

MODERN ATTITUDES TO CANCER BIOTHERAPY

R. I. Yakubovskaya
Moscow Research Cancer Institute named by P.A.
Gertsen

ABSTRACT

The current review briefly describes modern sources of molecular, cellular and organism processes leading to malignant transformation and progression of tumor. The stages of pathogenesis and specific targets of influence that are fundamental for search of new ways of tumor progression inhibition and for development of prospective pathway – cancer biotherapy – were studied.

There are three main courses in cancer biotherapy: the direct treating of tumor cell by inhibition of proliferation, blocking of angiogenesis and invasion processes and activation of immune response of the organism. It is shown that different agents could be used in biotherapy such as genetic constructions, biologic-active compounds, monoclonal antibodies, synthetic peptides, low-molecular compounds etc.

Современные подходы к биотерапии рака

Р.И. Якубовская
Московский научно-исследовательский онкологический институт
им. П.А. Герцена

РЕЗЮМЕ

В обзоре коротко рассмотрены современные данные, характеризующие на молекулярном, клеточном и организменном уровне процессы, связанные с возникновением опухолевой клетки и прогрессией злокачественного новообразования. Описаны звенья патогенеза и специфические мишени воздействия, которые в настоящее время являются фундаментом для поиска новых способов подавления опухолевого роста и для развития перспективного направления – биотерапии рака.

В биотерапии рака выделены три основных направления: прямое воздействие на опухолевую клетку путем ингибирования процессов пролиферации, блокирование процессов ангиогенеза и инвазии, а также активация иммунной системы организма-хозяина. Показано, что в биотерапии могут быть использованы различные средства. Это – генетические конструкции, биологически активные соединения, моноклональные антитела, синтетические пептиды, низкомолекулярные соединения и т.д.

Последняя четверть ушедшего века ознаменовалась крупными открытиями в области биологии клетки млекопитающих. Особенно впечатляющие данные получены при исследовании процессов трансформации нормальной клетки в опухолевую и механизмов опухолевой прогрессии. Так, открыты и описаны изменения в геноме нормальной клетки, ассоциированные с канцерогенезом; идентифицированы и расшифрованы на молекулярном уровне некоторые особенности процессов

пролиферации и дифференцировки опухолевой клетки, ее взаимодействия с окружающими тканями, компонентами сосудистой и иммунной систем.

Анализ полученной информации, несмотря на ее очевидную неполноту и несовершенство, позволил выделить ключевые звенья в процессе канцерогенеза и обозначить мишени воздействия на опухолевую клетку. Это явилось фундаментом для развития направления по поиску новых путей подавления опухолевого роста, названного **биотерапией рака** и призванного стать в будущем направлением, основанным на патогенетических методах лечения больных злокачественными новообразованиями.

В настоящем сообщении будут рассмотрены основные особенности опухолевой клетки и процессов, связанных с опухолевой прогрессией, определяющие подходы, методы и средства противоопухолевого воздействия.

В настоящее время возникновение злокачественной клетки, особенности ее роста и распространения в организме ассоциируют с изменениями в структурных компонентах генома. К сегодняшнему дню выявлено 4 класса таких структур. Это – онкогены, антионкогены или гены-супрессоры, мутаторные гены и гены-модуляторы [1,2].

Онкогены являются продуктом активации протоонкогенов – нормальных генов клетки.

Антионкогенами являются гены, кодирующие в норме белки, контролирующие основные функции клетки.

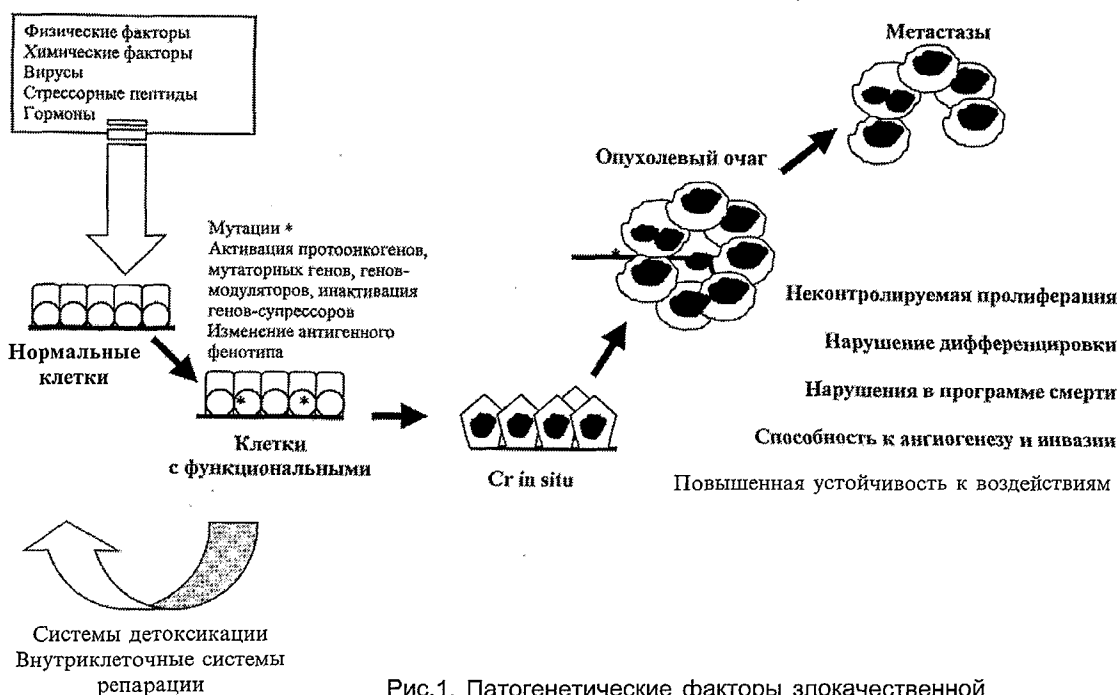


Рис.1. Патогенетические факторы злокачественной трансформации и прогрессии опухоли

Мутаторные гены - это гены, способствующие тем или иным образом различным изменениям в геноме и, в частности, - увеличению темпов мутаций.

Гены-модуляторы кодируют белки, ответственные за распространение опухоли в организме, однако их не относят к генам, непосредственно определяющим злокачественную трансформацию клетки.

Превращение нормального протоонкогена в онкоген происходит путем активации первого вследствие делеции или мутации генов (1), амплификации, т.е. увеличение числа копий гена в ДНК клетки (2), или хромосомных перестроек генома (3). Следствием первого процесса является продукция измененного белка, следствием двух других - повышенная продукция белка.

В настоящее время открыто более 100 различных онкогенов и около 10 генов-супрессоров. Изменения в структуре генома могут носить наследственный характер, или возникать *de novo*, при повышенном уровне воздействия химических, физических факторов, вирусов или гормонов.

Есть представление о том, что малигнизация нормальных клеток является следствием каскадного накопления различных нарушений в их геноме, и для развития злокачественного новообразования у человека необходимы изменения не более 6-10 генетических факторов.

Весь процесс канцерогенеза в очень сжатой и упрощенной форме представлен на схеме (рис.1). В результате воздействия физических факторов, химических агентов, эмоционального стресса, гормональной, а также вирусной экспансии в клетке происходят изменения, приводящие к перенапряжению в окислительно-антиокислительной и других биохимических системах, изменению уровня перекисного окисления липидов и по-

верхностной архитектоники. За этим следует дискоординация подачи и приема местных, регионарных и отдаленных сигналов. Возникшие биохимические и структурные нарушения включают либо адаптивные механизмы клетки, приводящие к нормализации ее жизнедеятельности, либо, программу гибели по апоптотическому пути. Однако, при избыточном действии одного или нескольких мутагенов, в результате срыва адаптивных механизмов, в клетке могут происходить нарушения нормальных процессов, протекающих в ее генетическом аппарате. Имеются убедительные данные о том, что при повышенном уровне химических канцерогенов и облучении при неполноценной антиоксидантной защите происходят прямые поломки в геноме, т.е. точечные мутации, геновые делеции и хромосомные перестройки, нарушающие нормальную функцию генов и кодируемых ими белков. В итоге описываемые выше события инициируют процессы, приводящие к еще большей изоляции клетки, искажению ее сигнального и генетического аппарата и, как следствие, - к появлению трансформированных клеток.

Перепрограммирование генома сопровождается искажением сигнального, рецепторного, биохимического аппарата клетки и приводит к созданию условий для неконтролируемого роста, нарушения в программах конечной дифференцировки и смерти клетки, а также способности к метастазированию и к усилениям механизмов устойчивости (резистентности клеток к различным воздействиям). Такая клетка дает потомство, которое способно расселяться за пределами базальных мембран (рис.1).

В норме основные процессы жизнедеятельности клетки - деление или его остановка, дифференцировка, апоптоз и т.д. находятся под контролем генов, экспрес-

сия которых запускается сигналами, полученными извне и переданными внутрь по, так называемым, сигнальным путям (рис.2). Клетки организма согласованно взаимодействуют друг с другом, адекватно отвечая на поступающие сигналы в виде факторов роста, гормонов и т.д. Последние принимаются на поверхности клетки и передаются в ее ядро. Узнавание клеточных сигналов (лигандов) осуществляют рецепторы - белки, состоящие из нескольких доменов и содержащие, по крайней мере, один связывающий участок, специфичный для природного лиганда [3]. Рецепторы могут взаимодействовать с одной или несколькими сигнальными системами. В то же время, активация сигнального пути может быть связана с различными рецепторами.

Процесс пролиферации клеток находится под контролем ряда ростовых факторов. К последним относят гормоны (инсулин, гормон роста, пролактин и др.) и

пептиды негормональной природы, продуцируемые различными клетками организма. Это - интерлейкины 1,2, тромбоцитарный фактор роста (TGF), фактор роста фибробластов (FGF), эпителиальный фактор роста (EGF) и т.д. [4].

Молекулярный механизм передачи сигналов оказался очень сложным и поэтому, несмотря на огромные усилия, изучен лишь фрагментарно. Существующие данные свидетельствуют о том, что этот процесс начинается с запуска сигнальной цепи посредством связывания лиганда с рецептором, приводящего к активации последнего вследствие изменения его конформации и микроагрегации, и осуществляется в дальнейшем каскадом реакций через взаимодействие ряда определенных белков в строго определенной последовательности (рис.2).

Прекращение действия фактора роста может осу-

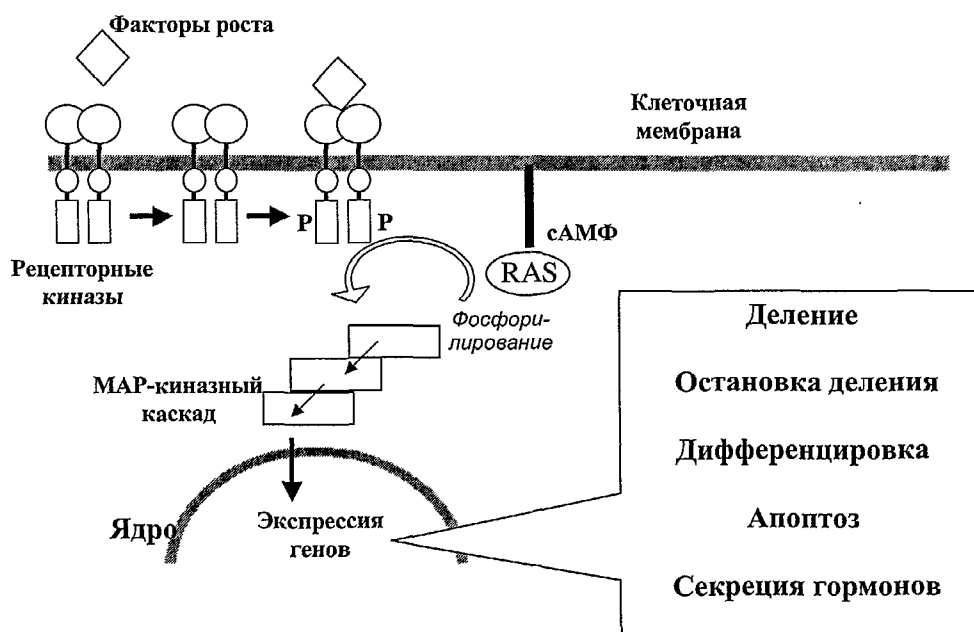


Рис.2. Схема передачи внешних сигналов в клетке

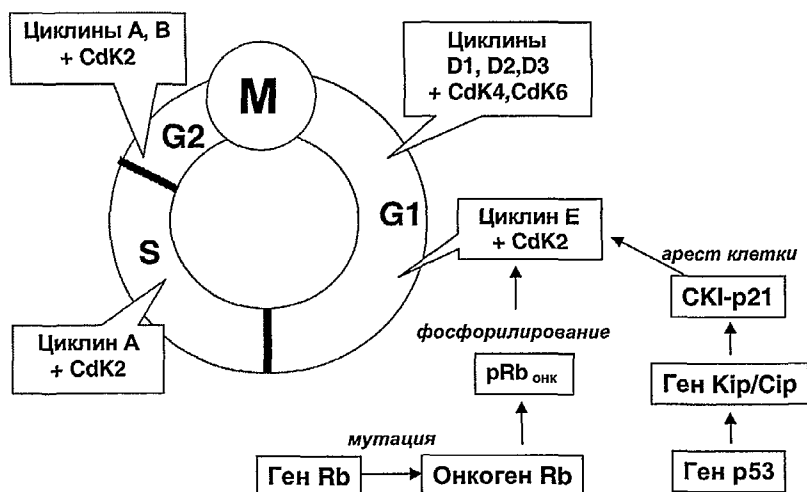


Рис.3. Активность циклинов в различных фазах митотического цикла.

ществляться на начальном этапе, вследствие диссоциации комплекса лиганд-рецептор, а также при инактивации внутриклеточных компонентов, участвующих в передаче сигнала.

Ключевую роль в передаче сигнала играют киназы и адапторы неферментативного действия. Адапторы активируются специфическими киназами и приобретают способность образовывать комплексы с другими белками, составляющими сигнальную «цепь» [4].

Основной механизм передачи сигнала в клетке основан на специфическом комплексообразовании соединений, составляющих эту цепь и процессах фосфорилирования - дефосфорилирования, в результате которых и происходит мгновенное изменение конформации белков и «замыкание и размыкание цепи». Равновесие между фосфорилированием и дефосфорилированием и определяет судьбу передачи сигнала [3,4].

Активация протоонкогенов приводит к гиперэкспрессии внутриклеточных факторов роста, вне- и внутриклеточных рецепторов к факторам роста и других участников передачи сигнального пути, аутокринно стимулирующих клетку к делению. Одним из существенных моментов при трансформации клетки является мутация гена *ras*, приводящая к синтезу белка, неспособного дефосфорилироваться и, т.о., прерывать процесс передачи внутриклеточного сигнала, т.е. отключать процесс деления. Анализ имеющихся генетических нарушений в передаче сигнального пути позволил начать разработку методов, направленных на их устранение [3,4].

В настоящее время в предклинических и клинических условиях испытываются: моноклональные антитела к различным рецепторам, в частности, к рецептору эпидермального фактора роста, блокирующие сигнальную цепочку пролиферации в самом начале пути. Препарат на основе МКАт к этому рецептору - Герцептин - проходит успешные испытания в клинике при ряде локализаций.

Ведутся поиски путей блокирования активности цитоплазматической части тирозинкиназного рецептора, на основе химических соединений, ингибирующих его фосфорилирование. Два таких препарата изучаются в настоящее время в клинике, один из них показал хорошие результаты.

Еще одной мишенью является белок RAS. В настоящее время синтезирован ряд препаратов, блокирующих его функцию. Ряд блокаторов белка RAS проходят клинические испытания.

Огромное число работ посвящено «антисмысловой» терапии, основанной на выключении гена. Для этого используется последовательность нуклеотидов, комплементарно связывающаяся с участком информационной РНК.

Итогом передачи пролиферативного сигнала является вступление опухолевой клетки в процесс клеточного цикла, оканчивающегося делением клетки и образованием дочерних клеток (рис.3)

В регуляции митотического цикла ведущая роль отводится циклин-зависимым киназам (cdk) и циклинам - белкам, образующим с ними активные комплексы, белковому продукту гена ретинобластомы (*hRb*), ингибиторам циклин-зависимых киназ (CKIs) [5].

Для каждой фазы митотического цикла характерна активность определенного типа циклинов и cdk.

Узловым моментом в жизненном цикле клетки является ее переход из фазы G1 в S-фазу, в которой осуществляется синтез ДНК. Механизм этого перехода связан с процессами фосфорилирования и дефосфорилирования pRb.

cdk ингибируются продуктами генов *Kip/Cip*, активирующихся под действием гена *p53* дикого типа. Выброс ингибиторов cdk производит арест клетки в G1 фазе [5].

Т.о., нарушения в механизмах, контролирующих прохождение клетками митотического цикла и, особенно, инактивация ингибиторов cdk, а также мутация в

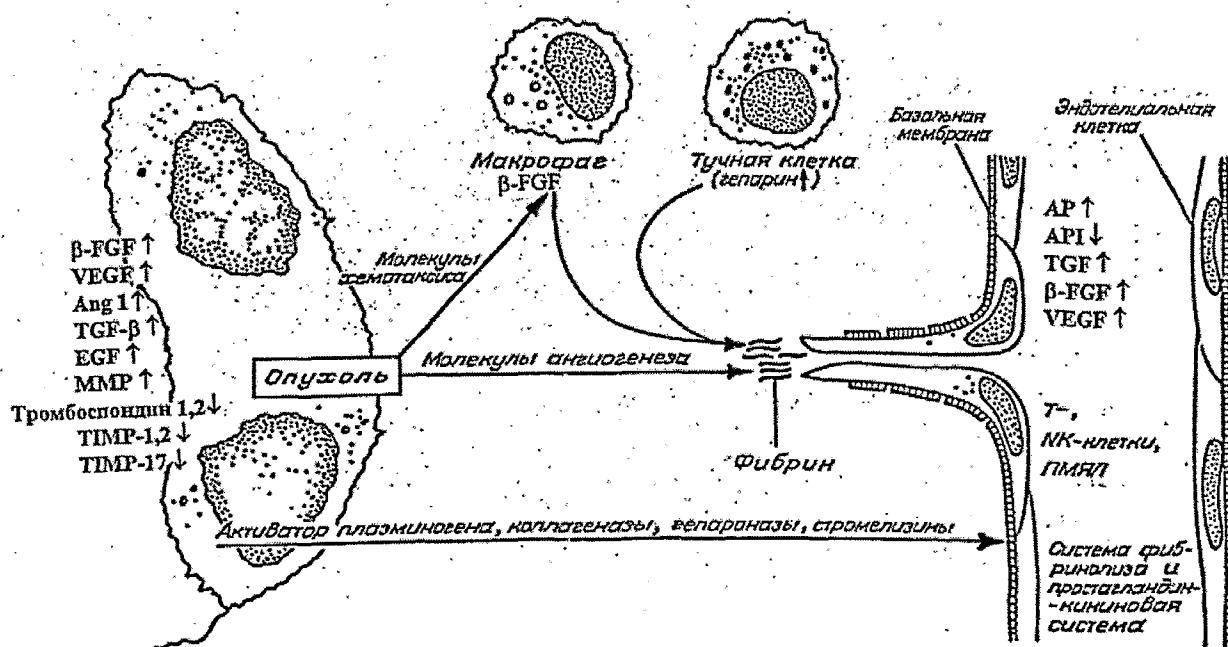


Рис. 4

Таблица 1. Стимуляторы неопангиогенеза

Фактор	Источник	Функция
bFGF - основной фактор роста фибробластов		
	Клетки опухолей	Стимуляция пролиферации клеток эндотелия
	Вновь образованные клетки эндотелия	Стимуляция выброса коллагеназы, интегринов, рецепторов
VEGF - фактор роста эндотелия сосудов		
	Клетки опухолей	Стимуляция пролиферации клеток эндотелия
	Фибробласты	Ингибирование апоптоза
Ангиопозтин 1 (Ang1)		
	Клетки опухолей	Стимуляция пролиферации клеток эндотелия
	Фибробласты	
	Тучные клетки (?)	
MMP матриксные металлопротеиназы - комплекс 15-ти ферментов		
	Фибробласты	Расщепление белков экстрацеллюлярного матрикса : коллаген,
	Мф, Нф, Тучные клетки	фибронектин, ламинин, протеогликаны и др.
	Гладкомышечные клетки Эндотелий	
	Клетки опухолей	

гене Rb могут приводить к быстрому росту опухолевой массы.

Исходя из этих данных, в настоящее время строится стратегия противоопухолевой терапии, основанная на непосредственном подавлении активности cdk или модуляции активности cdk путем воздействия на пути их регуляции [5].

По первому направлению испытываются препараты - прямые ингибиторы cdk - флавопиридол и его аналоги, по второму - изучаются препараты, ведущие к гипофосфорилированию pRb и накоплению SKI- p21 p27. Успешно проходят предклинические испытания препарата UCN-01.

Таким образом, медикаментозное прерывание сигнального пути и митотического цикла опухолевой клетки приводит к остановке пролиферации, аресту клеток и может быть резервом противоопухолевой терапии.

Опухолевую прогрессию можно охарактеризовать, сосредоточив внимание на 3-х основных моментах. Это - неоваскуляризация, инвазия и метастазирование, контроль за ростом опухоли в организме-хозяине.

Впервые роль неопангиогенеза, в формировании и прогрессии опухоли, была описана J. Folkman'ом более 30 лет назад. Его представления базировались на том, что первичные солидные опухоли размером до 1-2мм² получают кислород и питательные вещества из окружающей ткани путем пассивной диффузии. Однако, для дальнейшего развития и роста опухоли необходим ангиогенез - развитие новой капиллярной сети, инфильтрирующей опухоль (рис.4).

По современным представлениям неопангиогенез сопровождается переводом опухолевой клетки в ангиогенный фенотип и характеризующийся активацией генов-модуляторов, ответственных за стимуляцию ангиогенеза и инактивацией гена- супрессора p53, контролирующего выброс стимуляторов и ингибиторов этого процесса [6].

К стимуляторам ангиогенеза относят ряд факторов роста, хемотаксических молекул и агентов ремодуляции стромы. Первые активируют пролиферацию эндотелиальных клеток и фибробластов, стимулируют выброс факторов роста из макрофагов, фибробластов и вновь образованных эндотелиальных клеток; вторые - привлекают эндотелиальные и другие клетки в область строящегося сосуда; третьи - расщепляют компоненты экстрацеллюлярного матрикса [6].

В настоящее время ряд стимуляторов ангиогенеза хорошо охарактеризован (табл. 1). Это - факторы роста bFGF, VEGF и Ang1, а также MMP - матриксные металлопротеиназы - семейство протеолитических ферментов, состоящее из 15 энзимов, расщепляющих такие белки как коллаген, фибронектин, ламинин, протеогликаны и освобождающие, таким образом, место как для пролиферирующих клеток опухоли, так и для сосудов (табл.1) [7].

В организме функционирует целая сеть ингибиторов ангиогенеза. В настоящее время многие из них детально описаны. Это: тромбоспондин 1,2, ангиостатин, эндостатин, вазостатин, ингибитор фактора роста эндотелия (VEGI), фрагмента фактора роста пластинок (PP4), рестин-пролиферин-подобный белок (PRB), тканевые ингибиторы металлопротеиназ (TIMP 1,2), ангиопозтин-2, продукты расщепления пролактина, SPARC и остеопонтин, фрагмент антитромбина III. Большинство эндогенных ингибиторов является фрагментами белков, входящих в состав экстрацеллюлярного матрикса, системы свертывания, ангиотензин-рениновой и каллекреин-кининовой систем [8]. В норме в ткани устанавливается равновесие между ангиогенными факторами и их ингибиторами. При новообразованиях оно нарушается, сдвигаясь в зависимости от соотношения: стимуляторы/ингибиторы в сторону неопангиогенеза или его блокирования (рис.4).

По мнению ряда авторов, ключевым моментом в

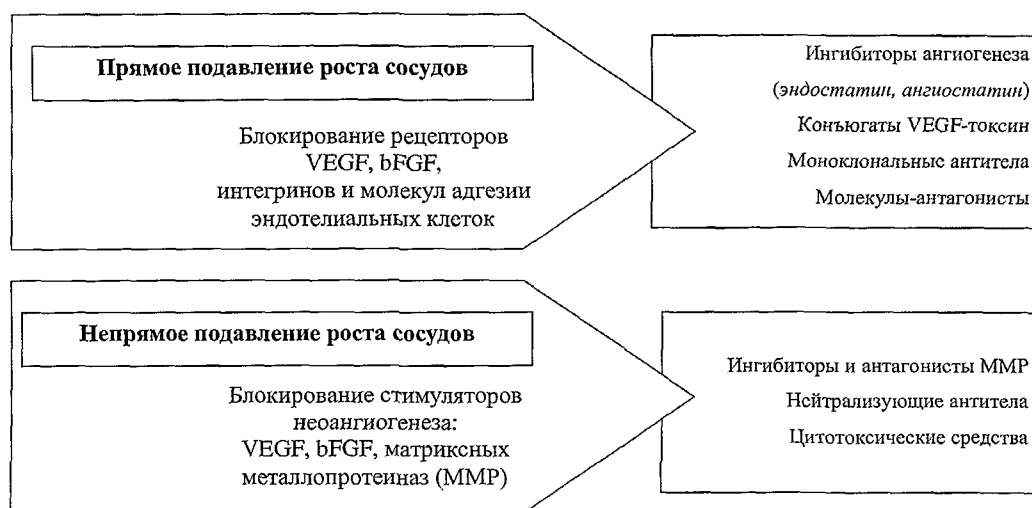


Рис.5. Стратегия развития терапии, направленной на подавление опухолевого роста (противоопухолевая антиангиогенная терапия)

запуске неоангиогенеза является инактивация функции гена-супрессора p53, который осуществляет контроль за экспрессией ингибиторов ангиогенеза - тромбоспондинов 1 и 2 путем активации транскрипции их генов, а также контроль за экспрессией активаторов неоангиогенеза путем подавления транскрипции гена erbB, отвечающего за продукцию VEGF, а также генов семейства gas, связанных с экспрессией VEGF и MMP.

Таким образом, опухоль, окружающее ее пространство - экстрацеллюлярный матрикс и инфильтрирующие его клетки, а также сосудистая сеть представляют собой единую систему, в которой компоненты рецепторно стимулируют рост друг друга: опухолевые и окружающие ее клетки стимулируют развитие неоангиогенеза; капиллярная сеть, в свою очередь, питает опухоль, окружающие ее клетки и экспрессирует факторы, способствующие ее росту. Разрыв этой рецепторной связи и является одним из направлений противоопухолевой биотерапии, которое получило название антиангиогенной терапии.

Стратегия строится на прямом и опосредованном подавлении роста сосудов. В первом случае - это блокирование рецепторов роста, интегринов, молекул адгезии, во втором - прямое блокирование самих факторов роста и матриксных металлопротеиназ (рис.5).

В настоящее время известно множество анти-ангиогенных препаратов, проходящих предклинические и клинические испытания. Только в клинике испытываются в настоящее время более 40 препаратов. Это - ингибиторы ангиогенеза, такие как: эндостатин, ангиостатин, конъюгаты VEGF-токсин, антагонисты VEGF-рецептора, антитела к VEGF-рецептору, нейтрализующие VEGF-антитела, ингибиторы и антагонисты MMP, цитотоксические средства. Блокирование ангиогенеза не вызывает иррадиации опухоли, но ограничивает ее рост и экспансию, переводя заболевание в вялотекущий хронический процесс [6].

В опухолевой прогрессии инвазия и метастазирование определяют, в конечном итоге, исход злокачествен-

ного заболевания у больного. Эти сложнейшие процессы включают:

- инвазию опухолевых клеток в окружающую ткань;
- прикрепление опухолевой клетки к эндотелию сосудов;
- мигрирование в кровеносный и лимфатический сосуд;
- циркуляцию в сосудах;
- прикрепление к эндотелию сосуда в органе-мишени;
- выход в ткань органа-мишени с образованием метастатического очага.

Благодаря интенсивным исследованиям этих процессов к настоящему моменту стало очевидно, что появление инвазивного и метастатического потенциала опухолевой клетки неразрывно связано друг с другом и ассоциировано с изменениями формы клетки и ее морфогенетических реакций, контролируется онкогенами, генами-супрессорами, генами-модуляторами и регулируется цитокинами, называемыми «митоген-мотоген» [9,10,11].

В процессе приобретения метастатического потенциала в клетке изменяется ее форма и нарушаются ее морфогенетические реакции: способность прикрепляться к субстрату, перемещаться, взаимодействовать с субстратом экстрацеллюлярного матрикса и другими клетками. При этом происходят серьезные изменения в активности цитоскелета, системе микротрубочек, фокальных и межклеточных контактах. Все это приводит к ослаблению адгезии трансформированных клеток с внеклеточным матриксом, изменению (ослаблению и/или усилению, по необходимости) контактов с другими клетками: опухолевыми, эндотелиальными, макрофагами, нейтрофилами и др., утрате субстратной зависимости и возрастанию миграционной активности [10].

Эти процессы описаны на молекулярном уровне. Так, ослабление фокальных и межклеточных контактов происходит с изменением уровня экспрессии ряда интегриновых рецепторов, повышением или пониже-

ем уровня мембранных интегриновых, селектиновых, кадхериновых, иммуноглобулиновых молекул адгезии.

Одновременно с этим, в опухолевой клетке происходит перерегуляция синтеза протеолитических ферментов, способных расщеплять субстраты экстрацеллюлярного матрикса, а также их ингибиторов, лектинов, высокомолекулярных гликанов, способных защищать опухолевую клетку в кровяном русле и органе-мишени от дегградации, продуцируются молекулы хемотаксиса [10,11].

Несмотря на огромный материал, имеющийся в изучении процессов инвазии и метастазирования, многое остается неясным. Поэтому, в настоящее время в этом направлении большое внимание уделяется дальнейшему изучению этих процессов. В пионерских работах, посвященных методам блокирования инвазии и метастазирования опухолей в качестве мишеней используются фокальные и межклеточные адгезионные молекулы, а в качестве средств - антитела. Предклинические исследования свидетельствуют о перспективности антиметастатической терапии.

В процессе всех этапов онкогенеза опухолевая клетка вступает в различные кооперативные взаимодействия с окружающей тканью и нормальными клетками организма-хозяина. Эти взаимодействия, в конечном итоге, подчинены законам выживания либо опухоли, либо организма, в котором она возникла и развивается.

Имеются экспериментальные данные о том, что всего лишь одна из тысячи или десяти тысяч высокометастатических клеток выживает в кровяном русле, для низкоквалифицированных клеток это соотношение составляет всего одну на миллион [12].

Это свидетельствует о том, что рост опухоли контролируется организмом. В организме выработано 2 пути борьбы с новообразованиями. Один основан на блокировании жизненно важных процессов опухолевой клетки, другой - на ее физическом уничтожении.

Первый путь связан с созданием условий для блокирования процессов метастазирования. Он реализуется через воспроизводство и секрецию в окружающее пространство неопухолевыми клетками биологически активных соединений - антагонистов факторов прогрессии. Огромная роль в этом отводится ингибиторам ангиогенеза, антагонистам факторов роста и их рецепторам, антиадгезивным молекулам и антихемоаттрактантам, антипротеиназам. В этом процессе активное участие принимают эпителиальные клетки, фибробласты, эндотелиальные клетки, тромбоциты, эритроциты и клетки RES.

Элиминация опухолевых клеток в процессе их миграции в сосуды и циркуляция по ним во многом зависит от согласованности взаимодействия систем свертывания крови и фибринолиза, кининообразования, ангиотензин-рениновой и простагландиновой систем, так как их нормальное взаимодействие между собой и с эндотелием сосудов препятствует прикреплению опухолевых клеток к эндотелию и создает тем самым невозможность выхода в кровоток и/или из него.

Другой путь борьбы организма с опухолью основан на физическом уничтожении опухолевых клеток клетками хозяина. По современным данным, его осуществляют две эффекторные системы противоопухолевой защиты - неспецифическая система противоопухолевой резистентности, врожденного иммунитета и система специфического Т-клеточного иммунитета - приобретенного иммунитета (табл.2) [12,13].

Первая система использует в качестве эффекторных клеток Нф, Мф и NK-клетки, работает по принципу уничтожения «не своего» или «измененного своего», не требует большого количества времени для осуществления киллинга и способна уничтожить единичные клетки. Есть представление о том, что система естественной резистентности является первой линией отбора опухолевых клеток в организме, и что все выжившие опухолевые клетки устойчивы к действию Нф, Мф и NK-

Таблица 2. Противоопухолевая защита организма (иммунологический надзор)

Основные характеристики	Система неспецифической резистентности	Система специфического Т-клеточного иммунитета
Эффекторные клетки	Мф, Нф, NK-клетки	ЦТЛ (CD8+), ДК, Мф
Механизм распознавания	отсутствие «своего» измененный «свой»	присутствие «чужого»
Эффективность распознавания: - скорость реакции отторжения - эффективность реализации отторжения	мгновенная единичные клетки	гиперчувствительность замедленного типа более 10 ⁵ клеток
Иммунологическая память	нет	есть
Особенности	- постоянная готовность - цитотоксическое и цитостатическое действие - неспецифичность	- необходимость сенсibilизации - цитотоксическое действие - специфичность

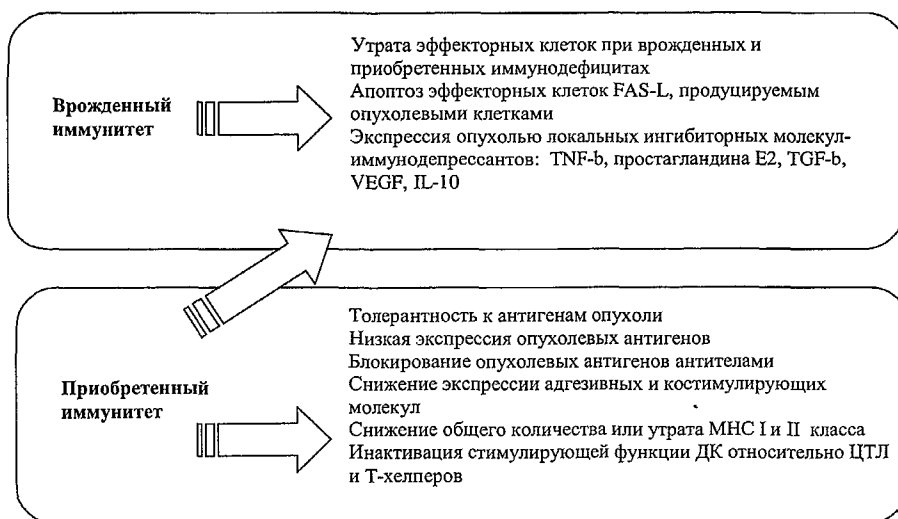


Рис.6. Механизмы блокирования развития эффективного иммунного ответа на опухоль в организме

клеток. Механизмы взаимодействия опухолевых клеток с системой ЕР изучены недостаточно, но в настоящее время этой проблеме, как очень важной в противоопухолевой защите, уделяется все большее внимание (табл. 2).

Наиболее изучены NK-клетки. На них обнаружено 2 типа рецепторов - активирующий (1-ый тип) и ингибирующий (2-ой тип). Мишенью для рецепторов 1-го типа являются белки MHC I класса, для рецепторов 2-го типа - гликопротеиды и липополисахариды. Наличие рецепторов 1 типа на клетке-мишени налагает запрет на цитолитическое действие, при отсутствии на клетке-мишени MHC I класса включается активирующий рецептор и происходит запуск цитолитического действия. Косвенным подтверждением того, что система неспецифической защиты выполняет функции первого барьера, являются данные о том, что большинство опухолей человека сохраняют MHC I класса на поверхности опухолевых клеток. Исключение составляют ретинобластома, мелкоклеточный рак легкого, хорионэпителиома [11]. Эти данные свидетельствуют о том, что система неспецифической защиты уничтожает подавляющее большинство опухолевых клеток в организме, не несущих MHC- I класса.

Система специфического иммунного ответа использует в качестве эффекторной клетки цитотоксический Т-лимфоцит, работает по принципу уничтожения «чужого» (опухолевой клетки, несущей специфические опухолевые антигены), требует определенного времени для развития реакции отторжения, способна реагировать на опухолевый узел размером 10.000 и более клеток и создает иммунологическую память (табл.2).

В настоящее время показано, что для эффективной генерации ЦТЛ - CD8+ - необходимо осуществление 3-х звеньев: комплекса специфического опухолевого антигена с MHC I класса, комплекса специфического опухолевого антигена или его дериватов с MHC II класса, представленных на поверхности т.н. антиген-презентирующих клеток, а также комплекса цитокинов и костимулирующих факторов, которые секретируются ДК при ее активировании СОА.

Таким образом, для реализации уничтожения опухолевой клетки системой приобретенного иммунитета необходимо наличие достаточного количества ДК, способных к активации, специфического опухолевого антигена, который может запускать как активацию ДК, так и узнавание мишени ЦТЛ.

Большинство опухолей человека являются спонтанными и опухолеассоциированными антигенами, обнаруженные на клетках, принадлежат к тканеспецифическим, органоспецифическим или онкофетальным, что может вызывать толерантность в организме хозяина и создавать определенные проблемы с узнаванием опухолевых клеток. Исключение составляют специфические опухолевые антигены, индуцированные УФ-облучением, онкогенными вирусами, химическими агентами. Однако, как правило, экспрессия этих антигенов на клетках невысока, да и самих этих опухолей в процентном отношении существенно меньше, чем спонтанных.

В настоящее время очень большое внимание уделяется анализу механизмов блокирования иммунного ответа с целью отмены этой ситуации. Прежде всего, для функционирования систем как врожденного, так и приобретенного иммунитета важно достаточное общее количество эффекторных клеток; их утрата при иммунодефицитах может вести к неконтролируемому росту опухоли. Вторым, весьма существенным обстоятельством для обеих систем является их блокирование ингибиторными молекулами - иммунодепрессантами, секретируемыми опухолью - FAS-L лигандом, вызывающему апоптоз эффекторных клеток, TNF- β , простагландина A2 и др. (рис.6).

Механизмами, ответственными за неэффективную работу системы приобретенного иммунитета может быть толерантность к антигенам опухоли, низкая экспрессия опухолевых антигенов, снижение экспрессии адгезивных и костимулирующих молекул, а также комплексов гистосовместимости I и II класса, инактивация стимулирующей функции ДК относительно ЦТЛ и Т-хелперов (рис.6).

В настоящее время разрабатывается множество ме-

тодов повышения эффективности действия систем противоопухолевой защиты. В первую очередь, это - коррекция вторичного иммунодефицита путем использования антиоксидантов и иммуномодуляторов. Мишенью этой терапии являются компоненты АОС и предшественники иммунокомпетентных клеток.

Немаловажным моментом является активация системы неспецифической резистентности посредством усиления эффекторных свойств МФ, НФ и НК-клеток [12,13].

Одним из самых существенных моментов противоопухолевой борьбы в настоящее время является активация системы специфической Т-клеточной защиты. Разрабатываются методы повышения иммуногенности опухоли, активации антиген-презентирующих клеток, преодоление толерантности к опухолевым клеткам и активация иммунного ответа. Мишенями в этих исследованиях являются опухолевые клетки, ДК, цитокины, костимуляторы.

Средства, используемые для повышения эффективности эффекторных действий противоопухолевой защиты, применяют в настоящее время самые разнообразные. Это - иммуномодуляторы, колониестимулирующие факторы для ликвидации иммунодефицита, цитокины для активации эффекторных и антиген-презентирующих клеток [13,14,15].

Огромная роль отводится цитокинам и проcitoкинам как стимуляторам системы противоопухолевой защиты, уже зарекомендовавшим себя в клинике [16].

Особое значение приобретает создание методов иммуностимуляции организма с использованием вакцин, призванных, с одной стороны, повысить иммуногенность опухолей, а, с другой - стимулировать цитотоксическое действие [15].

В настоящее время разработано множество вариантов. Это вакцины на основе нормальных, стволовых, опухолевых, дендритных, НК и АК - клеток, трансформированных специфических опухолевых антигенов, цитокинов, МНС-I, II, пептидные вакцины, вакцины на основе ДНК и РНК. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что иммунотерапия может приводить к уничтожению опухолевых клеток, однако их масса не должна быть большой.

Таким образом, в рамках биотерапии предусматривается многоплановое воздействие на опухоль: прямое воздействие на опухолевые клетки, блокирование различных этапов развития опухолевого очага, а также воздействие на компоненты противоопухолевой системы. В биотерапии основным остается поиск средств, направленных непосредственно на опухоль и реализующихся через ингибирование клеточного деления, прерывание аутокринной и паракринной стимуляции опухолевого роста, индукция нормальной дифференцировки и запуск апоптоза. Огромное внимание в настоящее время уделяется также разработке и апробации препаратов с антиангиогенными и антиметастатическими свойствами, а также методам иммунотерапии рака. Мишенями для биотерапии служат различные отделы опухолевых клеток и окружающих их нормальных клеток и компонентов стромы, а также клеток иммунной системы. Средства, используемые для развития метода биотерапии в настоящее время тоже весьма разнообразны. Это генные конструкции, биологически активные соединения, моноклональные антитела, синтетические пептиды и низкомолекулярные вещества и др. (рис.7).

Итак, за последнее десятилетие изменилась концепция противоопухолевой терапии. Определелись специфические мишени воздействий, получено огромное число агентов, направленных к этим мишеням.

Дальнейшие успехи в развитии этих направлений, во многом, будут зависеть от специфичности и доступности выбранных мишеней и возможности специфической доставки к ним противоопухолевых агентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ponder B.A.J. Cancer genetics. - Nature, 2001, 411, p.336-341.
2. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза. - Биохимия, 2002, 65, стр.5-33.
3. Татосян А.Г. Молекулярно-генетические изменения в злокачественных клетках. - В кн.: Канцерогенез / под ред. Д.Г.Заридзе, М., 2000, стр.50-74.
4. Hood J.K., Silver P.A. Diverse nuclear transport

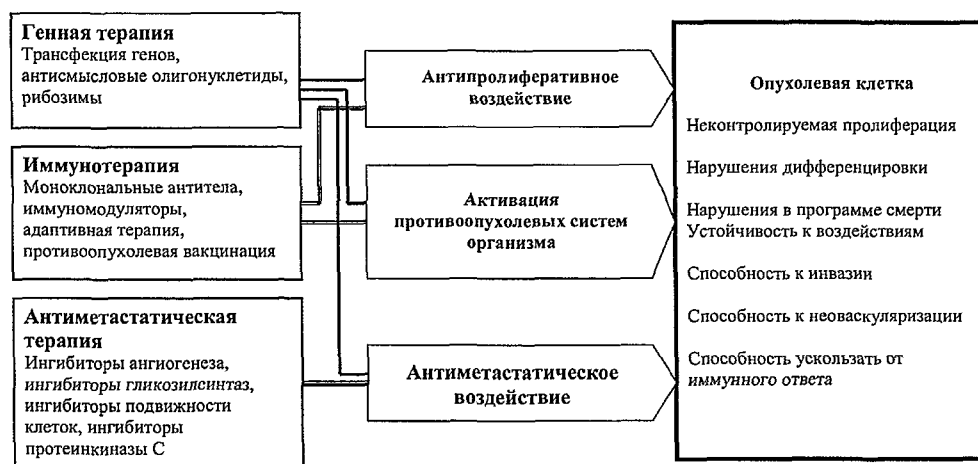


Рис.7. Основные направления биотерапии рака, их принципы и мишени воздействия

pathways regulate cell proliferation and oncogenesis. - Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer, 2000, 1471, p. M31-M41.

5. Grandori C., Gowley S.M., James L.P., Eisenman R.N. The Myc/Max/Mad network and transcriptional control of cell behavior. - Ann. Rev. Cell Develop. Biol., 2000, 16, p. 653-699.

6. Hanahan D., Folkman J. Patterns and emergent mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. - Cell, 1996, 86, p. 353-364.

7. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. - Nature, 1997, 386, p. 671-674.

8. Schirner M. Antiangiogenic chemotherapeutic agents. - Cancer and Metastasis Rev., 2000, 19, p. 67-73.

9. Ровенский Ю.А., Васильев Ю.М. Морфогенетические реакции клеток и их нарушения при опухолевой трансформации. - В кн.: Канцерогенез / под ред. Д.Г. Заридзе, М., 2000, стр. 260-283.

10. Fidler I.J. The Biology of cancer metastasis. - Int. J. Cancer, 2002, Suppl., 13, p. 1.

11. Maraël H.M. Molecular mechanisms of tumor invasion. - Int. J. Cancer., 2002, Suppl., 13, p. 15-16.

12. Дейчман Г.И. Опухолевые антигены и противоопухолевый иммунитет. - В кн.: Канцерогенез / под ред. Д.Г. Заридзе, М., 2000, стр. 310-332.

13. Davis I.D. An overview of cancer immunotherapy. - Immunol. Cell. Biol., 2000, 78, p. 179-195.

14. Gavilondo I.V., Larrick J.W., Borrebaeck C.A.K. Human antibodies therapy. - Immunologist, 2000, 8, p. 58-65.

15. Fong L., Engleman E.G. Dendritic cells in cancer immunotherapy. - Ann. Rev. Immunol., 2000, 18, Palo Alto, p. 245-273.

16. Biological Therapy of Cancer / Eds V.T. De Vita, S. Hellman, M.D. Rosenberg. - 2nd Ed., 1995, p. 235-466.