**ВАКЦИНАЦІЯ ДЕНДРИТНИМИ КЛІТИНАМИ**

**ЯК СПОСІБ ТЕРАПІЇ РАКУ**

***Оксененко Ю. Р.,***  ***Сафаргаліна-Корнілова Н.А.***

*Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна*

19904343J@gmail.com

Уже не одне десятиліття актуальним є питання ефективного лікування раку. Вакцинація дендритними клітинами (DC - dendritic cell) є альтернативною формою імунотерапії, на меті якої стоїть вбити пухлинні клітини шляхом генерації функціональних антиген-специфічних Т-клітин – цитотоксичних Т-лімфоцитів.

Дендритні клітини (ДК) є частиною імунологічного нагляду, основною функцією яких є антигенпрезентація Т-клітинам, а також контроль диференціації цих клітин, регуляція активації та супресії імунної відповіді. ДК поширені по всьому тілу, постійно контролюючи та виявляючи антигени та інші сигнали небезпеки. Стимулюючись активізуючим подразником, вони проходять дозрівання та мігрують до лімфоїдних органів, де активують ефекторні клітини імунної системи, насамперед Т та В-лімфоцити.

Імунний нагляд відіграє вирішальну роль імунної системи у виявленні та виведенні як збудників хвороб, так і ракових клітин. Однак розвиток злоякісного новоутворення є відносно спокійним процесом на його ранніх стадіях, тому імунологічний нагляд не виявляє порушень. Це обумовлюється спорідненою будовою ракової клітини до нормальних соматичних клітин організму. Вакцинація дендритними клітинами має на меті активувати цитотоксичні клітини по відношенню до специфічних рецепторів та лігандів на поверхні пухлинної клітини. Для цього ДК стимулюються ex vivo специфічними для пухлини антигенами на основні їхньої молекули комплексу гістосумісності (MHC). Здебільшого цю процедуру проводять неодноразово для появи імунологічної пам’яті.

З периферичної крові людини виділяють моноцити або натуральні циркулюючі дендритні клітини за допомогою аферезу. У разі виділення моноцитів необхідна їхня диференціація ex vivo на дендритні клітини. Як ДК, так і похідні моноцитів мають дозрівати, оскільки це важливо для ефективної активації Т-клітин. Дозрівання пов'язане з функціональними та морфологічними змінами ДК. Після дозрівання ДК виявляє посилену експресію основних комплексів гістосумісності I та II, костимулюючих молекул та підвищення здатності цитокінової продукції. Ці процеси є життєво важливими, оскільки нестабільні або неповнозрілі дендритні клітини можуть викликати толерантність, а не стимуляцію імунітету.

Після дозрівання та стимуляції ДК антигенами пухлини, їх вводять до лімфоїдних тканин, переважно до лімфатичних вузлів, де ДК передають CD8-клітинам сигнали активації шляхом контакту MHC дендритної клітини та Т-клітинного рецептору лімфоциту. Активовані цитотоксичні Т-лімфоцити, циркулюючи по крові, знаходять ракові клітини та випускають ферменти лізису.

Але використання тільки вакцинації дендритними клітинами не є достатньо ефективним у більшості випадків. Це пов’язано з тим, що навіть коли Т-кілери знаходять клітину пухлини, вона завдяки зв’язуванню таких лігандів та рецепторів як CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), PD-1 і PD-2 (program death 1/2) інактивують Т-лімфоцит, блокуючи викид лізуючих ферментів. Тому раціональним буде поєднати такий вид терапії з ІСІ (іmmune checkpoint inhibition) – тобто введеням моноклональних антитіл, які блокують вищеперераховані мембранні білки як пухлини, так і Т-кілера.

У частині досліджень при терапії виключно за допомогою ДК були виявлені незначні побічні реакції, які були короткочасними. Серед них симптоми схожі на грип, лихоманка та місцеві реакції на введення. Здебільшого проходили самостійно протягом декількох днів

Окрім безпосередньої терапії раку вакцинацію ДК використовують у якості ад'ювантного лікування. Застосовуються після хірургічного видалення пухлини, спрямоване на вбивство ракових клітин, що залишилися, тим самим зменшуючи ймовірність рецидиву.

Отже, вакцинація дендритними клітинами має місце в терапії раку та може бути ефективною у поєднанні з іншими сучасними імунологічними методами. Також є відносно безпечною альтернативою та викликає мінімальні побічні реакції.