

*Волченкова У.В., Дембский В.В.*

## **СТИМУЛЯЦИЯ Т-ЛИМФОЦИТОВ НЕОАНТИГЕННЫМИ мРНК-ВАКЦИНАМИ В КОНТЕКСТЕ ТЕРАПИИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Чепелев С.Н.*

*Кафедра патологической физиологии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

Панкреатическая протоковая аденокарцинома (PDAC) – седьмая по распространенности причина летального исхода в мире среди онкологических заболеваний. В настоящий момент частота постановки этого диагноза возрастает, а летальность остается стабильной уже более 60 лет. Отсутствие снижения процента летальных исходов от PDAC объясняется тем, что единственный радикальный метод лечения, применяемый сейчас, – хирургическое вмешательство в сочетании с адъювантной мультиагентной химиотерапией, которое часто оказывается малоэффективным в связи с коротким периодом ремиссии и рецидивом опухоли в течение 14 месяцев после операции в 80% случаев.

Дополнительную проблему в лечении PDAC представляет практическая полная нечувствительность к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа. Это связано с тем, что успех терапии онкологических заболеваний этой группой противоопухолевых препаратов зависит от количества опухолевых неоантигенов, секретируемых малигнизированными клетками. В случае PDAC, отличительной характеристикой опухолевого процесса является относительно низкая частота мутаций и, соответственно, малое количество неоантигенов, что и обуславливает неэффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа.

Недавние научные исследования показали, что, хотя во внеклеточную среду клетки PDAC выделяют мало неоантигенов, во внутриклеточном пространстве их количество выше, чем предполагалось ранее. Это открытие в совокупности с тем, что опухолевые неоантигены способны взаимодействовать с CD8<sup>+</sup> Т-клетками, активировать их и индуцировать противоопухолевый иммунный ответ, создает предпосылки для разработки новых подходов к лечению пациентов с PDAC. Основную сложность в данном случае представляют несколько нюансов: во-первых, опухолевые неоантигены уникальны для каждого пациента, т.е. необходим индивидуализированный подход; во-вторых, вследствие недостаточности секретируемых клетками PDAC неоантигенов для стимуляции Т-цитотоксического иммунного ответа, необходимо обогащение внеклеточного пространства опухоли извне.

Оптимальным решением для преодоления указанных сложностей может стать использование для стимуляции CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов индивидуализированных неоантигенных мРНК-вакцин. Преимуществом данного подхода является наличие хорошо зарекомендовавшего себя протокола работы с технологией мРНК-вакцин с описанием всех стадий технологического процесса: выделение из биоматериала нормальной и опухолевой ДНК, проведение ДНК-секвенирования полученных образцов с попарным выравниванием для поиска отличающихся участков, т.е. потенциальных неоантигенов, и синтез необходимых мРНК неоантигенов с упаковкой в липоплексы для таргетной доставки.

Стоит отметить, что проводимые в настоящее время испытания неоантигенных мРНК-вакцин для противоопухолевой терапии доказывают эффективность и безопасность данного подхода, достоверно снижая риск рецидива после резекции первичной опухоли, предупреждая появление микрометастазов, а также увеличивая активность Т-цитотоксического противоопухолевого иммунного ответа.