



Перспективные направления в лечении злокачественных новообразований ЖКТ

Онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) остаются одной из ведущих причин смерти как в нашей стране, так и во всем мире. Рассмотрению возможностей использования вакцинотерапии и CAR-T-терапии при опухолях ЖКТ была посвящена сессия, состоявшаяся в рамках XI Конференции RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта» (Нижний Новгород, 30 января 2025 г.).

Вакцинотерапия при опухолях ЖКТ – мифы, достижения и перспективы

Согласно определению, представленному Екатериной Александровной Брюшковой, к.б.н., старшим научным сотрудником лаборатории методов иммуносеквенирования Института биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, вакцинация – это контролируемое и целенаправленное введение в организм одного или нескольких антигенов для формирования *de novo* иммунного ответа или для усиления антиген-специфического иммунного ответа. Терапевтические онковакцины, призванные изменить воздействие иммуносупрессорного опухолевого микроокружения и уклонение опухоли от иммунного ответа, весьма многообразны. Однако при их создании учитываются четыре аспекта. В первую очередь, речь идет об антигене. Имеет значение происхождение антигена (ТАА, TSA, неоантиген), количество (один или несколько), «уровень детализации», уникальность (персонализированный или распространен в когорте). Во-

вторых, речь идет о платформе, в качестве которой могут применяться как цельноклеточные, так и антигенрезентирующие дендритные клетки, бактерии, вирусы, онколитические или вирусоподобные частицы. В качестве платформы также могут быть использованы ДНК, РНК, целые пептиды и протеины. Доставка антигенов в организм может осуществляться с помощью внутривенного и внутриопухолевого введения, липосом, наночастиц, электропорации. Адьюванты выступают в качестве способа усиления доставки и иммунного ответа. В данном случае адьювант подразумевается как компонент смеси, он вводится в организм вместе с онковакциной для усиления иммунных свойств. Адьювант может быть простым носителем (минеральные соли, масляные эмульсии), иммуностимулирующей молекулой, ингибитором контрольных точек иммунного ответа или CpG-мотивом (агонист TLR9-рецептора).

По данным Всемирной организации здравоохранения (2020 г.),

каждый четвертый случай рака в мире представлен раком ЖКТ, каждая третья смерть от рака – это смерть от злокачественных новообразований ЖКТ. Лидирующую позицию занимает колоректальный рак, за ним следуют рак желудка, печени, пищевода и рак поджелудочной железы. Именно на эти типы опухолей ЖКТ в основном нацелено терапевтическое воздействие онковакцин.

По словам эксперта, уникальных антигенов немного. Потенциальными антигенами для создания онковакцин, например при колоректальном раке, выступают карциноэмбриональный антиген (CEA), белки Ер-СAM (молекулы адгезии эпителиальных клеток), сплайсосома-ассоциированный фактор SART3. В качестве перспективного антигена для создания онковакцин при гепатоцеллюлярной карциноме рассматривается альфа-фетопrotein (AFP), экспрессия которого повышена у 80% пациентов, а при раке пищевода и желудка – HER2, гастрин G17DT. Для терапии рака поджелудочной железы разрабатывается вакцина на основе пептидного коктейля OCV-C01, содержащая эпитопные пептиды, полученные из разных рецепто-



XI Конференция RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта»

ров фактора роста эндотелия сосудов и др.

Кратко охарактеризовав алгоритм поиска неоантигенов для онковакцин, Е.А. Брюшкова отметила, что с этой целью можно использовать и опухолевые клетки. Одним из вариантов противораковых вакцин на основе опухолей являются лизаты целых опухолевых клеток как аутологичных, так и линейных. Примером тому служит меланцин – аллогенная вакцина, состоящая из лизата двух линий клеток меланомы в сочетании с адьювантом Detox, одобренная в Канаде для лечения меланомы поздней стадии. Другим вариантом являются цельные, генетически модифицированные опухолевые клетки с адьювантом (например, вирусом Ньюкасла). Вакцина GVAX, которая состоит из двух линий клеток, проходит фазу II клинических испытаний на пациентах с множественной миеломой. Аутологичные и аллогичные формулы GVAX проходят испытания при нескольких типах рака, включая рак поджелудочной железы, колоректальный рак и нейробластому. К еще одному варианту противораковых вакцин на основе опухолей следует отнести экзосомы, секретлируемые опухолевыми клетками, как предкультивированные в присутствии опухолевых клеток аутологичные РВМС, так и дендритные клетки, нагруженные опухолевым лизатом. Недостатки данного метода обусловлены ограничением количества опухолевого материала, инвазивностью процедуры получения материала, низкой эффективностью.

Разработка вакцин на основе дендритных клеток ведется с 60-х гг. прошлого века, однако на сегодняшний день FDA (Food and Drug Administration, США) одобрила лишь одну из них (препарат Sipuleucel-T) для лечения асимптоматического или минимально симптоматического метастатического кастрацион-

Стратегии улучшения онковакцин предполагают поиск «идеальных» неоантигенов, расширение представлений об особенностях реализации иммунных ответов, разработку эффективных биомаркеров и методов иммуномониторинга для оценки эффективности вакцины, оптимизацию способов доставки

но-резистентного рака предстательной железы. Эксперт упомянула еще три терапевтические онковакцины, одобренные FDA. Это T-VEC – препарат на основе онколитического вируса простого герпеса 1-го типа, используемый для лечения тяжелых форм меланомы, которые невозможно удалить хирургическим путем. И два препарата для лечения рака мочевого пузыря: TICE/TheraCys – лиофилизированный препарат для внутрипузырных инсталляций рака мочевого пузыря на основе живой, но аттенуированной бациллы штамма Кальметта – Герена, который является ослабленным штаммом микобактериума; и Adsiladrin – векторная онковакцина, содержащая ДНК, которая кодирует интерферон.

Терапевтические онковакцины на базе нуклеиновых кислот имеют ряд преимуществ, прежде всего, в виде быстрой разработки и масштабируемости, точности и специфичности. В отличие от вакцин на основе бактериальных клеток, они характеризуются низкой иммуногенностью. Надежный профиль безопасности, гибкость подходов (совместное включение нескольких антигенов) и персонализация обуславливают перспективность их применения. Однако и они имеют свои ограничения. У ДНК-вакцины основным ограничением считается низкая, неконтролируемая эффективность проникновения

в цитоплазму и ядро. У синтетической РНК-вакцины – очень низкая стабильность, деградация на всех этапах.

Кроме ДНК- и РНК-вакцин, которые в виде синтезированных молекул можно напрямую индуцировать в организм человека, есть еще вирусные векторы, содержащие в себе генетический материал, которые в качестве вирусной вакцины также можно вводить в организм человека. Большим преимуществом вирусных вакцин является способность репродуцироваться в «холодное» микроокружение в «горячее». Благодаря этому «холодные» или иммуноисключенные опухоли становятся «горячими», то есть инфильтрирующимися Т-лимфоцитами, что способствует повышению эффективности местного адаптивного и врожденного иммунного ответа.

Завершая выступление, Е.А. Брюшкова констатировала, что стратегии улучшения онковакцин предполагают поиск «идеальных» неоантигенов, расширение представлений об особенностях реализации иммунных ответов, разработку эффективных биомаркеров и методов иммуномониторинга для оценки эффективности вакцины, оптимизацию способов доставки, контроль прессинга и презентации антигена, комбинированное применение с противоопухолевой терапией, снижение риска нежелательных иммунных реакций.



XI Конференция RUSSCO «Опухоли желудочно-кишечного тракта»

CAR-T-клеточная терапия при солидных опухолях, в частности при опухолях ЖКТ

По словам Екатерины Олеговны Игнатовой, к.м.н., научного сотрудника отделения клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, CAR-T-клеточная терапия представляет собой персонализированные методы адаптивной клеточной иммунотерапии. Это иммунотерапия, основанная на генетической модификации аутологических Т-лимфоцитов пациента с целью экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR). На сегодняшний день существует пятая генерация химерного комплекса, который состоит из экстрацеллюлярного антиген-распознающего домена и интрацеллюлярного домена. CAR-T-клеточная терапия показала многообещающую эффективность при лечении гематологических злокачественных новообразований (ЗНО). Сегодня в арсенале имеются уже шесть зарегистрированных CAR-T-препаратов для лечения гематологических ЗНО. Но при лечении солидных опухолей CAR-T-терапия пока не очень хорошо работает, поскольку многие характеристики солидных опухолей создают проблемы для ее использования. Для активного введения CAR-T-клеточной терапии в лечение солидных опухолей

имеются такие значимые ограничения, как выраженная внутриопухолевая гетерогенность антигенов, слабая возможность инфильтрации опухоли CAR-T-клетками, ограниченная экспансия и раннее истощение препарата при попадании в организм, наличие иммуносупрессивного микроокружения опухоли, которое характеризуется условием гипоксии, риск токсичности.

Сегодня ведется активная разработка CAR-T-препаратов для лечения опухолей желудочно-кишечного тракта с таргетированием различных мишеней, каковыми являются Claudin 18.2, раково-эмбриональный антиген (CEA), HER2 и другие. В настоящий момент проведены исследования фазы I пяти препаратов с разной конструкцией CAR-T-агентов, в которых частота ответа составила порядка 40–50%.

Особый интерес представляет единственное завершённое исследование фазы II CAR-T-агента (CT041), чьей таргетной мишенью является Claudin 18.2. В данное исследование были включены 134 пациента с экспрессией Claudin 18.2 более 10%. Частота объективных ответов в среднем составила 39%, в группе пациентов с раком желудка — 55%, в группе пациентов с раком пищевода — 20%. При этом медиана времени до прогрессирования в группе пациентов с раком

желудка достигла 5,8 месяца. Нежелательные явления в виде тошноты и рвоты имели место у более 50% пациентов.

Раково-эмбриональный антиген экспрессируется в разных опухолях, но в большей степени представлен в опухолях желудочно-кишечного тракта. В настоящее время проводится восемь исследований фазы I по оценке CAR-T-продуктов, направленных против маркера CEA. В одном из исследований CAR-T-агента приняли участие 40 пациентов с экспрессией CEA более 10%, из них 80% — с колоректальным раком. Токсичность терапии была признана удовлетворительной, хотя имели место колиты и фарингеальные язвы 3-й стадии. Частота объективного ответа была выше в группе интраперитонеального введения CAR-T-агента, чем в группе внутривенного введения — 25% против 8%. Но медиана времени до прогрессирования не превышала трех месяцев.

Ведется разработка CAR-T-агентов, направленных против HER2. Применение подобной CAR-T-клеточной терапии может стать перспективной при раке желудка с высокой экспрессией HER2. Однако пока пять исследований по оценке CAR-T-терапии против HER2 было терминировано, потому что HER2 экспрессируется не только в опухоли, но и в нормальной ткани легких, сердца, что вызывает значимую токсичность при лечении.

CAR-T-клеточная терапия считается одной из перспективных иммунотерапевтических стратегий при солидных опухолях. Однако имеется целый ряд ограничений, препятствующих ее активному внедрению для лечения солидных опухолей, в том числе опухолей пищеварительной системы. К основным ограничениям следует отнести наличие иммуносупрессивного микроокружения опухоли, внутриопухолевую гетерогенность антигенов, высокий риск токсичности. ☹️

CAR-T-клеточная терапия считается одной из перспективных иммунотерапевтических стратегий при солидных опухолях. Однако имеется целый ряд ограничений, препятствующих ее активному внедрению для лечения солидных опухолей, в том числе опухолей пищеварительной системы