия в отношении свежих клеток из большого количества злокачественных образований - рак яичников, толстого кишечника, поджелудочной железы, аденокарциномы, мягкотканых и остеогенных сарком и других.

Необходимо отметить, что к настоящему моменту почти 10000 больных во всем мире получило лечение ИЛ-2 по различным схемам, такими же или меньшими дозами, в сочетании с ЛАК или самостоятельно. Особенно эффективным оказалось применение ИЛ-2 у больных раком почки.

Определенные положительные результаты получены у некоторых инкурабельных больных: так, 121 больному распространенным раком легкого со злокачественными экссудатами в плевру вводили аутологичные и аллогенные ЛАК клетки с рекомбинантным ИЛ-2 интраплеврально.

Отмечено полное исчезновение экссудатов у 71 больного и значительное уменьшение у 45 больных. Несмотря на это, становится ясно, что более перспективным будет применение ИЛ-2 в комплексном лечении онкологических больных, т.е. в комбинации с химио- и радиотерапией, в этих условиях меньшей будет опухолевая масса и появится возможность снизить дозы ИЛ-2 и уменьшить его токсичность.

Одним из таких подходов является разработанная в ОНЦ РАМН методика лимфохимиоиммунотерапии. С помощью дукто-югулярного шунтирования грудного протока получают 500 мл лимфы, которая обрабатывается химиопрепаратами. Далее плазменная часть лимфы реинфузируется, а лимфоциты инкубируются в присутствии ИЛ-2 для получения ЛАК клеток, которые через 48 часов также реинфузируются. Инотоксичность клеток возрастает с 32% до 67%.

ИЛ-1 был впервые открыт как полипептид, производный мононуклеарными фагоцитами и усиливающий Т-клеточный ответ на антигены или поликлональные активаторы, т.е. костимулятор Т-клеточной активности. Иммунорегуляторные свойства ИЛ-1: усиливает пролиферацию CD4+клеток, а также рост и дифференцировку В-клеток, стимулирует различные популяции клеток, являющиеся эффекторами в иммунологическом ответе. В частности, он действует на мононуклеарные фагоциты и клетки васкулярного эндотелия, стимулируя дальнейшую продукцию ими ИЛ-1 и вызывая синтез ИЛ-6. В настоящее время проведена целая серия исследований по использованию ИЛ-1 в терапии опухолей, однако, ограничивающим фактором является его высокая токсичность. Создан российский препарат ИЛ-1 (Беталейкин) и получены первые данные, как по его эффективности, так и по переносимости. Доказано, что применение беталейкина способствовало возрастанию продукции ИЛ-2 и увеличению пропорции активированных лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD25, CD38, HLA-DR.

ИЛ-6 синтезируется мононуклеарными фагоцитами, фибробластами и некоторыми другими клетками в ответ на стимуляцию ИЛ-1 и TNF (tumor necrosis factor). ИЛ-6 является фактором роста активированных В-клеток и способствует их дифференцировке. Кроме того, он стимулирует гепатоциты к синтезу различных белков плазмы. В последнее время показано, что ИЛ-6 является костимулятором Т-клеток и тимоцитов. В клинических испытаниях к настоящему времени основное внимание уделяется иммуномодулирующему действию ИЛ-6, у онкологических больных после введения ИЛ-6 увеличилось число моноцитов, продукция TNF, стабилизация числа тромбоцитов. ИЛ-6 активированные ЛАК клетки повышают цитотоксическую активность CD56, CD3-эффекторных клеток.

ИЛ-12 продуцируется моноцитами - макрофагами, В-клетками и другими вспомогательными клетками в ответ на антигенную стимуляцию. ИЛ-12 играет важную роль в индуцировании адаптивного иммунного ответа, индуцируя дифференцировку и рост Т-хелперов 1-типа, пролиферацию естественных киллеров, стимулируя цитотоксическую активность ЕК и антигенспецифических Т-лимфоцитов, продукцию ИФ- $\gamma$ . Показано, что ИЛ-12 является связующим звеном между естественной резистентностью и адаптивным иммунитетом.

В экспериментальных условиях была доказана высокая противоопухолевая активность индуцированных ИЛ-12 ЛАК.

В последнее время проводятся исследования по последовательному применению ИЛ, использование ИЛ-4 и ИЛ-2 приводит к увеличению числа С56+клеток (маркер ЕК/ЛАК), повышает чувствительность опухолевых клеток к дальнейшему применению ИЛ-2. Комбинации ИЛ-4 и ИЛ-12 в 8 раз увеличивают пролиферацию С56+клеток.

Особое место среди цитокинов занимает фактор некроза опухолей - TNF. Основными продуцентами TNF являются активированные липополисахаридами мононуклеарные фагоциты, но этой способностью обладают также антигенстимулированные Т-клетки и активированные ЕК клетки. Основными биологическими свойствами TNF являются:

1. Стимуляция процессов адгезии.
2. Стимуляция мононуклеарных фагоцитов и некоторых других видов клеток к продукции цитокинов, в частности, ИЛ-1, ИЛ-6 и самого TNF.
3. Обладает функцией костимулятора для Т-клеточной активации и стимуляции антителообразования В-клетками.
4. Индукция синтеза колониестимулирующих факторов эндотелиальными клетками и фибробластами.

Свое название этот цитокин получил в связи со способностью вызвать некроз экспериментальных опухолей. Оказалось, что введение TNF может защищать мышей от летальной дозы облучения. Однако при проведении 1-фазы клинических испытаний TNF выявлена его очень высокая токсичность. У больных меланомой и саркомой мягких тканей удалось вводить TNF в дозах до 0,2 мг в течение определенного времени (от нескольких часов до суток) благодаря инфузии в изолированную конечность. Такие схемы лечения, как только TNF, так и его комбинации с ИФ-I и химиопрепаратом давали значительные эффекты до полной регрессии опухолевых узлов.

Ряд цитокинов способен стимулировать рост и дифференцировку предшественников клеток костного мозга. Вся эта группа получила название колониестимулирующих факторов (КСФ). Различные КСФ действуют на клетки костного мозга на различных стадиях созревания, что приводит к образованию колоний различного происхождения.

В настоящее время в эту группу цитокинов включают: гранулоцитарный - Г-КСФ (G-CSF), грануломакрофагальный - ГМ-КСФ (GM-CSF), макрофагальный - М-КСФ (M-CSF), а также ИЛ-3 и ИЛ-7.

ИЛ-3 считается мультиколониестимулирующим фактором, а ИЛ-7, секретирующийся стромальными клетками костного мозга, действует на коммитированные предшественники В-лимфоцитов.

При аутоиммунных заболеваниях, сопровождающихся Т-клеточной активацией, наблюдаемая эозинофилия частично может быть следствием продукции ГМ-КСФ. С другой стороны, при бактериальной инфекции эндотоксин стимулирует моноциты к продукции Г-КСФ, который приводит к активации реакции нейтрофилов. ГМ-КСФ, являясь "пан-стимулятором" всех гранулоцитов, повышает антителозависимую клеточную цитотоксичность против опухолевых клеток, активность естественных киллеров, адгезию нейтрофилов, модулирует экспрессию их рецепторов и аффинность.

КСФ начали активно использовать в онкологии для уменьшения миелосупрессии, вызываемой интенсивной противоопухолевой терапией. Показано, что больные раком молочной железы и лимфомой, получавшие 7 г/м<sup>2</sup> циклофосфида с последующим введением ГМ-КСФ в дозе 5,5 мг/кг в день внутривенно в течение 14 дней, имели

значительно более короткий период нейтропении, менее выраженную тромбоцитопению и меньшее количество инфекционных осложнений, чем больные нерандомизированной контрольной группы. Кроме того, эти больные последующие курсы химиотерапии получали в среднем на 6 дней раньше, чем больные, не получавшие КСФ. Аналогичными исследованиями с использованием различных схем и доз ГМ-КСФ доказано, что его применение делает более безопасным проведение химиотерапии более высокими дозами препаратов: быстрее восстанавливается гемопоэз, значительно снижается количество септических осложнений, повышается эффективность лечения.

Особенно следует подчеркнуть, что применение КСФ позволяет отказаться от необходимости применения трансплантации костного мозга при интенсивной химиотерапии, безусловно, только в тех случаях, когда последняя не является летальной для стволовых гемопоэтических клеток. Показано также, что применение ГМ-КСФ после трансплантации костного мозга способствует более быстрому восстановлению кроветворения.