

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ПРОТИВОРАКОВАЯ ВАКЦИНА НА ОСНОВЕ Т-КЛЕТОК С СИСТЕМОЙ ПЕРЕПРОФИЛИРОВАНИЯ И ПОЗДНЕЙ АКТИВАЦИЕЙ

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

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

¹Университет ИТМО

kravets-roman@yandex.ru

Введение

Современные методы иммунотерапии, в частности CAR-T-клеточная терапия, демонстрируют впечатляющие результаты в лечении гематологических злокачественных опухолей. Однако их применение для профилактики и лечения солидных опухолей сопряжено с рядом серьёзных трудностей. Среди основных проблем можно выделить системную токсичность, которая может проявляться в виде синдрома высвобождения цитокинов и нейротоксичности. Существует также риск поражения здоровых тканей, экспрессирующих целевые антигены, что может привести к нежелательным побочным эффектам. Кроме того, в иммуносупрессивном микроокружении опухоли эффекторные клетки быстро истощаются, что снижает эффективность лечения. Существующие методы требуют сложного и дорогостоящего индивидуального производства, что делает их неприменимыми для массового использования в профилактических целях. Анализ опыта как российских, так и зарубежных специалистов позволяет сделать вывод о необходимости разработки принципиально нового инструмента, способного обеспечить надёжную, долгосрочную и контекстно-зависимую защиту от возникновения и развития опухолей.

Основная часть

В работе предлагается концепция создания профилактической вакцины против рака, основанной на использовании генетически модифицированных Т-лимфоцитов. Принцип работы вакцины заключается в двухступенчатой активации с применением синтетического рецептора synNotch [1]. Ключевым элементом концепции является молекулярный логический элемент «И», который обеспечивает активацию цитотоксического ответа только при одновременном распознавании двух различных онкомаркеров на поверхности потенциальной раковой клетки [1]. На первом этапе Т-клетка активируется при связывании её поверхностного рецептора synNotch с одним из распространённых опухолевых антигенов, таких как EpCAM, MUC1 или HER2. Это взаимодействие запускает внутриклеточный сигнальный путь, который активирует транскрипцию гена, кодирующего химерный антигенный рецептор (CAR), специфичный к другому, более строгому онкомаркеру. Клетка, которая получила CAR, после первого контакта с потенциальной мишенью остаётся функционально неактивной. Для того чтобы клетка активировалась, начала делиться и уничтожила мишень, необходимо, чтобы второй, уже экспрессированный CAR, распознал свой лиганд на той же клетке. Этот двухэтапный процесс отличается высокой избирательностью: Т-клетки уничтожают только те клетки, которые несут оба маркера, не повреждая здоровые ткани, которые экспрессируют только один из них. Это значительно снижает риск возникновения системных токсических и аутоиммунных реакций. Для обеспечения длительного профилактического эффекта предлагается активировать у модифицированных Т-клеток центральный фенотип памяти [2]. Это позволит им оставаться в организме в течение нескольких лет, сохраняя способность быстро реагировать на появление опухолевых клеток. После выполнения своей функции или по истечении жизненного цикла клетки будут уничтожены естественными процессами.

Предлагаемая вакцина может быть введена один раз или с определённой периодичностью в течение нескольких лет, что обеспечивает долговременную защиту.

Выводы

Разрабатываемая клеточная вакцина предназначена для долговременной профилактики возникновения солидных опухолей у лиц с высоким онкологическим риском, а также для предотвращения рецидивов после проведённого лечения. Продукт может быть масштабирован в формате персонализированного клеточного препарата, производимого в специализированных центрах с соблюдением стандартов GMP. Для внедрения в клиническую практику необходима поэтапная реализация следующих шагов: оптимизация генетических конструкций для стабильной экспрессии synNotch и CAR в первичных Т-клетках человека; доклиническая валидация на органоидных моделях и гуманизированных животных для подтверждения селективности и отсутствия токсичности; проведение клинических исследований I–II фазы для оценки безопасности и иммунологической эффективности. Успешная реализация проекта позволит перейти от реактивной терапии к истинной иммунопрофилактике онкологических заболеваний.

Литература

1. Кочеткова О. Ю., Ткачев А. С., Жуховицкий В. Г. Синтетические рецепторы Notch (synNotch) в программировании терапевтических Т-клеток // Гены и Клетки. 2022. Т. 17, № 3. С. 54–61 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://genescells.ru/article/sinteticheskie-retseptory-notch-synnotch-v-programmirovanii-terapevticheskikh-t-kletok/> (Дата обращения 27.02.2026).
2. Абрамов Д. Д., Ефимов Г. А. Формирование и поддержание популяции Т-клеток памяти при адоптивной иммунотерапии // Биохимия. 2021. Т. 86, № 3. С. 315–332. <https://doi.org/10.31857/S032097252103003X>