Клеточная генная иммунотерапия меланомы

Достижения иммунологии последних 20 лет позволили разработать клинические методы клеточной иммунной терапии злокачественных новообразований. К таким методам, в частности, относятся трансплантация гемопоэтических клеток, введение лимфокин–(ИЛ–2)–активированных киллеров (LAK) и опухоль–инфильтрирующих лимфоцитов (TIL), различные варианты раковых вакцин на основе опухоль–специфичных дендритных клеток, цитотоксических Т–лимфоцитов и натуральных киллеров, генная клеточная терапия. Широко начавшиеся клинические испытания этих методов за последние 10 лет показали безопасность, клиническую эффективность (связанную с индукцией реакции «трансплантат–против–опухоли» (GVT)) и перспективность ряда подходов при различных формах лейкоза и солидных опухолей [1–3].

Группа Steven Rosenberg, работающая в Национальном Институте Рака (NCI, USA), является пионерами таких методов адаптивной иммунотерапии злокачественных опухолей, как TIL и LAK [4, 5]. Однако, клиническая эффективность таких подходов не всегда значительна и зависит от множества факторов. Недавно для лечения пациентов с меланомой, у которых невозможно проведение TIL–терапии, группа Rosenberg предложила новый метод – адаптивная иммунотерапия собственными ген–модифицированными опухоль–специфичными лимфоцитами. Результаты пилотного клинического исследования эффективности метода опубликованы в журнале Science.

Подоплёкой к разработке комбинированных методов клеточной и генной иммунотерапии послужило развитие концепции создания опухоль–специфичных цитотоксических лимфоцитов методом их трансфекции опухоль–ассоциированными антигенами [6]. В частности, были клонированы гены Т–клеточного рецептора (TCR), специфически распознающего ряд опухоль–ассоциированных антигенов TAA (tumor associated antigens), например, MART–1 и gp100, характерных для меланомы. Периферические Т–лимфоциты трансфецировали MART–1–TCR геном, выделенным из клона опухоль–инфильтрирующих лимфоцитов пациента, продемонстрировшего полный регресс меланомы после TIL–терапии. Биологическая активность таких клеток была показана на линиях меланомы.

Всего процедуре адаптивной иммунотерапии ген–модифицированными аутолимфоцитами были подвергнуты 17 пациентов с прогрессирующей метастатической меланомой (по критериям RECIST). Все пациенты были рефрактерны к предшествующей стандартной терапии, включающей ИЛ–2. Лимфоциты периферической крови пациентов трансфецировали и подвергали значительной экспансии в культуре в течение недели. Клеточную терапию проводили в день максимальной лимфоабляции химиопрепаратами. Репопуляция ген–модифицированными лимфоцитами составляла 9–59% в течение нескольких недель после трансплантации.

2 пациента продемонстрировали полный регресс заболевания с почти полным исчезновением метастазов (в печени, лёгких, лимфоузлах) и оставались «здоровыми» в течение всего срока наблюдения – 19 и 18 месяцев соответственно (на время написания статьи). У этих двух пациентов наблюдали очень высокий уровень репопуляции ген–модифицированными лимфоцитами, составляющий 20–70% через год после трансплантации и высокий уровень их экспансии *in vivo* – в 1400 и 30 раз соответственно по сравнению с количеством введённых клеток.

Остальные пациенты продемонстрировали различный уровень репопуляции ген–модифицированными клетками, связанный, по мнению авторов, со сменой протоколов *ex vivo* экспансии и рядом других причин. Задержка прогресса заболевания у этих пациентов была незначительная или отсутствовала. Исследователи отмечают отсутствие каких–либо токсических реакций, связанных с введением клеток, и безопасность метода в целом.

Таким образом, авторы исследования впервые показали возможность клинического применения опухоль–специфичных ген–модифицированных лимфоцитов для лечения метастатической меланомы. Нормальные аутолимфоциты долговременно определялись в крови пациентов после их введения по экспрессии трансгена, были биологически активны по отношению к опухоли, что проявлялось регрессией метастазов у некоторых пациентов. В целом положительный ответ к терапии наблюдали в 13% (2 пациента). Это цифра гораздо ниже, чем при применении метода TIL–терапии у этой же категории больных с меланомой, составляющая до 50% положительного ответа [4, 7, 8]. Однако, авторы исследования указывают, что этот метод может применяться у пациентов, которым проведение TIL–терапии невозможно. Исследователи надеются, что разработка и оптимизация протоколов приведёт к увеличению частоты положительных результатов терапии при дальнейших испытаниях метода в лечении меланомы и других видов рака. Следует отметить, что для терапии отбирались больные с крайне тяжёлыми формами и множественными метастазами меланомы, резистентные к стандартной химио– и иммунной (ИЛ–2) терапии. Почти полный регресс опухоли у 2 пациентов из 17, безусловно, является значительным достижением в такой категории безнадёжных больных.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Rosenberg S.A., Yang J.C., Restifo N.P. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. Nat. Med. 2004; 10: 909–15.
2. Blattman J.N., Greenberg P.D. Cancer immunotherapy: a treatment for the masses. Science 2004; 305(5681): 200–5.
3. Bregni M., Ueno N.T., Childs R. The Second International Meeting on Allogeneic Transplantation in Solid Tumors. Bone Marrow Transplant. 2006; AOP Sep 4.
4. Rosenberg S.A., Spiess P., Lafreniere R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor–infiltrating lymphocytes. Science 1986; 233(4770): 1318–21.
5. Mule J.J., Shu S., Schwarz S.L., Rosenberg S.A. Adoptive immunotherapy of established pulmonary metastases with LAK cells and recombinant interleukin–2. Science 1984; 225(4669): 1487–9.
6. Rosenberg S.A. A new era for cancer immunotherapy based on the genes that encode cancer antigens. Immunity. 1999; 10(3): 281–7.
7. Dudley M.E., Wunderlich J..R, Robbins P.F. et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. Science 2002; 298(5594): 850–4.
8. Dudley M.E., Wunderlich J.R., Yang J.C. et al. Adoptive cell transfer therapy following non–myeloablative but lymphodepleting chemotherapy for the treatment of patients with refractory metastatic melanoma. J. Clin. Oncol. 2005; 23(10): 2346–57.

Подготовил А.В. Берсенев

По материалам Sciece Express Published online Aug 31. DOI: 10.1126/science.1129003