

О.О. Литвиненко, д-р мед. наук, професор,
керівник Клініки радіоіндукованих онкологічних захворювань,
Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України,
О.Ф. Тацький, канд. мед. наук, президент фонду «Камелін-Україна»

Ефективна профілактика рецидивів раку молочної залози: роль екзогенних пептидів МНР у відновленні імунного гомеостазу

У структурі захворюваності на злоякісні новоутворення і смертності від них серед жіночого населення рак молочної залози (РМЗ) посідає перше місце в усьому світі. В останнє десятиліття інтенсивно розробляються альтернативні радикальній мастектомії органозберігаючі та реконструктивно-пластичні операції для комбінованого і комплексного лікування РМЗ. Так, після мастектомії у жінок виникає почуття неповноцінності, ущербності, втрати жіночності і сексуальної привабливості, що призводить до розвитку депресії у 90% хворих, у 30% – зникає статевий потяг, у 22% – погіршуються сімейні відносини. Цей стан погано піддається медикаментозній корекції і психотерапевтичному впливу.

Відхід від агресивної хірургічної тактики можна пояснити наступними причинами:

- переглядом клініко-біологічних концепцій перебігу пухлинного процесу;
- збільшенням числа хворих на РМЗ, який діагностується на ранніх стадіях;
- розробкою більш ефективних комбінацій оперативного втручання з променевим і хіміогормональним впливом;
- удосконаленням інструментальної діагностики.

Проте тільки хірургічне лікування можна провести в середньому не більше ніж у 10% хворих на РМЗ, в інших випадках застосовують додаткові методи лікування.

Комбіноване лікування охоплює оперативне втручання з перед- або післяопераційною променевою терапією на молочну залозу і зони регіонарного метастазування.

Комплексне лікування передбачає до оперативного лікування і променевої терапії додавання поліхіміотерапії і/або гормонотерапії. Основними схемами поліхіміотерапії при РМЗ є схеми з антрациклінами і таксанами [100, 102, 103].

РМЗ є найпоширенішою злоякісною пухлиною у жінок, і хоча виявлення цієї хвороби завдяки багаторівневій системі збільшилося, показники виживаності не змінюються вже впродовж останніх чотирьох десятиліть [8, 47, 106, 116, 120]. Оптимізація схем комплексного лікування хворих на РМЗ дотепер є предметом великої дискусії. Системна ад'ювантна терапія, у тому числі гормональна терапія, використовується з метою зменшення частоти рецидивів і розвитку віддалених пухлинних вогнищ [7, 10, 47]. Проте в багатьох країнах циклофосфамід, метотрексат і 5-фторурацил, як і раніше, залишаються стандартом хіміотерапевтичного режиму, незважаючи на появу в арсеналі онкологів протипухлинних препаратів нових генерацій.

Хірургія, хіміотерапія, променева терапія і гормонотерапія є основними інструментами онкологів у лікуванні РМЗ. Проте на РМЗ, як і раніше, припадає 20% усіх випадків смерті жінок від раку, і загальне виживання хворих залишається відносно незмінним протягом останніх сорока років [46, 90, 102].

Сьогодні в онкологічних клініках світу продовжується вивчення ролі в процесах ініціації злоякісної трансформації субпопуляцій так званих тумор-ініціюючих клітин, або ракових стовбурових клітин (CSC; cancer stem cells) [4, 9, 35, 37, 39]. Все більше з'являється доказів припущення, що багато видів раку, в тому числі кровотворної системи, можуть бути спричинені активністю CSC [25–28]. Незважаючи на поступове покращення показників загального виживання, багато хворих на РМЗ не реагують на звичайну терапію, що призводить до рецидиву пухлини [15, 16, 30, 31, 33].

Одним з пояснень неефективності лікування може бути внутрішній опір субпопуляції CSC променевої та хіміотерапії [26, 40, 41, 43, 44]. CSC демонструють здатність до самовідновлення і спроможні генерувати дочірні клітини, які диференціюються в різні морфологічні типи зрілого раку [50, 52, 53, 56, 57].

Як краще розпізнати CSC в складній популяції пухлинних клітин, поки що залишається предметом інтенсивних досліджень, однак при РМЗ CSC нерідко ідентифікуються за фенотипами CD44/CD24 за допомогою проточної цитометрії [88–90].

Інвазивний РМЗ являє собою багатогранне захворювання, що складається з пухлин, які проявляють широкий спектр гістологічних і молекулярних особливостей [45, 48, 61, 74, 75, 77]. В останні роки велика увага вчених світу була зосереджена на виявленні мутованих або посиленних генів при РМЗ, щоб зрозуміти пухлинну гетерогенність з метою розробки нових методів лікування [19–22, 108, 109]. Низка досліджень підтверджує, що підкласи пухлин молочної залози демонструють цілі сузір'я генетичних аберацій, що стало підґрунтям для створення схем цілеспрямованої терапії для естрогенних та HER2-рецепторів [67–71].

Незважаючи на ці успіхи, і досі відносно небагато відомо про деталі того, як починається РМЗ у людини, тобто що саме стає тригером для клітинних трансформацій [81, 84, 91, 94, 95]. Вивчено сотні генетичних впливів та біохімічних взаємодій, щороку пропонуються нові гіпотези запуску патологічних процесів на основі ядерних, цитоплазматичних, мембранних та трансмембранних механізмів [5, 6, 85, 87, 92, 93]. Наприклад, ціла низка досліджень свідчить про визначну роль Toll-like-рецепторів (TLR) у процесах регуляції канцерогенезу. Різні активовані TLR у різних умовах можуть відігравати цілком протилежні ролі: або стимулювати розвиток пухлин, або пригнічувати його [65, 112, 115].

Неодноразово доведено, що пухлини здатні втручатися у різні ланки імунного каскаду, порушувати регуляцію рекрутингу Т-клітин та макрофагів, зумовлювати посилення або, навпаки, послаблення експресії цитокінів в залежності від бажаних для себе наслідків. Однакові за біохімічним змістом, але протилежні за результатом взаємодій між мембранними мікроструктурами пухлинних та імункомпетентних клітин відбуваються безперервно, за наявності медіаторів або інгібіторів запалення та інших біорегуляторів – це і є відображення функціонування системи імунного гомеостазу. Тому, використовуючи специфічні агоністи або антагоністи TLR та інших рецепторних мікроструктур, можна розробити багатообіцяючу нову стратегію боротьби проти раку [65, 72, 104, 106].

Деяко наближує нас до моменту істини розуміння механізмів так званого епітеліально-мезенхімального переходу (epithelial-mesenchymal transition; EMT), коли епітеліальні ракові клітини набувають рис мезенхімальних, що дає змогу останнім відділитися від первинної пухлини [34, 49, 117]. Феномен EMT зустрічається в фізіологічних умовах (ембріональний морфогенез), при різних видах запалення, регенерації тканин, при формуванні фіброзу, а також є невід'ємною складовою канцерогенезу [3, 13, 14, 23, 55]. Метастази, що виникли на основі EMT, здатні набувати морфологічних ознак

початкової пухлини, а епітелій в крайових зонах операційної рани при їх висіченні може набувати фіброblastних властивостей [17, 51, 55, 118]. EMT відіграє важливу роль у прогресії епітеліальних пухлин у бік недиференційованого, більш злоякісного фенотипу [18, 54]. Зниженню рівня диференціювання сприяють зміна локального мікрооточення і втрата епітеліальної морфології [63, 82, 83, 99, 105]. Локальна інвазія, безперечно, вважається необхідним першим кроком у метастатичному поширенні, однак саме EMT та епітеліальна пластичність вважаються тими факторами, які сприяють прогресуванню пухлини (рис. 1).

Під час формування первинної пухлини генетичні та епігенетичні зміни в пухлинних клітинах, пов'язаних зі змінами в мікрооточенні пухлини, сприяють EMT. EMT і епітеліальна пластичність дають змогу пухлинним клітинам відокремлюватися від сусідніх клітин, просуватися через базальну мембрану і рухатися в навколишні тканини або у вигляді окремих клітин (позначені синім), або у вигляді кластерів (позначені світло-блакитним; див. рис. 1) клітин. Ця локальна інвазія створює основу для метастатичного поширення і розповсюдження у дренажні лімфатичні вузли. Крім того, окремі клітини, що мігрують, і скупчення клітин потенційно можуть отримати доступ до кровотоку, що призводить до гематогенного поширення пухлини і розвитку віддалених метастазів.

Встановлено, що експресія регуляторів EMT – генів Snail/Slug, Twist, Six1 та Cripto – разом з розвитком сигнальних взаємодій за участю трансформуючого фактора росту- β (TGF- β) є прогностичними ознаками незадовільних клінічних результатів [38, 59, 60, 64, 107]. Це пояснюють, зокрема, тим, що здатність клітин до EMT обумовлює також їх резистентність до протипухлинного лікування і спроможність уникати імунного нагляду [64, 81, 110, 115, 116].

Зі зростанням нашого розуміння патологічних процесів, що беруть участь у розвитку і поширенні РМЗ, нові фармацевтичні препарати, а також інноваційні схеми імунологічної та генної терапії можуть потенційно збільшити ефективність клінічного менеджменту цього серйозного захворювання.

Як відомо, проведення неoad'ювантної поліхіміотерапії при місцевому поширенню РМЗ призводить до зменшення пухлинного вузла в молочної залозі

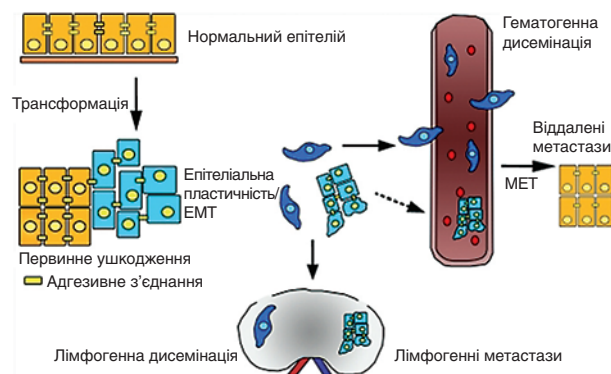


Рис. 1. Епітеліально-мезенхімальний перехід (EMT) сприяє метастазуванню шляхом посилення локальної інвазії (D.S. Micalizzi і співавт., 2010)

і сприяє збільшенню числа органозберігаючих операцій. Хірургічне лікування стає менш травматичним і забезпечує кращу соціальну адаптацію пацієнток. Але необхідно відзначити, що одночасно з популяризацією органозберігаючих оперативних втручань в останнє десятиліття в різних клініках світу актуалізується проблема циркулюючих пухлинних клітин (circulating tumor cells; CTC) і – головне – обговорюється вплив їх кількості на прогноз перебігу захворювання.

Аналіз літератури показує, що CTC можуть стати корисним показником ефективності терапії РМЗ, який може допомогти лікарям у прийнятті рішень щодо подальшої стратегії лікування пацієнтів [8, 11, 42, 73].

В даний час рекомендовано клінічне вивчення циркулюючих пухлинних клітин при солідних пухлинах різних локалізацій (РМЗ, рак передміхурової залози, колоректальний рак та ін.), проте впровадження цих досліджень у повсякденну онкологічну практику ще тільки починається.

Зокрема, встановлено, що завдяки потраплянню в так звані капілярні пастки, а також внаслідок роботи протипухлинного імунітету циркулюючі злоскісні клітини в кровотоці мають дуже низьку виживаність: 85% з них гинуть протягом декількох хвилин. Але певна кількість все-таки здатна вижити, і їх подальша доля буває різною. Частина з них потрапляє у так звану преметастатичну нішу – кістковий мозок або вісцеральні органи – і може генерувати гематогенний метастаз. Всупереч існуючій донедавна уяві про центробіжність процесу метастазування від первинної пухлини до віддалених органів, пухлинні клітини, що циркулюють, можуть також повертатися і колонізувати вихідні первинні пухлини. Деякі клітини, збагачені під час циркуляції прозапальними цитокінами, повертаються в первинну пухлину і стимулюють її ріст [10, 12, 46, 111].

Представляється важливою ознакою, що циркулюючі пухлинні клітини не вступають в клітинний цикл (перебувають у фазі спокою – G0), не проліферують, і тому не зазнають апоптозу і дії цитотоксичних агентів [62, 86, 101]. Вони можуть циркулювати у вигляді поодиноких клітин або об'єднуватися в кровотоці в циркулюючі пухлинні мікроемболи, які мають високий проліферуючий потенціал.

Пухлинні мікроемболи стійкі до апоптозу і мають властивості агресивного метастазування. Але – що особливо важливо і може погіршити прогноз перебігу хвороби – багато пухлинних клітин зберігають здатність циркулювати в кровотоці протягом дуже тривалого часу. Ухиляючись від імунного нагляду, ракові клітини виявляються у крові хворих на РМЗ навіть через 10 та більше років після завершення радикального лікування [58, 66, 79].

Одним з напрямів сучасної протипухлинної імунотерапії є застосування регуляторних екзогенних білків. Для вирішення складного завдання з гармонізації імунного гомеостазу, а також відновлення повноцінного протипухлинного імунного нагляду створено унікальний препарат екзогенних пептидів Камелін-Біо. До складу Камеліну-Біо входять екзогенні пептиди, отримані з гірського меду за допомогою контрольованого гелевого

електрофорезу. МНР (mountain honey peptides; пептиди гірського меду) – представники одного з еволюційно найдавніших сімейств протеїнів.

МНР, потрапляючи в організм, вступають у складні і різноманітні пептидно-пептидні взаємодії з регулюючими протеїнами людини. Адаже неодноразово доведено, що пептиди рослин і тварин за будовою і функціями схожі на дефенсини і аларміни і здатні активувати імунні реакції в організмі [1, 2, 29, 76, 78, 110, 119]. Зокрема, деякі пептиди гірського меду за молекулярною будовою і масою схожі з ділянками молекули антимікробного пептиду кателіцидину LL-37 та іншими регулюючими пептидами. Подібність за структурою та молекулярною масою з регулюючими пептидами людини відкриває для екзогенних пептидів безмежний потенціал використання в медичній практиці [80, 98]. Маючи подібну молекулярну масу з кателіцидином LL-37, МНР здатні виступати в ролі його активатора і, отже, спонукають неактивні Т-лімфоцити ефективно протидіяти патогенам.

Відомо, що за умов розвитку вторинного локального імунodefіциту клітини, що мутують, здатні уникати належного імунного нагляду і навіть з початком радикальних змін генотипу зберігають ідентичну здоровим клітинам структуру [24, 96, 97]. Саме тому для Т-лімфоцитів виконання їх основного завдання з розпізнавання небезпеки стає дуже складним, а іноді і неможливим. Розвиваючись за рахунок навколишніх тканин, малігнізовані клітини роблять максимум, щоб вижити, і зберігають свої TLR інтактними, тобто неактивними. Екзогенні пептиди Камеліну-Біо можуть зв'язуватися з інтактними рецепторами ракової клітини і демаскувати її. Т-лімфоцити отримують можливість ідентифікувати небезпечну клітину і почати роботу з її знищення, а також ліцензувати макрофагів на захоплення і евакуацію токсичних залишків [1, 2, 65].

Це видається вкрай важливим особливо у післяопераційний період, коли проводиться ад'ювантна хіміотерапія. Адаже зруйновані ракові клітини насичують організм пацієнта токсичними фрагментами, знешкодити та утилізувати які не завжди вдається вчасно та у повному обсязі. Справа в тому, що основна проблема для очищення організму від залишків зруйнованих клітин – це перш за все їх найрізноманітніші просторові розміри і молекулярна маса. Важливо також і те, що кожен фрагмент має свою антигенну структуру, ускладнюючи макрофагам завдання з розпізнавання та утилізації.

Пептиди Камеліну-Біо (МНР) завдяки своїй еволюційно запрограмованій здатності реагувати з іншими білковими структурами за допомогою периферійних пептидних ланцюгів зв'язуються з рештками зруйнованих клітин, уривками мембранних структур, токсичними фрагментами і стабілізують їх [1, 2]. З'єднані з МНР білкові залишки набувають великих розмірів, і їх молекулярна маса за рахунок пептидів Камеліну-Біо досягає 22 і більше кДа. Збільшені розміри фрагментів дають змогу макрофагам швидко знаходити мішень. Стабілізовані фрагменти молекул легше поглинаються, але головне, що всі стабілізовані пептидами Камеліну-Біо фрагменти мають схожу сигнальну ділянку, що дає змогу ліцензованим макрофагам не лише швидше і ефективніше захоплювати їх, а й передавати інформацію по імунному каскаду найбільшій кількості імункомпетентних клітин (рис. 2).

І головне, за рахунок ефекту тканинного накопичення (ТАЕ – tissue accumulation effect) екзогенні пептиди створюють для циркулюючих пухлинних клітин та метастатичних емболів додаткові перешкоди в утворенні інвазивних вогнищ. Більш того, завдяки своїй еволюційно запрограмованій здатності реагувати з іншими білковими структурами екзогенні пептиди Камеліну-Біо приєднуються до мембран пухлинних клітин і таким чином провокують їх більш продуктивні взаємодії з Т-лімфоцитами, НК-клітинами та макрофагами. Макрофаги синтезують TNF- α та ліцензують ще більшу кількість макрофагів і Т-клітин на протидію пухлині, зростає інтенсивність експресії протипухлинного IL-12. Це в свою чергу призводить до посилення імунного нагляду за пухлиною (рис. 3).

Мета дослідження: оцінити роль екзогенних пептидів у посиленні імунного нагляду над пухлинним процесом.

Матеріали та методи дослідження

З 2015 по 2017 р. в Клініці радіоіндукованих онкологічних захворювань ННЦРМ НАМН України підшкірна радикальна мастектомія зі збереженням шкіри і сосково-ареолярного комплексу на стадії II A (T1N1M0, T2N0M0) виконана у 76 хворих. Критеріями відбору хворих для цих операцій були: вузлова форма пухлини; моно- і мультицентричний ріст; відсутність ураження пухлиною шкіри і сосково-ареолярного комплексу, грудних м'язів; нецентральне розташування пухлини; відстань від пухлини до краю ареоли не менше 4 см; розміри пухлини від 1,5 до 5 см; повільний і помірний темпи зростання пухлини; відсутність конгломератів метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах; відсутність віддалених метастазів і тяжких супутніх захворювань.

Після хірургічного лікування пацієнткам була призначена ад'ювантна хімотерапія, за показаннями поєднана з гормонотерапією, за схемами FAC або CMF + анастрозол. Для оцінки ролі екзогенних пептидів у посиленні імунного нагляду над пухлинним процесом хворих розділили на 2 групи: в основній групі (n = 38) крім призначення затвердженого протоколу терапії в ролі гармонізатора імунного гомеостазу був рекомендований препарат Камелін-Біо (по 1 капсулі 2 рази на день починаючи з 7-го дня після операції і далі протягом 30 днів, потім 1 тиждень перерва, потім повторний курс); в референтній групі (n = 38) пацієнтки отримували тільки протипухлинну поліхіміотерапію і анастрозол.

Основними критеріями адекватного налаштування протипухлинної імунної відповіді були: рівень експресії TNF- α , рівень експресії IL-12, кількість активованих Т-лімфоцитів (абс./мл) на початку пізнього післяопераційного періоду (10-й день після операції; точка 0), через 2 тижні (точка 1), через 4 тижні (точка 2), через 8 тижнів (точка 3), через 10 (точка 4) і 12 тижнів (точка 5). Як додатковий критерій оцінки функцій імунного нагляду розглядали тривалість періоду безрецидивного перебігу (RFS – relapse free survival) захворювання впродовж усього періоду спостереження (18 місяців).

Результати дослідження та їх обговорення

В ході спостереження в обох групах пацієнток спостерігалось зростання середніх показників рівня експресії TNF- α від точки 1 до точки 2 моніторингу, що відповідає 2- і 4-му тижням післяопераційного лікування.

У референтній групі надалі цей показник поступово знижувався, тоді як в основній – демонстрував зниження до 8-го тижня, а далі – до 10-го тижня зберігався незмінним і до 12-го тижня – зріс до 2,1 пкг/мл (рис. 4).

Як в основній, так і в референтній групі відзначалося поступове наростання середніх показників рівня експресії IL-12 від точки 0 до точки 3 моніторингу, що відповідає 1- і 8-му тижням спостереження. На відміну від референтної групи, в основній групі середній показник експресії IL-12 зберігався на 10- і 12-му тижнях практично на одному рівні (94 пкг/мл), тоді як у референтній групі він знизився з 72 до 54 пкг/мл (рис. 5).

Така динаміка експресії TNF- α і IL-12 в досліджуваній групі видається зрозумілою, якщо звернути увагу на кількість активованих Т-лімфоцитів субпопуляції CD3+/CD25+ у цих пацієнток. На відміну від референтної групи, у пацієнток, в схему менеджменту РМЗ яких був включений Камелін-Біо, кількість активованих Т-лімфоцитів зростала від 1- до 8-го тижня спостереження: в середньому від 98 до 203 кл/мкл. Водночас цей показник у референтній групі на 2-му тижні моніторингу зріс в середньому до 170 кл/мкл, а в наступних точках моніторингу фіксувалося його поступове зниження від 166 до 122 кл/мкл (рис. 6).

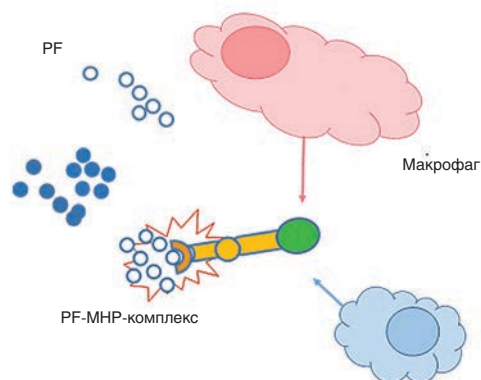


Рис. 2. Пептиди МНР зв'язуються з залишками зруйнованих клітин (пептидними фрагментами; PF) і стабілізують їх. В результаті комплекс МНР-PF має великі просторові розміри і відносно велику молекулярну масу: 22 і більше кДа. Стабілізовані і збільшені за рахунок МНР фрагменти молекул легше виявляються і поглинаються макрофагами

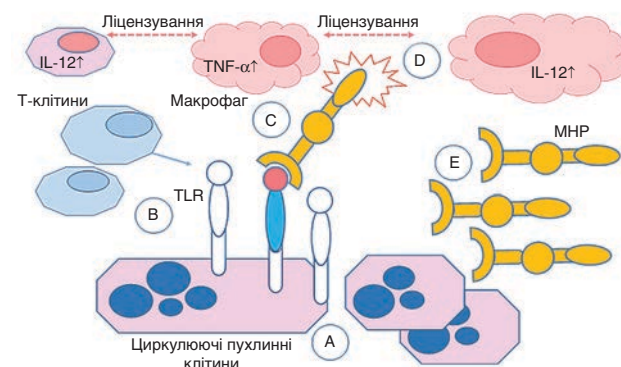


Рис. 3. Ефект тканинного накопичення екзогенних пептидів. А – циркулюючі пухлинні клітини намагаються створити метастатичне вогнище; В – використовуючи неактивні TLR ракові клітини уникають імунного нагляду з боку Т-лімфоцитів; С – екзогенні пептиди (МНР) приєднуються до мембранних структур пухлинної клітини і провокують її взаємодію з макрофагом; D – макрофаг синтезує TNF- α та ліцензує інші макрофаги і Т-лімфоцити на знищення пухлинної клітини, в тому числі за рахунок синтезу в них IL-12; E – екзогенні пептиди перешкоджають адгезії циркулюючих клітин у новій локації і запобігають утворенню метастатичного осередку

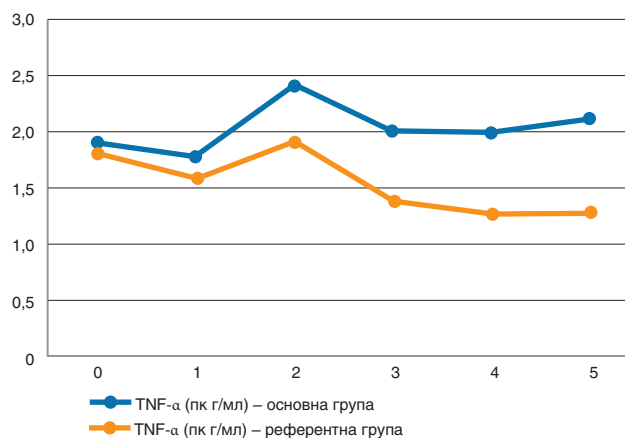


Рис. 4. Динаміка середніх значень рівня експресії TNF- α у пацієнтів основної групи спостереження у порівнянні з показниками референтної групи, $p \leq 0,05$

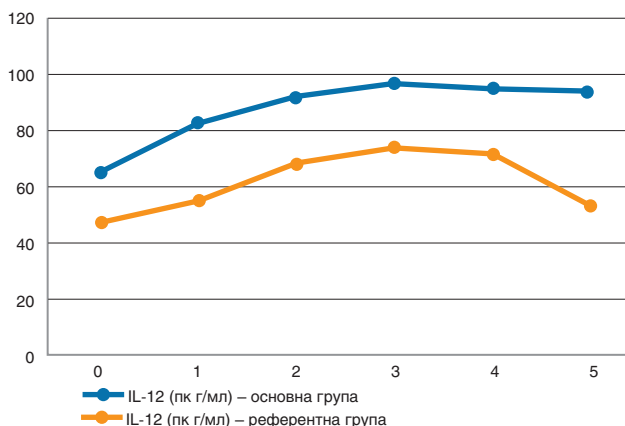


Рис. 5. Динаміка середніх значень рівня експресії IL-12 у пацієнтів основної групи спостереження у порівнянні з показниками референтної групи, $p \leq 0,05$

Стає зрозумілим, що гармонізація імунного гомеостазу за допомогою екзогенних пептидів Камеліну-Біо забезпечує більш продуктивну взаємодію імунокомпетентних клітин з циркулюючими пухлинними клітинами. Вочевидь, це призводить до активації синтезу IL-12 і TNF- α макрофагами і Т-лімфоцитами, а також сприяє додатковому рекрутингу Т-клітин. Також досвід наших спостережень показує, що гармонізація імунного гомеостазу за допомогою екзогенних пептидів може сприяти поліпшенню безрецидивної виживаності хворих.

За 18 місяців спостереження в основній групі (Камелін-Біо) не зафіксовано ні рецидивів, ні метастазів у 36 (94,7%) пацієнток. У референтній групі безрецидивний перебіг захворювання відзначено у 31 (81,6%) пацієнток (рис. 7). У групі дослідження в однієї пацієнтки був виявлений рецидив пухлини, а в одній – метастаз пухлини у контр-латеральну молочну залозу. В референтній групі рецидиви були виявлені у 3 хворих, метастази в різні органи – у 4 хворих. Тобто у групі пацієнток, які вживали Камелін-Біо, відзначено у 3 рази меншу кількість рецидивів та у 4 рази меншу кількість метастазів протягом 18 місяців спостереження.

Висновки

Необхідно відзначити, що первинні реконструктивно-пластичні операції у хворих на РМЗ є необхідними не лише як частина лікувальної стратегії, але і як можливість повернення до повноцінного життя. Комплексне лікування із застосуванням ад'ювантної

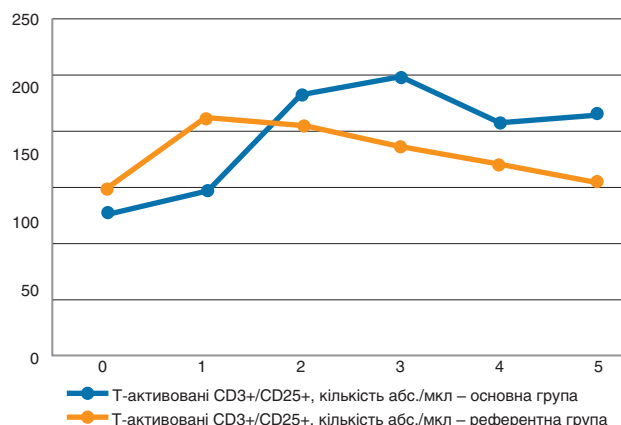


Рис. 6. Динаміка середніх значень кількості активованих Т-лімфоцитів у пацієнтів основної групи спостереження у порівнянні з показниками референтної групи, $p \leq 0,05$

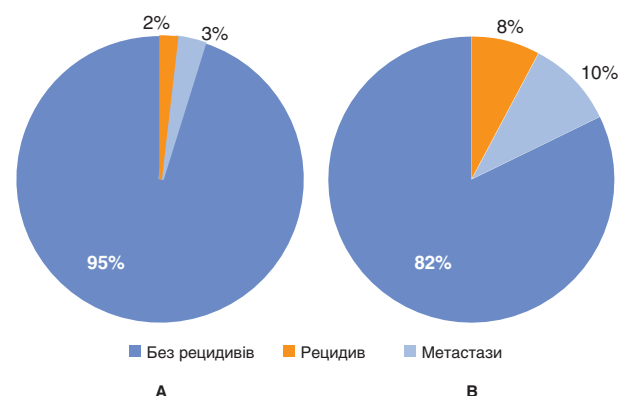


Рис. 7. Питома вага пацієнток з безрецидивним перебігом, %; період спостереження – 18 місяців; А – основна група, В – референтна група

хіміотерапії дає змогу досягти оптимістичних результатів. Практика підтверджує, що вкрай важливим є також відновлення імунного гомеостазу пацієнток з метою забезпечення максимально ефективного імунного нагляду як безперервного процесу протидії імунокомпетентних клітин поширенню хвороби.

Отримані клінічні результати свідчать про те, що гармонізація імунного гомеостазу за допомогою інтеграції Камеліну-Біо у схему менеджменту РМЗ створює умови для підвищення ефективності лікування цього захворювання.

Список літератури

1. Заседа Ю.І., Тацький О.Ф. Ефект тканинного накопичення екзогенних пептидів – ключ до розуміння механізмів гармонізації імунного гомеостазу у пацієнтів з хронічним бактеріальним простатитом // Здоров'я людини. – 2017. – № 1 (60). – С. 51–56.
2. Курченко А.І., Бенюк В.О., Потебня Г.П., Кобись В.Л., Тацький О.Ф., Неймарк С.О. Роль екзогенних пептидів у відновленні повноцінної імунної відповіді в умовах вторинного імунодефіциту // Здоров'я людини. – 2017. – № 1 (117). – С. 89–97.
3. Aktas B, Tewes M, Fehm T, Hauch S, Kimmig R, Kasimir-Bauer S. Stem cell and epithelial-mesenchymal transition markers are frequently overexpressed in circulating tumor cells of metastatic breast cancer patients. Breast Cancer Res. 2009;11:R46.
4. Andres S, Brock G, Wittliff J. Interrogating differences in expression of targeted gene sets to predict breast cancer outcome. BMC Cancer. 2013;13(1):326.
5. Ansieau S, Bastid J, Doreau A, Morel AP, Bouchet BP, Thomas C, Fauvet F, Puisieux I, Doglioni C, Piccinin S, Maestro R, Voeltzel T, Selmi A, Valsesia-Wittmann S, Caron de Fromental C, Puisieux A. Induction of EMT by twist proteins as a collateral effect of tumor-promoting inactivation of premature senescence. Cancer Cell. 2008;14:79–89.

CAMELYN BIO

Перемагай і живи!

ДІЄВИЙ МАРКЕР АТИПОВИХ КЛІТИН

здатний до адгезії на атипових клітинах, що маскуються рекрутує Т-лімфоцити і тому генерує потужний імпульс імунного знищення пухлини

ПОТУЖНИЙ ІНДУКТОР НЕАКТИВНИХ Т-ЛІМФОЦИТІВ

за рахунок взаємодії з кателіцидином LL-37 активує в Т-лімфоцитах синтез інтерлейкінів та ініціює імунний каскад для знищення пухлини

ЕФЕКТИВНИЙ ПРОТИПУХЛИННИЙ ДЕТОКСИКАНТ

приєднується до рештків знищеної пухлини і асистує макрофагам в знешкодженні та евакуації токсичних фрагментів



www.camelyn.in.ua

SPIRIQA

Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи №05.03.02-03/46863 від 16.10.2015.
Склад: біологічно активні речовини проміжної фракції обробки меду, в тому числі пептиди гірського меду.
Спосіб застосування: 1. Ампули. Приймати: дорослим по 1 ампулі 2 рази на день (зранку та ввечері). Термін прийому: 20 днів. 2. Капсули. Приймати: дорослим по 1 капсулі 3 рази на день за 30 хв до прийому їжі. Термін прийому: 30 днів. Протипоказання: не рекомендовано приймати при індивідуальній чутливості до компонентів продукту. Не є лікарським засобом. Імпортер: ТОВ «Спіріка», 01135, м. Київ, вул. Чорновола, 25, оф. 119. Виробник: ТОВ «Камелін», Грузія, м. Тбілісі, вул. Кінзмараулі, 7, тел.: +38 (044) 581-56-50, +38 (097) 777-03-35, www.camelyn.in.ua.

6. Batlle E, Sancho E, Franci C, Dominguez D, Monfar M, Baulida J, et al. The transcription factor snail is a repressor of E-cadherin gene expression in epithelial tumour cells. *Nat Cell Biol.* 2000;2(2):84–9.
7. Baum M, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A (The ATAC Trialists Group): Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early stage breast cancer. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer.* 2003;98:1802–1810.
8. Beije N, Jager A & Sleijfer S. Circulating tumor cell enumeration by the Cell Search system: the clinician's guide to breast cancer treatment? *Cancer Treat Rev.* 2015;41:144–150.
9. Ben-Porath I, Thomson MW, Carey VJ, Ge R, Bell GW, Regev A, Weinberg RA. An embryonic stem cell-like gene expression signature in poorly differentiated aggressive human tumors. *Nat Genet.* 2008; 40:499–507.
10. Bian L, et al. Prediction value for dynamic changes of circulating tumor cell in therapeutic response and prognosis of Chinese metastatic breast cancer patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2014;94:265–268.
11. Bidard FC, Peeters DJ, Fehm T, Nolé F, Gisbert-Criado R, Mavroudis D, Grisanti S, Generali D, Garcia-Saenz JA, Stebbing J, Caldas C, Gazzaniga P, Manso L, Zamarchi R, de Lascoiti AF, De Mattos-Arruda L, Ignatiadis M, Lebofsky R, van Laere SJ, Meier-Stiegen F, Sandri MT, Vidal-Martinez J, Politaki E, Consoli F, Bottini A, Diaz-Rubio E, Krell J, Dawson SJ, Raimondi C, Rutten A, Janni W, Munzone E, Carañana V, Agelaki S, Almici C, Dirix L, Solomayer EF, Zorzino L, Johannes H, Reis-Filho JS, Pantel K, Pierga JY, Michiels S. Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2014;15(4):406–14.
12. Blanco MJ, Moreno-Bueno G, Sarrio D, Locascio A, Cano A, Palacios J, et al. Correlation of Snail expression with histological grade and lymph node status in breast carcinomas. *Oncogene.* 2002; 21(20):3241–6.
13. Boer TP, Veen TA, Bierhuizen MF, Kok B, Rook MB, Boonen KJ, et al. Connexin43 repression following epithelium-to-mesenchyme transition in embryonal carcinoma cells requires Snail1 transcription factor. *Differentiation.* 2007;75(3):208–18.
14. Bolos V, Peinado H, Perez-Moreno MA, Fraga MF, Esteller M, Cano A. The transcription factor Slug represses E-cadherin expression and induces epithelial to mesenchymal transitions: a comparison with Snail and E47 repressors. *J Cell Sci.* 2003;116(Pt 3):499–511.
15. Boulos FI, Dupont WD, Simpson JF, Schuyler PA, Sanders ME, Freudenthal ME, Page DL. Histologic associations and long-term cancer risk in columnar cell lesions of the breast. *Cancer.* 2008;113(9):2415–2421.
16. Briskin C. Progesterone signalling in breast cancer: a neglected hormone coming into the limelight. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(6):385–396.
17. Cannito S, Novo E, Compagnone A, Valfre di Bonzo L, Busletta C, Zamara E, et al. Redox mechanisms switch on hypoxia-dependent epithelial-mesenchymal transition in cancer cells. *Carcinogenesis.* 2008; 29(12):2267–78.
18. Carver EA, Jiang R, Lan Y, Oram KF, Gridley T. The mouse snail gene encodes a key regulator of the epithelial-mesenchymal transition. *Mol Cell Biol.* 2001;21(23):8184–8.
19. Cheng GZ, Chan J, Wang Q, Zhang W, Sun CD, Wang LH. Twist transcriptionally up-regulates AKT2 in breast cancer cells leading to increased migration, invasion, and resistance to paclitaxel. *Cancer Res.* 2007;67:1979–1987.
20. Chlebowski RT, Manson JE, Anderson GL, Cauley JA, Aragaki AK, Stefanick ML, Lane DS, Johnson KC, Wactawski-Wende J, Chen C, Qi L, Yasmeen S, Newcomb PA, Prentice RL. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the women's health initiative observational study. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(8):526–535.

21-121: сносок літератури – у редакції

ЭФФЕКТИВНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РЕЦИДИВОВ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РОЛЬ ЭКЗОГЕННЫХ ПЕПТИДОВ МНР В ВОССТАНОВЛЕНИИ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА

А.А. Литвиненко¹, А.Ф. Тацкий²

¹ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины»

²Фонд «Камелин-Украина»

Резюме

В статье рассмотрено современное состояние проблемы возникновения рецидивов и раннего метастазирования рака молочной железы (РМЖ) и приведены основные молекулярные и клеточные механизмы избегания опухолевыми клетками системного иммунного надзора. В работе подчеркнуто значение явления эпителиально-мезенхимального перехода в способности эпителиальных клеток к инвазии в окружающие ткани и метастазированию в отдаленные органы, а также уделено внимание циркулирующим опухолевым клеткам как основному фактору неблагоприятного прогноза течения заболевания.

В статье приводятся результаты интеграции в схему менеджмента РМЖ препарата экзогенных пептидов Камелина-Био. В группе больных, получавших экзогенные пептиды, наблюдалась гармонизация иммунного гомеостаза, что проявлялось усилением иммунного надзора над опухолевым процессом с участием активированных Т-лимфоцитов, а также повышением экспрессии фактора некроза опухолей- α (TNF- α) и интерлейкина-12 (IL-12). В течение 18 мес наблюдения у 95,8% пациенток, получавших Камелин-Био, не отмечено рецидивов и метастазов, в то время как в группе сравнения этот показатель составил 89,6%. Приведенные клинические данные свидетельствуют об эффективности Камелина-Био в гармонизации иммунного гомеостаза у пациенток с РМЖ, что приводит к усилению иммунного надзора над опухолевым процессом и как следствие – предотвращает рецидивы и метастазирование.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецидив, метастазы, эпителиально-мезенхимальный переход, циркулирующие опухолевые клетки, экзогенные пептиды, Камелин-Био, иммунный гомеостаз, Т-лимфоциты, макрофаги, интерлейкин-12, TNF- α , иммунный надзор.

EFFECTIVE PREVENTION OF BREAST CANCER RECURRENCE: THE ROLE OF EXOGENOUS PEPTIDES MHP IN RESTORING IMMUNE HOMEOSTASIS

O.O. Litvinenko¹, O.F. Tatskyi²

¹SI «National Research Center for Radiation Medicine of NAMS of Ukraine»

²Camelin-Ukraine Foundation

Abstract

The article reveals the current state of the problem of early recurrence and metastasis of breast cancer (BC) and provides basic molecular and cellular mechanisms of how tumor cells avoid the immune surveillance system. The article stresses the importance of the phenomenon of epithelial-mesenchymal transition in the ability of epithelial cells to invade surrounding tissues and metastasize to distant organs, as well as focuses on circulating tumor cells as the main factor of unfavorable prognosis of the disease. We present the results of integrating Camelyn Bio – product made of exogenous peptides – in the scheme of management of breast cancer. In the group of patients receiving exogenous peptides we observed harmonization of immune homeostasis, manifested by increased immune surveillance of the tumor process involving activated T cells, and increased expression of TNF- α and IL-12. Within 18 months of observation in 95.8% of patients treated with Camelyn Bio we haven't observed recurrence and metastases, while in the comparison group, this index was 89.6%. These clinical data demonstrate the effectiveness of Camelyn Bio in harmonization of immune homeostasis in patients with breast cancer, which leads to increased immune surveillance of the tumor process and consequently prevents recurrence and metastases.

Key words: breast cancer, recurrence, metastases, epithelial-mesenchymal transition, circulating tumor cells, exogenous peptides, Camelyn Bio, immune homeostasis, T-cells, macrophages, interleukin-12, TNF- α , immune surveillance.

Ⓟ



Реєструйтеся на сайті
www.chil.com.ua

ЛЮДИНА ТА ЛІКИ – УКРАЇНА 2017

X НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС

У КОНГРЕСІ ПРИЙМУТЬ УЧАСТЬ МІЖНАРОДНІ ЕКСПЕРТИ
НА УЧАСНИКІВ ЧЕКАЮТЬ СЮРПРИЗИ ДО ЮВІЛЕЮ

30-31 БЕРЕЗНЯ 2017 • ПРЕЗИДЕНТ ГОТЕЛЬ

м. Київ, вул. Госпітальна, 12

**25.05
2017**

Чернівці

**13.09
2017**

Дніпро

**5.10
2017**

Одеса

**20.10
2017**

Львів

**9.11
2017**

Харків

Дивіться пряму інтернет-трансляцію обраних лекцій
на головній сторінці порталу www.chil.com.ua

Оргкомітет: ТОВ «Нью Віво»

Адреса: м. Київ, вул. С. Петлюри, 13/135, офіс 23 (2 поверх)
Тел./факс: +38 044 287 07 20, e-mail: office@newvivo.com.ua