

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ «КАРАНАХАН» ИМЕЕТ ТРИ ВЕКТОРА ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

В.С. Рузанова

Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск, Россия

Аннотация

Целью данной работы являлась апробация технологии лечения злокачественных опухолей «Каранахан» на модели карциномы легкого Льюиса и доказательство существования третьего противоопухолевого терапевтического вектора данной технологии – активации противоопухолевого иммунитета.

Ключевые слова: технология «Каранахан», стволовые опухолевые клетки, кросслинкирующий цитостатик, сложнокомпозиционный препарат на основе дцДНК, репаративный цикл, клеточный цикл, диссеминация стволовых опухолевых клеток, противоопухолевый иммунный ответ, реполяризация опухоль-ассоциированной стромы.

Технология «Каранахан», основанная на индукции апоптоза и эрадикации стволовых опухолевых клеток, является персонализированной технологией лечения злокачественных опухолей. Технология представляет собой индивидуальный для каждой опухоли временной режим обработок кросслинкирующим цитостатиком и сложнокомпозиционным препаратом ДНК, привязанных к репаративному и клеточному циклу. В настоящей работе технология «Каранахан» была апробирована на модели мышинной карциномы легкого Льюиса и показала высокую эффективность. В наиболее показательных экспериментах удалось достичь полного вылечивания 70% (в случае с одним опухолевым графтом) и 60% (в случае с двумя опухолевыми графтами) экспериментальных животных. В эксперименте с двумя опухолевыми сайтами наблюдалось бессистемное, не привязанное к месту обработки, развитие рецидива опухоли (Рис.1) [1].

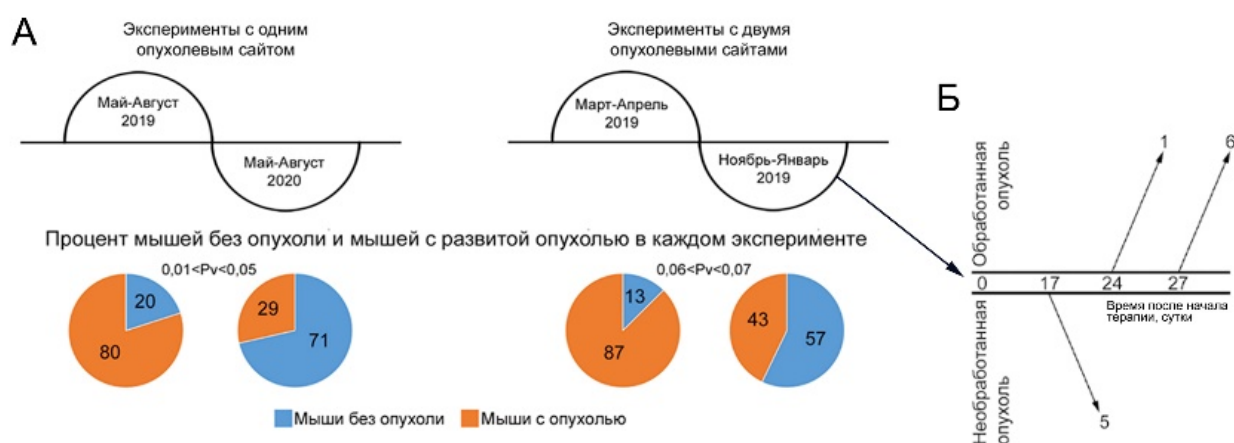


Рис. 1. Влияние количества опухолевых сайтов на эффективность лечения мышей с привитой карциномой Льюиса. А) График, демонстрирующий процентное соотношение мышей с опухолями и без опухолей. Для сравнения эффективности терапии по критерию «мышь с опухолью/мышь без опухоли» в случае с одним опухолевым сайтом достоверность различия признака составила $0,01 < P < 0,05$. Для сравнения эффективности терапии по критерию «мышь с опухолью/мышь без опухоли» в случае с двумя опухолевыми сайтами достоверность различия признака составила $0,06 < P < 0,07$. (Анализ распределений,

сгруппированных в 4-х-польные таблицы, критерий χ^2). Б) Схематическое изображение динамики возникновения и исчезновения рецидивов в разных лапах у экспериментальных мышей. Номер на графике соответствует порядковому номеру мыши в эксперименте.

Было сделано предположение, что произвольное появление рецидивов может быть связано с двумя обстоятельствами. Во-первых, можно предположить, что между очагами опухолевого роста, в случае двух графтов, существует определенная коммуникация на уровне миграции стволовых опухолевых клеток, которые произвольно заселяют остаточную стромальную ткань разрушенной опухоли и индуцируют развитие рецидива. Второе предположение связано с развитием иммунного ответа на проведенную терапию. В исследовании была показана возможность диссеминации стволовых опухолевых клеток, которая зависит от количества опухолевых очагов (Рис. 2) [1].

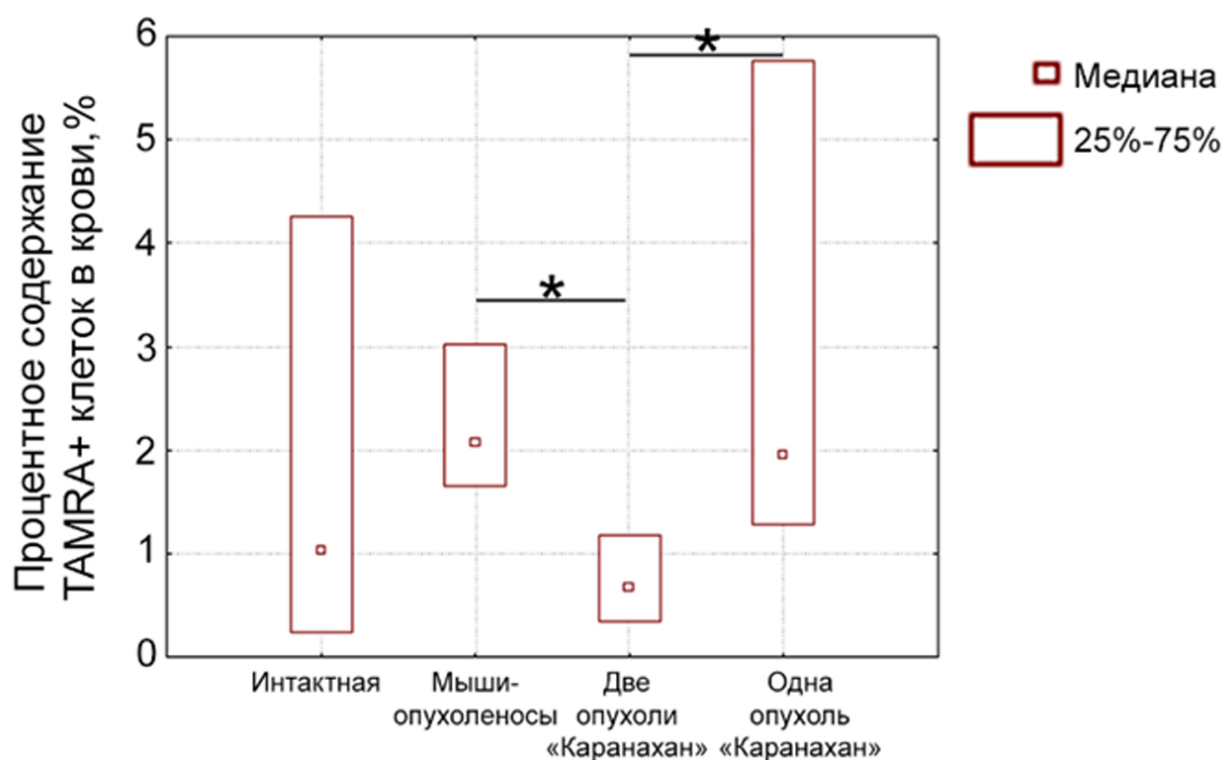


Рис. 2. Содержание TAMRA+ стволовых клеток различного генеза в крови интактных мышей, мышей с необработанными опухолями (Контроль), и мышей, подвергшихся терапии по технологии «Каранахан» (с двумя опухолями и одной опухолью). * – достоверные отличия между группами, $P_v < 0,05$; U-критерий Манна — Уитни.

Также, было установлено, что технология «Каранахан» активирует противоопухолевый иммунный ответ. В крови экспериментальных животных происходит увеличение численности популяции НК-клеток. В селезенке возрастает количество Т-хелперов, Т-цитотоксических клеток и НК-клеток. В опухоли увеличивается количество Т-хелперов, появляется достоверно высокое количество активированных дендритных клеток, Т-регуляторные лимфоциты не обнаруживаются ни в одной экспериментальной точке. Падает численность супрессорных макрофагов с маркерами CD11b+Ly-6C+, что, как оказалось, связано с реполяризацией опухоль-ассоциированной стромы с проопухолевого состояния на противоопухолевое за счет снижения ее супрессорной активности (Рис. 3) [1].

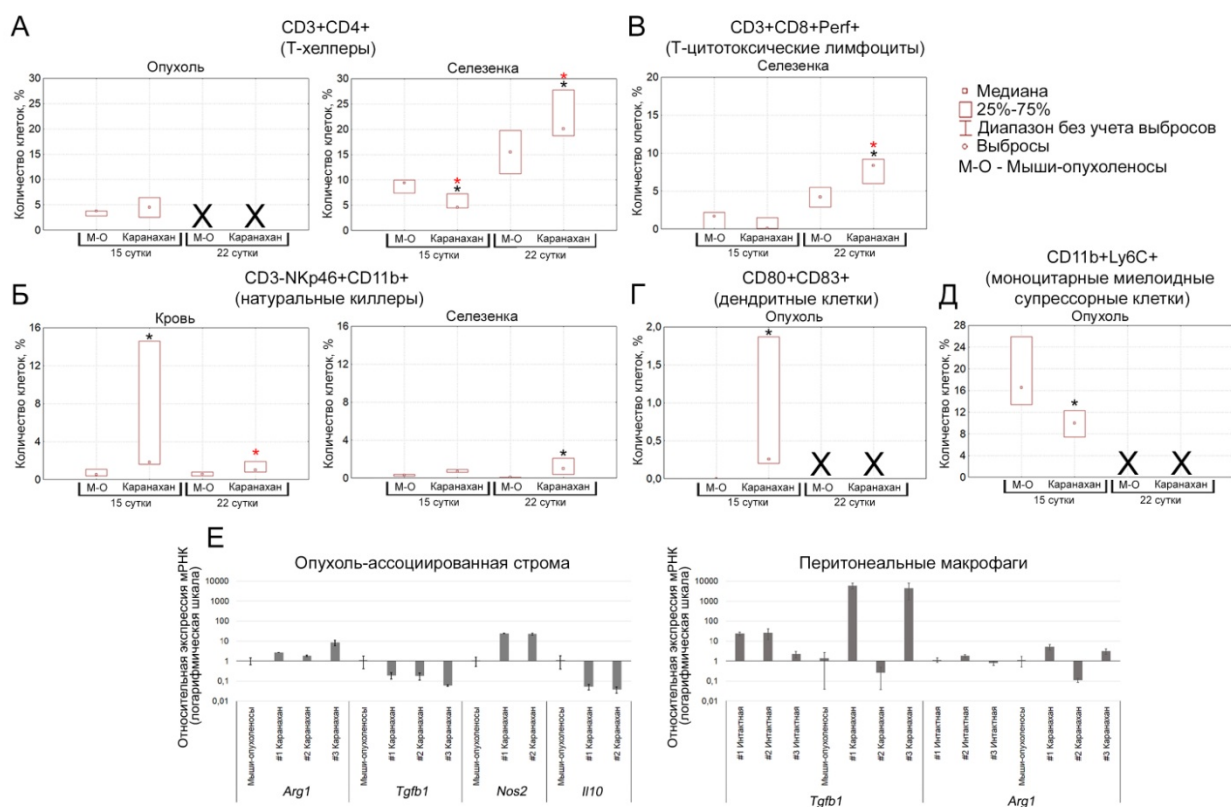


Рис. 3. Оценка развития иммунного ответа, индуцированного проведенным лечением по технологии «Каранахан» у мышей с карциномой Льюиса. Медиана содержания популяций клеток Thelp, NK, Tkill, DC, MDSC в опухоли, селезенке и крови, выделенных из мышей-опухоленосов (контрольной группы) и мышей экспериментальной группы после терапии по технологии «Каранахан» на 15 и 22 сутки после начала терапии. А) CD3+CD4+. Б) CD3-NKp46+CD11b+. В) CD3+CD8+Perf+ Т-киллеры. Г) CD80+CD83+. Д) CD11b+Ly-6C+ клетки. Черная звездочка – достоверное отличие между экспериментальной группой и группой мышей-опухоленосов (контрольной), красная звездочка – достоверное отличие полученного результата в конкретный день от результата предыдущего дня забора образца; уровень достоверности $P_v < 0,01$; анализ распределений, сгруппированных в 4-х-польные таблицы, критерий χ^2 . X-означает отсутствие анализа, так как не был взят материал ткани. Е) Относительный уровень экспрессии мРНК генов некоторых про- и противовоспалительных факторов в популяциях клеток перитонеальных макрофагов (ПМФ) и клеток опухоли-ассоциированной стромы (ОАС), выделенных из мышей, обработанных по технологии «Каранахан», по сравнению с клетками, выделенными из мышей-опухоленосов (их уровень экспрессии=1, по оси Y представлена логарифмическая шкала).

Таким образом, в совокупности, полученные результаты свидетельствуют, что бессистемное, не привязанное к сайту обработки, появление рецидивов может зависеть как от диссеминации стволовых опухолевых клеток, так и от активации противоопухолевого врожденного/адаптивного иммунного ответа.

Важнейшим результатом проведенного исследования является обнаружение третьего вектора терапевтического воздействия технологии «Каранахан», а именно активации противоопухолевого иммунитета. И, таким образом, технология «Каранахан» включает в себя три терапевтических противоопухолевых элемента: эрадикацию стволовых опухолевых клеток, индукцию масштабного апоптоза коммитированных опухолевых клеток и активацию противоопухолевого иммунитета.

В совокупности эффект воздействия технологии создает условия для вылечивания экспериментальных животных от скоротечной неизлечимой экспериментальной карциномы легкого Льюиса.

Список литературы

1. Chronometric Administration of Cyclophosphamide and a Double-Stranded DNA-Mix at Interstrand Crosslinks Repair Timing, Called “Karanahan” Therapy, Is Highly Efficient in a Weakly Immunogenic Lewis Carcinoma Model / V. Ruzanova [et al.] // Pathology and Oncology Research. – 2022. – Vol.28, № 1610180.

THE PERSONALIZED TECHNOLOGY OF CANCER TREATMENT "KARANAHAN" HAS THREE VECTORS OF THERAPEUTIC EFFECT

V.S. Ruzanova

Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia

Abstract

The aim of this work was to test the technology of treatment of malignant tumors "Karanahan" on the Lewis lung carcinoma model and to prove the existence of the third antitumor therapeutic vector of this technology – activation of antitumor immunity.

Keywords: “Karanahan” technology, stem tumor cells, cross-linking cytostatic, composite dsDNA preparation, reparative cycle, cell cycle, dissemination of stem tumor cells, antitumor immune response, repolarization of tumor-associated stroma.

References

1. Chronometric Administration of Cyclophosphamide and a Double-Stranded DNA-Mix at Interstrand Crosslinks Repair Timing, Called “Karanahan” Therapy, Is Highly Efficient in a Weakly Immunogenic Lewis Carcinoma Model / V. Ruzanova [et al.] // Pathology and Oncology Research. – 2022. – Vol.28, № 1610180.