

Динамика сывороточного уровня интерлейкина-2 у больных с диссеминированной меланомой кожи при вакцинотерапии

И. Н. Михайлова, Н. В. Голубцова, К. А. Парсункова, Е. А. Черемушкин,
К. А. Барышников, Г. З. Чкадуа, Л. В. Демилов, А. Ю. Барышников
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН», Москва;
ГУП «МНКЦ «Интермедбиофизхим», Москва

В настоящее время прогресс в лечении онкологических заболеваний, в частности меланомы, связан с вакцинотерапией. Принцип данного метода основан на индукции противоопухолевого иммунитета после введения в организм опухолевых антигенов. Определение уровней цитокинов в сыворотке пациентов с меланомой может служить прогнозирующим фактором течения болезни.

Задачи исследования. Изучение изменения сывороточного уровня интерлейкина-2 (ИЛ-2) у больных диссеминированной меланомой в процессе вакцинотерапии аутологичными дендритными клетками с целью использования полученных данных при иммуномониторинге вакцинируемых больных с меланомой кожи в ходе проводимой терапии.

Материалы и методы. Материалом для исследования служили образцы сывороток крови больных диссеминированной меланомой (n=48), полученные до начала вакцинотерапии и после 5 введения вакцины. В качестве контроля использовали образцы сывороток крови здоровых доноров (n=102).

В качестве лечебного препарата применялась противоопухолевая вакцина на основе аутологичных дендритных клеток, нагруженных аутологичным опухолевым лигандом. Определение сывороточного уровня интерлейкина-2 (ИЛ-2) проводилось иммуноферментным методом с использованием диагностической тест-системы Bender MedSystems (Австрия). Учет результатов проводили при длине волны 450 нм.

Полученные результаты исследуемых показателей у пациентов анализировали относительно нормальных значений в группе здоровых доноров (контроль). Сывороточный уровень (СУ) интерлейкина-2 (ИЛ-2) рассчитывали по формуле:

$$СУ = (\text{опыт-контроль}) / \text{контроль} \times 100\%$$

Расчет выживаемости проводили методом Каплана-Мейера. Сравнение двух кривых выживаемости проводили с помощью логранкового критерия. Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ EXCEL 2003, STATISTICA 6.0 и SPSS 17.0.

Результаты и выводы. В зависимости от исходного сывороточного уровня ИЛ-2 все пациенты были разделены на 2 группы. Группу № 1 (n=41) составили больные с исходно повышенными значениями ИЛ-2, а группа № 2 (n=7) состояла из пациентов с пониженными значениями данного цитокина.

У пациентов группы № 1 выявлено статистически достоверное повышение сывороточного уровня ИЛ-2 в 4,4 раза в ходе вакцинотерапии, и отмечено незначительное понижение уровня ИЛ-2 в сыворотке крови больных группы № 2. Установлено, что выживаемость больных с высоким уровнем ИЛ-2 больше, чем у пациентов с пониженными значениями исследуемого цитокина, хотя различия не достигли статистической значимости. Медиана выживаемости в группе № 1 составила 34,0±4,6 месяцев, а в группе № 2 — 24,0±16,7 месяца (p = 0,131).

Таким образом, на основании полученных данных, было выявлено, что в процессе вакцинотерапии аутологичными дендритными клетками у большинства паци-



ентов (85,4% больных) наблюдается повышение уровня относительного содержания ИЛ-2 (Th1-тип цитокинов), которое свидетельствует об активации клеточного звена противоопухолевого иммунитета в ходе проводимого лечения.

Генная терапия – современный подход к лечению различных заболеваний

Е.Р. Немцова, О.А. Безбородова, Р.И. Якубовская, Б.С. Народицкий
ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ», Москва;
ФГБУ «НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ, Москва

В настоящее время в мире активно развиваются методы генной терапии различных заболеваний, в первую очередь — онкологических. Механизм генной терапии основан на введении целевых генов в соматические клетки пациентов с целью направленного изменения генных дефектов или придания клеткам новых свойств. Ключевыми аспектами разработки генно-терапевтической конструкции являются: выявление целевого белка, продукцию которого в клетке требуется изменить, клеток-мишеней, в которые целевой ген должен быть доставлен, а также выбор промотора, который обеспечит экспрессию целевого гена в заданных клетках, и системы доставки, которая должна преодолеть вне- и внутриклеточные барьеры на пути гена в ядро клетки-мишени.

К настоящему моменту разработано множество генных конструкций, доклинические исследования которых привели к инициации 1843 клинических испытаний, из которых 1186 приходятся на долю противоопухолевой терапии. Среди предложенных генов для онкологии первенство принадлежит генам различных антигенов, цитокинов, белков-супрессоров и ферментов для суицидной терапии. Системы доставки делятся на два класса: вирусные и невирусные. Вирусные системы обеспечивают эффективную и стабильную трансфекцию клеток, но обладают малой емкостью и иммуногенны, невирусные — проявляют низкую и транзиторную способность экспрессировать гены, но могут включать неограниченный объем генетического материала, неинфекционны, неиммуногенны и легко синтезируются и стандартизируются.

Однако, несмотря на обширность исследований, в мире зарегистрированы и разрешены для клинического применения только 3 препарата: для лечения рака головы и шеи — Gendicine (Китай) на основе дефектного по репликации аденовируса 5 типа с геном р53 дикого типа и Oncogene (Китай) на основе химерного аденовируса (Ад2+Ад5), который селективно реплицируется в клетках с нефункциональным белком р53, а также для лечения наследственного дефицита липопроотеиназы — Glybera (Нидерланды) на основе рекомбинантного аденовируса с геном липопроотеиназы.

В России также проводятся активные исследования в области генной терапии, и имеется один официальный препарат Неоваскулген на основе плазмидной сверхскрученной ДНК рCMV-VEGF165 для применения в комплексной терапии ишемии нижних конечностей.

В НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи совместно с МНИОИ им. П.А.Герцена разработан детоксицирующий препарат АдеЛакт на основе рекомбинантных псевдоаденовирусных частиц с геном лактоферрина человека (ЛФчел). ЛФ обладает антиоксидантными, антибактериальными и иммуномодулирующими свойствами. Изучена фармакодинамика, фармакокинетика и безопасность препарата Аделакт. Показано,