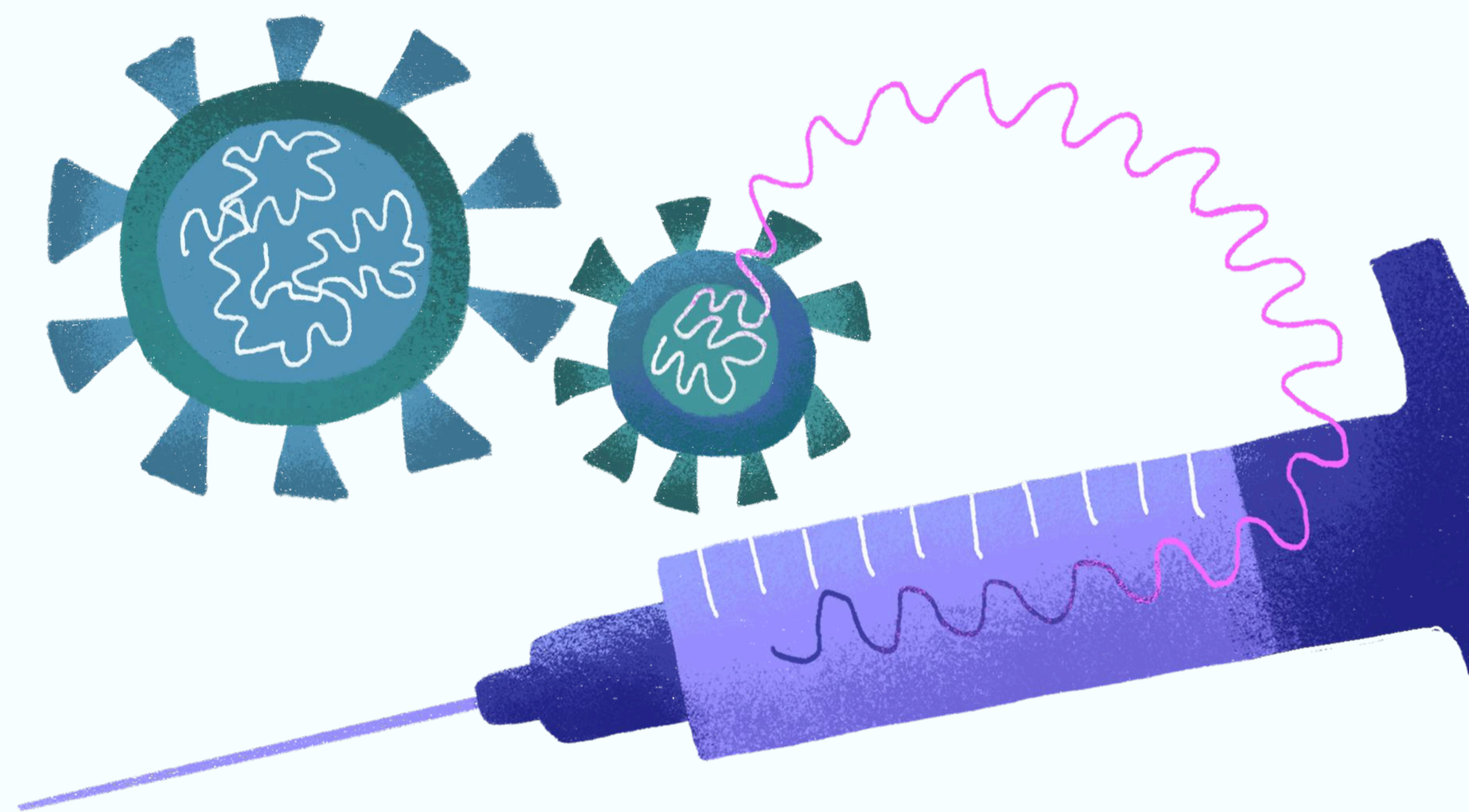


Противораковые мРНК-вакцины: инструкция для победы иммунитета

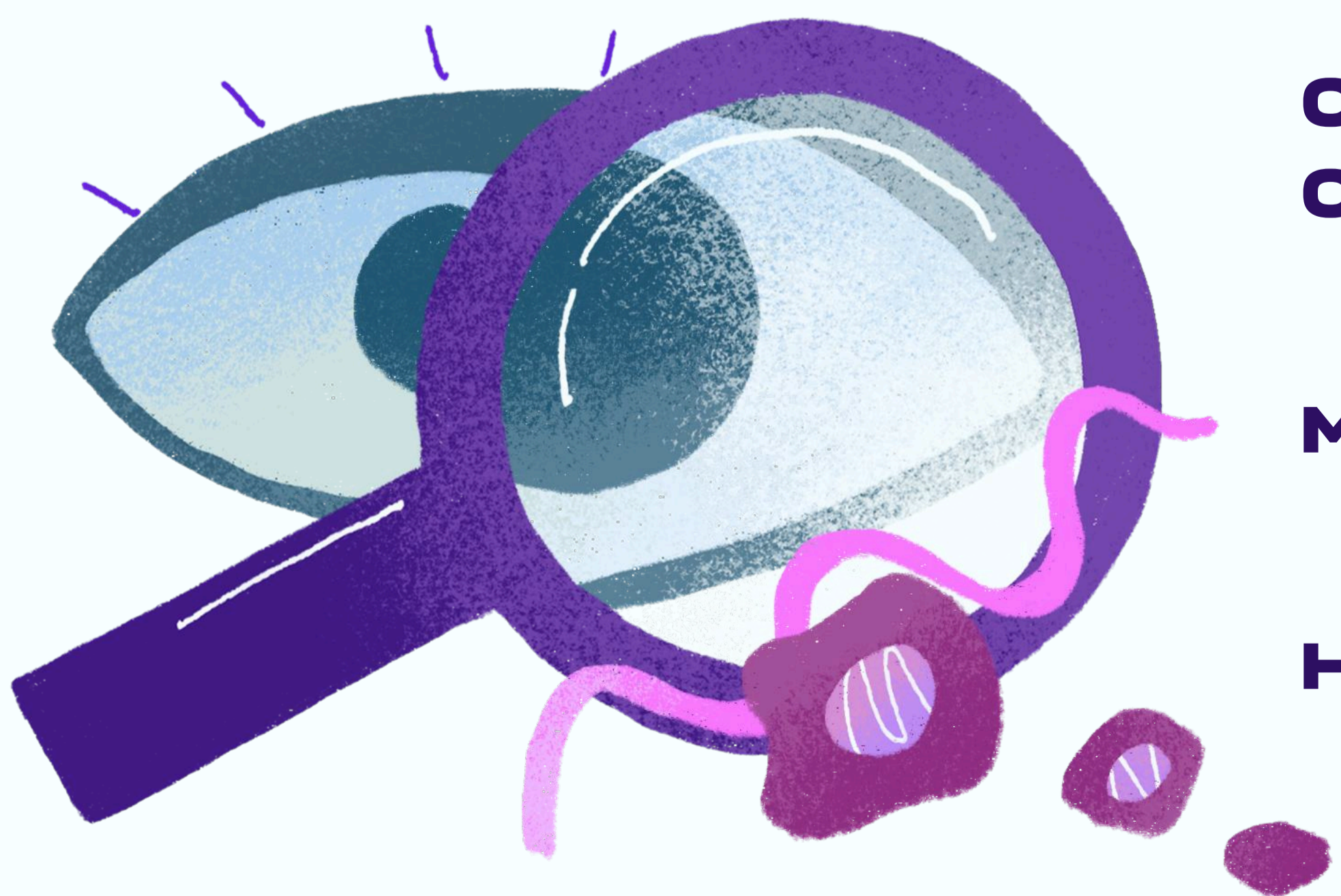
В последние годы как в научном сообществе, так и во всем мире активно обсуждаются мРНК-вакцины. Во времена пандемии COVID-19 вакцины на основе мРНК против SARS-CoV-2 от компаний Moderna и BioNTech/Pfizer стали революционным достижением с точки зрения их быстрой разработки и эффективности, что ускорило темпы исследований в области РНК-терапии. Ведь эта инновационная технология также обладает потенциалом в борьбе с одной из главных угроз здоровью и жизни людей – онкологическими заболеваниями. Практика с COVID-19 предоставила ценный опыт в различных технических аспектах, таких как стабильность доставки, эффективность трансляции белков и контроль токсических и побочных эффектов, в частности для применения при лечении рака. На сегодняшний день многочисленные терапевтические противораковые мРНК-вакцины находятся на разных стадиях клинических испытаний, демонстрируя неплохие результаты.



Почему же технология мРНК оказалась так актуальна для лечения онкологии?

Как устроен механизм работы мРНК-вакцин в борьбе с раком?

Действительно ли это начало новой эры в иммунотерапии?



Иммунитет силен, но враг хитрее

Иммунитет человека – это очень могущественная армия организма. Каждый день в расправе с раковыми клетками участвуют искусные бойцы – сложная сеть клеток и белков. Зачастую возникающие клетки-мутанты легко и быстро уничтожаются иммунной системой. И все же наш организм не в силах победить рак. Чего же ему не хватает?



Вполне нормальные клетки

Здесь ничего подозрительного



Ну ладно

их СВЯЗЫВАНИЕ ТОРМОЗИТ АКТИВАЦИЮ Т-ЛИМФОЦИТОВ И ПОЗВОЛЯЕТ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТКЕ ИЗБЕЖАТЬ УНИЧТОЖЕНИЯ



ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ

Основная проблема кроется в распознавании. Опухоли усердно обманывают иммунитет, ускользая от его надзора с помощью особого «молекулярного окружения». Порой они даже ухитряются поставить иммунные клетки себе «на службу», передавая им ингибирующие сигналы и заставляя макрофаги, регуляторные Т-клетки, миелоидные стромальные клетки и другие нетрансформированные клетки организма защищать опухоль от Т-лимфоцитов и NK-клеток. Иммунная система и опухоль очень тесно взаимодействуют в процессе ее роста, и баланс между активацией иммунного ответа и его подавлением со стороны опухоли играет ключевую роль в исходе лечения.

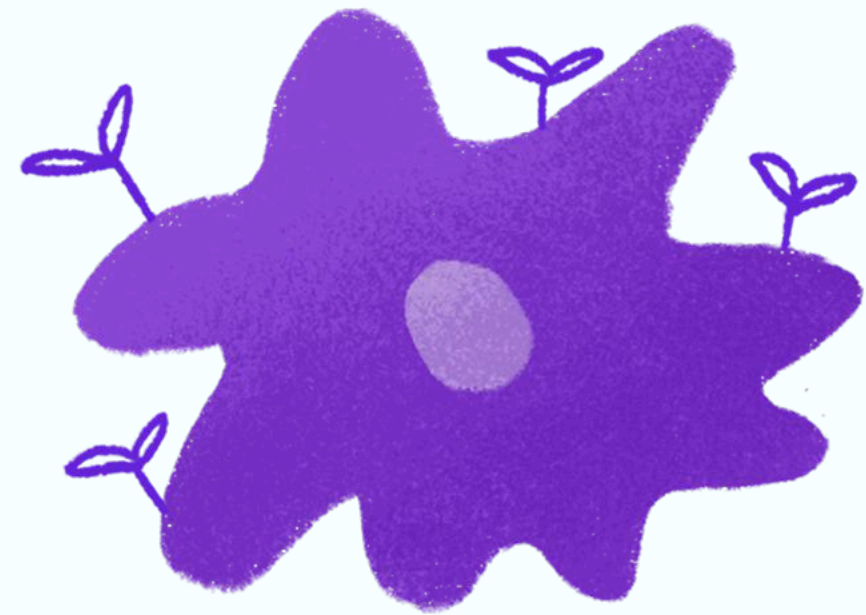
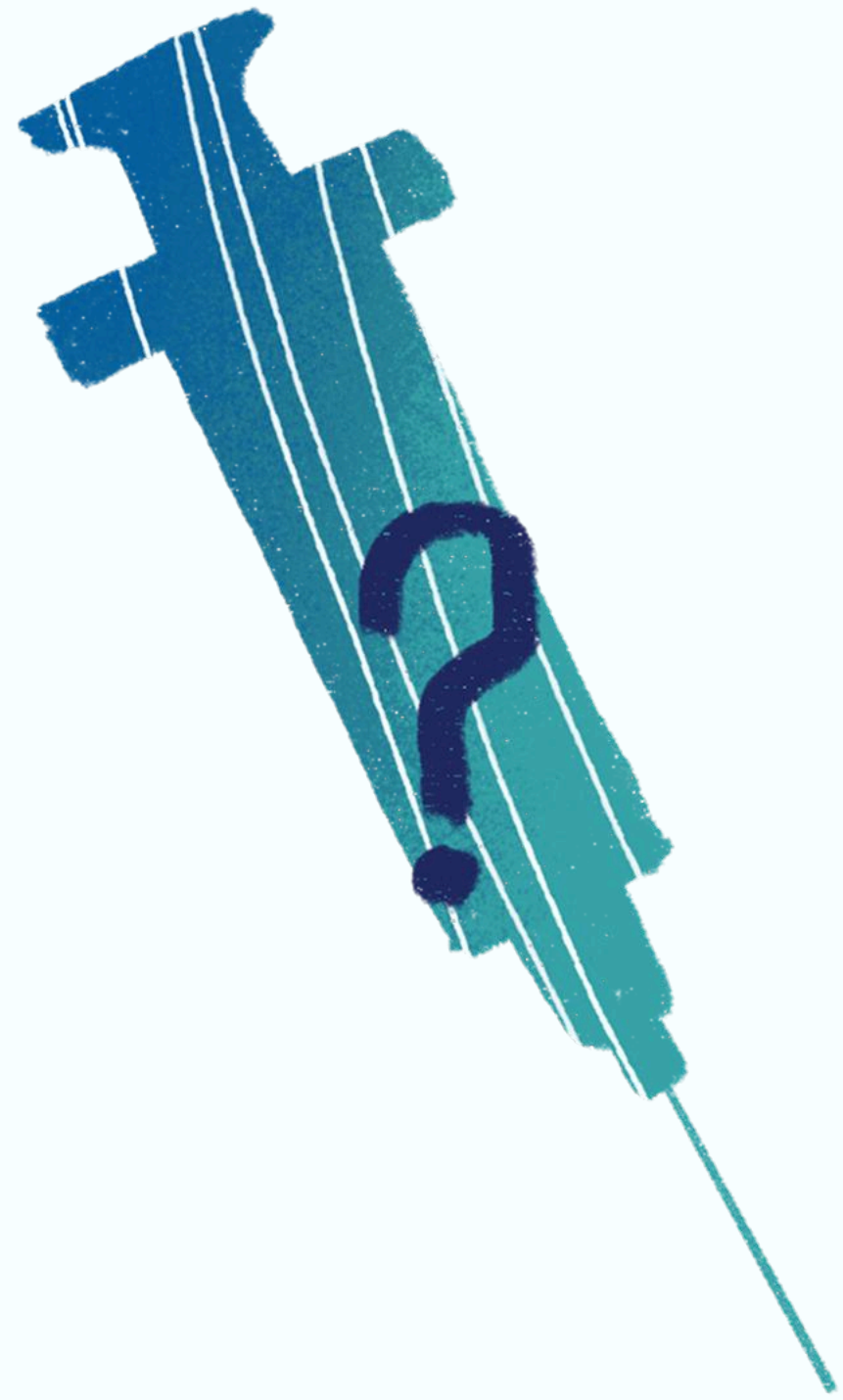
Этиология рака чрезвычайно сложна и полностью еще не изучена, поэтому лечить его нелегко. Мутации являются универсальной чертой рака, и в раковый патогенез вовлечены от сотни до нескольких тысяч различных мутаций, кодирующих белок, поэтому каждая опухоль индивидуальна (даже одинаковые формы рака у двух пациентов могут развиваться абсолютно по-разному), и не всегда получается быстро подобрать эффективное лечение. Но остается очевидной огромная роль иммунной системы в успехе противораковой терапии. Ученые не перестают искать способы, как можно «разбудить» иммунную систему, преодолеть оборону опухоли и ополчить защитные силы самого организма против этой коварной болезни.

Это и есть основа иммунотерапии

В современной медицине используют разные подходы, чтобы обратить внимание нашего иммунитета на опухоли

Одним из видов иммунотерапии являются противораковые вакцины (онковакцины), где на помощь защитникам организма идут «сконструированные» искусственные агенты. Такие терапевтические вакцины создаются уже после наступления болезни, чтобы активировать адаптивный иммунный ответ, вызвать регрессию опухоли, сформировать устойчивую противоопухолевую иммунологическую память и избавить от неспецифических или побочных реакций.

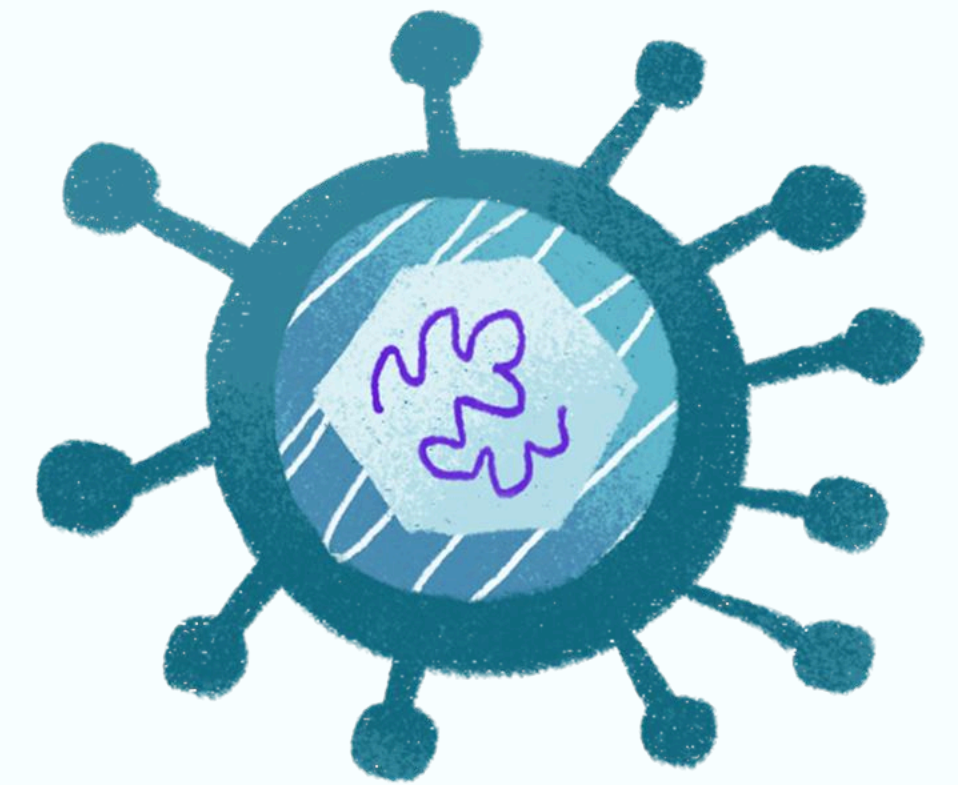
Как доставить в организм антигены и вакцинировать от рака:



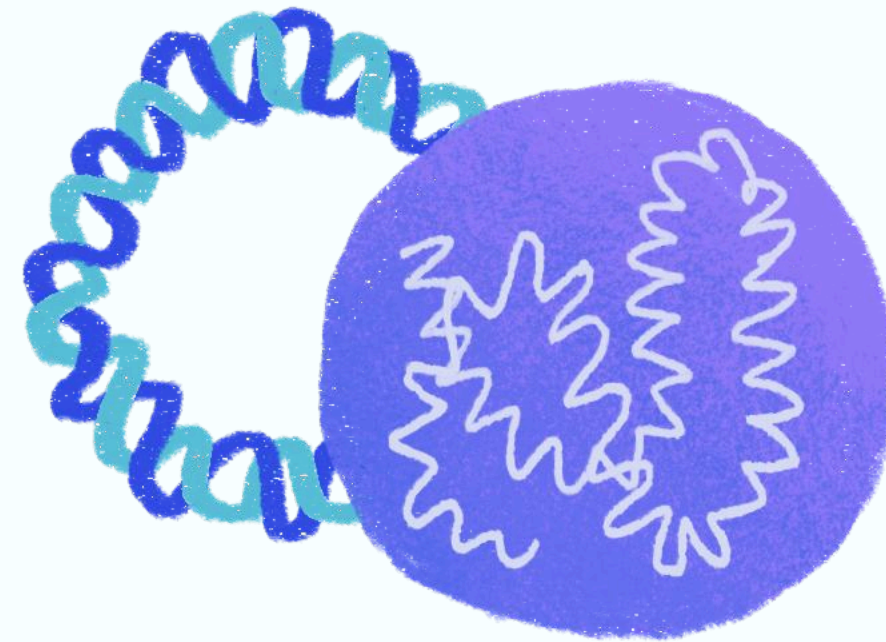
Дендритные клетки



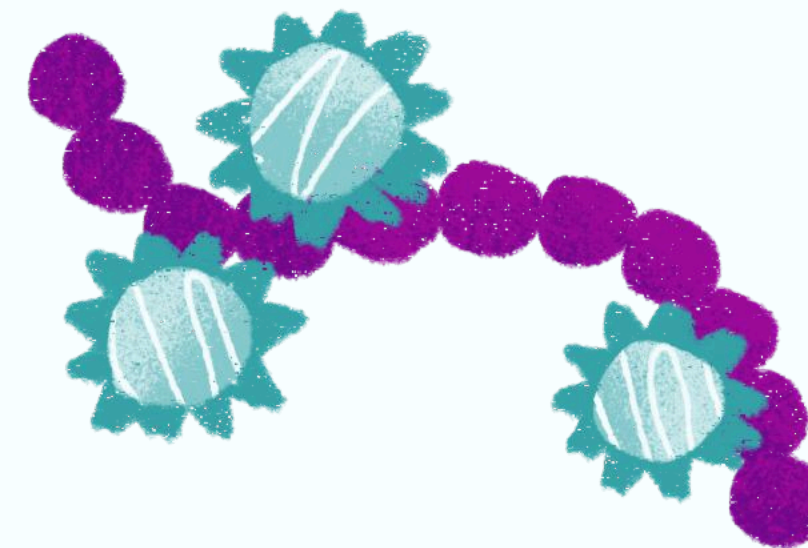
Опухолевые клетки



Онколитические вирусы



Нуклеиновые кислоты



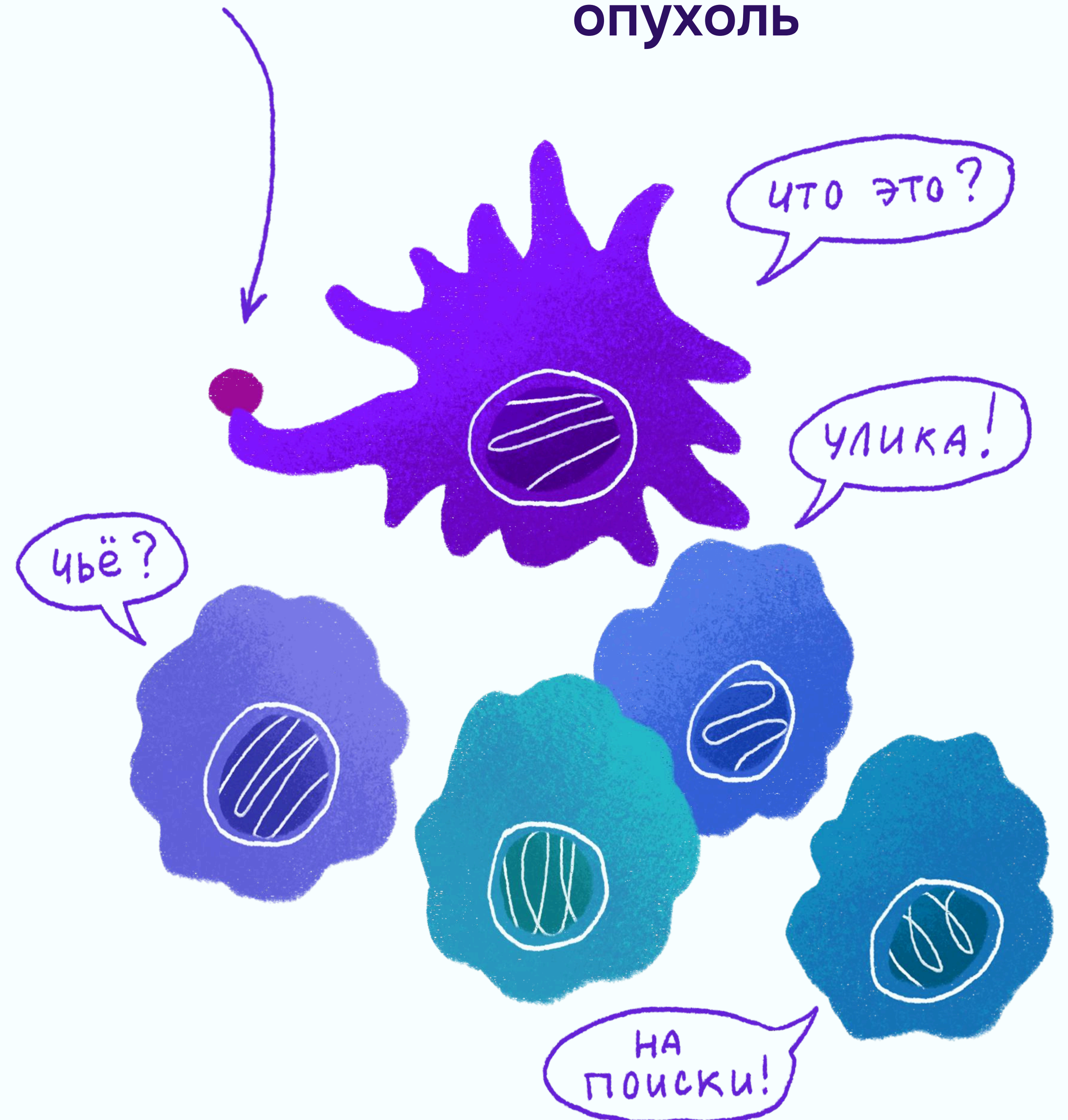
Пептиды

Разные виды вакцин способны по-разному влиять на раковую опухоль

В случае применения вакцин на основе пептидов антигенов опухоли мы даем иммунным клеткам возможность узнать молекулярную структуру опухоли, распознать ее уникальные пептидные последовательности и определить спектр антигенов, чтобы иммунитет распознал опасность и начал устранять ее.

Раковая клетка выставляет на своей поверхности мутантные пептиды, то есть появившиеся в результате опухолеспецифичных мутаций фрагменты белковых неоантигенов, которые воспринимаются иммунной системой как чужеродные, однако не всегда узнаются из-за микроокружения опухоли и подавления ею иммунитета. Тут и приходят на помощь вакцины. Введя пациенту молекулы, типичные для его раковых клеток, мы даем иммунной системе «понюхать» раковые маркеры, и тогда она, как ищейка, отправляется на более активные поиски настоящей опухоли.

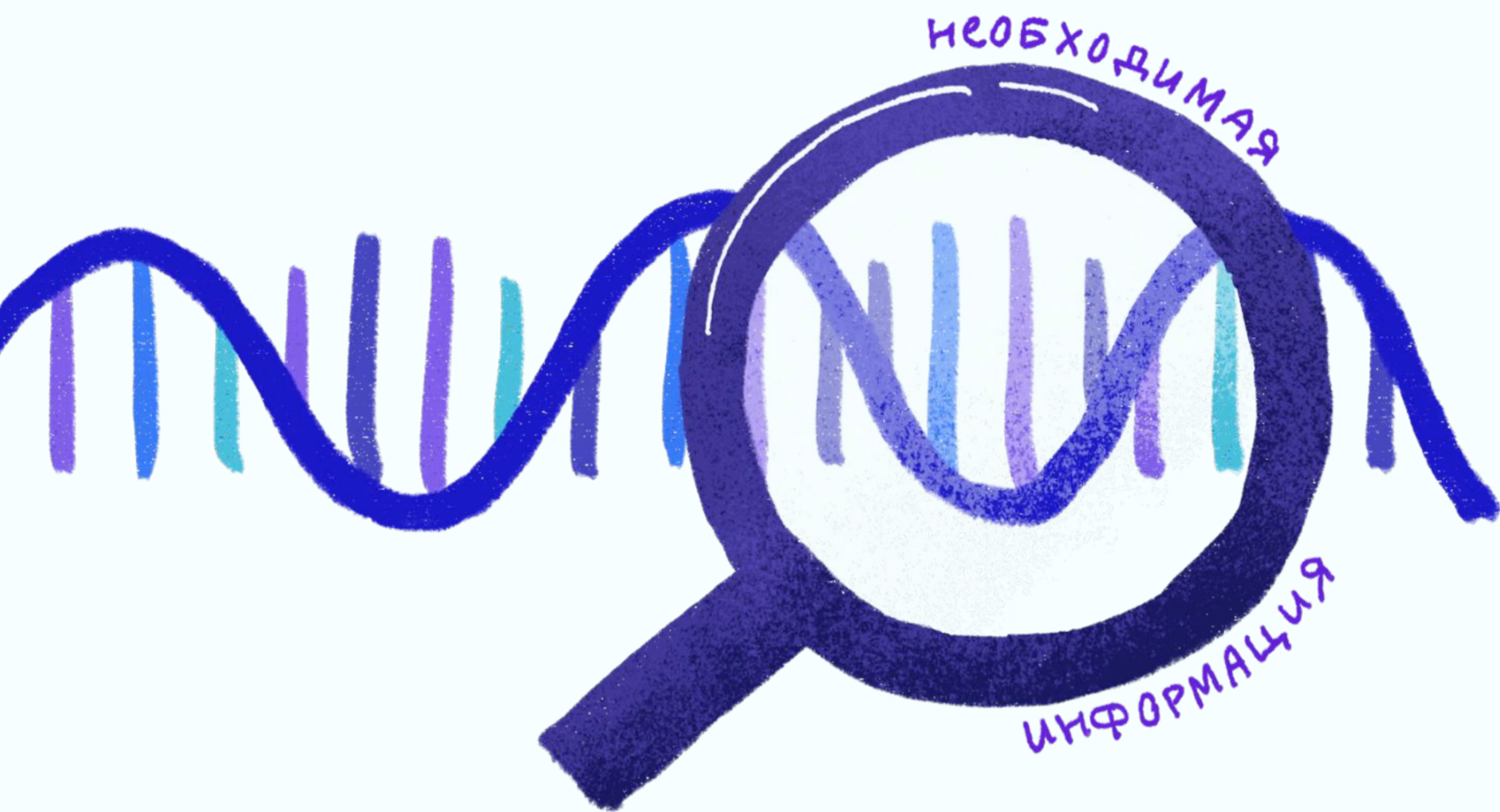
Для этого нужно искусственно создать пептиды и вакцинировать человека ими.



На сцену выходит технология мРНК

То есть та самая онковакцина, основанная на нуклеиновой кислоте.

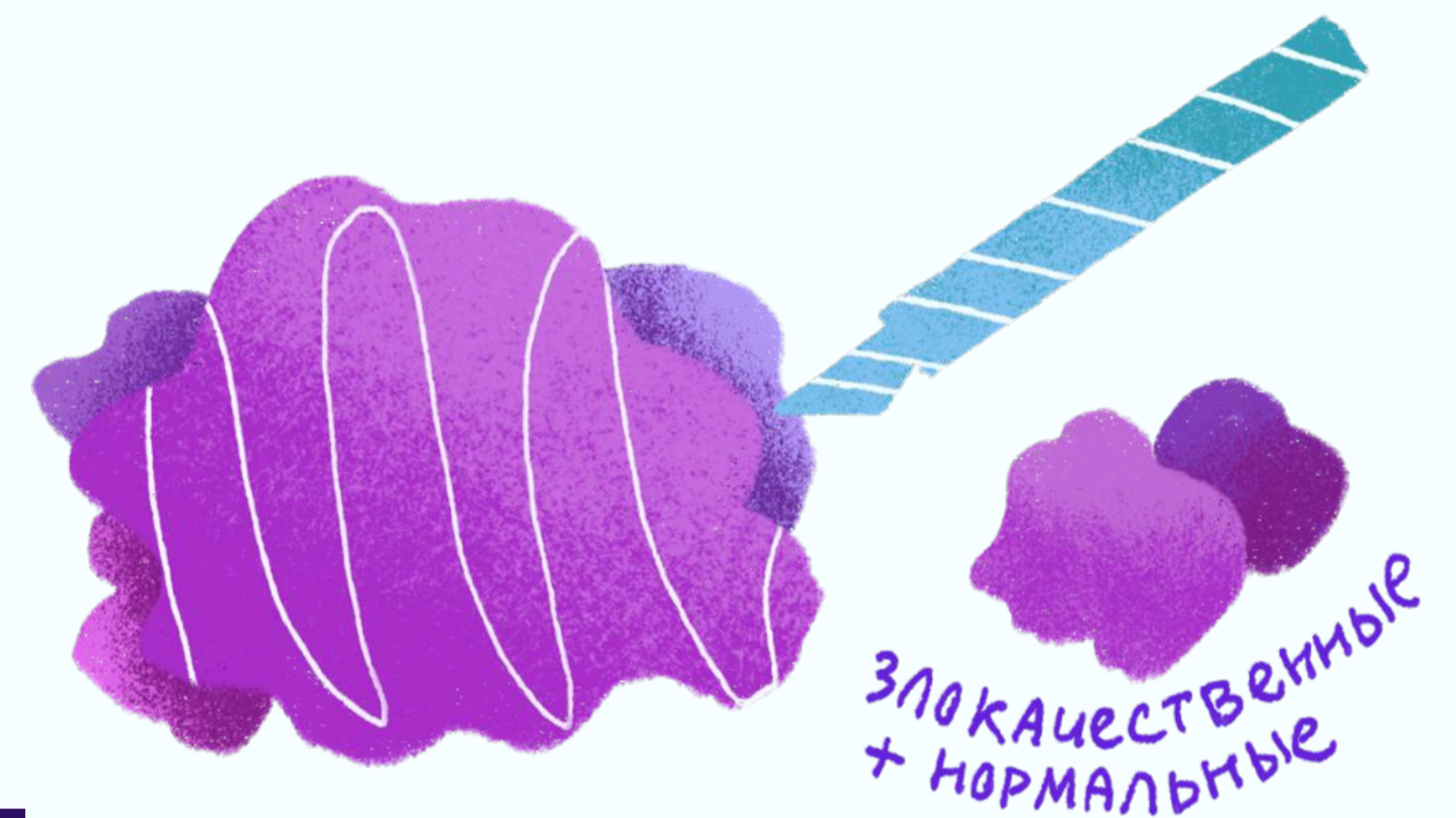
мРНК (матричная рибонуклеиновая кислота) — это одноцепочечная молекула, которая снимается с ДНК и несется к рибосомам, где используется для синтеза белка в процессе трансляции.



Молекулярно-генетическая гетерогенность опухолевых клеток высока за счет разнообразия опухолевых антигенов, поэтому необходимо создавать именно персонализированный препарат против конкретной опухоли.

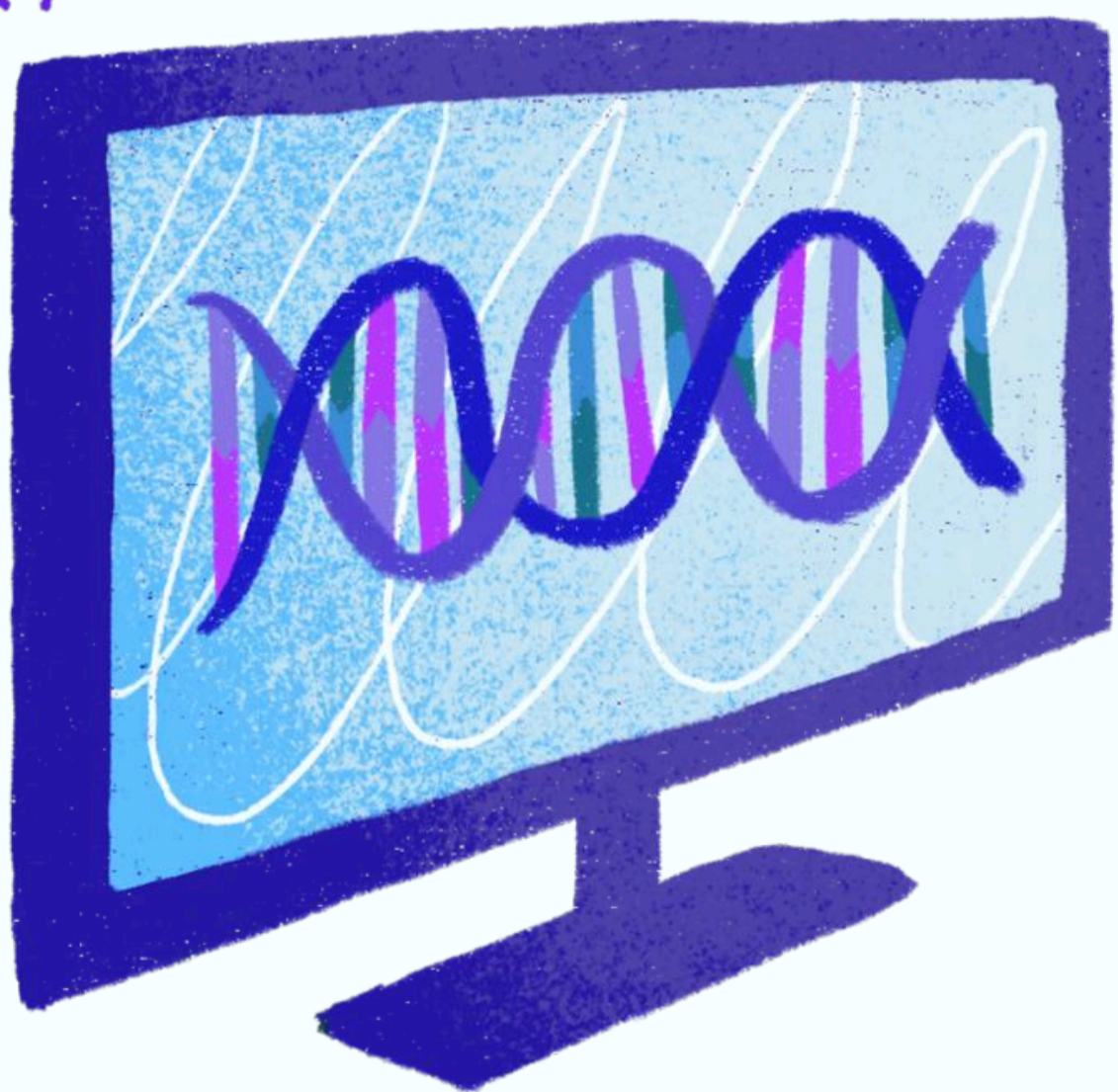
Зная «мишень», можно создать нужную нуклеотидную последовательность, кодирующую информацию о строении пептидов раковой клетки, и доставить ее в организм. А клетки уже сами будут синтезировать белок по этой матрице. Это будет не их белок, а белок, характерный для опухоли, поэтому иммунитет на него отреагирует. Так возникнет иммунная память, и опухоли станет сложнее скрываться.

Чтобы понять, почему же противораковые мРНК-вакцины оказались такими перспективными, необходимо погрузиться в механизм их действия на клеточном и молекулярном уровне. Пройдемся же по самому пути мРНК-вакцины.



Процесс начинается с взятия биопсии ткани у пациента и определения раковых мишеней

СЕКВЕНИРОВАНИЕ
ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МУТАЦИЙ



ТРАНСКРИПЦИЯ
in vitro



ОЧИСТКА мРНК
И УДАЛЕНИЕ ПРИМЕСЕЙ

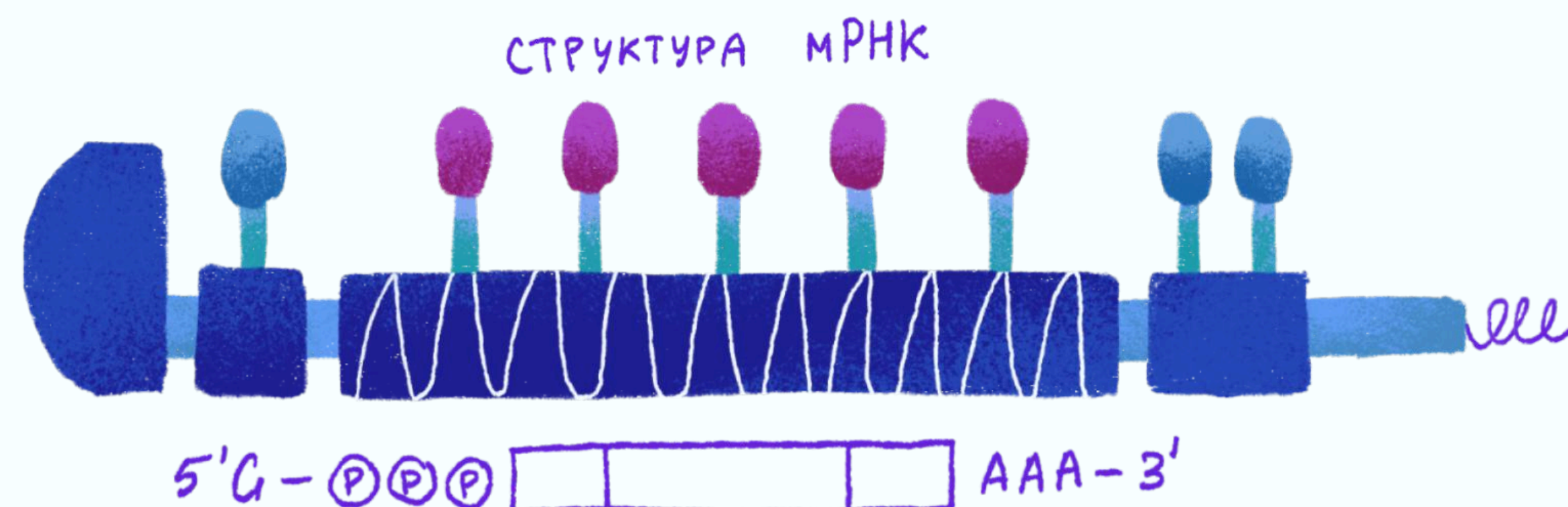
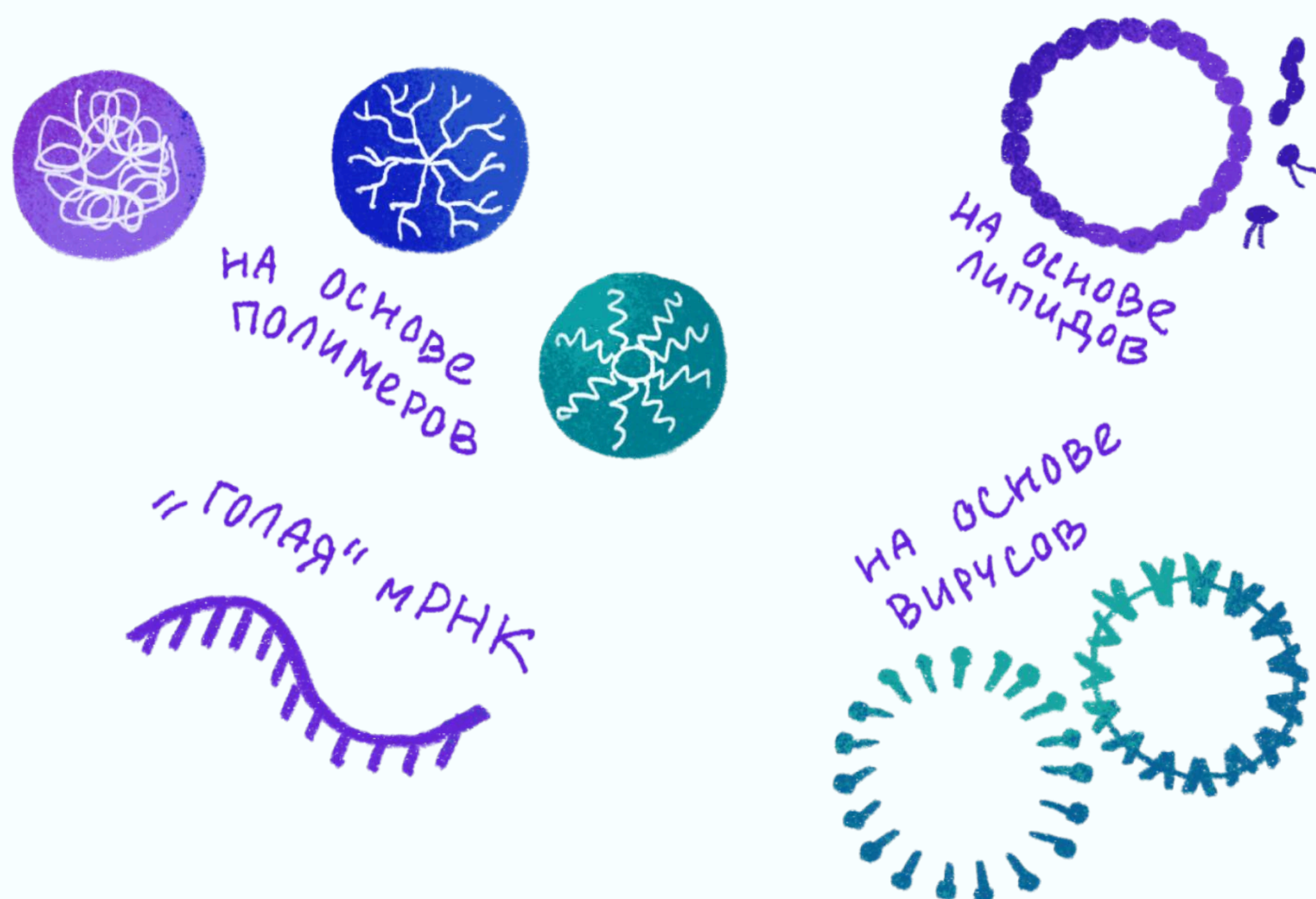
Одно из условий эффективности вакцины — достаточное количество опухолеспецифических антигенов. Лишь немногие из мутаций, обнаруживаемых в клетках, приводят к формированию неоантигенов — белков, отсутствующих в нормальных тканях организма.

Поэтому ДНК опухолевых клеток надо секвенировать, найти участки, которые отвечают за подозрительные белки, и определить неоантигенный состав опухоли. Необходимо отобрать не менее 6-8 (в лучшем случае около 20) неоантигенов, способных служить идеальными мишенями для иммунной системы. Кроме того, для лучшего преодоления гетерогенности опухолей, используют многоточечный отбор проб из различных областей опухоли, обновление состава вакцины в ответ на новые мутации с течением времени, а также биоинформатические системы с алгоритмами машинного обучения для прогнозирования неоантигенов на основе геномных данных опухоли, которые с большей вероятностью могут вызвать Т-клеточный ответ.

Идентифицированные неоантигены используются для разработки синтетической последовательности мРНК, которая и становится основой вакцины

В этом процессе необходимо убедиться, что каждый фрагмент мРНК соответствует нужной последовательности, не содержит примесей и демонстрирует стабильность при хранении и транспортировке (мРНК-вакцины хранятся при низких температурах).

Следующий важный этап – правильная доставка мРНК в организм. Раньше препятствием на пути разработки препаратов на базе мРНК была острая реакция иммунной системы, что сопровождалось воспалением и низкой эффективностью трансляции. В процессе разработки мРНК-вакцин против COVID-19 эти технические препятствия были успешно преодолены благодаря комплексной оптимизации конструкции мРНК и введению химических модификаций в нуклеотиды. В таком случае повышается ее стабильность, а клетки быстрее адаптируются к мРНК.



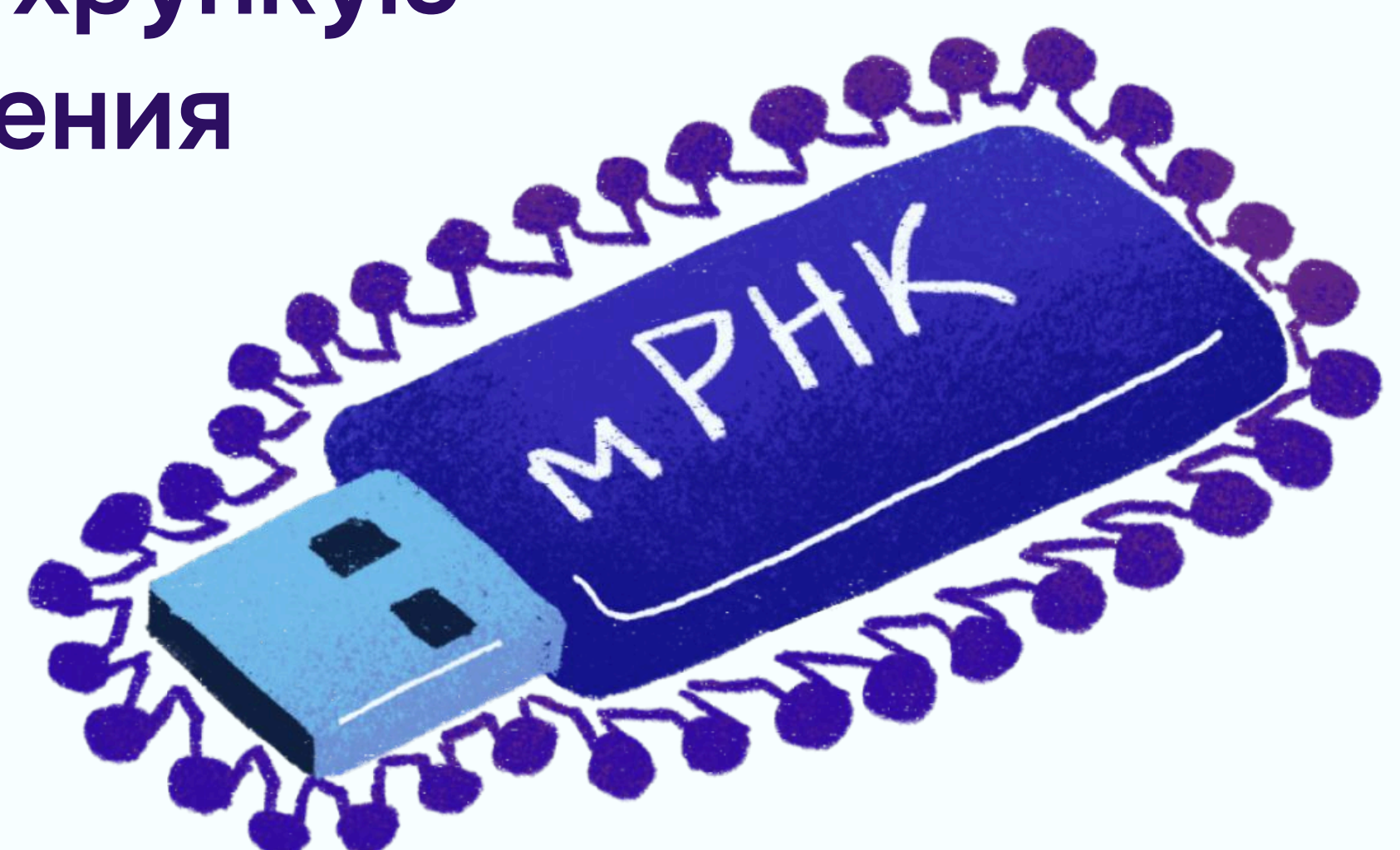
Но для начала нужно доставить мРНК в сохранном виде через клеточную мембрану в цитоплазму для экспрессии белка. Системы целевой доставки играют важную роль в повышении эффективности и минимизации побочных эффектов вакцины.

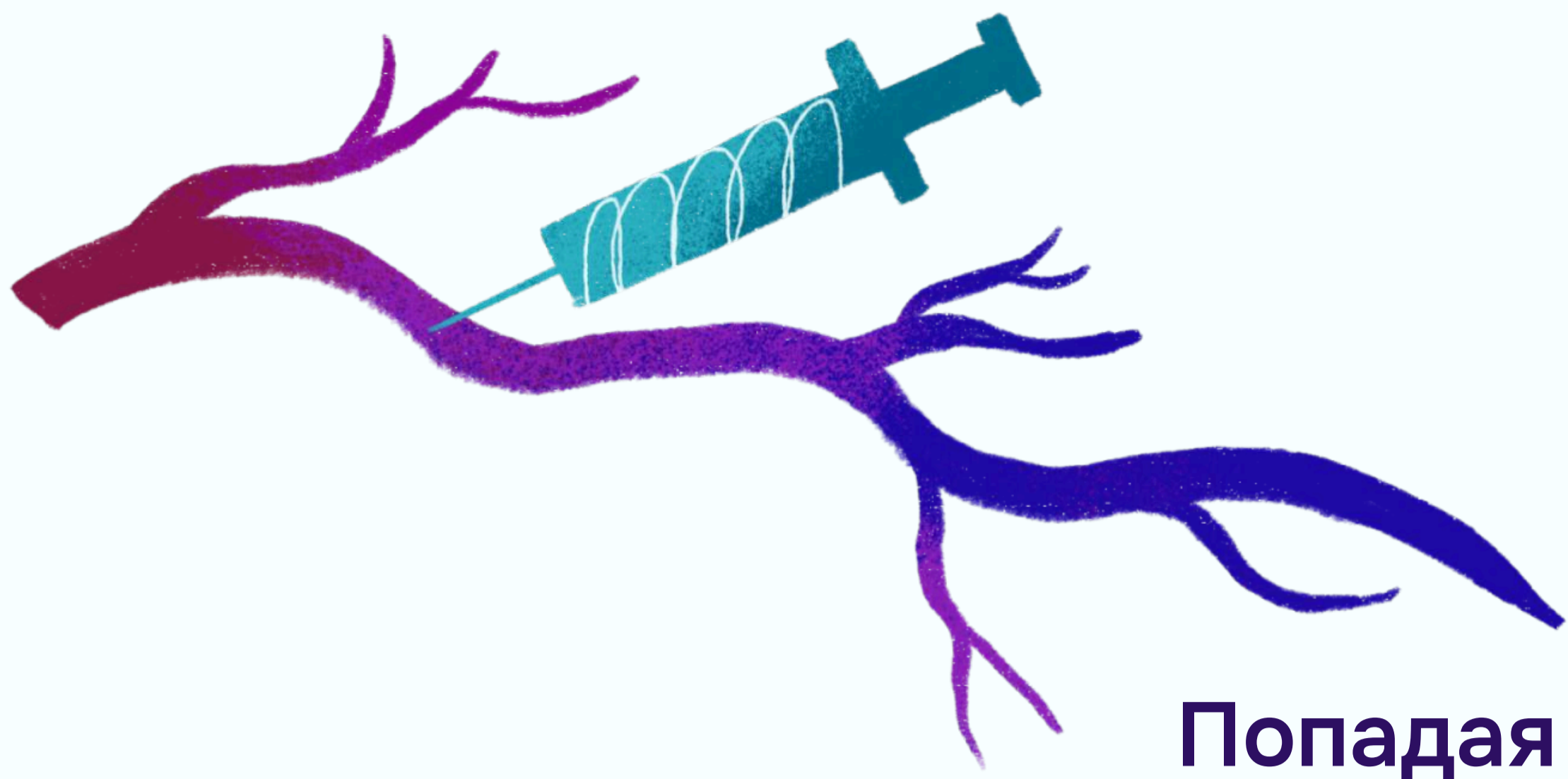
Среди подходов к доставке мРНК-вакцин можно выделить методы доставки «голой» мРНК без защитной формулы (вводимой внутривенно или внутрилимфатически, чтобы способствовать ее усвоению антигенпрезентирующими клетками), полимерные наносистемы (мицеллы, дендримеры, полимерные гидрогели), системы доставки на основе липидов (липидные наночастицы (ЛНЧ), липосомы), пептидов, углеродных наноматериалов и вирусных векторов.

Среди всех платформ системы доставки на основе липидных наночастиц получили особое внимание и стали преобладающей платформой в клинических испытаниях.

Укрытие мРНК в липидную оболочку создает «броню», которая облегчает ее поглощение клетками и защищает хрупкую мРНК от расщепления ферментами

Таким образом, мРНК-вакцина становится похожа на «флешку с информацией», где флешка – это липидная оболочка, а информация о строении пептидов раковой клетки, хранящаяся внутри, – это набор мРНК.

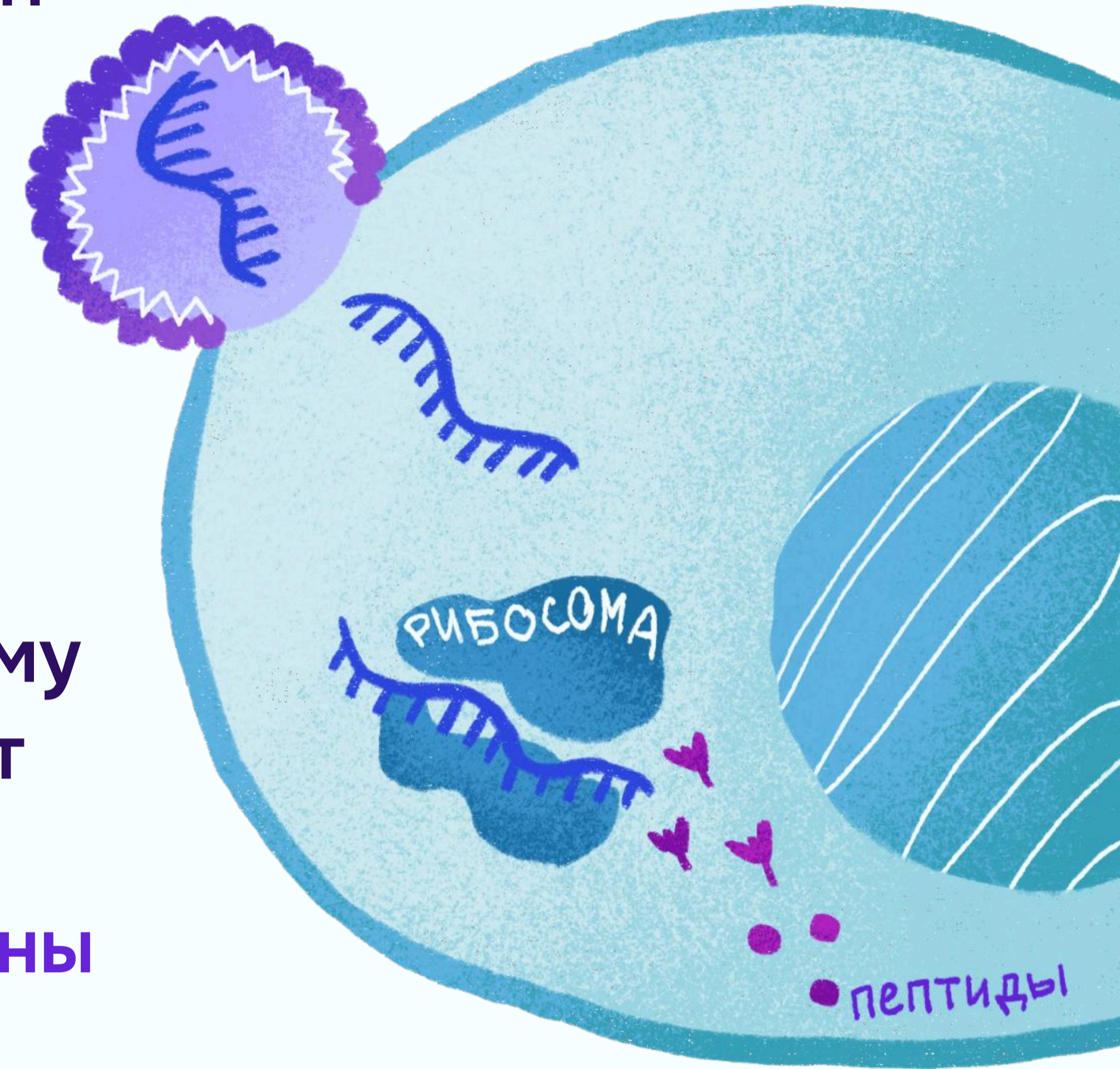




Различные пути введения мРНК-вакцины влияют на эффективность и область иммуностимуляции, и они активно изучаются в поисках наиболее оптимального. Ведь от этого зависит вся дальнейшая терапевтическая эффективность препарата. Наиболее распространенным способом введения мРНК-вакцин против рака для онкопациентов является внутривенный способ.

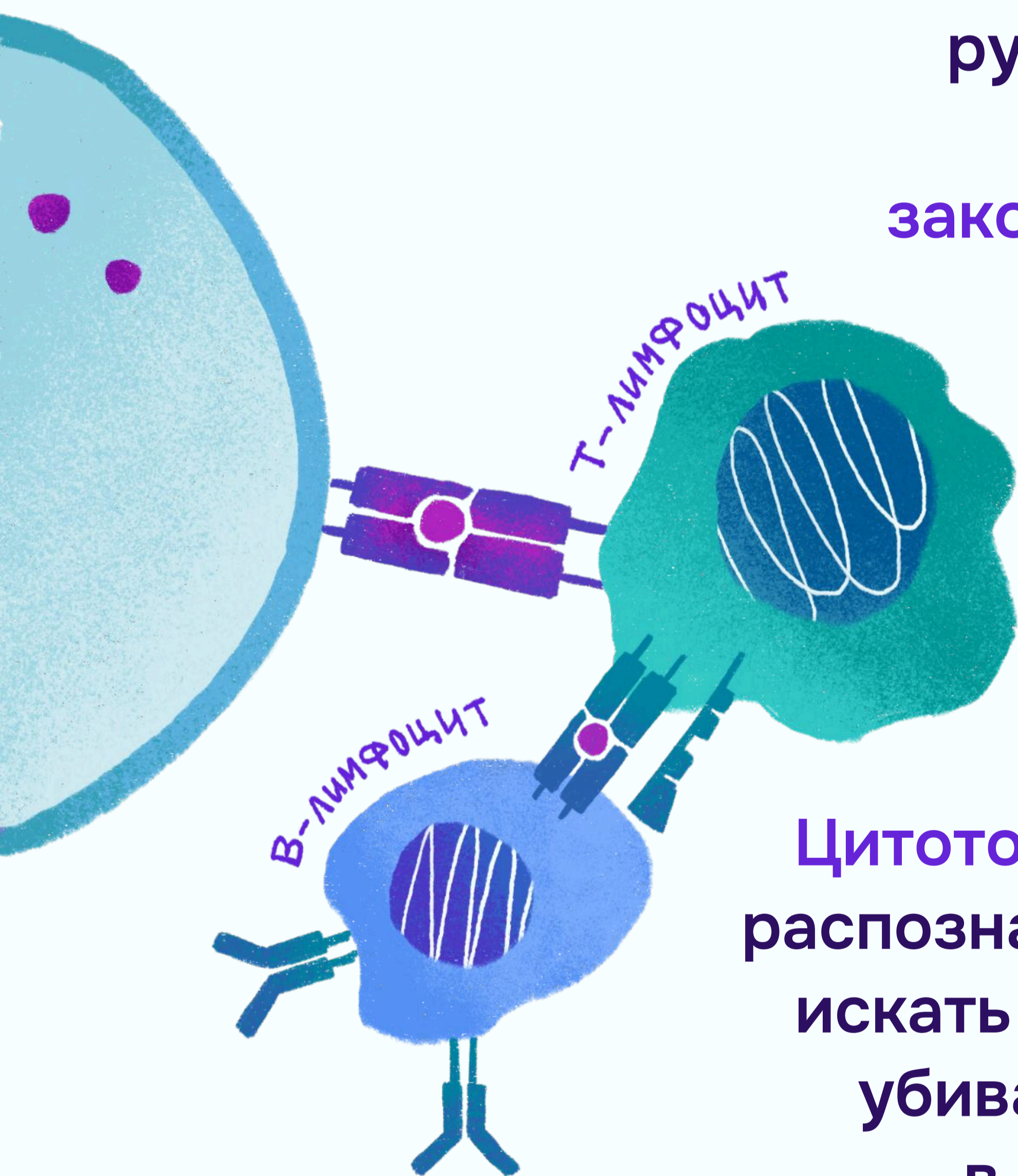
Попадая в организм, мРНК захватывается антигенпрезентирующими клетками, а затем, как и любая матричная РНК, заходит на рибосому

Рибосома – фабрика по производству белков, напоминающая в этой схеме 3D-принтер. Туда через «флешку» «загружают» готовый «чертеж», «зашифрованную инструкцию».



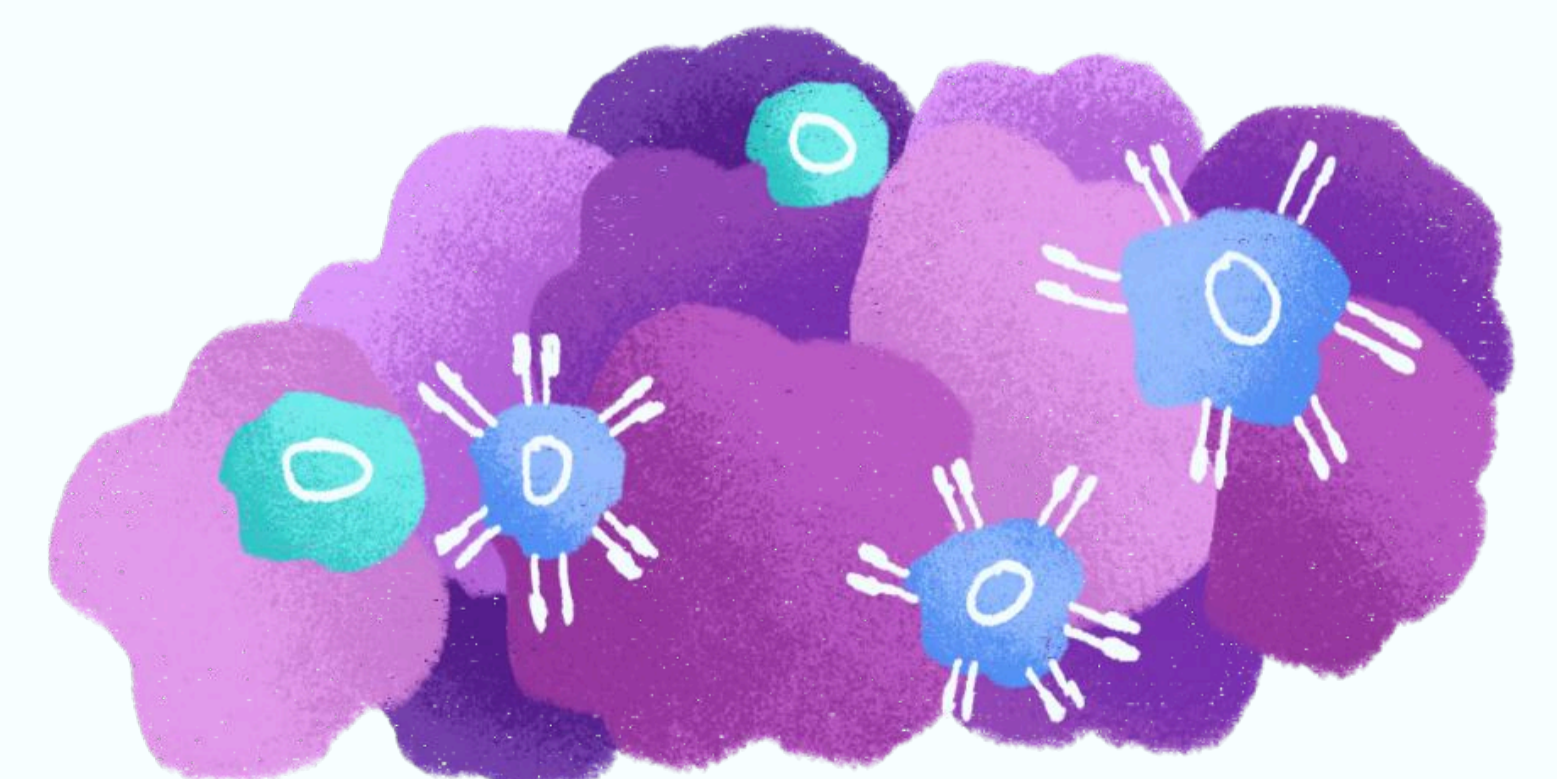
Рибосома, следуя новому руководству, начинает воспроизводить закодированные антигены

После экспрессии «напечатанные» пептиды перемещаются на клеточную мембрану, и В-лимфоциты вырабатывают антитела к неоантигенам. Получается, что с помощью собственной системы синтеза белков организм штамует «тренировочные» вакцинные единицы – опухолевые пептиды. А задача врачей – предоставить к ним инструкцию.



Цитотоксические Т-лимфоциты, распознав антигены, отправляются искать их владельцев и активно убивать раковые клетки как в первичной опухоли, так и распространившиеся по организму

Таким образом, уникальный генетический профиль опухоли превращается в оружие против нее самой, и запускается собственный специфический противоопухолевый иммунный ответ пациента.



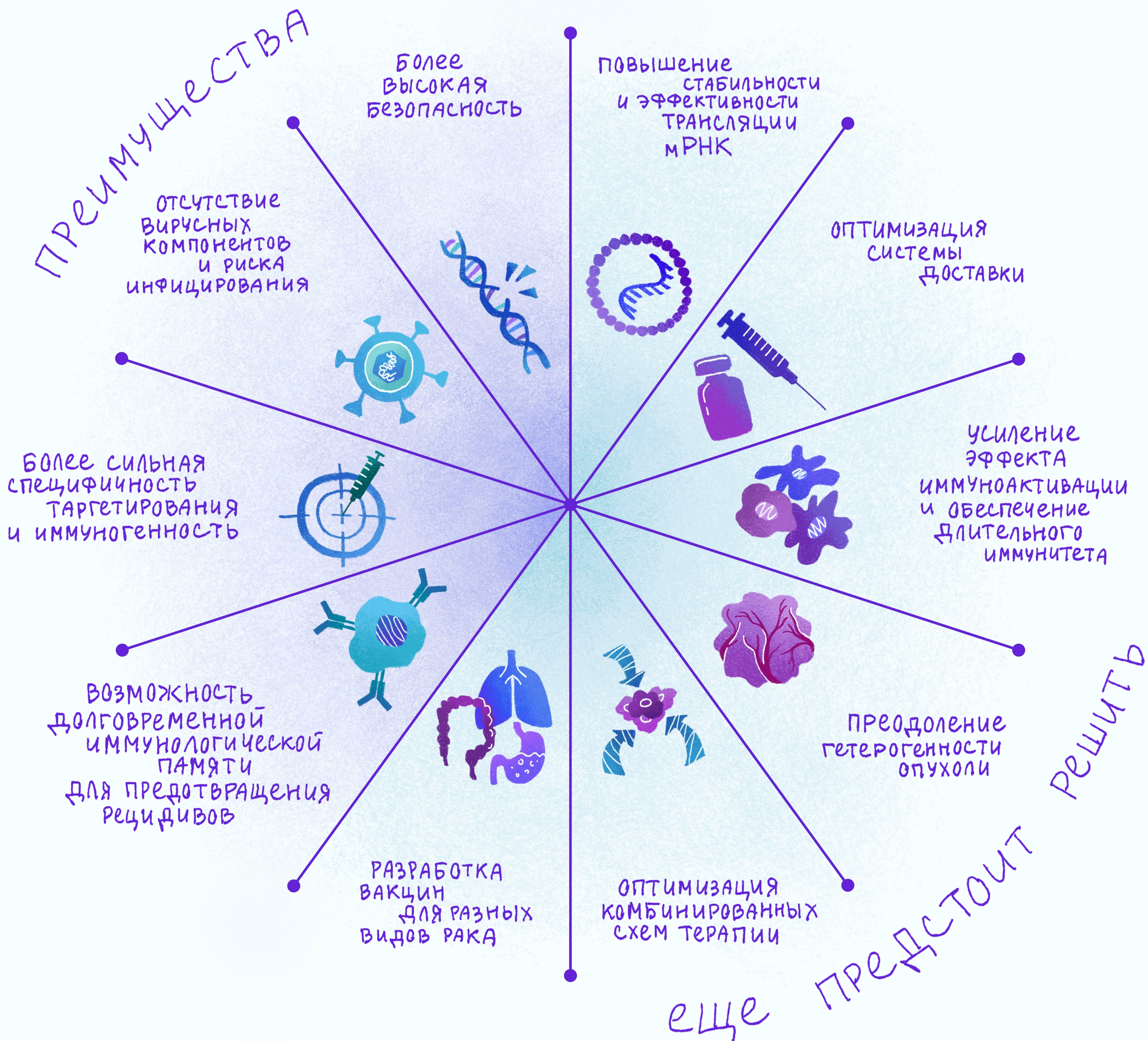
Сама доставленная нуклеиновая кислота расщепляется специальными ферментами – рибонуклеазами, не достигая клеточного ядра, то есть клетка уничтожает «инструкцию» после ее получения.



Новая эра в иммуноterapiи?

Современные персонализированные неоантигенные мРНК-вакцины – продолжение динамичного прогресса в иммуноterapiи. По мере развития клинических испытаний они становятся перспективным инструментом для лечения злокачественных новообразований. По сравнению с другими типами онковакцин платформы мРНК-вакцин обладают уникальными преимуществами. Это делает их одними из наиболее многообещающих терапевтических противораковых вакцин, которые привлекают все больше внимания исследователей.

Однако для более успешного клинического применения предстоит преодолеть еще множество этапов



Рак – это очень злое заболевание. Он упорно сопротивляется любым видам терапии. К тому же, мРНК-вакцины не одинаково эффективны при разных видах рака и годятся не для всех пациентов. Поэтому создать такой препарат, который смог бы победить рак навсегда – задача со многими звездочками, к решению которой мы пока не приблизились.

Вакцины лишь могут повысить эффективность лечения онкологических заболеваний, предотвратить развитие метастазов, снизить риск рецидива, но абсолютного излечения добиться не могут.

Однако сочетание противораковых мРНК-вакцин с другими методами лечения может дать более успешные результаты. Чаще всего мРНК-терапию сочетают с ингибиторами иммунных контрольных точек, которые «отпускают тормоза» иммунной системы и позволяют ей атаковать раковые клетки с максимальной силой. В процессе комбинирования важно учитывать, как разные терапевтические методы могут взаимодействовать с противораковыми вакцинами, чтобы избежать сильных побочных эффектов.

Как бы то ни было, будущее противораковой терапии не обойдется без персонализированного неоантигенного подхода. Использование мРНК-вакцин в качестве одного из средств иммунотерапии уже неотвратимо, и нам остается с нетерпением ждать результатов их применения при лечении различных форм рака. Пока что о глобальном выходе в широкое применение говорить рано, тем более что персонализация вакцин для каждого пациента требует сложных и масштабных производственных процессов, но уже сейчас очевидно, как РНК-терапия помогает людям в лечении онкологических заболеваний.

