



### **Табиев Расул Миртазаевич**

*Студент 1-го курса ветеринарно-биологического факультета МВА им. Скрыбина, практикант в Институте биоорганической химии РАН в группе генной иммуноонкотерапии*

## **Новый рубеж в терапии рака или Нобелевская премия по физиологии или медицине 2018 года**

Рак является одним из наиболее серьезных и катастрофических заболеваний современности. Ежегодно это заболевание уносит жизни миллионов людей. Причем темпы роста числа онкологических больных в мире с каждым годом только растут, и прогнозы звучат неутешительно. В связи с этим в настоящее время огромное внимание уделяется исследованиям, посвященным разработкам новых стратегий в лечении рака. В конце XX века двое ученых – Тасуку Хондзё из Университета Киото и Джеймс Эллисон из Техасского Университета – совершили открытие, ознаменовавшее новую эру в терапии онкологических заболеваний.

Рак – это результат многоступенчатого патологического процесса, который приводит к катастрофическим последствиям для всего орга-

низма. Раковая опухоль является чрезвычайно сложной системой, в связи с чем ее лечение встречает множество трудностей.

### **Причины возникновения рака**

Наш организм состоит из огромного количества клеток, которые, несмотря на полную функциональную и структурную самостоятельность, находятся в непрерывной взаимосвязи. Как внутри, так и между клетками происходит множество событий, обеспечивающих эффективную жизнедеятельность все-

го организма, а также поддержание постоянства внутренней среды (постоянная температура тела и др.). Весь этот клеточный и субклеточный «ансамбль» координирует огромная молекула, которая содержится практически во всех клетках, имя ей ДНК. Она представляет из себя две спирально закрученные ог-

ромные нити, химически соединенные между собой. С помощью молекулярных помощников в виде молекул белков ДНК осуществляет полномасштабное регулирование клеточной жизни. Таким образом, молекула ДНК играет ключевую роль в жизнедеятельности клеток. Однако в ходе естественных клеточных процессов зачастую молекула ДНК претерпевает множество структурных изменений, которые могут оказать как существенное, так и не очень заметное влияние на жизнь всей клетки. Так, при репликации – естественном процессе удвоения всей клеточной ДНК для последующего деления – постоянно происходит накопление ошибок – мутаций. Другой пример факторов, нарушающих

структуру ДНК – химические (например, асбест, мышьяк, хроматы, нитраты и нитриты и др.), физические (ультрафиолет, ионизирующее излучение и др.) и биологические (вирусы, бактерия *H. Pylori* и др.) канцерогены.

Эти ошибки могут происходить как в функционально не слишком значимых генах – мутации-пассажиры, так и в генах, необходимых для процессов клеточной жизнедеятельности – мутации-драйверы. Последние ускоряют процесс перерождения нормальных клеток в раковые. Например, более чем в 90 % опухолей наблюдаются мутации в гене белка p53, который осуществляет надзор за жизненным циклом клетки.

### Противоопухолевый иммунный ответ

В процессе развития и жизнедеятельности раковые клетки выделяют во внешнюю среду специальные «опознавательные» (характерные только для них) молекулы – антигены. Эти молекулы успешно опознаются специальными иммунными клетками клетками в крови, так называемыми антиген-презентирующими клетками или АПК (дендритные клетки, макрофаги). АПК мигрируют в лимфоузлы, где в неактивном состоянии пребывают одни из ключевых участников противоопухолевого иммунного ответа – Т-лимфоциты.

При взаимодействии последних с АПК происходит активация Т-лимфоцитов с последующей их инфильтрацией (внедрением) в опухоль по кровеносным сосудам. В опухоли Т-клетки осуществляют иммунный ответ двумя способами: 1) привлечение Т-хелперными клетками других компонентов иммунной системы посредством выделения сигнальных молекул – цитокинов; 2) непосредственный лизис, т. е. разрушение раковых клеток Т-киллерными клетками с участием особых белковых молекул последних.

### Избегание иммунного надзора как ключевое свойство раковых клеток

Механизм, описанный выше, в большинстве случаев работает отлаженно, ведь в нашем организме постоянно происходит перерождение нормальных клеток в раковые (малигнизация), однако иммунная система быстро справляется с угрозой. К величайшему сожалению ученых и врачей всего мира, опухолевые клетки научились избегать

надзора иммунной системы. Иммунная система опознает клетки (нормальные или малигнизированные) по специальным белковым молекулам, расположенным на их поверхности. При помощи химического взаимодействия белковой молекулы на поверхности иммунной клетки (лиганда) и белковой молекулы на поверхности нормальной

клетки (рецептора) иммунная клетка понимает, что она «встретила» нормальную клетку, и ничего с ней не делает. В норме при такой же «встрече» клетки иммунной и раковой первая уничтожает последнюю, опознав раковый рецептор. Однако в ходе достаточно быстрой клеточной эволюции раковые клетки научились «помещать» (презентовать) на свою поверхность рецепторы

нормального типа. Таким образом, иммунная клетка при встрече с подобными «эволюционировавшими» раковыми клетками не опознает их, из-за чего раковая клетка развивается и дальше. Если говорить точнее, то происходит это так: лиганд и рецептор клеток взаимодействуют друг с другом, и иммунная клетка получает сигнал о подавлении иммунного надзора.

### Революционное открытие Эллисона и Хондзё

Джеймс Эллисон и Тасуку Хондзё подробно изучили процесс подавления иммунного надзора и нашли рецепторы на поверхности раковых клеток, которые ответственны за подобное «избегание». Это так называемые иммунные контрольные точки (immune checkpoints). Рассмотрим механизм их действия на примере молекулы PD-1.

PD-1 – это мембранный белок, находящийся на поверхности иммунных клеток. В норме PD-1 участвует в подавлении аутоиммунной реакции посредством ингибирования дифференцировки Т-лимфоцитов. При взаимодействии PD-1 на Т-лимфоците и его лиганда PDL-1 на поверхности АПК запускается каскад реакций в лимфоците, который в конечном итоге приводит к апоптозу последнего и таким образом к подав-

лению иммунного ответа. Раковые клетки научились экспрессировать (выделять) PDL-1 на своей поверхности для избегания иммунного надзора и ингибирования противоопухолевой активности путем подавления пролиферации Т-лимфоцитов.

Суть иммунотерапии состоит в том, что с помощью специальных высокоспецифичных аффинных (сильно связывающихся с мишенью) белков – моноклональных антител – происходит ингибирование взаимодействия PD-1 на лимфоците с PDL-1 на раковых клетках. Антитело специфично связывается с PDL-1, таким образом делая невозможным связывание лиганда с рецептором. Следовательно, клетка не получает супрессивный (подавляющий) сигнал и способна стимулировать иммунный ответ (см. рисунок).



Проблема онкологической заболеваемости все еще остро стоит в современном обществе, однако наука добивается все больших успехов в борьбе с ужасным врагом по имени рак. Учен-

ые всего мира изучают рак со всех сторон и добиваются в этом больших успехов, которые, безусловно, приведут к качественно более новому уровню в понимании и лечении рака.