

УДК 615.2

СПЕЦИАЛЬНЫЙ ВЫПУСК: «ИММУНООНКОЛОГИЯ И ИММУНОТЕРАПИЯ»

© 2019 А.А. Замятин мл.^{1,2}

¹ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, НИИ молекулярной медицины, 119991 Москва, Россия; электронная почта: zamyat@belozersky.msu.ru

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, 119992 Москва, Россия

Поступила в редакцию 17.04.2019

После доработки 17.04.2019

Принята к публикации 18.04.2019

В настоящее время использование иммунотерапевтических подходов с целью создания новых эффективных терапевтических средств для лечения онкологических заболеваний считается одним из наиболее перспективных направлений в онкологии. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в иммуноонкологии за последние годы, остается ряд нерешенных вопросов. Статьи, вошедшие в данный тематический сборник, призваны осветить актуальные аспекты данной тематики, представив разные взгляды ученых, врачей, а также разработчиков лекарственных средств.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иммунотерапия, иммуноонкология, противоопухолевые вакцины, опухоль-ассоциированные макрофаги.

DOI: 10.1134/S0320972519070017

В настоящее время использование иммунотерапевтических подходов к лечению онкологических заболеваний считается одним из наиболее перспективных направлений в онкологии. Более того, такие подходы уже позволили получить ряд значимых клинических результатов. Большого прогресса удалось добиться при создании и использовании химерных рецепторов для модификации Т-лимфоцитов (CAR-T-технологии) [1], ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, воздействующие на рецепторы PD1/PDL1 или CTLA4 [2]. Серьезные успехи были достигнуты и в области разработок иммунотерапевтических вакцин [3]. Тем не менее в иммуноонкологии до сих пор остается ряд вопросов, касающихся максимально эффективного использования возможностей иммунной системы, которые позволили бы сделать организм человека маловосприимчивым к онкогенезу, а в случае развития опухоли — способствовали бы максимально оперативной мобилизации всего потенциала иммунной системы.

К настоящему времени стало очевидным, что онкогенез не ограничивается паталогическими процессами, происходящими исключительно в трансформированных клетках. Фактически опухоль представляет собой конгломерат, включающий не только трансформированные клетки, но также стромальные клетки и клетки

иммунной системы. Несмотря на то, что впервые лейкоциты были обнаружены в опухолях более 150 лет назад, только недавно появилось понимание того, что иммунные клетки обеспечивают ряд ключевых процессов онкогенеза, в т.ч. участвуя в поддержании соответствующего состава микроокружения опухолевых клеток, которое критически необходимо для развития злокачественного новообразования [4].

В связи с тем, что вирусные инфекции обуславливают развитие 15–20% от общего числа онкологических заболеваний [5], своевременная активация иммунного ответа фактически является профилактикой развития новообразований.

Современная иммуноонкология и иммунотерапия объединяют знания из многих самых разнообразных областей. В данный тематический сборник вошли обзоры, описывающие участие различных компонентов иммунной системы в онкогенезе, а также обзоры и оригинальная статья, посвященные разнообразным разработываемым иммунотерапевтическим подходам к профилактике и лечению онкологических заболеваний. Нам представляется ценным, что в данном тематическом сборнике нашли свое место работы сотрудников фармацевтической компании ЗАО «Биокад» — компании, которая является одним из крупнейших разработчиков инновационных лекарственных средств в Рос-

сии, активно внедряющим свои разработки в клиническую практику. Именно с этой точки зрения в обзоре Гершовича с соавт. представлен взгляд реальных разработчиков лекарственных препаратов на проблемы, связанные с разработкой и использованием ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и цитокинов в адоптивной противоопухолевой иммунотерапии генетически модифицированными Т-лимфоцитами [6]. Экспериментальная статья Доронина с соавт., в которой также представлены результаты работы коллектива ЗАО «Биокад», обобщает результаты разработки тест-системы для оценки функциональной активности антител против PD-1 и PDL1 с использованием биспецифических антител [7]. Предложенная авторами система может быть полезной при разработке новых терапевтических агентов и способов их тестирования. В обзорной статье Абакушиной с соавт. обобщаются данные об одобренных к настоящему времени иммунотерапевтических методиках лечения больных на примере колоректального рака [8]. В обзоре Капитановой с соавт. суммированы результаты современных исследований, посвященных классификации макрофагов, механизмов их поляризации, роли в формировании опухолевого микроокружения, а также вопросам специфической доставки иммуностимуляторных сигналов к опухолевым макрофагам с использованием наночастиц [9]. Обзор Петушковой с соавт. посвящен цистеиновым катепсинам, придающим уни-

кальные свойства опухолевому окружению, а также перспективам использования данных ферментов в качестве мишеней и активаторов противоопухолевых препаратов [10]. Обзорная статья Завьяловой с соавт. обобщает имеющиеся данные о вовлеченности макрофагов в процессы метастазирования, а также обращает особое внимание на необходимость разработки адресных терапевтических стратегий, препятствующих интравасации [11]. В обзоре Сыркиной и Рубцова обсуждаются положительные и отрицательные стороны использования муцина MUC1 в качестве мишени при противораковой иммунотерапии, а также формулируются дальнейшие потенциальные применения этого гликопротеида для его использования в борьбе с онкологическими заболеваниями [12]. Заключительными статьями данного сборника являются два обзора Вонского с соавт., посвященные механизмам канцерогенеза, ассоциированного с инфицированием вирусами папилломы человека, а также возможностям применения иммунотерапии для лечения данного заболевания [13, 14].

Следует признать, что несмотря на имеющееся огромное количество информации в области иммуноонкологии и иммунотерапии, исследователям еще предстоит найти ответы на многие вопросы. Приглашая авторов статей данного выпуска, мы хотели максимально разносторонне осветить актуальные аспекты данной тематики, представив разные взгляды ученых, врачей, а также разработчиков лекарственных средств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Neelapu, S.S., Tummala, S., Kebriaei, P., Wierda, W., Gutierrez, C., Locke, F.L., Komanduri, K.V., Lin, Y., Jain, N., Daver, N., Westin, J., Gulbis, A.M., Loghin, M.E., de Groot, J.F., Adkins, S., Davis, S.E., Rezvani, K., Hwu, P., and Shpall, E.J. (2018) Chimeric antigen receptor T-cell therapy – assessment and management of toxicities, *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, **15**, 47–62, doi: 10.1038/nrclinonc.2017.148.
2. Pardoll, D.M. (2012) The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy, *Nat. Rev. Cancer*, **12**, 252–264, doi: 10.1038/nrc3239.
3. Santos, P.M., and Butterfield, L.H. (2018) Dendritic cell-based cancer vaccines, *J. Immunol.*, **200**, 443–449, doi: 10.4049/jimmunol.1701024.
4. Caux, C., Ramos, R.N., Prendergast, G.C., Bendriss-Vermare, N., and Menetrier-Caux, C. (2016) A milestone review on how macrophages affect tumor growth, *Cancer Res.*, **76**, 6439–6442, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2631.
5. Bravo, I., Sanjose, S., and Gottschling, M. (2010) The clinical importance of understanding the evolution of papillomaviruses, *Trends Microbiol.*, **18**, 432–438, doi: 10.1016/j.tim.2010.07.008.
6. Гершович П.М., Карабельский А.В., Улитин А.Б., Иванов Р.А. (2019) Потенциал использования антител чекпойнт-ингибиторов и цитокинов в адоптивной противоопухолевой иммунотерапии генетически модифицированными Т-лимфоцитами, *Биохимия*, **84**, 894–911, doi: 10.1134/S0320972519070029.
7. Доронин А., Гордеев А., Козлов А., Смирнова Я., Пучкова М., Екимова В., Басовский Ю., Соловьев В. (2019) Тест-система для оценки функциональной активности антител против PD-1 и PDL1, основанная на использовании биспецифических aCD3/aTAA антител, *Биохимия*, **84**, 912–922, doi: 10.1134/S0320972519070030.
8. Абакушина Е.В., Гельм Ю.В., Пасова И.А., Бажин А.В. (2019) Иммунотерапевтические подходы к лечению больных колоректальным раком, *Биохимия*, **84**, 923–933, doi: 10.1134/S0320972519070042.
9. Капитанова К.С., Науменко В.А., Гаранина А.С., Мельников П.А., Абакумов М.А., Алиева И.Б. (2019) Перспективы использования наночастиц для репрограммирования опухолевых макрофагов в иммунотерапии злокачественных новообразований, *Биохимия*, **84**, 934–952, doi: 10.1134/S0320972519070054.
10. Петушкова А.И., Савватеева Л.В., Королев Д.О., Замятнин А.А. (мл.) (2019) Цистеиновые катепсины: перспективы применения в диагностике и терапии злокачественных опухолей, *Биохимия*, **84**, 953–971, doi: 10.1134/S0320972519070066.
11. Завьялова М.В., Денисов Е.В., Таширева Л.А., Савельева О.Е., Кайгородова Е.В., Крахмаль Н.В., Перель-

- мутер В.М. (2019) Интравазация опухолевых клеток – важнейшее звено метастазирования, *Биохимия*, **84**, 972–984, doi: 10.1134/S0320972519070078.
12. Сыркина М.С., Рубцов М.А. (2019) MUC1 в иммунотерапии рака. Новая надежда или скрытая угроза? *Биохимия*, **84**, 985–994, doi: 10.1134/S032097251907008X.
13. Вонский М., Шабаета М., Рунов А., Палефский Д., Исагулянец М. (2019) Карциногенез, ассоциированный с инфекцией вирусами папилломы человека, его механизмы и возможности иммунотерапии, *Биохимия*, **84**, 995–1015, doi: 10.1134/S0320972519070091.
14. Вонский М., Рунов А., Гордейчук И., Исагулянец М. (2019) Терапевтические вакцины против вирусов папилломы человека, достижения и перспективы, *Биохимия*, **84**, 1016–1035, doi: 10.1134/S0320972519070108.

THEMATIC ISSUE: IMMUNO-ONCOLOGY AND IMMUNOTHERAPY

A. A. Zamyatnin, Jr.^{1,2}

¹ *Sechenov First Moscow State Medical University, Institute of Molecular Medicine, 119991 Moscow, Russia;*
E-mail: zamyat@belozersky.msu.ru

² *Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, 119992 Moscow, Russia*

Received April 17, 2019

Revised April 17, 2019

Accepted April 18, 2019

Currently, the use of immunotherapeutic approaches for creating new efficient therapeutic agents for cancer treatment is considered as one of the most promising areas in oncology. Despite significant advances in immuno-oncology during the recent years, some unresolved problems remain. The articles included in this thematic issue highlight the topical aspects of cancer immunotherapy by presenting different viewpoints of scientists, physicians and drug developers.

Keywords: immunotherapy, immuno-oncology, anticancer vaccines, tumor-associated macrophages