

В России ведется разработка сразу нескольких противоопухолевых вакцин. Исследовательские группы, которые вовлечены в эти разработки, неправильно называть конкурентами, ведь каждая из вакцин, которую они создают, нужна и важна для пациентов с разными формами рака.

Занимаются такой задачей и в НМИЦ им. Н.Н. Блохина, который больше известен в народе как РОНЦ или Онкоцентр. Это, возможно, самая известная организация в России, где занимаются вопросами лечения рака и исследованиями в этой области.

Работы по созданию вакцины от рака начались там еще в 2018 году, а сейчас в проекте задействованы сразу несколько авторитетных профильных организаций: кроме Онкоцентра это еще НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи, Московский онкологический НИИ им. П.А. Герцена, а также центр «Сириус».

Мы решили разобраться, что за препарат создают сотрудники этих авторитетных организаций. Предлагаем вашему вниманию эксклюзивное интервью с одним из разработчиков вакцины – директором НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей НМИЦ им. Н.Н. Блохина, к.б.н. Вячеславом Косоруковым, и задав ему самые волнующие вопросы об их разработке.



*Вячеслав Косоруков,
директор НИИ экспериментальной диагностики и
терапии опухолей НМИЦ им. Н.Н. Блохина, к.б.н.*

Что мы имеем в виду, когда говорим «вакцина от рака»?

Одна из первых противоопухолевых вакцин, которую начали использовать для лечения пациентов, стала вакцина, защищающая от ВПЧ (вируса папилломы человека). Некоторые виды ВПЧ считаются онкогенными, то есть способными вызывать рак шейки матки и некоторые другие онкологические заболевания. Вакцина препятствует инфицированию этим вирусом, снижая таким образом и шансы на развитие рака. Такая вакцина действительно работает и ее эффективность подтверждена.

Если в случаях с раком шейки матки можно выделить причину его возникновения – это ВПЧ, то для большинства других форм рака это невозможно — настолько разнообразны онкологические заболевания. Именно поэтому нельзя создать универсальный препарат для профилактики появления любых злокачественных опухолей.

Вакцины от рака, которые разрабатываются сейчас, направлены на борьбу с уже появившейся опухолью – они помогают в формировании противоопухолевого иммунитета, что необходимо для замедления прогрессирования рака и для того, чтобы не допустить развития метастаз.

Как работает ваша вакцина?

Даже у пациентов с одной и той же формой рака опухоли будут немного отличаться: для каждой характерен свой набор мутаций. Именно эту особенность мы и взяли на вооружение.

Раковые клетки появляются в нашем организме постоянно, однако большая их часть «отлавливается» иммунной системой, которая уничтожает их, не давая им развиться в пул (группу клеток) и дать начало опухоли. За это отвечают Т-лимфоциты, одна из разновидностей иммунных клеток. Они умеют «распознавать» особые сигнальные молекулы, располагающиеся на поверхности остальных клеток. Замечая их, Т-лимфоциты опознают «чужаков» и отличают их от «своих», то есть здоровых, клеток. Кроме того, есть системы внутриклеточного контроля, которые тоже оценивают «нормальность» клеток.

В некоторых случаях существующие защитные механизмы дают сбой, из-за чего распознать и уничтожить опухолевые клетки не удается. Они начинают быстро делиться, начинается рост опухоли.

Особенность опухолевых клеток – присутствие в них большого количества мутаций. Это свойство дает раку больше шансов на выживание, ведь вероятность, что появится группа клеток, которая не будет распознана и уничтожена иммунной системой, увеличивается.

Разнообразие мутаций приводит к тому, что по мере опухолевого роста в тканях появляется множество мутантных белков, дающих множество мутантных пептидов – коротких аминокислотных последовательностей. Пептиды могут закрепляться на специальных сигнальных молекулах, которые находятся на поверхности клеток.

Аномальные пептиды, те, которые в норме в клетках отсутствуют, иммунная система может «замечать» и уничтожить клетки, на которых они есть. Но опухоли хорошо маскируются, чтобы спрятаться от иммунной системы, а потому раковые клетки могут оставаться в организме.

Однако сегодня появились молекулярно-биологические инструменты, помогающие преодолеть эту маскировку. Используя технологии секвенирования – расшифровки ДНК, которые значительно подешевели в последнее время – можно прочитать всю генетическую информацию, которая используется для производства белков в организме. В том числе и тех самых пептидов, появление которых вызвано опухолевыми мутациями.

Если с этими белками иммунную систему познакомить «специально», то Т-лимфоциты начнут распознавать их, а вместе с ними находить и опухолевые клетки, которые эти белки вырабатывают.

Каждая опухоль вызывает разные мутации, а значит и набор пептидов у каждого пациента будет своим. На основе этих знаний можно создать персональную вакцину, которая будет работать против конкретной опухоли: обучать иммунную систему распознавать раковые клетки с этими пептидами в составе сигнальных молекул на их поверхности и помогать ей уничтожать их.

Что нужно, чтобы сделать вакцину? Как делают эту вакцину?

Для создания вакцины необходим фрагмент опухолевой ткани, полученный в результате биопсии или взятый из опухоли, которую удалили в рамках плановой операции.

Из опухоли выделяют ДНК и РНК, а затем определяют последовательности генов как в здоровых, так и в раковых тканях. Так мы можем идентифицировать мутации, которые характерны для опухоли, выбрать те, которые присутствуют в большинстве раковых клеток.

Затем, используя биоинформационную систему для обработки генетических данных и специальным образом обученные нейросети, (этот инструмент – тоже разработка нашей команды) мы отбираем мутации, отвечающие за пептиды, которые появляются на поверхности опухолевых клеток, а потому могут быть «замечены». Результатом нашего анализа становится пул из пептидов – так называемых *неоантигенов*. Они и становятся основой вакцины, для которой эти пептиды синтезируются искусственным путем.

Вакцины на основе неоантигенов называют неоантигенными. После их введения в организм Т-лимфоциты сперва учатся распознавать мутантные пептиды как «чужаков», а затем находят те же неоантигены на поверхности опухолевых клеток. Иммунная система замечает раковые клетки и уничтожает их.

И такой вакциной действительно будут лечить пациентов?

Будут лечить, и довольно скоро, но процесс создания препарата из-за существующего законодательства пришлось модифицировать. В 2020 году мы провели успешные испытания неоантигенной пептидной вакцины на мышах с меланомой – препарат существенно замедлял или даже полностью останавливал опухолевый рост. Однако двигаться дальше мы не могли. Все дело в том, что современное законодательство не дает возможности применять для лечения людей персонализированные препараты химического синтеза, а именно к этой категории относится пептидная вакцина.

К счастью, выход нашелся – законодательство допускает введение пациентам персонально созданных биотехнологических препаратов. К этой категории относятся вакцины на основе мРНК. Ведущие специалисты по этой технологии в нашей стране работают в НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи, с которым мы начали сотрудничать. Вместе мы смогли использовать наш алгоритм по получению набора неоантигенов для создания противоопухолевой мРНК-вакцины, лечить которой пациентов допустимо.

Результатом нашей работы стали персонализированные противоопухолевые неоантигенные вакцины в форме мРНК. Важно было не только синтезировать саму последовательность мРНК, но и правильно упаковать ее, превратив в лекарственную форму.

После введения таких вакцин в организм в клетках запускается процесс синтеза тех самых неоантигенов, которые мы ранее отобрали для каждого конкретного пациента. Вакцина, созданная по такой технологии и будет применяться в клиниках. После ее инъекции у пациента будет формироваться противоопухолевый иммунитет. Это поможет предотвратить или как минимум замедлит прогрессирование опухоли и ее метастазирование.

Это уникальная технология, или кто-то уже делал нечто подобное в мире?

Мы были первыми в России, кто начал заниматься созданием неоантигенной вакцины. Эта технология известна в мире, на ее основе разрабатываются препараты в других странах, мы стали работать в этой области с 2018 года.

В целом же сейчас основными «игроками» на рынке отечественных неоантигенных противоопухолевых вакцин можно назвать наш институт, институт имени Герцена, кроме того, работы ведутся и в ФМБА.

Где эту вакцину будут делать и где собираются использовать?

Это НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи, наш НМИЦ имени Н.Н. Блохина, площадка «Сириус», а также Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии».

Клинические институты – институт Герцена и Онкоцентр, куда пациенты поступают на лечение, станут площадками для забора опухолевого материала и первыми точками применения препарата, а делать его будут в институте Гамалеи, где сейчас строится производственная площадка.

Возможности для проведения полноценного секвенирования и биоинформатического анализа у нас есть, эти этапы при необходимости и обучении сотрудников могут проводиться и в других клинических институтах.

Увеличивать число производственных площадок не планируется. Отправлять готовую вакцину будут в клинические институты, которые сейчас вовлечены в процесс ее разработки – существующее законодательство требует введения биотехнологических препаратов там, где они были созданы. В перспективе скорее всего закон будет скорректирован, что позволит вводить готовый препарат пациентам где угодно, ведь инъекция такой вакцины ничем не отличается от инъекции любой другой.

Цикл производства занимает не более 3 месяцев с момента взятия опухолевого образца. Это достаточно быстро и позволяет ввести первую порцию вакцины до начала возможного рецидива.

Прививаться надо будет раз и навсегда или же вводить препарат нужно будет многократно?

Вакцина создается не для того, чтобы заменить собой препараты первой линии. Она должна стать частью комплексной терапии, повышающей ее эффективность.

Для каждого пациента планируется сделать несколько сотен ампул с разовыми дозами вакцины. Часть из них будет потрачена на проверки качества препарата, другие будут отправлены на хранение, чтобы применяться для вакцинации.

Одной дозой дело не ограничится. В первый год потребуется 10-20 инъекций, а затем нужна будет поддерживающая терапия – ее режим будет зависеть от того, как организм отреагирует на препарат. Речь идет о длительном лечении, не исключено, что пожизненном. Успешным ответом на вакцинацию станет продление периода без рецидивов.

Кому вакцина поможет, а для кого она бесполезна?

Доклинические исследования вакцины были успешно проведены на мышах с меланомой, сейчас изучается действие на грызунах с другими вариантами рака.

Если говорить о клинических испытаниях, то критериев отбора для участия в них будет немало. Это тоже будут пациенты с меланомой. Эта форма рака характеризуется особенно большим количеством мутаций, а значит шанс найти среди них те неоантигены, на основе которых можно будет сделать вакцину, довольно велик. Не исключено, что в перспективе такие вакцины смогут применять для пациентов с немелкоклеточным раком легкого, колоректальным раком, раком почки, глиобластомой.

Важно, чтобы пациентам была назначена операция по удалению опухоли, у них на момент введения вакцины не было видимых метастазов. Пациенты не должны проходить терапию, подавляющую работу иммунной системы, но при этом важно у них наличие показаний к назначению определенного лечения – иммунотерапии ингибиторами контрольных точек. О противопоказаниях же говорить пока рано – их перечень еще будет формироваться.

Но совершенно точно это не «препарат последней надежды», не панацея в тех случаях, когда остальное лечение не помогло. Наибольший эффект от нее получат те, чья болезнь

не находится на конечной стадии, а пациенты на II-III стадии, опухоли у которых еще не начали метастазировать. В ближайшие пару лет вакцину будут получать до 30 пациентов ежегодно, но потенциально мы можем пролечивать ей более 100 человек в год.

Если же говорить в целом о том, какая доля пациентов с меланомой ответит на вакцину, то мы надеемся, что это будет как минимум каждый второй пациент из тех, кому показана иммунотерапия. Это действительно немало: речь идет о людях, у которых длительность ремиссии увеличится с 6-12 месяцев до 36 и более. Результаты зарубежных коллег, занимающихся сходными исследованиями и уже значительно продвинувшихся в ходе клинических испытаний, обнадеживают.

Сколько будет стоить такое лекарство и когда оно появится в клиниках

Я не уверен, что могу назвать точную стоимость, ведь речь идет не об ампуле с лекарством, а о комплексной длительной терапии, требующей персонализированной разработки. Дешевым такое лекарство быть не может, однако мы ожидаем, что пациенты смогут получать его по программе высокотехнологичной медицинской помощи.

Начало клинических исследований первичного клинического применения запланировано на 2025-2026 годы, а через 3-4 года мы сможем накопить достаточно данных, чтобы оценить эффективность, обосновать режим назначения, разработать протоколы лечения. К 2030 году, а может и ранее, наша мРНК-вакцина имеет шансы войти в схемы противоопухолевой терапии.

Успехи, которые достигнуты сейчас, впечатляют и радуют, а появление такой вакцины в клинической практике станет важной вехой в отечественной онкологии, которая значительно улучшит качество жизни пациентов.