**Содержание**

**Введение……………………………………………………………………………………………2**

**Модели противоопухолевого иммунитета……………………………………….3**

**Природный противоопухолевый иммунитет……………………………………6**

**Механизмы специфического противоопухолевого иммунитета……..7**

**Противоопухолевые вакцины - перспективное терапевтическое**

**направление в онкологии…………………………………………………………………..8**

**Литература………………………………………………………………………………………….14**

**Введение**

Между состоянием иммунной системы и возникновением и генезом развития злокачественных опухолей существует тесная связь. Об этом свидетельствуют следующие факты:

. повышенная заболеваемость злокачественными новообразованиями среди лиц с первичными и вторичными иммунодефицитами;

. повышенная частота возникновения опухолей в пожилом и старческом возрасте в связи с пониженной активностью иммунной системы;

. наличие у больных с опухолями специфических противовирусных антител и лимфоцитов-киллеров, сенсибилизированных к опухолевым антигенам;

. возможность экспериментального воспроизведения иммунитета к опухолям за счет введения антигенов или противоопухолевых антител, а также возникновения опухоли при искусственной подавлении иммунитета.

Иммунная система, как известно, осуществляет функцию иммунологического надзора. Она постоянно следит за появлением клеток-мутантов или мутирующих молекул, распознает их и уничтожает. В случае снижения активности иммунной системы или повышения частоты мутаций возникает возможность сохранения и размножения клеток-мутантов, т. е. образования опухолей.

Известно, что опухоли индуцируются (вызываются) вирусами, а также химическими и физическими канцерогенами и имеют свои специфические антигены. Антигены опухолей, вызываемых вирусами (саркома Рауса, вирус лейкоза и др.), имеют одинаковую специфичность, но отличаются от антигенов, вызываемых химическими (бензпирен и др.) и физическими (все виды излучений) канцерогенами. В последнем случае опухоли по антигенной специфичности строго индивидуальны, т.е. различаются по антигенности. Имеются также эмбриональные антигены, которые не встречаются в норме в постнатальном периоде, но обнаруживаются в случае возникновения опухолей (гепато-мы, саркомы, карциномы).

Поскольку любые опухолевые антигены являются чужеродными для организма, они вызывают гуморальные и клеточные реакции.

Основную роль в противоопухолевом иммунитете играют Т-лимфоциты, особенно естественные киллеры (ЕК), сенсибилизированные к опухолевым антигенам. Они распознают антигенные детерминанты опухолевых клеток, прикрепляются к поверхности этих клеток, выделяют цитотоксины (видимо, ферменты), которые разрушают стенку клетки, делают ее проницаемой и доступной для действия протеолитических и других ферментов, а также фагоцитов. Клетка лизируется и поглощается фагоцитами.

Противоопухолевые антитела не всегда играют защитную роль, а иногда даже стимулируют развитие опухоли. Это, видимо, связано с тем, что специфические иммуноглобулины связывают антигенные рецепторы опухолевой клетки, тем самым препятствуя контакту Т- лимфоцитов-киллеров с клеткой. Адоптивный перенос иммунных Т-лимфоцитов в интактный организм сообщает противоопухолевый иммунитет. Пассивный перенос противоопухолевых антител иммунитета не сообщает.

Однако противоопухолевый иммунитет, к сожалению, мало влияет на течение уже развившейся опухоли. Это, по-видимому, объясняется несколькими причинами:

. связыванием антигенраспознающих рецепторов на поверхности Т-лимфоцитов-киллеров опухолевыми антигенами, выбрасываемыми в лимфу и кровь опухолевыми клетками;

. отсутствием защитного эффекта у противоопухолевых антител;

. иммуносупрессивным действием опухоли, выражающимся в снижении показателей клеточного иммунитета;

. интенсивностью роста злокачественных новообразований, опережающего скорость развития иммунитета.

Однако иммунологические методы диагностики и лечения опухолей все чаще находят применение. Иммунодиагностика опухолей основана на определении в крови опухолевых антигенов и антител, а также сенсибилизированных к опухолевым антигенам лимфоцитов. Таким способом уже диагностируют опухоли печени, рак желудка, кишечника и др. Качество диагностики возрастает при использовании моноклональных антител против антигенов опухолей.

Практическое применение для лечения опухолей нашли им-муномодуляторы, стимулирующие деятельность иммунной системы: интерлейкины-2 и 1, интерфероны, разнообразные адъюванты, компоненты бактериальных клеток (БЦЖ, продигиозан, бластолизин, мурамилдипептид и др.).

**Модели противоопухолевого иммунитета**

В течение долгого времени — до начала XX века все попытки трансплантации опухолевых клеток были неудачными. Пересаженные опухоли некоторое время росли, а затем неизменно отторгались. История современной иммунологии началась с открытия того факта, что опухоли, возникшие в колониях инбредных животных и трансплантированные инбредным животным той же группы, могут расти в организме нового хозяина, а при попытках трансплантации животным посторонних инбредных групп — отторгаются. Это открытие положило начало эре генетики трансплантационных антигенов и получения генетически чистых линий экспериментальных животных.

С получением таких линий оказалось возможным в течение неограниченного времени пересаживать опухолевые клетки от одного животного другому и получать при этом воспроизводимые результаты. Таким образом, первые попытки вызвать противоопухолевый иммунный ответ привели к пониманию того, что в корректной экспериментальной системе исследования противоопухолевого иммунитета трансплантационные антигены на клетках опухоли и реципиента должны совпадать. Несоблюдение этого правила приведет к иммунному ответу преимущественно на трансплантационные антигены, а не на антигены опухоли. Впервые существование противоопухолевого иммунитета было продемонстрировано Гроссом в 1943 г., когда он показал, что саркомы, индуцированные метилхолантреном у мышей СЗН, можно трансплантировать мышам той же линии внутрикожно, а затем удалять хирургически либо простым наложением лигатуры и прекращением кровоснабжения опухоли.

У животных, подвергнутых такой процедуре, вторичная трансплантация той же опу холи приводит к ее отторжению. Полное же и убедительное доказательство существования опухолеспецифического отторжения трансплантированных раков было получено в 1957 г. в экспериментах Р.Т. Прена и Д.М. Мэйна, которые наиболее полно показали, что антигены, вызывающие отторжение опухолей, являются опухолеспецифическими и не присутствуют в нормальных тканях. Они показали также, что иммунизация опухолевыми клетками не вызывает отторжения трансплантатов кожи и других нормальных тканей. Следующее важное доказательство было получено в 1960 г. Георгом Клейном с соавт., который показал, что опухолеспецифическая резистентность к опухолям, индуцированным метилхолантреном, имеется непосредственно у так называемого аутохтонного хозяина — т. е. у животного, у которого эта опухоль была индуцирована.

В последующие годы было показано, что индукция опухолеспецифической трансплантационной резистентности может быть вызвана опухолями, индуцированными другими химическими или физическими (такими, как ультрафиолетовые лучи) канцерогенами, а также спонтанно возникшими опухолями.

Отторжение опухолевых клеток либо его альтернатива — рост опухоли в этой системе, по-видимому, подчиняются закону «все или ничего». За исключением высокоиммуногенных опухолей, как правило, существует пороговая доза опухолевых клеток, превышение которой приводит к опухолевому росту, остановить который иммунная система не в состоянии.

Иммуногенность опухолей в значительной мере зависит от способа их индукции, который, возможно, тесно связан с иммуносупрессивным действием канцерогенного фактора. Хорошо известно, что наименее иммуногенными опухолями являются спонтанные. Далее, в порядке усиления иммуногенности, могут быть названы опухоли, индуцированные метилхолантреном. который вызывает кратковременное состояние иммуносупрессии, и опухоли, индуцированные УФ-излучением — наиболее иммуногенные в этом ряду. Особенностью последних является то, что пересадка таких опухолей обычно возможна только при использовании реципиентов с нарушенным клеточным иммунитетом — например, мышей nude, лишенных тимуса и Т-клеток, тогда как у нормальных реципиентов такие опухоли не растут Особенностью экспериментальной системы, использующей УФ-излучения в качестве канцерогенного фактора, является стойкая и длительная системная супрессия иммунного ответа, связанная с подавлением ко-стимуляторной функции дендритных клеток кожи — клеток Лангерганса. На фоне подавления клеточного иммунитета вполне вероятно возникновение иммуногенных вариантов опухолей, подавить рост которых нарушенная иммунная система не может. Таким образом, иммуногенность опухолей может быть тесно связана с ффективностью иммунологического надзора, в зависимости от которой в организме может происходить селекция тех или иных вариантов опухолевых клеток. Эта концепция подтверждается тем, что опухоли, индуцированные метилхолантреном у мышей, обработанных УФ-излучением. часто являются более иммуногенными, чем опухоли, индуцированные метилхолантреном у нормальных животных.

Поскольку трансплантация опухолевых клеток у человека невозможна, были предприняты попытки создать экспериментальные системы с использованием экспериментальных животных, в которых было бы возможно поддерживать линии опухолевых клеток человека и тестировать ответы на них. В качестве реципиентов для создания таких систем чаше всего используют мышей, несущих мутации beige и nude, лишенных NK- клеток и Т-клеток, либо мышей SCID, лишенных Т- и В-клеток. Иммунная система таких животных неспособна распознать трансплантационные антигены клеток человека, и поэтому трансплантации как опухолевых клеток, так и иммунокомпетентных клеток человека, отвечающих на опухолевые клетки, проходят успешно.

Такие мыши с трансплантированными иммунокомпетентными клетками человека получили название «humanized mice».

В последние годы широкое распространение получили также трансгенные экспериментальные животные и животные-нокауты по иммунологически значимым генам. Трансгенные Т-клеточные рецепторы позволяют получить значительное количество клеток с заранее известной специфичностью и, соответственно, значительно выраженный иммунный ответ к отдельным комбинациям молекула МНС-пептид. Перевод таких трансгенных животных на генетическую основу нокаутов по генам рекомбиназ, осушествляюших реаранжировку Т-клеточных и В-клеточных рецепторов (и поэтому лишенных Т- и В-клеток), позволяет получить трансгенных животных с Т-клетка ми, экспрессирующими только один тип антигенспецифического Т-клеточного рецептора без примеси Т-клеток, экспрессирующих эндогенные рецепторы.

Мыши, экспрессирующие трансгенный зеленый флуоресцентный белок, могут быть с успехом использованы при изучении процессов метастазирования опухолевых клеток и исследования механизмов дифференцировки предшественников иммунокомпетентных клеток и клеток памяти при адаптивном переносе нетрансгенным реципиентам. Большой интерес в последнее время представляет использование в исследованиях трансгенных моделей с тканеспецифической и стадиоспеци-фической экспрессией антигенов. Следует ожидать, что в скором времени эти модели будут применены для исследования процессов внутритимусной селекции Т-лимфоцитов, специфичных к опухольассоциированным антигенам. Использование нокаутов по иммунологически значимым генам значительно расширяет аналитические возможности исследователя в изучении механизмов индукции противоопухолевого ответа. В частности, использование нокаутов по генам р2-мигроглобулина и транспортеров, ассоциированных с процес-сингом антигенов, позволяет выявить роль эндогенного процессинга и презентации антигена в организме реципиента и понять, распознается ли он непосредственно на опухолевой клетке или для возникновения иммунного ответа на него необходима кросс-презентация дендритными клетками. Использование нокаутов по генам CD4 и CD8 дает возможность оценить роль кооперации этих типов клеток в иммунном ответе на конкретный антиген и определить его зависимость от соответствующей субпопуляции Т-лимфоцитов.

В последние годы также предпринят ряд попыток генетической модификации опухолевых клеток, нацеленной на усиление иммуногенности опухолевых клеток трансфекцией генов цитокинов и костимулирующих лигандов профессиональных АРС. Наиболее часто для этого используются аденовирусные векторы, позволяющие получить транзитную экспрессию трансгенного белка в опухолевых клетках. Вместе с тем в последние годы все более широкое распространение получают методы трансфекции, основанные на использовании ретровирусных и лентивирусных векторов, позволяющие с высокой эффективностью получать стабильные трансфектанты с фиксированным количеством копий трансгена на геном.

Несмотря на то, что метод обнаружения опухольспецифического иммунитета по отторжению трансплантированных линий опухолевых клеток был разработан еще в середине прошлого века, он до сих пор остается основным редством оценки эффективности противоопухолевого иммунитета в эксперименте. В той или иной модификации он, как правило, присутствует в экспериментальных работах, нацеленных на разработку противоопухолевых терапевтических вакцин, изменение антигенных свойств опухолевых клеток, усиление их им-муногенности трансфекциями генов цитокинов и костимуляторных лигандов, иммунизацию пептидами и др.

**Природный противоопухолевый иммунитет**

Природный иммунитет реализуется за счет нескольких типов клеток:

1) больших гранулярных лимфоцитов – NК-клеток, природных киллеров (от англ. killer – убийца);

2) мононуклеарных клеток (моноцитов циркулирующей крови и тканевых макрофагов);

3) нейтрофильных гранулоцитов.

Функция природного иммунитета заключается,

во-первых, в распознавании и уничтожении микробных, инфицированных вирусом, злокачественных клеток путем фагоцитоза (лейкоциты, мононуклеары) или цитотоксического эффекта (NК-лимфоциты) и,

во-вторых, в представлении (презентации) чужеродного материала системе адоптивного иммунитета.

Для презентации формируется структура, состоящая из фрагментированного при фагоцитозе антигена и элементов моноцитарно-макрофагальной клетки – главного комплекса гистосовместимости (МНС). Межклеточное взаимодействие с участием МНС определяет дальнейшее развитие ответа в системе адоптивного иммунитета: формирование цитотоксической клеточной реакции и продукцию специфических противоопухолевых антител.

Лимфоциты, участвующие в реакциях адоптивного иммунитета, обладают различными функциями: так, хелперы вырабатывают факторы, стимулирующие функцию киллеров; киллеры продуцируют токсические факторы, разрушающие опухолевые клетки. Различные типы клеток, участвующие в иммунологических реакциях, взаимодействуют между собой с помощью секреции соответствующих факторов (тканевых медиаторов) – цитокинов (лимфокинов – для лимфоцитов, монокинов – для моноцитов и макрофагов).

Природный и адоптивный иммунитет – это, как уже упоминалось, звенья единого механизма иммунологической защиты, реализация которого направлена на поддержание постоянства внутренней среды организма и обезвреживание чужеродных субстанций, в том числе и трансформированных клеток.

Современная наука располагает данными о природе комплекса, распознающего опухолевый антиген и способного вызвать развитие эффективной иммунной реакции. Этот комплекс объединяет несколько факторов. Опухолевый антиген, фагоцитированный и переработанный клетками природного иммунитета, представляет собой пептидную молекулу, которая связана с различными молекулами гистосовместимости, представленными на моноцитах или тканевых макрофагах (классы молекул носят название МНС-1 или МНС-2). В таком виде (опухолевый пептид + молекулы гистосовместимости + вспомогательные факторы) антиген взаимодействует с соответствующими рецепторами лимфоцитов – Т-хелперов и Т-клеток, предшественников цитотоксических клеток.

Для каждого типа клеток необходима связь опухолевого антигена со своей молекулой гистосовместимости:

для Т-цитотоксических клеток – с МНС-1,

для хелперов – с МНС-2.

СD-маркеры – это рецепторные структуры (дифференцировочные антигены) на поверхности Т-лимфоцитов, определяющие их функциональные свойства (различные субпопуляции лимфоцитов: СD8 – хелперов, СD4 – цитотоксических клеток);

В7 (СD28/В7) – вспомогательные молекулы, необходимые для взаимодействия клеток и передачи стимулирующего сигнала;

IL-2 – фактор межлимфоцитарного взаимодействия, обеспечивающий активацию цитотоксического (противоопухолевого) ответа. Эффект IL-2 реализуется за счет увеличения количества активированных лимфоцитов (лимфокин-активированных клеток, ЛАК), обладающих, по сравнению с NК-клетками, более выраженной противоопухолевой цитотоксичностью. Активность IL-2 была установлена в экспериментах на животных, а впоследствии был убедительно показан терапевтический эффект этого фактора по отношению к некоторым видам опухолей человека, в частности метастатическим очагам при меланоме и опухоли почки. Лечение дает положительные результаты в 15-20 % случаев, причем приблизительно в половине из них отмечается полное рассасывание метастазов (Rosenberg S.А., 2001). IL-2 стимулирует рост субпопуляции ЛАК при сочетанном культивировании лимфоидных клеток с антигенами из опухолевой ткани. Даже при многократном повышении концентрации IL-2 не обладает прямым цитотоксическим эффектом (т.е. без участия ЛАК) по отношению к злокачественным клеткам.

Отсюда следует вывод, что IL-2, в отличие от средств химиотерапии, является противоопухолевым иммуномодулятором.

**Механизмы специфического противоопухолевого иммунитета**

Т-клетки. Среди всех иммунологических факторов, принимающих участие в защите организма от неоплазм (опухолей), главная роль принадлежит клеточной форме защиты. Наиболее активными клетками в разрушении опухоли являются CD8 Т-клетки, Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) или Т-киллеры и Т-хелперы. Если ЦТЛ выполняют прямую киллерскую функцию, то Т-хелперы способствуют её успешной реализации через секрецию цитокинов (интерферон-g, стимулирующий макрофаги и увеличивающий активность НК-клеток).

Активность ЦТЛ проявляется в результате распознавания комплекса – пептид опухолевого антигена+молекула 1 класса МНС (Главного комплекса гистологической совместимости). Механизм действия ЦТЛ на опухолевую клетку следующий: в т.н. «тёмных органеллах» внутри Т-киллера содержится белок–полимер перфорин, который в момент контакта ЦТЛ с клеткой–мишенью выбрасывается на поверхность оболочки клетки мишени, полимеризуется в присутствии ионов Са+, образуя поры-т.н. «перфориновые дыры». В результате, вода и соли через эти поры проходят легко, а белки задерживаются, осмотическое давление снаружи и внутри выравнивается и клетка гибнет.

В-клетки. Участие В-клеток в противоопухолевом иммунитете может проявлятся несколькими способами:

- разрушение опухолевых клеток антителами, фиксирующими комплемент;

- накопление НК-клеток, имеющих на своей поверхности цитофильные антитела;

Натуральные киллеры. Другим типом клеток, осуще­ствляющих иммунологический надзор и участвующих в уничтожении трансформированных клеток, являются НК. Они относятся к лимфоидным клеткам, но при этом лишены маркеров Т- и В-лимфоцитов. Набор клеток, подвергающихся литическому действию НК, достаточно широк. Это — ряд вирусинфицированных и опухолевых клеток, клеток, на поверхности которых представлены цитофильные антитела, эмбриональные клетки. Несмотря на то что НК морфологически напоминают лимфоциты или лимфобласты, их гистогенетическая связь с Т- или В-лимфоцитами не уста­новлена. Вероятно, НК относятся к самостоятельной линии дифференцировки, хотя на самых ранних этапах развития у них имеется общий с лимфоцитами предшественник. В отличие от лимфоцитов, НК не имеют антигенраспознающих рецепторов, не увеличиваются количественно после взаимодействия с чужеродным (например, вирусным) антигеном и не способны к формированию иммунологической памяти. При этом их активность повышается под влиянием цитокинов Т-клеток и в первую очередь интерлейкина-γ.

Макрофаги. В исследованиях установлено, что макрофаги, активированные цитокинами Т-клеток, оказывают определенное противоопухолевое действие. Оно может быть связано как с явлением прямого фагоцитоза опухолевых клеток, так и с процессом, опосредованным Фактором Некроза Опухоли.

**Противоопухолевые вакцины - перспективное терапевтическое направление в онкологии**

Ограниченные возможности лечения поздних стадий онкологических заболеваний методами хирургии, химиотерапии, лучевой и гормональной терапии делают актуальными поиск и разработку других способов сохранения жизни таких больных. В частности, большие надежды связывают с развитием методов иммунотерапии, из которых наиболее перспективно создание противоопухолевых вакцин. Еще Пауль Эрлих, один из родоначальников современной медицины, видел в них ключ к решению проблем злокачественных новообразований. С тех пор прошло более ста лет, достигнут колоссальный прогресс в понимании природы и механизмов развития злокачественных новообразований, но и сегодня создание эффективных противоопухолевых вакцин полностью сохраняет свое значение и актуальность. Это подтвердил Всемирный конгресс онкологов, состоявшийся в Рио-де-Жанейро в 1998 году, на котором создание вакцин было выделено как одно из трех наиболее перспективных направлений в онкологии (наряду с разработкой технологий для создания моноклональных противоопухолевых антител и фактором питания в профилактике онкологических заболеваний).

**Закономерности злокачественного роста**

Принцип действия противоопухолевых вакцин основывается на усилении противоопухолевой защиты, заложенной в природе иммунитета здорового человека. Почему иммунная система не справляется со злокачественно трансформированными клетками и нуждается в помощи извне? Проблема заключается в природе самой опухоли и закономерностях злокачественного роста.

Во-первых, опухоль происходит из тканей организма и ее отличие (степень чужеродности) от здоровых клеток не столь значительно, чтобы вызвать выраженный иммунный ответ. Опухольассоциированные антигены (ОАА) обладают слабой иммуногенностью в отличие от антигенов бактерий или вирусов, обнаруживающих более выраженные различия, то есть более сильные антигенные свойства, которые используются при создании эффективных (антибактериальных, противовирусных) вакцин.

Во-вторых, в формирующейся опухоли действует механизм отбора клеток, способных наиболее эффективно противодействовать системе иммунного надзора, что поддерживает выживание злокачественно трансформированных клеток и таким образом содействует формированию их клона.

В-третьих, растущая опухоль угнетающе влияет на иммунитет и оказывает общее токсическое действие на организм больного.

В-четвертых, добавляется иммунодепрессивный эффект противоопухолевой химиотерапии и облучения.

Перечисленные факторы обусловливают недостаточность противоопухолевого иммунитета, а именно: ускользание злокачественных клеток от иммунного надзора и повышение их устойчивости к действию механизмов иммунитета по мере увеличения массы опухоли. Как показывают расчеты, при количестве опухолевых клеток на уровне 109 иммунологические защитные механизмы оказываются неэффективными. Между тем, это количество клеток является близким к минимуму необходимому для проявления первых симптомов новообразования. При массе клеток 10’ опухоль клинически себя не обнаруживает, хотя и доступна для диагностики с помощью определения соответствующих маркеров — ракового эмбрионального антигена, СА-125 (при раке яичников) и других. Понимание этих закономерностей позволяет сделать важный вывод о том, что использовать иммунотерапию необходимо на ранних стадиях процесса, пока опухоль слабо вооружена собственными факторами защиты, или после максимального уменьшения опухолевой массы (выполнения так называемых циторедуктивных операций), как метод противорецидивного и антиметастатического лечения, когда прогноз болезни зависит от эффективного подавления уцелевших злокачественных клеток. Отсюда следует логичное заключение о возможностях и перспективах применения противоопухолевых вакцин.

**Противоопухолевые вакцины и их место в общей стратегии лечения онкопатологии**

Сегодня разработаны методы получения противоопухолевых вакцин и определено их место в общей стратегии профилактики и лечения онкопатологии. Дальнейшие задачи состоят в том, чтобы повысить их эффективность, сделать доступными для онкологических больных, включить в повседневную лечебную практику.

Противоопухолевые вакцины содержат ОАА, которые стимулируют образование цитотоксических антител и активацию цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ), направленных против опухоли. Иммуногенные ОАА могут быть ассоциированы с целыми или лизированными опухолевыми клетками, а также получены из них в частично или полностью очищенном виде.

За последнее десятилетие открыто множество ОАА человека, распознаваемых ЦТЛ. Применение генетических и биохимических подходов позволило идентифицировать три класса таких антигенов, большую часть которых составляют пептиды, презентируемые Т-клеткам HLA-молекулами. Первый класс включает ОАА, которые экспрессируются клетками опухолей различных гистологических типов, но отсутствуют в клетках нормальных тканей (за исключением семенников). Второй класс — антигены, специфичные исключительно для меланомы и нормальных меланоцитов, например тирозиназа, gp 100, gp 75. Третий класс — антигены, возникающие в результате уникальных точечных мутаций в генах, экспрессирующиеся в различных тканях. Кроме того, обнаружены опухолевые антигены немеланомного происхождения. Список ОАА, распознаваемых ЦТЛ, постоянно пополняется.

Наиболее простой способ изготовления вакцин — использование интактных инактивированных опухолевых клеток (ОК) либо аутологических (клетки от того же больного, для которого и готовится вакцина), либо аллогенных (от разных пациентов). Клетки инактивируют ионизирующим излучением. Другой способ изготовления вакцин методически более сложен и заключается в получении экстрактов из ОК. Преимуществом этих вакцин является то, что они не требуют инактивации облучением, а отдельные компоненты клеток, в том числе белки, более адекватны, нежели интактные ОК, для фагоцитирования и процессинга макрофагами, что может приводить к амплификации иммунного ответа. На сегодняшний день изготовляют вакцины на основе отдельных компонентов опухолевой клетки — пептидов, белков теплового шока, полисахаридов и других.

Эффективность противоопухолевых вакцин можно усилить путем повышения иммуногенности опухолевых антигенов, что достигается различными методами: химической модификации при помощи гаптенов, модификации непатогенными вирусами и бактериями, трансфекции генов, кодирующих продукцию иммуностимулирующих цитокинов, таких как гранулоцит-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и другие.

Казалось бы, найденные способы целенаправленного усиления антигенности опухолевых клеток, стимуляции адаптивного иммунитета должны приводить к развитию цитотоксической противоопухолевой реакции. Однако усиление антигенности является лишь частью решения этого вопроса, так как существуют и другие проблемы. Опухоль характеризуется не только множественностью своих антигенов, но и повышенной мутационной активностью (нестабильностью генома) с дальнейшим усилением признаков злокачественности. Этот процесс сопровождается постоянным изменением антигенного спектра, и можно заведомо предположить появление новых, недостаточно изученных антигенов. Например, подсчитано, что при раке кишечника у человека наблюдается около 11 тысяч нарушений генома, которые могут служить причиной экспрессии аномальных или сверхэкспрессии индивидуальных клеточных антигенов. В таких условиях остается важнейшим оптимальный выбор антигена (или группы антигенов), предназначенных для создания искусственной вакцины. Здесь очевидное преимущество сохраняется за аутовакцинами, содержащими весь спектр антигенов, против которых предполагается выработать иммунный ответ, в том числе индивидуальные и стадиоспецифические антигены, отличающие развитие опухолевого процесса у конкретного больного.

Безусловно, аутовакцины имеют свои слабые стороны, в первую очередь, их использование не дает удовлетворительного результата при всех заболеваниях. Судьба каждого больного во многом зависит от индивидуальных особенностей противоопухолевого иммунитета, поэтому результат применения вакцин не всегда удается предвидеть. Как бы то ни было, аутовакцина является сегодня наиболее действенным средством специфической иммунотерапии опухолевой болезни.

**Использование микробных факторов для стимуляции противоопухолевого иммунитета**

Клиническая онкология имеет большой опыт использования микробных факторов для стимуляции неспецифического противоопухолевого иммунитета, прежде всего, это — вакцина БЦЖ. Имеющиеся данные убеждают в эффективности аутовакцин. В США разработана и успешно применяется (D. Berd et al., 1998) вакцина, основанная на модификации аутологичных опухолевых клеток гаптеном динитрофенилом (ДНФ). Ее изготавливают из клеток меланомы больного (ДНФ-модифицированный антиген меланомы + БЦЖ) и вводят трехкратно внутрикожно. Вакцина инициирует уникальные реакции — развитие воспаления и рассасывание отдельных очагов метастазирования меланомы. Выживаемость больных значительно выше, чем при других методах лечения (в частности, терапии интерферонами, наиболее эффективной при меланоме).

В работе, выполненной в Европе (D.В. Vermorken et al., 1999) и опубликованной в английском журнале Lancet, продемонстрированы убедительные положительные результаты использования вакцины, изготовленной из операционного материала больных раком толстого кишечника в сочетании с БЦЖ. Такое лечение сокращает риск развития рецидива на 42-61%.

Упомянутые публикации, в которых описаны наиболее известные и подробно задокументированные случаи масштабного применения аутовакцин, подводят итог исследованиям и разработкам последнего десятилетия. Между тем, в научно-исследовательских учреждениях Украины, в первую очередь в Институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого, исследования, направленные на создание аутовакцин, проводятся уже более 20 лет, а первые данные о результатах использования таких вакцин в клинической практике получены еще в начале 80-х годов.

Приоритет в этой области принадлежит профессору Д.Г. Затуле и его ученикам. Их версия действенной аутовакцины связана прежде всего с выбором адъюванта, усиливающего иммунный ответ. В результате изучения свойств различных микроорганизмов в качестве такого адъюванта был выбран Bacillus mesentericus AB-56. Работы, выполненные Д.Г. Затулой, позволили установить наличие у этого микроорганизма свойств противоопухолевого антибиотика. Дальнейшие исследования подтвердили правильность этого выбора. В. mesentericus AB-56 успешно культивировали на субстратах, содержащих опухолевую ткань, а адъювантный фактор, предназначенный для обработки опухолевого материала, выделяли из его культуральной среды. Этот фактор представляет собой белок с выраженной иммуногенной активностью: он вызывает агглютинацию и гибель опухолевых клеток, а также повышает иммуногенность ассоциированных с опухолью антигенов.

В результате применения изготовленной таким путем вакцины стимулируется активность механизмов противоопухолевого иммунитета: возрастают активность натуральных киллеров и специфических Т-лимфоцитов, а также уровень комплементзависимых цитотоксических антител, отмечается общая активизация иммунной системы, повышается пролиферативный индекс центральных (вилочковая железа) и периферических (лимфоузлы, селезенка) органов иммунитета, что указывает на вовлечение в иммунный процесс мононуклеарных фагоцитов (дендритных клеток) с последующей стимуляцией лимфоидной ткани. Вакцинация в послеоперационный период подавляет жизнеспособность оставшихся опухолевых клеток и таким путем предотвращает или замедляет развитие метастазов и рецидивов.

В результате экспериментальных исследований, проводившихся на протяжении ряда лет в Институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии, создана и предложена для клинических испытаний противоопухолевая вакцина первого поколения. Основная часть клинических испытаний проведена в клиниках Института онкологии АМН Украины, а детальное изучение параметров вакцинации и независимая оценка полученных данных — на базе Российского онкологического центра (г. Москва). Результаты полностью подтвердили высокую эффективность вакцины. Следует подчеркнуть, что исследования на этапе клинической апробации осуществлялись с использованием метода рандомизации, что позволило исключить субъективный фактор при оценке результатов. Новизна и эффективность нового метода лечения подтверждены патентом Украины как способ получения оригинальной противоопухолевой вакцины.

В настоящее время параллельно проводятся экспериментальные исследования и клинические испытания вакцин второго и третьего поколений, обладающих более высоким иммуногенным потенциалом и безопасных в применении, совершенствуются способы их получения и изготовления.

К настоящему времени собран большой материал, подтверждающий эффективность применения вакцины при опухолевых заболеваниях с различными локализациями и стадиями процесса.

На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы.

Применение вакцинотерапии повышает качество и улучшает перспективы лечения онкологических больных: снижает вероятность развития рецидивов и появления метастазов заболевания, увеличивает продолжительность жизни больных.

Оригинальная вакцина, созданная в Институте экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии, по уровню эффективности и безопасности применения соответствует мировым стандартам специфической иммунотерапии опухолей.

Иммунотерапия рака стоит на пороге важных открытий, включая создание новых вакцин с использованием инфекционных (бактериальных и вирусных) факторов, имеющих сродство с определенными видами ткани или общность с этиологическими факторами развития предопухолевых заболеваний (вирус папилломатоза человека — для рака шейки матки, вирус Эпштейна-Барр — для лимфом, вирусы гепатитов С и В — для рака печени, антигены Helicobacter pylori — для рака желудка).

**Перспективы создания новых классов противоопухолевых вакцин**

Перспективность этого направления была предсказана многими исследованиями и гипотезой Д.Г. Затулы об общности микробных и опухолевых антигенов и возможности практического использования этой закономерности. Эти предпосылки послужили основанием и для создания описанной выше аутовакцины, применение которой отнюдь не исчерпывает проблему, но является действенным шагом, способствующим повышению эффективности профилактики и лечения онкологических заболеваний.

Отдельное направление иммунотерапии опухолей развивается на основе прямой ДНК-вакцинации, главным моментом которой является использование плазмидных ДНК, способных к репликации под контролем эукариотических промоторов. Введенная ДНК не интегрируется с геномом, а существует в виде эписомы длительное время. Усиление синтеза белков, в том числе молекул главного комплекса гистосовместимости 1 класса, цитокинов после введения соответствующих генов способствует индукции клеточного противоопухолевого иммунитета. Мишенями для противоопухолевого иммунного ответа могут служить гликолипиды, гликопротеиды, антигены дифференцировки (MAGE, тирозиназа, Melan-A, gp 75), продукты онкогенов и другие, синтез которых запускается введением соответствующих последовательностей ДНК. Разработан ряд способов внедрения ДНК в клетку: баллистический метод, при котором микрошариками золота, покрытыми ДНК, бомбардируется поверхность клеток; метод электропорации, введение ДНК тонкой иголкой внутрикожно или методом скарификации при лечении больных с меланомой и другими опухолями кожи. ДНК может вводиться в составе катионных или pH-зависимых липосом, а также в составе рекомбинантных вирусов.

Новый класс специфических противоопухолевых вакцин разрабатывается на основе идиотипических детерминант иммуноглобулинов. Основной функциональной особенностью этих детерминант иммуноглобулинов является их способность индуцировать образование антител против антигена, использованного для иммунизации. Клетками-мишенями для антиидиотипических антител (АIАT) могут быть не только В-лимфоциты, имеющие иммуноглобулиновые рецепторы определенной специфичности, но и регуляторные Т-лимфоциты.

Установление факта, что антигенпредставляющие клетки играют важную роль не только в презентации, но и в превращении конформационного эпитопа в линейный, привело к экспериментам, в которых эти клетки, «нагруженные» опухолевыми антигенами, используют в качестве противоопухолевых вакцин.

Большие надежды возлагаются на иммунотерапию больных со злокачественными опухолями при помощи адаптивного переноса дендритных клеток (ДК), которые способны инициировать специфический противоопухолевый иммунный ответ, опосредованный цитотоксическими лимфоцитами. Уникальность функции ДК определяется их способностью к интернализации, процессингу и презентации антигенов наивным Т-лимфоцитам, то есть клеткам, ранее не подвергавшимся воздействию данного антигена. Этой способностью не обладают другие антигенпредставляющие клетки, такие как макрофаги или В-лимфоциты. Обычно зрелые ДК получают in vitro из CD34+ костномозговых предшественников или популяции моноцитов периферической крови. В настоящее время проводятся клинические испытания эффективности адаптивного переноса нагруженных опухолевыми антигенами ДК при метастазирующей меланоме, неходжкинской лимфоме и раке различных локализаций.

В заключение следует отметить, что, хотя перспективность использования противоопухолевых вакцин в онкологии можно считать установленной, их внедрение в клиническую практику ограничивается высокой стоимостью, а также довольно сложной технологией изготовления, требующей высококвалифицированного персонала и соответствующего оснащения. Можно надеяться, что разработка новых методов и совершенствование существующих технологий получения противоопухолевых вакцин позволят уже в ближайшее время использовать их в качестве доступного метода лечения онкологических больных.

**Литература**

Интернет

Гриневич Ю. А., Фильчаков Ф. В. Адаптивная иммунотерапия и ее влияние на эффективность лечения больных онкологического профиля // Онкология, 2003, т.5, №2, с. 90-95.

Дейчман Г.И. Естественный отбор и ранние изменения фенотипа опухолевых клеток in vivo: приобретение новых механизмов защиты // Биохимия, 2000, № 65, с. 92-111.

Затула Д.Г. Микроорганизмы, рак и противоопухолевый иммунитет. К., Наукова думка, 1985, 213 с.

Модуляция иммуногенной активности опухолевых клеток с помощью продуктов метаболизма Вас. mesentericus AB-56 / Потебня Г.П., Семерников В.А., Хуторной С.В. и др. // Экспериментальная онкология, 1999, № 3, с. 175-180.

Москалева Е.Ю., Северин С. Е. Перспективы создания противоопухолевых вакцин с использованием дендритных клеток человека // Иммунология, 2002, т.23, №1, с. 8-15.

Потебня Г.П., Лисовенко Г.С., Ялкут С.И. Противоопухолевые аутовакцины: перспективы применения // Доктор, 2002, №2.