

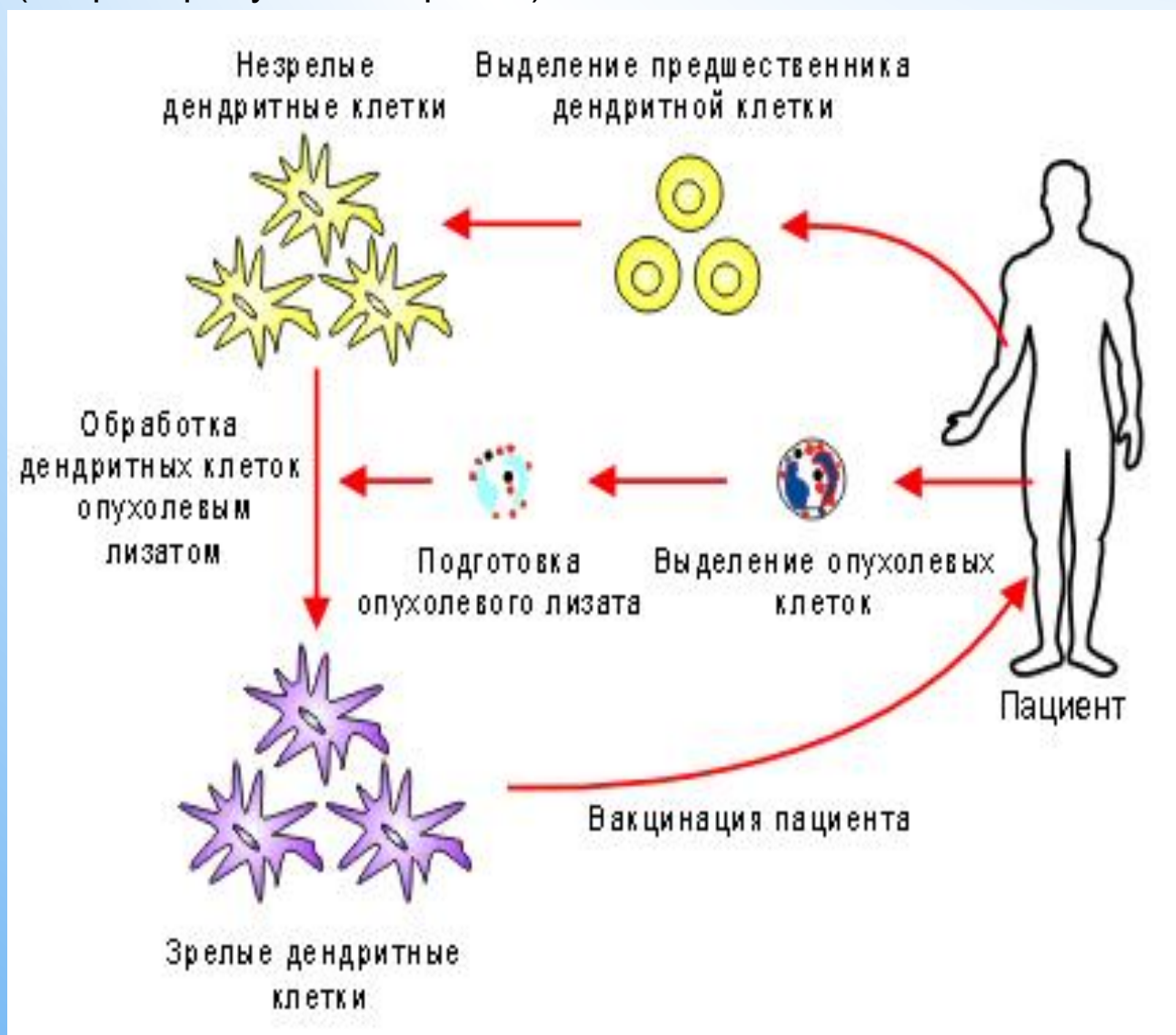
# Иммунотерапия рака поджелудочной железы

Степуро О.А., Летковская Т.А., Прохоров А.В.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**Введение.** Рак поджелудочной железы (РПЖЖ) — это одно из самых смертельных заболеваний среди солидных опухолей. Ежегодно регистрируется более 250000 смертей от рака поджелудочной железы. Он является восьмой по частоте причиной смерти от злокачественных новообразований у мужчин и женщин во всем мире, а заболеваемость РПЖЖ варьируется от 1 до 10 случаев на 100000 человек. Проблема рака поджелудочной железы актуальна в современной медицине, так как большинство пациентов с локальным или метастатическим РПЖЖ не являются кандидатами на лечебную резекцию из-за чрезвычайно неблагоприятного прогноза.

**Материалы и методы.** Несмотря на огромный прогресс в лечении других злокачественных опухолей благодаря прорыву в иммунотерапии рака, лечение рака поджелудочной железы развивалось медленно в течение последних двух десятилетий. Неэффективность иммунотерапии РПЖЖ объясняется несколькими факторами, в том числе слабой иммуногенностью опухоли (мутантные белки, экспрессируемые на поверхности опухолевых клеток РПЖЖ, обладают слабыми антигенными свойствами, по сравнению, к примеру, с антигенами меланомы или рака легкого), а также наличием иммуносупрессивных свойств как у самой опухоли, так и у ее микроокружения. Не последнюю роль в резистентности к терапии играет десмопластическая строма опухоли, состоящая из фибробластов, клеток поджелудочной железы, иммунных клеток, кровеносных сосудов и белков внеклеточного матрикса. Помимо уже упомянутых иммуносупрессивных свойств, она играет роль физического барьера, препятствующего доставке терапевтических агентов к опухолевым клеткам. Взаимодействие опухолевых клеток с микроокружением может приводить как к усилению роста опухоли и подавлению иммунного ответа на нее, так и к нарушению ее развития, что делает опухолевое микроокружение хорошей целью для терапевтического воздействия. Совокупностью этих факторов обосновывается неэффективность традиционной иммунотерапии. Это поднимает необходимость разработки и внедрения новых, улучшенных способов диагностики лечения РПЖЖ с помощью различных иммунологических методик, а также подготовки комбинированных схем терапии с применением различных препаратов или иных методов (например, лучевая терапия).



Биотехнический процесс изготовления вакцины

**Результаты и обсуждения.** Устранение иммуносупрессивных свойств опухолей — это один из зарекомендовавших себя подходов в иммунотерапии рака. CTLA-4 представляет собой ингибирующий рецептор, локализующийся на CD4+ и CD8+ лимфоцитах. Его экспрессия повышена в опухолях, и было показано, что блокада CTLA-4 вызывает противоопухолевый иммунный ответ. Другой супрессивной молекулой является PD-1, рецептор запрограммированной смерти. Он экспрессируется на эффекторных Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах, NK-клетках и Трег. При связывании со своим лигандом PD-1L этот рецептор активирует ингибирование активации и пролиферации лимфоцитов.

Другим подходом к лечению злокачественных новообразований является стимуляция собственного иммунитета организма пациента с помощью противоопухолевых вакцин. Такие вакцины предназначены для увеличения представления опухолевых антигенов и активации антигенспецифичных эффекторных Т-лимфоцитов и Т-клеток памяти. Выявлено несколько антигенов, которые экспрессируются в большинстве опухолей поджелудочной железы, как например карциноэмбриональный антиген (CEA), муцин-1 (MUC-1) и белок, кодируемый мутированным геном KRAS. В настоящее время несколько вакцин были испытаны для терапии РПЖЖ. GVAX — это клеточная вакцина, в которой модифицированные клетки рака поджелудочной железы экспрессируют гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF). Несмотря на то, что не было выявлено улучшения однолетней и общей выживаемости в группах пациентов, получавших данную вакцину в сочетании с химиолучевой терапией, и пациентов, получавших только адъювантную лучевую терапию, подгруппа пациентов с длительной безрецидивной выживаемостью показала увеличение опухолеспецифичных CD8+ Т-лимфоцитов после вакцинации. Вакцина на основе мутантного белка KRAS, который мутирует больше чем в 90 % случаев РПЖЖ, давала появление иммунного ответа у 58 % пациентов, причем медиана выживаемости среди таких пациентов была в два раза выше, чем у группы, не развивших иммунный ответ. Другая мультипептидная вакцина OCV-C01, содержащая фрагменты рецептора фактора роста эндотелия сосудов 1 и 2 (VEGFR1 и VEGFR2 соответственно), а также белка семейства кинезина (KIF20A), была исследована на пациентах с РПЖЖ. 58,6 % испытуемых показали развитие иммунного ответа на KIF20A.

Новым подходом к лечению РПЖЖ являются методики, воздействующие на определенные компоненты стромы рака поджелудочной железы, о роли которой в резистентности к терапии было упомянуто ранее. Мезенхимальная строма РПЖЖ содержит большое количество фибробластов, продуцирующих белок-α активирующий фибробласты (FAP-α). Высокая экспрессия этого белка коррелирует с худшим прогнозом заболевания. В эксперименте на мышах ликвидация клеток, экспрессирующих FAP-α, повышала эффективность противоопухолевых вакцин. Хорошие результаты вакцин и важность иммуносупрессивных свойств микроокружения опухоли для успешной терапии дают обоснования для комбинирования данных методик в терапии РПЖЖ.

**Заключение.** Рак поджелудочной железы является важной проблемой в современной медицине. Требуется дальнейшее всестороннее изучение данного злокачественного новообразования для разработки эффективных методов диагностики и лечения, в том числе и иммунотерапии.