

ОБЕЗОРУЖИТЬ РАКОВУЮ КЛЕТКУ

В 2018 ГОДУ НОБЕЛЕВСКАЯ ПРЕМИЯ ПО ФИЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ ПРИСУЖДЕНА ДЖЕЙМСУ ЭЛЛИСОНУ ИЗ США И ТАСУКУ ХОНДЗЁ ИЗ ЯПОНИИ ЗА РАЗРАБОТКИ В ОБЛАСТИ ТЕРАПИИ РАКА ПУТЕМ АКТИВАЦИИ ИММУННОГО ОТВЕТА.



Джеймс Эллисон

Тасуку Хондзё

ЭФФЕКТЫ PD-1 НА МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ПЕРЕПРОГРАММИРОВАНИЕ Т-ЛИМФОЦИТОВ

инфицированная клетка	ПУТЬ АКТИВАЦИИ	БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ	ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ
	Т-клетки связываются рецептором PD-1 с молекулой активатором на поверхности заражённой клетки	Не образуются Т-эффекторные клетки. Подавляется иммунная реакция против вирусов и других патогенов	Блокада PD-1/ PD-L1 приводит к: – активация иммунной системы против инфекций (ВИЧ, гепатит, малярия и др.) – повышение эффективности вакцинации
	Т-клетки связываются рецептором PD-1 с молекулой активатором на поверхности антигенпрезентирующих клеток	Иммунная система обучается не реагировать на собственные антигены. Защита от аутоиммунных реакций	Активация PD-1 приводит к: – Подавлению аутоиммунных реакций – Подавлению реакции отторжения трансплантата при трансплантации органов или тканей
	Т-клетки связываются рецептором PD-1 с молекулой активатором на поверхности раковых клеток или антигенпрезентирующих клеток из микроокружения опухоли	Подавляется реакция иммунной системы на опухоль	Блокада PD-1/ PD-L1 приводит к: – активация иммунной системы против опухоли
	MHC – молекула главного комплекса гистосовместимости (презентирует антиген) TCR – Т клеточный рецептор (узнаёт антиген) PD-1 – рецептор на поверхности Т-клеток (подавляет активность Т-клеток в случае активации) PD-L1/L2 – активаторная молекула APC/DC – антигенпрезентирующая клетка		

Вручение этой премии за работу Эллисону и Хондзё можно назвать ожидаемым, еще в 2016 году они назывались как потенциальные лауреаты. Они открыли способ, с помощью которого опухолевые клетки подавляли активность Т-клеток, а это позволяло им уходить из-под контроля иммунной системы человека и бесконтрольно размножаться. Способ этот основан на взаимодействии рецептора на поверхности Т-лимфоцита и активаторного белка на поверхности опухолевой клетки. В случае если такое взаимодействие произошло, запускается механизм подавления активности Т-лимфоцита (в норме этот механизм препятствует развитию аутоиммунных реакций). Открытие нового биологического явления само по себе могло и не привлечь внимания Нобелевского комитета. Но вслед за открытием рецепторов и активаторных белков последовал вал разработок лекарственных препаратов, направленных на то, чтобы не дать рецептору и активатору взаимодействовать и таким образом не препятствовать активации собственной иммунной системы на борьбу

с болезнью. В мире такая стратегия успешно применяется и в отношении опухолей, использующих этот способ ухода из-под контроля иммунной системы, показала свою эффективность. В России разработку основанного на таком принципе лекарственного препарата ведет компания Biocad, «Ъ-Наука» писал об этой разработке <https://www.kommersant.ru/doc/3187040> <https://www.kommersant.ru/doc/3206249>. Сейчас препарат BCD-100 для лечения меланомы и немелкоклеточного рака легкого находится на второй стадии клинических испытаний (эффективности и безопасность препарата на ограниченных группах пациентов с конкретным заболеванием). Безусловно, нельзя говорить о противораковой панацее, нельзя исключать из стратегии лечения другие способы борьбы с онкологическими заболеваниями, нельзя пренебрегать хирургическими методами и химиотерапией. Более того, таргетная иммунотерапия, несмотря на точечное воздействие на конкретный механизм, оказывает системное действие на

все клетки, а не только раковые. Возрастает риск аутоиммунных осложнений. И не все опухолевые клетки экспрессируют соответствующие активаторные белки, не все используют этот способ защиты от иммунной системы, а против опухолей, на поверхности которых есть активаторные белки, только в 50% случаях удается получить лечебный эффект. Несмотря на указанные ограничения и сложности применения этой технологии, огромный интерес научного и медицинского сообщества и вклад в борьбу с онкологическими заболеваниями предопределили внимание Нобелевского комитета к этому открытию. Путь исследователей к признанию был небывстрым, первая работа о роли рецептора PD-1 была опубликована Хондзё еще в 1992 году, а в 2010 году была предложена соответствующая медицинская стратегия. Теперь ждем выхода на рынок российского препарата для иммунотерапии рака.

АЛЕКСЕЙ ДЕЙКИН,
кандидат биологических наук,
Институт биологии гена РАН

Таргетная иммунотерапия, несмотря на точечное воздействие на конкретный механизм, оказывает системное действие на все клетки, а не только раковые