

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 селезёнке, 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- γ . 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/м² 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.