

Пептидные противоопухолевые вакцины, направленные на HER2/neu

Е.М. Трещалина¹, М.А. Барышникова¹, Е.В. Неборак², В.С. Косоруков¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115552 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Елена Михайловна Трещалина treshalina@yandex.ru

Противоопухолевые вакцины направлены на коррекцию клеточного иммунитета путем преодоления иммунологической толерантности с ускользанием от надзора за счет специфической презентации опухолеассоциированных или опухольспецифичных антигенов иммунокомпетентным клеткам.

Целью настоящего обзора стало изучение современных стратегий разработки противоопухолевых вакцин, содержащих эпитопы HER2/neu-рецепторов, выполняющих роль опухолеассоциированных антигенов. Подходы к созданию таких вакцин классифицируются по направленности на Т-клеточное звено или В-клетки, по выбору и длине используемых эпитопов или по применению специфических адъювантов.

В обзоре представлены сведения по данной теме, полученные из более чем 50 публикаций за последние 20 лет, найденных в наиболее значимых источниках цитирования. Текст рубрифицирован для удобства восприятия учеными разных специальностей и завершен кратким заключением с акцентом на перспективах развития. Рассмотрены результаты клинических исследований вакцин с анализом иммунологических особенностей результатов иммунотерапии, в основном рака молочной железы с экспрессией HER2/neu. Приведены данные, отражающие эффективность (выживаемость, время до прогрессирования) и роль разных факторов, влияющих на продолжительность экспозиции антигена в органах лимфатической системы. Кроме того, описаны результаты сопутствующего применения таргетных иммунных препаратов с оценкой выбора конкретного фрагмента рецептора-антигена в качестве презентруемого эпитопа, а также его внутри- или внеклеточного расположения. Сравниваются вакцины, нацеленные на разные комплексы гистосовместимости. В обзоре прослежена эволюция вакцинных препаратов от простейших, содержащих короткие пептидные последовательности, до сложных комбинированных систем, включая вирусные векторы. Внимание уделено разным методологическим подходам, используемым при разработке такого рода лекарственных препаратов: от компьютерного дизайна до фагового дисплея в экспериментах *in vitro/in vivo*. Акцент сделан на проблеме персонализированного подхода к иммунотерапии онкологического пациента, связанной с мутационным процессом, протекающим внутри опухолей и приводящим к появлению уникальных опухолеассоциированных антигенов. Обсуждается участие компонентов системы комплемента в антителоопосредованном лизисе опухолевых клеток, индуцированном представленными вакцинами.

Таким образом, обзор знакомит читателей с существующими направлениями создания иммунных препаратов, призванных подавить развитие опухолевого процесса за счет активации собственных иммунных сил организма, и перспективой их развития.

Ключевые слова: пептидные противоопухолевые вакцины, HER2/neu, иммунный ответ

Для цитирования: Трещалина Е.М., Барышникова М.А., Неборак Е.В., Косоруков В.С. Пептидные противоопухолевые вакцины, направленные на HER2/neu. Российский биотерапевтический журнал 2022;21(4):22–9. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-4-22-29

Peptide antitumor vaccines targeting HER2/neu

Helen M. Treshalina¹, Maria A. Baryshnikova¹, Ekaterina V. Neborak², Vyacheslav S. Kosorukov¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115552, Russia;

²RUDN University; 6 Miklukho-Maklay St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Helen Mikhailovna Treshalina treshalina@yandex.ru

Antitumor vaccines are aimed at correcting cellular immunity by overcoming immunological tolerance with eluding surveillance due to the specific presentation of tumor-associated or tumor-specific antigens to immunocompetent cells.

The purpose of this review was to study modern strategies for the development of antitumor vaccines containing epitopes of HER2/neu receptors acting as tumor-associated antigens. Approaches to the creation of such vaccines are classified by targeting the T-cell link or B-cells by the choice and length of the epitopes used or by the use of specific adjuvants.

The review provides information on this topic, obtained from more than 50 publications of the last 20 years, found in the most significant sources of citation. The text is categorized for the convenience of perception by scientists of different specialties and is completed with a brief conclusion with an emphasis on development prospects. The results of clinical studies of vaccines with an analysis of the immunological features of the results of immunotherapy, mainly breast cancer with HER2/neu expression, are considered. Vaccines targeting different histocompatibility complexes are compared. The review traces the evolution of vaccine preparations from the simplest containing short peptide sequences to complex combined systems, including viral vectors. Attention is paid to various methodological approaches used in the development of such drugs: from computer design and phage display in experiments *in vitro/in vivo*. The emphasis is placed on the problem of a personalized approach to vaccination of an oncological patient associated with a mutation process occurring inside tumors and leading to the appearance of unique tumor-associated antigens. The participation of complement system components in antibody-mediated lysis of tumor cells induced by the presented vaccines is discussed.

Thus, the review introduces readers to the existing directions of creating immune drugs designed to suppress the development of the tumor process by activating the body's own immune forces and the prospect of their development.

Keywords: peptide cancer vaccines, HER2/neu, immune response

For citation: Treshalina H.M., Baryshnikova M.A., Neborak E.V., Kosorukov V.S. Peptide antitumor vaccines targeting HER2/neu. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2022;21(4):22–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-4-22-29

Введение

Мнение об инфекционном процессе как о возможном предшественнике регрессии опухоли опередило современную медицину. Попытки целенаправленного ингибирования злокачественного процесса путем воздействия на иммунную систему известны давно. В XX в. в этом отношении наиболее известны антибактериальные вакцины БЦЖ (Жорж Матэ) и Коли-токсин (Уильям Коли). Некоторые впечатляющие результаты у онкологических пациентов были получены со стрептококковой вакциной, вызвавшей регрессию крысиной саркомы на фоне рожистого воспаления [1]. Детальное изучение иммунной системы онкологических пациентов позволило понять механизмы предупреждения и/или терапии рака и создать эффективные препараты для онкологической практики. Примером могут служить первые, разработанные в США (2006–2010 гг.), дендритноклеточные вакцины, профилактические вакцины Гардасил (рак шейки матки), Провенж (Дендреон) (гормонорезистентный рак предстательной железы) [2] и терапевтические иммунопрепараты, например ипилимумаб, моноклональные антитела против коингибиторного рецептора CTLA-4 (диссеминированная меланома кожи) [3]. Это послужило отправной точкой лекарственной иммунопрофилактики и терапии солидных новообразований, базой для которых стали определенные ранее отклонения в реализации местного

и системного иммунного ответа у онкологических пациентов, в частности супрессивное действие на иммунную функцию стероидов, радио- и химиотерапии [4–7]. Важными также оказались и прогностически значимые для оценки эффективности отсроченные побочные эффекты иммунотерапии даже при значительном положительном ответе [8].

Противоопухолевая вакциноterapia пептидными вакцинами предполагает введение опухолеассоциированных или опухоеспецифичных антигенов (ОСА) в провоспалительном контексте (обычно за счет применения адъюванта) в качестве праймирования иммунной системы против раковых клеток. Данная стратегия требует кросс-презентации, но в противном случае она похожа на стратегии вакцинирования, осуществляемые в большинстве случаев при инфекционных заболеваниях [9].

Первым шагом для обеспечения избирательной направленности вакцины на опухолевые клетки является идентификация целевых опухолевых антигенов. В идеале целевые антигены должны экспрессироваться только злокачественными и/или нежизнеспособными клетками и играть ключевую роль в прогрессировании опухоли. Опухолеассоциированные антигены, выбранные, например, для таргетной терапии глиобластомы (HER2, TRP-2, gp100, MAGE-1, IL-13Ra², AIM-2), экспрессируются и на других видах опухолей [10], поскольку многие из этих антигенов

также экспрессируются нормальными тканями, а направляемые против них Т-клетки подлежат отрицательной селекции в тимусе. ОСА, к которым относятся неоантигены, возникающие в злокачественной опухоли в результате мутаций, или некоторые онковиральные антигены ускользают от иммунного надзора и могут представлять собой более выгодную иммунологическую мишень. Общими называются неоантигены, кодируемые онкогенными драйверными мутациями, встречающимися в разных типах опухолей у отдельных пациентов. Однако большинство неоантигенов индивидуальны как для пациента, так и для опухоли, что требует персонализации такой терапии [11].

Пептидные вакцины, представляющие собой изолированный иммуногенный эпитоп ОСА, генерирующий противоопухолевый иммунный ответ, являются наиболее привлекательным вариантом противоопухолевой вакцилотерапии. Короткие аминокислотные пептиды просты и недороги в изготовлении, относительно малотоксичны и стабильны при транспортировке, что делает возможным крупномасштабное производство. В последние годы опубликовано множество клинических испытаний различных стратегий вакцилотерапии, направленной на ОСА, в том числе и пептидных вакцин [12, 13].

HER2/neu является распространенным ростовым фактором при различных злокачественных новообразованиях, наиболее заметным из которых является рак молочной железы (РМЖ). Избыточная экспрессия HER2 — неблагоприятный прогностический фактор при РМЖ, но благодаря таргетной терапии моноклональными антителами, такими как трастузумаб, достигнуты некоторые успехи в лечении этого вида рака. HER2/neu — иммуногенный белок, индуцирующий как гуморальные, так и клеточно-опосредованные иммунные реакции, — является хорошей мишенью для пептидных противоопухолевых вакцин.

Одной из наиболее распространенных стратегий, исследуемых для терапии РМЖ, является вакцина, доставляющая пептидные эпитопы к главному комплексу гистосовместимости (major histocompatibility complex, МНС) класса I (МНС I) для активации иммунных реакций против специфического опухолевого антигена HER2/neu [14].

На сегодняшний день для лечения РМЖ не рекомендована ни одна из терапевтических вакцин на основе HER2/neu, но различные варианты новых вакцин, направленных на разные эпитопы, прошли ограниченные клинические испытания [15]. Такие вакцины содержат в основном пептиды E75 (p369–377), GP2 (p654–662) или AE37 (p776–790). E75 — пептид с аминокислотной последовательностью KIFGSLAFL — был клинически изучен в рамках I/II фазы ($n = 187$) и показал безопасность и определенную эффектив-

ность по увеличению безрецидивной выживаемости до 89,7 % против 80,2 % в контроле [16–18]. Пептид GP2 с последовательностью IISAVVGIL, индуцирующий выработку специфических CD8⁺-Т-клеток, согласно результатам исследования ($n = 180$) увеличивал безрецидивную выживаемость до 88 % против 80 % в контроле [19, 20]. Перспективной можно считать вакцину AE37, полученную путем добавления 4-валентного пептида II-key (LRMK) к основе AE36 (последовательность GVGSPYVSRLGICL). Новая вакцина в отличие от последнего показала возросшую в 250 раз способность связываться с МНС II класса (МНС II) [21].

Синтетические пептидные вакцины, активирующие Т-клеточный ответ

Изначально способность вызывать цитотоксические иммунные реакции была определена у небольших синтетических CD8-Т-клеточных эпитопов, среди которых длинные гибридные пептиды, в том числе Т-хелперных (Th) и Т-цитотоксических эпитопов. Вакцинация короткими пептидами вызывала, скорее, толерантность, а не иммунный ответ, в силу связывания непосредственно с МНС I непрофессиональных антигенпредставляющих клеток [22, 23]. Этот эффект возникал без костимулирующих сигналов, скорее всего с помощью анергии, так как антигенспецифические CD8-Т-клетки памяти, которые могут временно активироваться, обладают низкой цитотоксической активностью [24]. Соответственно, к CD8-эпитопам в вакцинах были добавлены Th-пептиды для улучшения иммунного ответа путем презентации как CD8-, так и CD4-Т-клеточных эпитопов дендритными клетками. Активация Th-клеток, в свою очередь, может давать сигнал CD8-клеткам для трансформации в эффекторные клетки-киллеры. Следует отметить, что такие пептиды могут также экзогенно нагружать Т- и В-клетки, которые затем могут функционировать как толерогенные антигенпредставляющие клетки. Дальнейшим усовершенствованием стратегии стало производство длинных синтетических гибридных пептидов [25–28], обеспечивающих избирательный дендритноклеточный процессинг и презентацию пептидов. В конечном итоге это дает более сильный и эффективный иммунный ответ как со стороны CD4-, так и со стороны CD8-Т-клеток. Такой процесс может быть причиной увеличения продолжительности презентации эпитопа в дренажных лимфатических узлах и сопряженного увеличения численности клона эффекторных клеток и продукции интерферона (ИФН) γ [29].

Предложены также Т-клеточные вакцины на основе нескольких пептидов, охватывающих всю белковую последовательность и тем самым «покрывающих» несколько HLA-I и HLA-II-пептидных эпитопов

для индукции CD4- и CD8-Т-клеток, способных давать противоопухолевый ответ на все доступные эпитопы антигенов опухоли. Ограниченные клинические испытания прошли также различные пептидные вакцины, активирующие Т-клетки. Клиническому изучению были подвергнуты Th-пептиды из внеклеточного или внутриклеточного доменов рецепторов HER2/neu и пептиды из фрагментов, ограниченных МНС I(HLA-A2)-связывающими областями. В результате многократного ежемесячного применения таких вакцин 6-кратными внутрикожными курсами были получены пептидспецифические Th-, CD8- и анти-HER2-специфические клеточные иммунные ответы [25].

Кинетические исследования, проводимые до 1 года от начала иммунизации, показали, что пептидспецифические отклики индуцируются рано, примерно через 2–4 мес после начала вакцинации, а для развития HER2/neu-специфических иммунных ответов необходима полная вакцинация 6 прививками. Почти у 13 % пациентов иммунный ответ определялся вплоть до 1 года после начала иммунизации [30]. При использовании гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) в качестве адъюванта для иммунизации был описан феномен эпитопного расширения, т. е. расширения спектра Т-клеточных иммунных реакций к тем фрагментам белка HER2/neu, которые не включены в вакцину. Это может быть связано с более эффективной презентацией субдоминантных эпитопов, индуцированной GM-CSF. Однако по сравнению со значительным Th- и CD8-Т-клеточным ответом гуморальный ответ был индуцирован этой вакциной в меньшей степени [26], поскольку использование адъюванта GM-CSF вместе с HLA-рестрицированными Т-клеточными эпитопами, по-видимому, преимущественно вызывает Th1-иммунные реакции и секрецию ИФН- γ . В 2009 г. было показано, что при сочетании трипептидной вакцины с трастузумабом возникает HER2/neu-специфический Т-клеточный ответ на вакцинацию при удовлетворительной переносимости [31].

Другой подход к пептидной вакцинации, направленной на активацию Т-клеток, основан на использовании пептида из внутриклеточного домена HER2/neu, связывающегося с МНС II (AE37) и стимулирующего CD4-Т-клеточный ответ, и адъюванта. AE37 — это вакцина, направленная на HER2, состоящая из гибридного пептида AE36 (aa 776–790), который получен из внутриклеточной части белка HER2 и основной части инвариантной цепи МНС II (пептид II-Key), этот гибридный пептид вводится с иммуноадъювантом GM-CSF [32]. Первая фаза клинических исследований показала, что вакцинация этим пепти-

дом индуцировала Т-клеточный ответ без дополнительного использования адъюванта [32, 33]. Исследования HLA-A2/A3-рестрицированного пептида из области экзоцеллюлярного домена (E75), который используется для иммунизации с GM-CSF, показали, что эта пептидная вакцина иммуногенна для HLA-A2+-пациентов [34] и что она предотвращала высокий риск рецидива у этих пациентов [35, 36]. В 2021 г. опубликован анализ доклинических и клинических исследований вакцины AE37 при РМЖ и при раке предстательной железы, где показано предотвращение рецидива и сделано заключение об усилении эффективности вакцины путем сочетания с иммунотерапией [37]. Результаты рандомизированного исследования комбинации пептидной вакцины, направленной на HER2, и трастузумаба подтвердили роль таргетной терапии в лечении трижды негативного рака [38].

Пептидные вакцины, направленные на HER2-специфические В-клеточные эпитопы

Еще один подход к разработке пептидных вакцин против HER2/neu-положительного РМЖ связан с использованием HER2-специфических В-клеточных эпитопов, преимущественно индуцирующих реакции специфических моноклональных антител с участием трастузумаба [14]. Рациональное зерно этого подхода заключается в том, что антитела связываются с поверхностно-экспрессируемыми опухолевыми антигенами независимо от экспрессии МНС I. Таким образом, отрицательная регуляция молекул МНС I как механизм уклонения опухоли от иммунного надзора не влияет на доступность эпитопа для антител. Единственной возможностью для опухоли ускользнуть от них будет отбор вариантов, лишенных антигенов, которые не имеют или имеют лишь в редких случаях рецепторы HER2/neu.

Проблема HLA-рестрикции Т-клеточных эпитопов, которую пытались преодолеть с помощью мультипептидных «перекрывающихся» конструкций, не вызывает опасений в случае эпитопов В-клеток, которые можно широко применять для всех типов HLA. Выбор эпитопов В-клеток выполняется на основе технологии фагового дисплея с использованием различных анти-HER2-моноклональных антител, в том числе трастузумаба, с известными противоопухолевыми эффектами для выбора эпитопов, расположенных в сайтах связывания этих антител [39–42]. В 2011 г. с помощью моноклональных антител против HER2/neu-экспрессирующих опухолевых клеток был идентифицирован новый эпитоп антител. Этот пептид включает В-клеточный эпитоп, а также эпитопы Th- и цитотоксических Т-клеток, что указывает на возможность индукции противоопухолевых

антител и цитотоксических Т-лимфоцитов в случае использования его при злокачественной патологии [43]. Как альтернатива существуют компьютерные программы для выбора пептидов, которые вызывают описанные антипептидные и анти-HER2-гуморальные ответы. Так, HER2-В-клеточные эпитопы были сшиты со случайными эпитопами Т-клеток из фьюжн-белка вируса кори, индуцировавшего гуморальный иммунный ответ против пептидов и HER2-белка [44]. Авторы этой конструкции продемонстрировали, что комбинация пептидов более эффективна, чем иммунизация одним пептидом, и что дополнительное применение интерлейкина 12 уменьшало количество легочных метастазов в мышинной модели трансплантации сингенных HER2-гиперэкспрессирующих опухолевых клеток. Наряду с этим, недавно были определены 3 В-клеточных пептида в экзоцеллюлярном домене HER2/neu с помощью компьютерного алгоритма, 2 из которых расположены в пределах связывающей области трастузумаба, а 3-й – в пределах области димеризационной петли HER2/neu [45]. Механизмы, посредством которых трастузумаб вызывает противоопухолевый эффект, были хорошо описаны и включают в себя антителозависимую цитотоксичность (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC), активацию NK-клеток, интернализацию и деградацию HER2/neu, приводящую к нарушению димеризации рецептора и пресечению ангиогенеза [46]. Поэтому среди ученых существовало намерение вызвать поликлональный ответ аналогично Герцептину (препарат моноклональных антител против HER2/neu), выбирающему эпитопы, локализованные в пределах связывающего региона и/или димеризационной петли для ингибирования димеризации рецепторов. Из 7 выбранных предполагаемых В-клеточных пептидов три (aa 378–394, aa 545–560, aa 610–623) вызывали выработку пептидспецифических, а также HER2/neu-специфических антител при конъюгации со столбнячным токсином [45]. Противоопухолевый эффект этих антител был проверен *in vitro* и показал уменьшение пролиферации гиперэкспрессирующих HER2/neu опухолевых клеток, а также уничтожение опухоли путем комплементзависимого лизиса.

Важно отметить, что были продемонстрированы антитела, полученные после иммунизации смесью из 3 пептидов, опосредовавшей ADCC аналогичным образом с Герцептином, что указывает на превосходство такого сочетания пептидов по сравнению с одиноким пептидом за счет синергизма действия на опухолевый рост. Применение этого мультипептидного подхода к иммунизации показало на модели спонтанно развивающегося HER2/neu-гиперэкспрессирующего РМЖ у трансгенных мышей продление ремиссии и задержку опухолевого роста [47]. Соответственно, было высказано предположение о том,

что поляризация иммунного ответа в отношении Th1 имеет важное значение для профилактики рецидива опухоли через ИФН- γ -индуцированное переключение изотипа на антитела с повышенными ADCC-опосредующими свойствами, активацию NK-клеток и макрофагов и ингибирование неоангиогенеза в пределах опухолевого поражения. В результате стратегия вакцинации была улучшена путем добавления интерлейкина 12. Действительно, индуцированные Th1-смещенные анти-HER2-иммунные реакции (повышение уровней IgG2a и ИФН- γ) были в значительной степени ассоциированы с длительной ремиссией, задержкой роста опухоли и прогрессирования по сравнению с пептидной иммунизацией без Th1-иммуномодуляции. Эти результаты были учтены при начале I фазы клинических испытаний у пациенток с метастатическим РМЖ [48].

С целью повышения иммунного ответа пептиды были объединены в иммуностимулирующие комплексы, активированные вирусом гриппа и используемые в качестве систем-носителей в лицензированных антиинфекционных вакцинах с известными Th1- и Th2-активирующими свойствами и высоким профилем безопасности [49]. Были выбраны 10 пациенток с метастазами РМЖ без гиперэкспрессии HER2/neu, FISH-отрицательными, положительными по рецепторам эстрогенов и прогестерона; ожидаемая продолжительность жизни >4 мес. Выбор пациенток осуществлялся по этическим соображениям таким образом, чтобы избежать поддерживающего стандартного лечения трастузумабом в случае других HER2-зависимых заболеваний. Пациенткам были сделаны 3 прививки с интервалами в месяц, в результате у большинства пациенток (8/10) вырабатывались антипептидные антитела и у всех, кроме одной, были обнаружены HER2/neu-специфические антитела. В соответствии с первичной конечной точкой безопасности были выявлены минимальные локальные побочные эффекты (4/10) при отсутствии системных нарушений у большинства пациенток [48].

Благодаря конъюгации пептидов в вирусомную систему-носитель наблюдались CD4-Т-клеточные ответы, необходимые для переключения изотипов антител и индукции В-клеток памяти в ответ на пептиды, что оценивалось по продукции интерлейкина 2, фактора некроза опухолей α и ИФН- γ при повторной стимуляции мононуклеарных клеток крови в присутствии вируса *in vitro*. Следует отметить, что гуморальный и клеточный иммунные ответы были вызваны у пациенток со всеми типами HLA, что свидетельствует о чувствительности к вакцинации почти всех пациенток (8/10). Иммунокомпетентность у этих пациенток с распространенным метастатическим РМЖ далее была продемонстрирована по характеристике субпопуляции лимфоцитов в зависимости

от возраста и пола (в сравнении с контрольной группой здоровых добровольцев). Не было обнаружено различий в распределении субпопуляций лимфоцитов между пациентками с РМЖ IV стадии и здоровыми лицами до и после иммунизации. Интересно, что у пациенток наблюдалось значительно большее количество регуляторных Т-клеток в периферической крови, чем у участников контрольной группы до вакцинации. Эти результаты подтверждаются в исследовании, показавшем увеличение числа Т-регуляторных клеток в крови у пациенток с HER2/неу-положительным РМЖ [50]. Ранее было также показано, что инфильтрация опухоли Т-регуляторными клетками ассоциирована со снижением выживаемости пациентов с РМЖ [51, 52]. Важно отметить, что после вакцинации количество Т-регуляторных клеток значительно снизилось, что может быть важно для индукции надлежащего иммунного ответа, а также для эффективности вакцинации. Подобные эффекты были описаны при лечении трастузумабом [52] и ингибиторами ароматазы [51], а также при некоторых химиотерапевтических процедурах [53]. Это является контраргументом по поводу рассмотрения стратегии ингибирования Т-регуляторных клеток в сочетании с вакцинацией с целью повышения противоопухолевого эффекта. Что касается клинических исходов, то при дизайне данного исследования внимание было сосредоточено на эффективности вакцины. В этот этап по этическим причинам не включали пациенток с HER2/неу-положительными опухолями (контроль). Таким образом, для того чтобы оценить клинический ответ после вакцинации мультипептидной вакциной, необходима рандомизация пациенток с HER2/неу-гиперэкспрессирующим РМЖ при проведении II фазы клинических испытаний. Эта же рекомендация отнесена и к HER2/неу-положительному раку желудка [54].

Таким образом, В-клеточные мультиэпитопные вакцины индуцируют несколько показателей, что позволяет считать их перспективными противоопухолевыми кандидатами для воздействия на HER2/неу-гиперэкспрессирующие опухоли. В связи с этим исследования можно ориентировать по следующим направлениям:

- индукция антител с противоопухолевой активностью и индукция иммунологической памяти;
- поликлональный гуморальный ответ (преимущества перед обработкой моноклональным антителом);
- независимость от HLA-пептидов (преимущество перед CD8- и CD4-пептидными вакцинами);
- индукция фонового Th1-иммунного ответа за счет правильного выбора системы-носителя/адьюванта;
- снижение уровней регуляторных Т-клеток (возможный механизм противодействия иммунологическому уклонению опухоли и улучшения ответа на вакцинацию).

Заключение

Существующие пептидные HER2-вакцины направлены на активацию Т- или В-клеточных эпитопов. Опубликованные результаты клинических исследований за последние 20 лет и их анализ показывают большую эффективность применения HER2-пептидных вакцин для предотвращения рецидивов у онкологических пациентов с распространенным метастатическим HER2/неу-положительным заболеванием после хирургического и химиотерапевтического лечения. Это позволяет избежать подавления иммунитета и толерантности, а также имеет перспективу развития при сочетании их с таргетными анти-HER2-препаратами, а также с другими средствами иммунотерапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wiemann B., Starnes C.O. Coley's toxins, tumor necrosis factor and cancer research: a historical perspective. *Pharmacol Ther* 1994;64(3):529–64. DOI: 10.1016/0163-7258(94)90023-x
2. Bot A. The landmark approval of Provenge, what it means to immunology and “in this issue”: the complex relation between vaccines and autoimmunity. *Int Rev Immunol* 2010;29(3):235–8. DOI: 10.3109/08830185.2010.490777
3. Ledford H. Melanoma drug wins US approval. *Nature* 2011;471(7340):561. DOI: 10.1038/471561a
4. Ullen H., Blom U., Blomgren H., von Holst H. Blood lymphocyte subsets in patients with primary intracranial tumours. Correlation to histological tumour type and anatomical site. *Acta Neurochir (Wien)* 1986;81(3–4):100–5. DOI: 10.1007/BF01401229
5. Bodmer S., Strommer K., Frei K. et al. Immunosuppression and transforming growth factor-beta in glioblastoma. Preferential production of transforming growth factor-beta 2. *J Immunol* 1989;143(10):3222–9.
6. Jackson C., Ruzevick J., Phallen J. et al. Challenges in immunotherapy presented by the glioblastoma microenvironment. *Clin Dev Immunol* 2011;2011:732413. DOI: 10.1155/2011/732413
7. Fadul C.E., Fisher J.L., Gui J. et al. Immune modulation effects of concomitant temozolomide and radiation therapy on peripheral blood mononuclear cells in patients with glioblastoma multiforme. *Neuro Oncol* 2011;13(4):393–400. DOI: 10.1093/neuonc/nuq204

8. O'Regan K.N., Jagannathan J.P., Ramaiya N., Hodi F.S. Radiologic aspects of immune-related tumor response criteria and patterns of immune-related adverse events in patients undergoing ipilimumab therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(2):W241–6. DOI: 10.2214/AJR.10.6032
9. Rock K.L., Shen L. Cross-presentation: underlying mechanisms and role in immune surveillance. *Immunol Rev* 2005;207:166–83. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2005.00301.x
10. Phuphanich S., Wheeler C.J., Rudnick J.D. et al. Phase I trial of a multi-epitope-pulsed dendritic cell vaccine for patients with newly diagnosed glioblastoma. *Cancer Immunol Immunother* 2013;62(1):125–35. DOI: 10.1007/s00262-012-1319-0
11. Hollingsworth R.E., Jansen K. Turning the corner on therapeutic cancer vaccines. *NPJ Vaccines* 2019;4:7. DOI: 10.1038/s41541-019-0103-y
12. Schneble E., Clifton G.T., Hale D.F., Peoples G. Peptide-based cancer vaccine strategies and clinical results. *Methods Mol Biol* 2016;1403:797–817. DOI: 10.1007/978-1-4939-3387-7_46
13. Zhu S.-Y., Yu K.-D. Breast cancer vaccines: disappointing or promising? *Front Immunol* 2022;13:828386. DOI: 10.3389/fimmu.2022.828386
14. Ladjemi M.Z., Jacot W., Chardès T. et al. Anti-HER2 vaccines: new prospects for breast cancer therapy. *Cancer Immunol Immunother* 2010;59(9):1295–312. DOI: 10.1007/s00262-010-0869-2
15. Costa R., Czerniecki B.J. Clinical development of immunotherapies for HER2⁺ breast cancer: a review of HER2-directed monoclonal antibodies and beyond. *NPJ Breast Cancer* 2020;6:10. DOI: 10.1038/s41523-020-0153-3
16. Clifton G.T., Hale D., Vreeland T.J. et al. Results of a randomized phase IIb trial of nelipecimut-S + trastuzumab *versus* trastuzumab to prevent recurrences in patients with high-risk HER2 low-expressing breast cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(11):2515–23. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2741
17. Mittendorf E.A., Lu B., Melisko M. et al. Efficacy and safety analysis of nelipecimut-S vaccine to prevent breast cancer recurrence: a randomized, multicenter, phase III clinical trial. *Clin Cancer Res* 2019;25(14):4248–54. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2867
18. Mittendorf E.A., Clifton G.T., Holmes J.P. et al. Final report of the phase I/II clinical trial of the E75 (nelipecimut-S) vaccine with booster inoculations to prevent disease recurrence in high-risk breast cancer patients. *Ann Oncol* 2014;25(9):1735–42. DOI: 10.1093/annonc/mdl211
19. Carmichael M.G., Benavides L.C., Holmes J.P. et al. Results of the first phase I clinical trial of the HER-2/neu peptide (GP2) vaccine in disease-free breast cancer patients. *Cancer* 2010;116(2):292–301. DOI: 10.1002/cncr.24756
20. Mittendorf E.A., Ardavanis A., Litton J.K. et al. Primary analysis of a prospective, randomized, single-blinded phase II trial evaluating the HER2 peptide GP2 vaccine in breast cancer patients to prevent recurrence. *Oncotarget* 2016;7(40):66192–201. DOI: 10.18632/oncotarget.11751
21. Mittendorf E.A., Ardavanis A., Symanowski J. et al. Primary analysis of a prospective, randomized, single-blinded phase II trial evaluating the HER2 peptide AE37 vaccine in breast cancer patients to prevent recurrence. *Ann Oncol* 2016;27(7):1241–8. DOI: 10.1093/annonc/mdw150
22. Curiel T.J., Coukos G., Zou L. et al. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med* 2004;10(9):942–9. DOI: 10.1038/nm1093
23. Roepman P., Schuurman A., Delahaye L.J. et al. A gene expression profile for detection of sufficient tumour cells in breast tumour tissue: microarray diagnosis eligibility. *BMC Med Genomics* 2009;2:52. DOI: 10.1186/1755-8794-2-52
24. Melief C.J., van der Burg S.H. Immunotherapy of established (pre)malignant disease by synthetic long peptide vaccines. *Nat Rev Cancer* 2008;8(5):351–60. DOI: 10.1038/nrc2373
25. Disis M.L., Gooley T.A., Rinn K. et al. Generation of T-cell immunity to the HER-2/neu protein after active immunization with HER-2/neu peptide-based vaccines. *J Clin Oncol* 2002;20(11):2624–32. DOI: 10.1200/JCO.2002.06.171
26. Disis M.L., Goodell V., Schiffman K., Knutson K.L. Humoral epitope-spreading following immunization with a HER-2/neu peptide based vaccine in cancer patients. *J Clin Immunol* 2004;24(5):571–8. DOI: 10.1023/B:JOCI.0000040928.67495.52
27. Mittendorf E.A., Storrer C.E., Foley R.J. et al. Evaluation of the HER2/neu-derived peptide GP2 for use in a peptide-based breast cancer vaccine trial. *Cancer* 2006;106(11):2309–17. DOI: 10.1002/cncr.21849
28. Mittendorf E.A., Clifton G.T., Holmes J.P. et al. Clinical trial results of the HER-2/neu (E75) vaccine to prevent breast cancer recurrence in high-risk patients: from US Military Cancer Institute Clinical Trials Group Study I-01 and I-02. *Cancer* 2012;118(10):2594–602. DOI: 10.1002/cncr.26574
29. Obst R., van Santen H.M., Melamed R. et al. Sustained antigen presentation can promote an immunogenic T cell response, like dendritic cell activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(39):15460–5. DOI: 10.1073/pnas.0707331104
30. Salazar L.G., Coveler A.L., Swensen R.E. et al. Kinetics of tumor-specific T-cell response development after active immunization in patients with HER-2/neu overexpressing cancers. *Clin Immunol* 2007;125(3):275–80. DOI: 10.1016/j.clim.2007.08.006
31. Disis M.L., Wallace D.R., Gooley T.A. et al. Concurrent trastuzumab and HER2/neu-specific vaccination in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4685–92. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.6789
32. Holmes J.P., Benavides L.C., Gates J.D. et al. Results of the first phase I clinical trial of the novel II-key hybrid preventive HER-2/neu peptide (AE37) vaccine. *J Clin Oncol* 2008;26(20):3426–33. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.7842
33. Mittendorf E.A., Holmes J.P., Murray J.L. et al. CD4⁺ T cells in antitumor immunity: utility of an II-key HER2/neu hybrid peptide vaccine (AE37). *Expert Opin Biol Ther* 2009;9(1):71–8. DOI: 10.1517/14712590802614538
34. Peoples G.E., Gurney J.M., Hueman M.T. et al. Clinical trial results of a HER2/neu (E75) vaccine to prevent recurrence in high-risk breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7536–45. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.047
35. Holmes J.P., Clifton G.T., Patil R. et al. Use of booster inoculations to sustain the clinical effect of an adjuvant breast cancer vaccine: from US Military Cancer Institute Clinical Trials Group Study I-01 and I-02. *Cancer* 2011;117(3):463–71. DOI: 10.1002/cncr.25586
36. Benavides L.C., Sears A.K., Gates J.D. et al. Comparison of different HER2/neu vaccines in adjuvant breast cancer trials: implications for dosing of peptide vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2011;10(2):201–10. DOI: 10.1586/erv.10.167
37. McCarthy P.M., Clifton G.T., Vreeland T.J. et al. AE37: a HER2-targeted vaccine for the prevention of breast cancer recurrence. *Expert Opin Investig Drugs* 2021;30(1):5–11. DOI: 10.1080/13543784.2021.1849140
38. O'Shea A.E., Clifton G.T., Peoples G.E. Results from a randomized trial combining trastuzumab with a peptide vaccine suggest a role for HER2-targeted therapy in triple-negative breast cancer. *Oncotarget* 2021;12(23):2318–9. DOI: 10.18632/oncotarget.27998
39. Yip Y.L., Smith G., Koch J. et al. Identification of epitope regions recognized by tumor inhibitory and stimulatory anti-ErbB-2 monoclonal antibodies: implications for vaccine design. *J Immunol* 2001;166(8):5271–8. DOI: 10.4049/jimmunol.166.8.5271
40. Garrett J.T., Rawale S., Allen S.D. et al. Novel engineered trastuzumab conformational epitopes demonstrate *in vitro* and *in vivo* antitumor properties against HER-2/neu. *J Immunol* 2007;178(11):7120–31. DOI: 10.4049/jimmunol.178.11.7120

41. Riemer A.B., Klinger M., Wagner S. et al. Generation of peptide mimics of the epitope recognized by trastuzumab on the oncogenic protein Her-2/neu. *J Immunol* 2004;173(1):394–401. DOI: 10.4049/jimmunol.173.1.394
42. Riemer A.B., Kraml G., Scheiner O. et al. Matching of trastuzumab (Herceptin) epitope mimics onto the surface of Her-2/neu – a new method of epitope definition. *Mol Immunol* 2005;42(9):1121–4. DOI: 10.1016/j.molimm.2004.11.003
43. Miyako H., Kametani Y., Katano I. et al. Antitumor effect of new HER2 peptide vaccination based on B cell epitope. *Anticancer Res* 2011;31(10):3361–8.
44. Dakappagari N.K., Pyles J., Parihar R. et al. A chimeric multi-human epidermal growth factor receptor-2 B cell epitope peptide vaccine mediates superior antitumor responses. *J Immunol* 2003;170(8):4242–53. DOI: 10.4049/jimmunol.170.8.4242
45. Jasinska J., Wagner S., Radauer C. et al. Inhibition of tumor cell growth by antibodies induced after vaccination with peptides derived from the extracellular domain of Her-2/neu. *Int J Cancer* 2003;107(6):976–83. DOI: 10.1002/ijc.11485.
46. Nahta R., Esteva F.J. Herceptin: mechanisms of action and resistance. *Cancer Lett* 2006;232(2):123–38. DOI: 10.1016/j.canlet.2005.01.041
47. Wagner S., Jasinska J., Breiteneder H. et al. Delayed tumor onset and reduced tumor growth progression after immunization with a Her-2/neu multi-peptide vaccine and IL-12 in c-neu transgenic mice. *Breast Cancer Res Treat* 2007;106(1):29–38. DOI: 10.1007/s10549-006-9469-4
48. Wiedermann U., Wiltshcke C., Jasinska J. et al. A virosomal formulated Her-2/neu multi-peptide vaccine induces Her-2/neu-specific immune responses in patients with metastatic breast cancer: a phase I study. *Breast Cancer Res Treat* 2010;119(3):673–83. DOI: 10.1007/s10549-009-0666-9
49. Moser C., Amacker M., Zurbriggen R. Influenza virosomes as a vaccine adjuvant and carrier system. *Expert Rev Vaccines* 2011;10(4):437–46. DOI: 10.1586/erv.11.15
50. Decker T., Fischer G., Bucke W. et al. Increased number of regulatory T cells (T-reg) in the peripheral blood of patients with Her-2/neu-positive early breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138(11):1945–50. DOI: 10.1007/s00432-012-1258-3
51. Generali D., Bates G., Berruti A. et al. Immunomodulation of FOXP3⁺ regulatory T cells by the aromatase inhibitor letrozole in breast cancer patients. *Clin Cancer Res* 2009;15(3):1046–51. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1507
52. Tan A.R., Alexe G., Reiss M. Transforming growth factor-beta signaling: emerging stem cell target in metastatic breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2009;115(3):453–95. DOI: 10.1007/s10549-008-0184-1
53. Maeda K., Hazama S., Tokuno K. et al. Impact of chemotherapy for colorectal cancer on regulatory T-cells and tumor immunity. *Anticancer Res* 2011;31(12):4569–74.
54. Bang Y.J., Van Cutsem E., Feyereislova A. et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy *versus* chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742):687–97. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X

Вклад авторов

Е.М. Трешалина: разработка концепции и дизайна обзора, сбор и анализ данных литературы, написание и редактирование текста статьи;

М.А. Барышникова, Е.В. Неборак, В.С. Косоруков: сбор и анализ данных литературы, редактирование статьи.

Author's contributions

H.M. Treshalina: concept and design, literature data collection and analysis, article written, editing of the article;

M.A. Baryshnikova, E.V. Neborak, V.S. Kosorukov: literature data collection and analysis, editing of the article.

ORCID авторов /ORCID of authors

Е.М. Трешалина / H.M. Treshalina: <https://orcid.org/0000-0002-3878-3958>

М.А. Барышникова / M.A. Baryshnikova: <https://orcid.org/0000-0002-6688-8423>

Е.В. Неборак / E.V. Neborak: <https://orcid.org/0000-0002-9336-7041>

В.С. Косоруков / V.S. Kosorukov: <https://orcid.org/0000-0002-8462-2178>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 11.10.2022. Принята к публикации: 07.11.2022.

Article received: 11.10.2022. Accepted for publication: 07.11.2022.