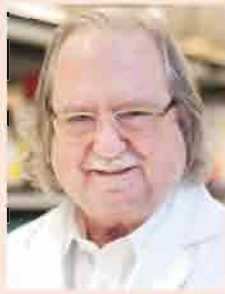


Нобелевская премия в области физиологии или медицины — 2018: атака на рак

Иммунология... Казалось бы — где еще сыскать в медицине отрасль сложнее, тоньше, закомуристей. Маркеры, шмаркеры... Однако — шутки в сторону при первом же упоминании о самом неумолимом враге человечества: раке. Оказывается, именно за таким тонко-специфичным и филигранно-целенаправленным инструментарием, как модификация иммунного ответа, — будущее мировой онкологии. И доказать этот тезис «своими исследованиями лечения рака путем ингибирования отрицательной иммунорегуляции» сподобились два замечательных ученых — американец Джеймс П. Эллисон (James P. Allison) и японец Тасуку Хондзэ (Tasuku Honjo), новоиспеченные лауреаты Нобелевской премии в области физиологии или медицины за 2018 г. Далее — подробнее.



Джеймс П. Эллисон (James P. Allison) родился в 1948 г. в Элайсе (Техас, США), в 1973 г. получил докторскую степень в Техасском университете (Остин, Техас). В 1974–1977 гг. проходил постдокторантуру в «Scripps Clinic and Research Foundation» (Ла Йолла, Калифорния); в 1977–1984 гг. преподавал в Техасском университете (Смитвилль, Техас). В 1985–2004 гг. вел научные изыскания в Калифорнийском университете (Беркли, Калифорния), а в 2004–2012 гг. — в «Memorial Sloan-Kettering Cancer Center» (Нью-Йорк); при этом на протяжении 15 лет (1997–2012) проводил исследования на базе Медицинского института Говарда Хьюга (Howard Hughes Medical Institute). С 2012 г. — профессор в Андерсоновском центре рака (MD Anderson Cancer Center) Техасского университета (Хьюстон, Техас), также сотрудничает с Паркеровским институтом иммунотерапии рака (Parker Institute for Cancer Immunotherapy; Сан-Франциско, Калифорния).



Тасуку Хондзэ (Tasuku Honjo) родился в 1942 г. в Киото (Япония), где в 1966 г. получил врачебный диплом. В период 1971–1974 гг. базировал научно-исследовательскую деятельность в США, где работал в Вашингтонском институте Карнеги (Carnegie Institution of Washington; Балтимор, Вашингтон) и Национальном институте здравоохранения (National Institutes of Health; Бетесда, Мэриленд). Вернувшись на родину, в 1975 г. защитил докторскую степень в Киотском университете, затем совмещал преподавательскую и научную деятельность в Токийском (1974–1979 гг.) и Осаком (1979–1984 гг.) университетах. С 1984 г. — профессор Киотского университета, где в 1996–2000 и 2002–2004 гг. занимал должность декана факультета.

Унося множество миллионов жизней ежегодно, рак бросает один из самых страшных и опасных вызовов как человечеству в целом, так и глобальному здравоохранению в частности. Принимая и отражая этот вызов, нынешние Нобелевские лауреаты определили принципиально новый подход к лечению злокачественных новообразований — найти у иммунной системы организма те скрытые внутренние возможности, которые способны направить ее в атаку на опухолевые клетки.

Изучая белки с известными иммуносупрессивными свойствами, Дж. П. Эллисон установил взаимосвязь между их высвобождением и снижением способности иммунокомпетентных клеток нейтрализовать клетки опухолевые. Со временем на базе полученных умозаключений он обосновал новый оригинальный подход к лечению пациентов онкологического профиля. Параллельно Т. Хондзэ, тщательно исследуя функции мембранных белков иммунокомпетентных клеток, обнаружил у некоторых из них иммуносупрессивные свойства — причем с различными механизмами действия. Лечение, основанное на этих открытиях, продемонстрировало поразительную эффективность подавления опухолевых клеток. Независимые работы двух ученых показали, как различные стратегии ингибирования иммуносупрессии можно использовать для лечения злокачественных новообразований.

Итак — можно ли на практике задействовать нашу иммунную систему для лечения рака? Для ответа на этот вопрос стоит припомнить первоосновы недуга и вкратце обрисовать эволюцию его изучения. Под «зонтичным» понятием рака группируется множество различных заболеваний, однако объединяет их одно: все они характеризуются неконтролируемой пролиферацией патологически измененных (озлокачествленных, малигнизированных) клеток, способных метастазировать в здоровые органы и системы. Спектр лечебных подходов к борьбе с онкологической патологией широк и многообразен: хирургическое вмешательство, прицельная лучевая терапия, химиотерапия и др. Многие из этих методов в раз-

ные времена также принесли своим изобретателям и разработчикам Нобелевские премии. Это, например, касается метода гормональной терапии при раке предстательной железы (Huggins, 1966), химиотерапии (Eliot и Hitchings, 1988), трансплантации костного мозга при лейкемии (Thomas, 1990). Однако высокоинвазивный активно прогрессирующий рак по-прежнему крайне трудно поддается лечению, что обуславливает критическую необходимость поиска новых лечебных стратегий.

Концепция, предполагающая, что активация иммунной системы может оказаться стратегией уничтожения раковых клеток, родилась еще на рубеже XIX и XX веков (в том числе на основании бессмертных работ и идей нашего великого земляка И.И. Мечникова, принесших ему Нобелевскую премию в 1908 г.). Позже для усиления иммунного ответа предпринимались попытки инфицировать пациентов определенными бактериями: тогда плоды этих усилий оказались более чем скромными, однако сегодня отголоски тех идей используются при лечении, например, рака мочевого пузыря. Но нужны были все новые и новые знания. Многие ученые занимались интенсивными фундаментальными исследованиями и раскрывали глубинные механизмы, регулирующие иммунитет; пытались осмыслить, каким образом иммунная система может распознавать раковые клетки. Но несмотря на значительный научный прогресс, попытки разработать «обобщабельные» новые стратегии борьбы с раком оказались чрезвычайно непростой задачей.

Активаторы и ингибиторы иммунного ответа, баланс между ними — давний предмет глубоких научных изысканий. Фундаментальным свойством иммунной системы является умение отличить «свое» от «чужого» и, основываясь на этой селекции, вычлнять и уничтожать бактерии, вирусы и другие вредоносные агенты. В указанном защитном процессе ключевая роль принадлежит Т-лимфоцитам: они снабжены рецепторами, которые распознают и связываются с чужеродными структурами, запуская тем самым каскад защитной реакции. Однако для

осуществления полномасштабного иммунного ответа необходимы дополнительные белки, выполняющие функцию ускорителей (акселераторов) Т-клеток (см. рисунок). В то же время — как «инь и янь», «единство и борьба противоположностей» — на мембранах Т-клеток существуют и белки противоположного предназначения: они функционируют в качестве тормозов, ослабляя (ингибируя) иммунную активацию. Многие ученые внесли свой вклад в это важное фундаментальное исследование и определили, что сложный баланс между ускорителями и тормозами необходим для жесткого контроля, призванного гарантировать с одной стороны, иммунная система достаточно активно вовлечена в атаку против микроорганизмов и прочих чужеродно-вредоносных агентов, — с другой, имеются действенные механизмы контроля (обуздания и предотвращения) чрезмерной активации, которая может привести к аутоиммунной деструкции здоровых клеток и тканей.

Как авто не может обойтись ни без двигателя, ни без тормозов, — так и иммунный ответ не может обойтись ни без активаторов, ни без блокаторов. Все гениальное просто: надо вовремя усиливать одно и ослаблять другое (главное, с умом). Обратимся подробнее к рисунку. **Слева сверху.** Для активации Т-клеток требуется, чтобы их рецепторы связывались со структурами других клеток, чтобы идентифицируя их чужеродность. При этом для активации Т-клетки необходим белок-ускоритель, — в то же время изученный Дж. П. Эллисоном белок CTLA-4 выполняет функцию его антагониста: тормоза, ингибирующего активность упомянутого белка-активатора. **Слева снизу.** Специфические антитела (зеленого цвета) против CTLA-4 (белка-тормоза) ингибируют его, нивелируют его тормозящую функцию — и тем самым, напоподобие троянского коня, открывают путь для активации Т-клеток, которые незамедлительно устремляются в атаку на опухолевые клетки. **Справа сверху.** Другой белок-тормоз, ингибирующий активацию Т-клеток и получивший шифр PD-1, изучил Т. Хондзэ. **Справа снизу.** С помощью специфических антигенов осуществляется блокирование тормозного белка PD-1 с подавлением его ингибирующей функции, что в итоге приводит к тому же чудесному эффекту: Т-клетки «расправляют крылья», набрасываются на опухолевые клетки и с успехом «заклевывают» их.

«А как же насчет упомянутых специфических антител к белкам CTLA-4 и PD-1?», — совершенно справедливо спросит вдумчивый читатель, желающий перейти от теоретических мо-

лекулярно-клеточных мудрствований к непосредственно практической (то есть самой главной) стороне вопроса. Отнесемся к такому сверхправильному вопросу более чем уважительно и ответим, призвав на помощь и несколько перефразируя бессмертных классиков: «Да при нынешнем-то уровне развития на Западе индустрии иммунобиологических препаратов — ну что стоит изготовить антитело к известному антигену. К тем же белкам CTLA-4 и PD-1, структура которых известна, описана, понятна. Да это практически два пальца об асфальт. Ведь самое главное и сложное — узреть мишень. Узнать и понять ее структуру. Вычислить ее патогенетический функционал. Определить антигенные свойства. А уж «выплавить» к ней подходящую «серебряную пулю» (антитело) — вопрос давно накатанных иммунобиологических научно-производственных технологий. А там и до серии недалеко. Цена же вопроса — ни много, ни мало — миллионы и миллионы людских жизней». Так ответим мы.

CTLA-4 — детище Дж. П. Эллисона. На протяжении 1990-х годов в своей лаборатории Калифорнийского университета в Беркли Дж. П. Эллисон изучал Т-лимфоцитарный белок CTLA-4. Любопытно, что он был не единственным, кто обратил внимание на этот белок. Еще несколько ученых сделали наблюдение, что CTLA-4 функционирует как тормоз для Т-клеток. Однако другие исследовательские группы использовали этот механизм как целевой подход для лечения аутоиммунного заболевания. У Эллисона же была совершенно другая идея. Он уже разработал антитело, которое может связываться с CTLA-4 и блокировать его функцию (см. рисунок). Теперь же он попытался выяснить, может ли блокада CTLA-4 отключить Т-клеточный тормоз и развязать иммунную систему, чтобы прицельно атаковать именно раковые клетки. В конце 1994 г. ученый со своими коллегами провели первый эксперимент. Волнению не было предела. А результат — ошарашил. Мыши с раком были излечены путем введения антител, ингибирующих тормозную и разблокирующих противоопухолевую активность Т-клеток. Несмотря на слабый интерес со стороны фармацевтической промышленности, новатор продолжал интенсивные усилия по разработке стратегии применения данного метода у человека. Вскоре в нескольких группах были получены перспективные результаты, а в 2010 г. важное клиническое исследование продемонстрировало поразительный эффект у пациентов с интенсивно прогрессирующей меланомой. У нескольких больных исчезли даже остаточные признаки рака. Таких замечательных результатов у данной категории пациентов ранее не встречалось никогда.

PD-1 — детище Т. Хондзэ. В 1992 г., то есть за несколько лет до открытия Дж. П. Эллисона, Т. Хондзэ выявил PD-1 — другой белок, экспрессирующийся на поверхности Т-клеток. Будучи преисполнен решимости разгадать роль этого соединения, ученый тщательно изучил его функционал в серии изящных экспериментов, проводившихся в течение многих лет в его лаборатории в Киотском университете. Результаты показали, что PD-1, аналогично CTLA-4, функционирует как Т-клеточный тормоз, но работает по другому механизму (см. рисунок). В экспериментах на животных было показано, что блокада PD-1 является многообещающей стратегией в борьбе с раком, — об этом убедительно свидетельствовали результаты, полученные группой Т. Хондзэ, а вскоре и другими исследовательскими командами. Мощные доклинические результаты проторили путь для использования PD-1 в качестве целевого лечения пациентов. Последовало клиническое развитие, и в 2012 г. ключевое исследование продемонстрировало выраженную эффективность лечения больных с различными типами рака. Результаты были феноменальными: длительная ремиссия у нескольких пациентов с метастатическим раком, ранее считавшимся практически неизлечимым.

Общеконандный зачет: вперед в будущее. После начальных исследований, демонстрирующих эффекты блокады CTLA-4 и PD-1, клиническое развитие было значительным. Теперь мы знаем, что лечение,

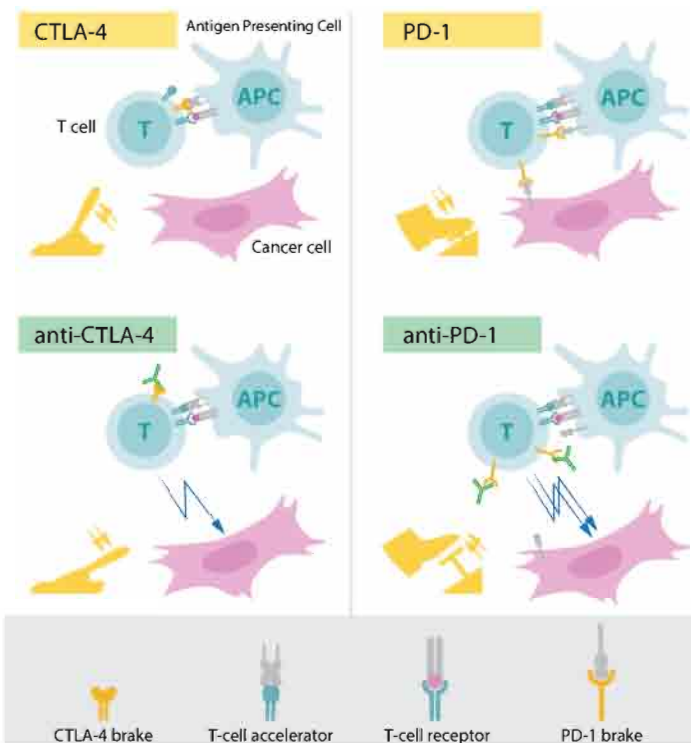


Рисунок. Единство и борьба активации и торможения иммунной защиты против рака (пояснения в тексте)

часто называемое «иммунной контрольной терапией», коренным образом изменило исход для определенных групп пациентов с распространённым раком. Подобно другим методам лечения рака, наблюдаются неблагоприятные побочные эффекты, которые могут быть серьезными и даже опасными для жизни. Они вызваны сверхактивным иммунным ответом, ведущим к аутоиммунным реакциям, но обычно управляемы. Дальнейшие исследования направлены на выяснение механизмов действия с целью повышения эффективности терапии и уменьшения выраженности побочных эффектов.

Из двух стратегий лечения контрольная терапия против PD-1 оказалась более эффективной: положительные результаты наблюдаются при нескольких типах рака, включая рак легкого, рак почки, лимфому и меланому. Новые клинические исследования показывают, что комбинированная терапия, нацеленная как на CTLA-4, так и на PD-1, может быть еще более эффективной, что продемонстрировано у пациентов с меланомой. Таким образом, Дж. П. Эллисон и Т. Хондзэ вдохновили ученых всего мира на объединение различных стратегий для освобождения иммунной системы от тормозов — с целью более эффективного подавления опухолевых клеток. В итоге ныне продолжается проведение значительного количества исследований различных схем иммунотерапии при большинстве видов рака, а в качестве целей тестируются все новые контрольные белки.

Представляется весьма характерным и символическим тот факт, что из числа Нобелевских премий в области физиологии или медицины, присужденных за последние полтора десятилетия, львиная доля в той или иной степени, прямо или косвенно относится к онкологическому вектору (подробнее о каждой из таких премий см. полноформатную онлайн-версию настоящей статьи: www.umj.com.ua/article/130839), — а некоторые, особенно молекулярно-клеточные, можно смело причислить к предтечам «МедНобеля-2018».

Более 100 лет ученые пытались вовлечь иммунную систему в борьбу с раком. Однако до открытия двух лауреатов 2018 г. прогресс в клиническом развитии был скромным. И лишь в настоящее время терапия контрольных точек путем иммунного регулирования коренным образом меняет как парадигму лечения онкологической патологии, так и в целом взгляд на излечимость рака.

Филипп Снегирёв,

с использованием материалов www.nobelprize.org/prizes/medicine

Фотоопортреты: © Nobel Media

Иллюстрация: © The Nobel Committee for Physiology or Medicine

(иллюстратор: Mattias Karlén)

Впервые опубликовано в «Еженедельнике АПТЕКА» № 39 (1160)

от 8 октября 2018 г.

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Фибрилляция предсердий и развитие деменции: выявлена взаимосвязь

Актуальность

Фибрилляция предсердий — форма аритмии, при которой наблюдается десинхронизация физиологического ритма сердца. В недавней работе, опубликованной в издании «Neurology» 10 октября 2018 г., представлены данные о том, что у людей с такими нарушениями сердечного ритма, как фибрилляция предсердий, может отмечаться ускоренное снижение познавательных навыков и памяти на фоне общего возрастания риска развития деменции.

Материалы и результаты исследования

В популяционном когортном исследовании приняли участие 2685 пациентов с установленным диагнозом деменции. Данные были взяты из Шведского национального исследования по изучению проблем старения и ухода в Кунгсхольмене (Swedish National Study on Aging and Care in Kungsholmen), Швеция.

Все пациенты находились под регулярным наблюдением в период с 2001–2004 гг. по 2010–2013 гг. Средний возраст участников исследования составил 73 года. Каждый из них был клинически обследован и интервьюирован в начале исследования, а затем один раз в 6 лет для тех, кто моложе 78 лет, и один раз в 3 года для лиц старше 78 лет. Посредством личных бесед и медицинских осмотров авторы собрали данные об образе жизни и физиологических показателях участников в начале исследования и во время каждого последующего визита.

Фибрилляция предсердий была диагностирована на основании клинического обследования, данных электрокардиографии и учетных регистрационных записей. Уровень общего когнитивного функционирования оценивался по показателям Краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination — MMSE). В диагностике деменции авторы следовали критериям DSM-IV, учитывали рекомендации Национального института неврологических расстройств и инсульта (National Institute of Neurological Disorders and Stroke — NINDS), США, по диагностике сосудистых деменций, а также критериям Национального института неврологических и коммуникативных расстройств и Ассоциации исследований проблем инсульта, болезни Альцгеймера и связанных с ними заболеваний (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association — NINCDS-ADRDA), США, для оценки признаков болезни Альцгеймера.

Набор полученных данных был проанализирован статистически с использованием нескольких линейных смешанных моделей, а также модели регрессии Кокса.

По результатам проведенного анализа на исходном этапе выявлено 243 (9,1%) человека с фибрилляцией предсердий. В течение 9 лет последующих наблюдений у 279 (11,4%) участников дополнительно диагностированы подобные нарушения сердечного ритма, а у 399 (14,9%) — подтвержден диагноз деменции. Установлено, что вариативный показатель нарушения сердечного ритма взаимосвязан с ускоренным ежегодным ухудшением характеристик когнитивного функционирования по критериям MMSE (β -коэффициент = $-0,24$; 95% доверительный интервал [ДИ] $-0,31 \dots -0,16$), а также с возрастанием коэффициента риска по развитию всех случаев деменций (HR=1,40; 95% ДИ 1,11–1,77), деменций сосудистой и смешанной этиологии (HR=1,88; 95% ДИ 1,09–3,23), кроме болезни Альцгеймера (HR=1,33; 95% ДИ 0,92–1,94). Также авторами исследования показано, что среди лиц с частыми или эпизодическими нарушениями ритма по типу фибрилляций предсердия применение антикоагулянтов, но не антитромбоцитарных препаратов ассоциировалось со снижением риска развития деменции на 60% (HR=0,40; 95% ДИ 0,18–0,92).

Ограничения проведенного исследования заключались в отсутствии дифференциации подтипов фибрилляции предсердий. Кроме того, не исключена вероятность того, что отдельные случаи фибрилляции предсердий не были диагностированы среди пациентов с отсутствием клинической симптоматики.

В целом авторы пришли к заключению, что среди лиц с фибрилляцией предсердий наблюдалось ускоренное снижение навыков мышления и памяти, а также на 40% чаще развивались признаки деменции. Из 2163 человек с фибрилляцией предсердий у 278 (10%) лиц впоследствии был установлен диагноз деменции, тогда как в группе из 522 пациентов с нерегулярным сердечным ритмом развитие нарушений по типу деменции было диагностировано у 121 (23%) из них. При этом среди пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих антикоагулянты, риск развития нарушений, связанных с деменцией, сокращался на 60%.

Выводы

Основываясь на выявленной причинно-следственной связи между применением антикоагулянтов и снижением риска развития деменции, исследователи теоретически предположили возможность предотвращения около 54% случаев деменции при условии того, что все пациенты с наличием эпизодов фибрилляции предсердий будут принимать антикоагулянты.

American Academy of Neurology (2018) Have an irregular heartbeat? You may have an increased risk of dementia. ScienceDaily, Oct. 10.

Ding M., Fratiglioni L., Johnell K. et al. (2018) Atrial fibrillation, antithrombotic treatment, and cognitive aging. Neurology, Oct. 10 [Epub. ahead of print].

Наталья Савельева-Кулик