

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА ИДЕНТИФИКАЦИИ И ВАЛИДАЦИИ НЕОАНТИГЕНОВ КАК МИШЕНЕЙ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫХ ПРОТИВОРАКОВЫХ ВАКЦИН

Кривачев М.С.¹, Кравец Р.И.¹, Воронцов А. А.¹

Научный руководитель – канд. хим. наук, доцент Курушкин М.В.¹

¹Университет ИТМО

MaxKrivachev@gmail.com

Введение

Хотя в сфере иммуноонкологии были достигнуты значительные успехи благодаря применению ингибиторов контрольных точек иммунитета и CAR-T-клеточной терапии, многие пациенты с онкологическими заболеваниями демонстрируют резистентность к этим методам лечения. Это может быть связано с разнообразием антигенного состава опухолей и сложностью механизмов, которые позволяют им избегать иммунного ответа. В области персонализированной иммунотерапии одним из наиболее перспективных подходов являются противораковые вакцины, нацеленные на опухолеспецифические неоантигены. Эти неоантигены не подвержены центральной иммунологической толерантности и обладают значительным потенциалом для стимуляции специфического Т-клеточного ответа [1]. Однако существующие методы выбора антигенов-мишеней часто основаны только на теоретических предположениях, без проведения комплексных экспериментальных исследований, что снижает их клиническую эффективность. Как показывает опыт как в России, так и за рубежом, для более точного определения целей для вакцин необходимо использовать мультиомиксные данные в сочетании с функциональным иммунологическим тестированием.

Основная часть

В этой работе описана инновационная система, которая позволяет находить и проверять новые маркеры рака, которые могут стать целью для противораковых вакцин. Система состоит из шести компонентов, которые работают вместе, чтобы пройти весь процесс: от поиска потенциальных антигенов до создания готовой вакцины. Первый компонент анализирует образцы тканей, взятые у людей с опухолями и у здоровых людей. Для этого используются современные методы исследования, такие как полноэкзомное секвенирование, RNA-seq, иммунопептидомика и анализ эпигенома. Задача этого компонента — найти мутации, слияния генов и варианты сплайсинга, которые могут быть связаны с развитием рака. Вторая часть исследования представляет собой биоинформатический процесс, который включает в себя определение HLA-типов, прогнозирование взаимодействия пептидов с молекулами MHC I и II классов, а также мультипараметрическую оценку потенциальных эпитопов. При этом учитываются такие параметры, как уровень экспрессии, клональность и функциональная значимость обнаруженных мутаций. Третья часть исследования представляет собой экспериментальную проверку в лабораторных условиях. В ходе этой части исследования используются такие методы, как ELISpot, окрашивание цитокинов внутри клеток, MHC-мультимеры и протоколы для стимуляции Т-клеточного ответа de novo [2]. Также оценивается цитотоксическая активность. Четвёртая часть исследования направлена на функциональное описание целевых генов. Она включает в себя редактирование генома, анализ антигенной презентации и оценку механизмов, которые позволяют опухолевым клеткам избегать иммунного ответа. В рамках пятого этапа проводится доклиническое исследование вакцинных препаратов на различных моделях мышей, включая сингенных, HLA-трансгенных и гуманизированных. На шестом этапе, который является трансляционным, разрабатывается производство полиэпитопных пептидных или мРНК-

вакцин, соответствующих стандартам GMP, с использованием липидно-наночастичной доставки. Работа платформы основана на комплексном анализе и отборе подходящих эпитопов. Процесс начинается с поиска мутаций в геноме, подтверждения экспрессии и прогнозирования взаимодействия с HLA. Затем следует функциональная проверка Т-клеток и оценка противоопухолевой активности в условиях живого организма. Особенность этого подхода заключается в обязательной иммунопептидомной проверке презентации эпитопов и систематическом учёте клональной структуры опухоли при создании вакцины [2]. Это позволяет снизить риск отбора резистентных субклонов и значительно повысить эффективность терапии.

Выводы

В результате работы платформы будет создана инновационная противоопухолевая вакцина, включающая в себя множество активных компонентов. Вакцина может применяться как самостоятельно, так и в комплексной терапии. Применение вакцины будет осуществляться в специализированных медицинских учреждениях, где имеется возможность проведения мультиомного анализа и клеточного тестирования.

Литература

1. Апарцин Е. К., Степанов Г. А. Персонализированные противораковые вакцины: от идентификации неоантигенов до клинических испытаний // Биоорганическая химия. 2021. Т. 47, № 5. С. 515–532 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://sciup.org/protivorakovye-mrnk-vakciny-na-osnove-neoantigenov-140308730?ysclid=mm7zhi2uev573431707> (Дата обращения 24.02.2026).
2. Ефимов Г. А., Абрамов Д. Д. Подходы к идентификации мишеней для Т-клеточной терапии опухолей // Гематология и трансфузиология. 2020. Т. 65, № 3. С. 340–355. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-3-340-355>