

УДК 616.831-006.484.04-08:612.124.017.1.

Применение интерлейкина-4 и его генов для биотерапии злокачественной глиомы головного мозга (обзор литературы)

Лисяний Н.И., Маркова О.В.

Институт нейрохирургии им. акад.А.П.Ромоданова АМН Украины, г. Киев, Украина

Приведена информация о биологических свойствах интерлейкина-4, результатах экспериментальной разработки способов лечения злокачественных опухолей ЦНС на основе изучения роли интерлейкина-4 в иммунобиологии глиомы. Приведены данные литературы об использовании интерлейкина-4 в составе иммунотоксичных при лечении глиомы, показателях выживаемости животных после трансфекции гена интерлейкина-4 в клетки глиомы, результатах лечения экспериментальной глиомы неглиомными клетками, в которые трансфекцирован ген интерлейкина-4.

Ключевые слова: злокачественная глиома, интерлейкин-4, иммунотоксины, генная терапия глиомы.

Неудовлетворительные результаты лечения больных со злокачественными опухолями, в том числе новообразованиями головного мозга, вынуждают искать новые методы лечения, основанные на достижениях молекулярной биологии и генетики опухолевых клеток. Среди многих теоретических подходов к созданию новых средств для лечения злокачественной глиомы головного мозга можно выделить исследования по использованию интерлейкина-4 (ИЛ-4) и его гена в качестве противоопухолевого препарата [11,15,18,27].

ИЛ-4 относится к противовоспалительным иммунорегуляторным цитокинам, продуцируется активированными Т-хелперами 2-го типа, является В-клеточным стимулирующим фактором [1-3, 22]. Основная функция ИЛ-4 — переключение синтеза IgG1 на синтез IgG4 и IgE. Наряду с другими цитокинами ИЛ-4 способствует пролиферации тканевых базофилов, усиливает пролиферацию В-лимфоцитов, повышает экспрессию рецептора к Fc-фрагменту IgE на базофильных гранулоцитах, усиливает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости на В-лимфоцитах и макрофагах [3]. ИЛ-4 является антагонистом γ -интерферона, усиливает апоптоз стимулированных моноцитов, подавляет продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухолей, ингибирует цитотоксическую активность Т-лимфоцитов и макрофагов [2, 25]. ИЛ-4 играет ключевую роль в IgE-зависимых воспалительных реакциях при бронхиальной астме, атопической экземе и аллергическом риноконъюнктивите [22, 25]. ИЛ-4 продуцируют многие клетки, участвующие в аллергических реакциях, включая активированные Т- и В-лимфоциты, тканевые базофилы и др. ИЛ-4 изменяет баланс Th1Th2 активированных Т-хелперов в направлении Th2-

клеток [25]. ИЛ-4 реализует свой эффект через рецептор к ИЛ-4. Связывание специфического лиганда с рецептором для ИЛ-4 способствует активации некоторых клеточных субстратов, в частности, киназ типа Janus (Jak-1, Jak-3), IRS-1, IRS-2 и STAT-6. Идентифицирована растворимая форма рецептора для ИЛ-4. Доказано, что генетические варианты генов, кодирующих сигнальные пути ИЛ-4, являются критическими для возникновения атопических аллергических заболеваний. Установлено, что гены для ИЛ-4, ИЛ-13 и рецептора для ИЛ-4 локализованы на хромосомах 5q31 и 16p12.

Рецептор для ИЛ-4 человека представляет собой трансмембранный протеин, основным компонентом которого является цепь для связывания ИЛ-4 и сигнальной трансдукции. Другой цепью для связывания с ИЛ-4 служит общая для целого ряда цитокинов γ -рецепторная цепь. Связывание ИЛ-4 со своим рецептором обуславливает фосфорилирование самого рецептора и его субстратов. Рецептор человека к ИЛ-4 ассоциирован с Jak-1, его γ -цепь ассоциирована с Jak-3. Сигнальная трансдукция осуществляется через STAT-6, которые являются критическими молекулами для сигнальной трансдукции ИЛ-4. Рецептор для ИЛ-4 существует в мембраносвязанной и растворимых формах [22].

Помимо участия в иммунном ответе, ИЛ-4 оказывает регуляторное действие на другие клетки организма [25]. ИЛ-4 влияет на функциональное состояние глиальных клеток — регулирует пролиферацию астроцитов и микроглии, уменьшая астроглиоз и микроглиоз [7]. ИЛ-4 может влиять на продукцию микроглией молекул реактивного кислорода и азота, угнетать цитотоксичность микроглии [22]. ИЛ-4 in vitro способен усиливать синтез фактора роста нервов астроцитами.

При изучении ИЛ-4 установлено, что этот цитокин обладает противоопухолевыми свойствами [15, 19]. K.Iwasaki и соавторы [7] изучили возможное регуляторное влияние ИЛ-4 на озлокачествленные астроциты. Обнаружено, что ИЛ-4 сам по себе не тормозил пролиферацию клеток глиобластомы (линия 9с), поскольку не влиял на клеточный цикл. Однако в сочетании с фактором некроза опухолей или γ -интерфероном ИЛ-4 дозозависимо ингибировал клеточный рост. ИЛ-4 не изменял экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости на клетках глиобластомы и не усиливал ее иммуногенность. Поэтому авторы связывают противоопухолевые свойства ИЛ-4 с потенцированием антипролиферативного потенциала фактора некроза опухолей и γ -интерферона [7].

M.Saleh и соавторы [19] описали супрессию ангиогенеза в опухоли под влиянием ИЛ-4. Другим механизмом противоопухолевого действия авторы считают изменение экспрессии молекул адгезии на эндотелии сосудов опухоли, обуславливающее усиление инфильтрации опухоли эозинофильными гранулоцитами, что расценивают как усиление локального иммунного ответа. Помимо усиления экспрессии молекул адгезии на эндотелиоцитах, ингибции клеточной пролиферации в сочетании с фактором некроза опухолей и γ -интерфероном, угнетения ангиогенеза, ИЛ-4 вызывает сигнальную трансдукцию в клетках опухолевых линий [10].

Оказалось, что ИЛ-4 может быть использован для противоопухолевой терапии в составе иммунотоксинов. Иммунотоксины занимают отдельное место среди противоопухолевых средств в нейроонкологии. Это направление интенсивно развивается в последние 20 лет (первое сообщение об эффективности иммунотоксина в исследованиях *in vitro* при злокачественной глиоме опубликовано в 1987 г.) Иммунотоксин состоит из двух компонентов: несущей молекулы, которая с высокой степенью специфичности связывает опухолюассоциированный антиген на клетке, и молекулы самого токсина. Токсины в таких конструкциях ингибируют синтез белков, они представляют собой продукты жизнедеятельности растений, бактерий и грибов. В качестве несущей молекулы используют вещества, рецепторы которых экспрессированы на опухолевых клетках.

Лечение с применением иммунотоксинов часто сравнивают со стандартными методами лечения глиомы (лучевая терапия, химиотерапия). Исследователи отмечают большую рациональность применения иммунотоксинов. Например, химиотерапия основана на учете различий скорости пролиферации опухолевых и нормальных клеток. Поэтому при применении

химиопрепаратов всегда возникают побочные реакции гемопоэтической системы. Гипоксия снижает чувствительность клеток опухоли к химио- и лучевой терапии, но не влияет на эффективность иммунотоксинов. При химиотерапии возникает устойчивость опухоли к химиопрепарату, при применении иммунотоксинов этого не наблюдают.

Основой для разработки терапии злокачественной глиомы с использованием иммунотоксинов были результаты серии исследований, в которых изучали экспрессию рецептора для ИЛ-4 на клетках опухолей мозга [16]. В культуре клеток и на биопсийных срезах злокачественной глиомы показана экспрессия различных рецепторов, но чаще всего исследователи обнаруживали рецептор для ИЛ-4, рецептор для эпидермального фактора роста и рецептор к трансферрину. Первые исследования иммунотоксинов были основаны на изучении связывания конструкции с рецептором к трансферрину. В дальнейшем внимание исследователей привлекли другие рецепторы, которые экспрессировались на клетках опухолей мозга, но не экспрессировались на нормальной нервной ткани, а именно рецептор к ИЛ-4. При детальном исследовании клеток глиомных линий с использованием методов проточной цитофлуориметрии и связывания радиоактивной метки на клетках опухолей выявлены в большом количестве рецепторы к ИЛ-4. Методами молекулярной биологии обнаружена экспрессия РНК для ИЛ-4 в четырех линиях клеток глиомы [17] в 16 (76%) из 21 биопсийного образца злокачественной астроцитомы. Экспрессия рецептора для ИЛ-4 свойственна только клеткам глиомы, в ткани нормального мозга этот рецептор не содержится. Только в одном из 6 образцов ткани нормального мозга выявлена РНК рецептора для ИЛ-4 [8, 9, 17]. В.Joshi и соавторы [9] обнаружили рецептор для ИЛ-4 на клетках медуллобластомы человека, хотя в некоторых исследованиях показано, что неопластические астроциты, полученные из ткани мозга больных эпилепсией, также экспрессируют рецептор для ИЛ-4 и отвечают на добавление ИЛ-4 в культуре, что ставит под сомнение утверждение об исключительной экспрессии этого рецептора на клетках глиальных опухолей.

Конструкции, в состав которых входит ИЛ-4, не токсичны для организма. Отсутствие токсичности доказано в экспериментах. Мышам с подкожной мультиформной глиобластомой интратуморально, внутривенно и внутрибрюшинно вводили молекулы иммунотоксина, состоящего из молекул ИЛ-4 и токсина бактерии *Pseudomonas aeruginosa*. Признаки интоксикации у животных отсутствовали. Обе-

зьянам интратекально вводили иммунотоксин (ИЛ-4-бактериальный токсин) в дозе 2 и 6 мг/кг. Наличие иммунотоксина в высокой концентрации в спинномозговой жидкости не сопровождалось признаками интоксикации с поражением нервной системы, иммунотоксин в сыворотке обезьян не обнаруживали [17]. В исследованиях, проведенных на животных-опухоленосителях, показаны увеличение продолжительности жизни и полный регресс опухоли при применении иммунотоксинов в различных схемах.

Убедительные результаты экспериментальных исследований стали основой для проведения клинических испытаний у больных с менингеальными и глиальными опухолями мозга. Эти агенты вводили интратекально или прямо в опухоль [6]. По результатам этих клинических исследований иммунотоксины не обладали выраженной нейротоксичностью, цитологический анализ спинномозговой жидкости и данные радиологических исследований свидетельствовали о положительном клиническом ответе на лечение.

ИЛ-4 широко применяют в нейроонкологии в качестве несущей молекулы в структуре иммунотоксинов [15,18]. R.Rand и соавторы [18] описали результаты использования иммунотоксина молекулы ИЛ-4 (38-37)-PE38KDEL, которая представляет собой комплекс ИЛ-4 и производной формы из токсина бактерии *Pseudomonas* (PE) у больных с рецидивирующей злокачественной глиомой. Иммунотоксин ИЛ-4(38-37)-PE38KDEL вводили через катетер в глиому 9 больным в течение 4–8 сут. Системное токсическое действие не отмечено, у 6 больных обнаружен некроз в глиоме (по данным магниторезонансной томографии). У 7 больных осуществлена декомпрессионная краниотомия в связи с повышением внутричерепного давления через 2 нед от начала инфузии иммунотоксина. У 6 из них частичный некроз опухоли с отеком подтвержден данными гистологического исследования. Гистологические признаки нейротоксичности иммунотоксина в веществе мозга не обнаружены. Двое больных не оперированы. У одного из них по данным магниторезонансной терапии обнаружен выраженный некроз опухоли, что обусловило устойчивую ремиссию (в течение 18 мес после инфузии иммунотоксина) [18].

Другим способом использования противоопухолевой активности ИЛ-4 стала генная терапия глиомы — трансфекция гена, кодирующего структуру ИЛ-4 в виде вирусного вектора в клетки глиомы. Авторы приводят результаты генной терапии экспериментальной опухоли мозга у мышей путем трансфекции гена мышинного ИЛ-4 в составе аденовирусного вектора

[27]. Мышам имплантировали клетки злокачественной астроцитомы, в которые был трансфекцирован ген ИЛ-4 (AdCIL4). Показатели выживаемости мышей этой группы (в сутках) были больше, чем мышей контрольной группы. По данным иммуноцитохимического анализа опухоли установлено, что трансфекция вектора (AdCIL4) вызывает усиление экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости на клетках опухоли и макрофагах, а также инфильтрацию опухоли CD8-4-лимфоцитами.

H.Okada и соавторы [14] получали клетки крысиной глиосаркомы 9L, трансфектированные генами ИЛ-4 (9LIL-4), ИЛ-12 (9LIL12), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. Затем эти клетки имплантировали интракраниально и интрадермально сингенным крысам. При интракраниальной инъекции, в отличие от интрадермальной, наблюдали рост опухоли в мозге и смерть большинства крыс. При гистологическом исследовании установлено, что цитокинэкспрессирующие 9L-опухоли, имплантированные интракраниально, были обильно инфильтрированы иммунными клетками по сравнению с таковыми в контроле (опухоль без трансфекции генов), однако менее выражено, чем цитокинэкспрессирующие опухоли, имплантированные под кожу. Если здоровых крыс вакцинировали клетками 9L-ИЛ-4, а затем имплантировали 9L интракраниально, у 90% крыс увеличивались показатели выживания. В эксперименте при внутривенной имплантации 9L-опухоли и иммунизации крыс 9L-ИЛ-4 с 3-х суток после имплантации у 43% животных продолжительность жизни превышала 100 сут [12–14].

E.Lumniczky и соавторы [11] изучили эффективность вакцинации крыс-опухоленосителей клетками опухоли, которые подвергали трансфекции *in vitro* аденовирусным вектором, содержащим ИЛ-4. Исследования проведены на модели мышинной глиомы 261(Гл261). Авторы отметили противоопухолевый эффект вакцинации, который строго зависел от уровня секретированного цитокина. Под влиянием вакцинации у мышей отмечена специфическая активация цитотоксических Т-лимфоцитов. После лечения вакциной, продуцирующей ИЛ-4, опухоль мозга была значительно инфильтрирована CD4-лимфоцитами. Сочетанное применение вакцинотерапии с локальной радиотерапией было особенно эффективным — авторы указывают, что было вылечено 80-100% мышей-опухоленосителей. В.Xing и соавторы [26] указывают на снижение туморогенности при подкожном и интракраниальном введении глиомы С6, в клетки которой трансфектирован рекомбинантный ретровирусный вектор, содержащий ген ИЛ-4.

In vitro не обнаружены различия в клеточном цикле и пролиферации исходной и модифицированной глиомы C6, однако эффективность клонирования глиомы C6, модифицированной геном ИЛ-4, была значительно ниже. M.Weі и соавторы [24] описывают замедление роста глиомы C6 (подкожно) после ее модификации рекомбинантным аденовирусом, содержащим ген ИЛ-4.

Следующий способ генной терапии глиомы заключается в том, что животным одновременно с перевиванием злокачественной глиомы вводят модифицированные вирусным вектором клетки, продуцирующие ИЛ-4 [5,20]. S.Benedetti и соавторы [4] интракраниально вводили клетки глиосаркомы 9L, смешанные с клетками E86.L4SN (200) (модифицированные ретровирусом ИЛ-4-продуцирующие клетки). В течение 2 мес жили 80–100% крыс. Авторы отметили, что при проведении гормонотерапии с использованием дексаметазона противоопухолевый эффект ИЛ-4 значительно снижался. В другой работе авторы использовали в качестве ИЛ-4-продуцирующих клеток стволовые клетки-предшественницы, модифицированные геном ИЛ-4. Авторы полагают, что стволовые клетки могут передвигаться вдоль белого вещества мозга, подобно клеткам злокачественной глиомы и стабильно приживаться в веществе мозга [5]. Стволовые клетки нервной системы мышей линии C57BL6J модифицировали геном ИЛ-4 и вводили во внутрочерепную глиобластому. Отмечено увеличение показателя выживаемости мышей-опухоленосителей.

I.Yu и соавторы [28] при совместной подкожной имплантации глиомной человеческой линии U87 и ИЛ-4-секретирующих клеток линии LT1 наблюдали замедление роста глиомы. При интрацеребральной имплантации U87 и LT1 отмечено увеличение показателя выживаемости крыс. Через 4 сут после интрацеребральной имплантации в ткани опухоли при гистологическом исследовании обнаруживали инфильтрацию эозинофильными гранулоцитами и некроз. Через 19 сут живые клетки опухоли не выявляли.

Результаты лечения экспериментальной опухоли мозга с использованием модифицированных ИЛ-4-продуцирующих клеток описаны в целом ряде работ [21,23,24]. Данных о результатах клинических испытаний с применением модифицированных ИЛ-4-продуцирующих клеток для лечения опухолей ЦНС в доступной литературе мы не нашли.

Таким образом, в настоящее время разрабатываются новые методы лечения опухолей ЦНС, основанные на результатах изучения противоопухолевых свойств ИЛ-4 (генная

терапия) и экспрессии рецепторов для ИЛ-4 на клетках глиом, что позволит значительно расширить арсенал средств для биотерапии злокачественных новообразований этого вида, повысить эффективность лечения и качество жизни больных.

Список литературы

1. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Система интерлейкинов и рак. — К.: ДИА, 2000—224с.
2. Витковский Ю.А. Влияние интерлейкина-4 на систему гомеостаза in vitro // Иммунология.— 2001.— №1.— С.43–46.
3. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства. — К.: Наук. думка,1998.— С.44–57.
4. Benedetti S., Pirola B., Poliani P.L. et al. Dexametasonе inhibits the anti-tumor effect of interleukin-4 on rat experimental gliomas // Gene Ther.— 2003— N2.— P.188–192.
5. Benedetti S., Pirola B., Pollo B. et al. Gene therapy of experimental brain tumors using neurals progenitor cells // Gene Ther.—2000.— N4.— P.447–450.
6. Hall W.A.Target toxin therapy for malignant astrocytoma // Neurosurgery.—2000.— V.46, N3.— P.544–551.
7. Iwasaki K., Rogers L.R., Estes M.L., Barna B.P. Modulation of proliferation and antigen expression of a cloned human glioblastoma by interleukin-4 alone and in combination with tumor necrosis factor-alpha and/or interferon-gamma // Neurosurgery.—1993.—V.33, N3.—P.493–494.
8. Joshi B.H., Leland P., Asher A. et al. In situ expression of interleukin-4 (IL-4) receptors in human brain tumors and cytotoxicity of a recombinant IL-4 cytotoxin in primary glioblastoma cell cultures // Cancer Res.— 2001.— V.61, N22.—P.8058–8061.
9. Joshi B.H., Leland P., Silber J. et al. IL-4 receptors on human medulloblastoma tumor serve as a sensitive target for a circular permittted IL-4-Pseudomonas exotoxin fusion protein // Brit. J.Cancer.—2002.— V.86, N2.—P.285–291.
10. Kawakami K., Kawakami M., Puri R.K. Overexpressed cell surface interleukin-4 receptor molecules can be successfully target for antitumor cytotoxin therapy // Crit.Rev.Immunol.—2001.— V.21, N1–3.—P.299–310.
11. Lumniczky E., Desaknai S., Mangel L. et al. Local tumor irradiation augments the antitumor effect of cytokine-producing autologous cancer cell vaccines in a murine glioma model //Cancer Gene Ther.—2000.— V.9, N1.—P.44–52.
12. Okada H., Giezeman-Smits K.M., Tahara H. et al. Effective cytotoxine gene therapy against an intracranial glioma using a retrovirally transduced IL-4 plus HSVtk tumor vaccine // Gene Ther.— 1999.— V.6, N2.—P.219–226.
13. Okada H., Pollack I.F., Lotze M.T. et al. Gene therapy of malignant gliomas : a phase I study of IL-4-HSV-TK gene-modified autologous tumor to elicit an immune response // Hum. Gene Ther.—2000.— V.11, N4.—P.637–653.
14. Okada H., Villa L., Atanuci J. et al. Cytokine

- gene therapy of gliomas : effective induction of therapeutic immunity to intracranial tumors by peripheral immunization with interleukin-4 transduced glioma cells // *Gene Ther.*—2001.— V.8, N15.—P.1157-1166.
15. Puri R.K. Cytotoxins directed at interleukin-4 receptors as therapy for human brain tumors // *Methods Mol.Biol.*—2001.—V.166.—P.155-176.
 16. Puri R.K., Leland P., Kreitman R.J., Pastan I. Human neurological cancer cells express interleukin-4 (IL-4) receptors which are targets for the toxic effects of IL-4-Pseudomonas exotoxin chimeric protein // *Int.J.Cancer.*—1994.— V.58, N4.—P.574-581.
 17. Puri R.K., Hoon D.S., Leland P. et al. Preclinical development of a recombinant toxin containing circularly permitted interleukin-4 and truncated Pseudomonas exotoxin for therapy of malignant astrocytoma // *Cancer Res.*—1996.— V.56, N24.— P.5631-5637.
 18. Rand R.W., Kreitman R.J., Patronas N. et al. Intratumoral administration of recombinant circularly permitted interleukin-4- Pseudomonas exotoxin in patients with high-grade glioma // *Clin.Cancer Res.*—2000. —V.6, N6.—P.2157-2165.
 19. Saleh M., Davis I.D., Wilks A.P. The paracrine role of tumor-derived mIL-4 on tumor-associated endothelium // *Int.J.Cancer.* — 1997.— V.72, N4.—P.664-672.
 20. Saleh M., Wiegms A., Malone Q. et al. Effect of in situ retroviral interleukin-4 transfer on established intracranial tumors // *Int.J.Cancer.*— 1999.— V.91, N5.—P.438-445.
 21. Tseng S.N., Hwang L.N., Lin S.M. Induction of anti tumor immunity by intracerebrally implanted rat C6 glioma cells genetically engineered to secrete cytokines // *J.Immunother.* —1997.—V.20, N5.—P.334-342.
 22. Vyas B., Vukmanovic-Stejic M., Noble A., Remeny D. Biology of inflammatory products : cytokines and mediators // *Inter.Arch. Allergy Immunol.*—1999.—V.118, N2-4.—P.433-436.
 23. Wei M.X., Li F., Gaudlie J., Chiocca E.A. Effects on brain tumor cell proliferation adenovirus vector that bears the interleukin-4 gene // *Neurovirology.*— 1998.—N2.—P.237-241.
 24. Wei M.X., Tamiya T., Hurford R.K. et al. Enhancement of interleukin-4-mediated tumor regression in athymic mice by in situ retroviral gene transfer // *Hum.Gene Ther.*—1995.—V.6, N4.—P.437-443.
 25. Wigmore S.J., Maingay J.P., Frearon K.C. et al. Effect of interleukin-4 on proinflammatory cytokine production and the acute phase response in healthy individuals and in patients with cancer or multiple organ failure // *Clin. Sci.*—1998.—V.95, N3.—P.347-354.
 26. Xing B., Ren Z., Su C. Experimental study of interleukin-4 gene therapy for glioma // *Zhonghus Zhong Liu Za Zhi.*—1999.—V.21, N1.— P.13-15.
 27. Yoshikawa K., Kajiwara R., Ideguchi M. et al. Immune gene therapy of experimental mouse brain tumor with adenovirus-mediated gene transfer of murine interleukine-4 // *Cancer Immunol. Immunother.*—2000.— V.49, N1.—P.23-33.
 28. Yu J.S., Wei M.X., Chioca E.A. et al. Treatment of glioma by engeneered interleukin-4-secreting cells // *Cancer Res.* — 1993.— V.53, N13.—P.3125-3128.

**Застосування інтерлейкіну-4
та його генів для біотерапії злоякісної
гліоми головного мозку**
Лисяний М.І., Маркова О.В.

Наведено інформацію про біологічні властивості інтерлейкіну-4, результати експериментальної розробки способів лікування злоякісних пухлин ЦНС на підставі вивчення ролі інтерлейкіну-4 в імунології гліоми. Наведені дані літератури про застосування інтерлейкіну-4 у складі імунотоксинів при лікуванні гліоми, тривалість життя тварин після трансфекції гена інтерлейкіну-4 у клітини гліоми, результати лікування експериментальної гліоми негліомними клітинами, у які трансфегований ген інтерлейкіну-4.

**Application of interleukin-4 and its genes for
biotherapy of brain malignant gliomas**
Lysyany N.I., Markova O.V.

Information about biological attitudes of interleukin-4, experimental treatment of brain malignant tumours on the base of researching interleukin-4 influence in gliomas immunobiology is provided. Scientific data about using interleukin-4 in immunotoxins while gliomas treatment, about animals viability after interleukin-4 gene transfection in glioma cells and about results of experimental gliomas treatment with non-gliomas cells transfected with interleukin-4 gene are presented.

Коментар

до статті Лісяного М.І., Маркової О.В. "Применение интерлейкина-4 и его генов для биотерапии злокачественной глиомы головного мозга"

Лікування злоякісних пухлин головного мозку є актуальною проблемою. Застосування комбінованого лікування гліоми, яке протягом останніх десятиліть опрацьовують в Інституті нейрохірургії ім.акад.А.П.Ромоданова АМН України, забезпечує подовження тривалості ремісії та тривалість життя хворих з злоякісною гліомою (О.Я. Главацький 2001, С.А. Ромоданов та ін., 1989), проте, не вирішує проблему у цілому. Застосування сучасних методів нейрохірургічних втручань (лазерна нейрохірургія) сприяє значному поліпшенню якості життя хворих, проте не впливає суттєво на тривалість ремісії та життя. Накопичений у світі досвід лікування гліоми, оснований на вивченні її біологічних властивостей (антигенності, експресії різних рецепторів та ін.), досить суперечливий та потребує переосмислення. Проте, у багатьох країнах інтенсивно розробляються методи лікування пухлин на основі їх раніше невідомих біологічних властивостей.

Встановлено, що клітини злоякісних пухлин ЦНС експресують рецептори до інтерлейкіну-4 і самі продукують цей цитокін, який не тільки впливає на темп росту гліоми, а й пригнічує Т-хелпер-1-ланку імунітету. Ці біологічні особливості інтерлейкіну-4 і стали основою для розробки нового напрямку лікування. Огляд присвячений саме цьому новому розділу у переліку імунопротипухлинних засобів у нейроонкології – застосуванню у лікуванні гліоми протипухлинних властивостей інтерлейкіну-4 та його генів. Більшість розглянутих в огляді робіт експериментальні, проте, вони дають можливість ознайомитись з сучасними методами лікування, які пропонують існуючі молекулярно-біологічні технології.

Викликає зацікавлення можливість лікування гліом з застосуванням імунотоксинів. Цей метод має великі переваги у порівнянні з хіміотерапією та радіотерапією. Імунотоксини діють вибірково, не спричиняють депресії кровотворення. Метод дозволяє зменшити токсичний вплив лікування на організм хворого, поліпшити якість його життя.

На нашу думку, мають велике майбутнє методи, пов'язані з лікуванням клітинами, у які трансфекований ген інтерлейкіну-4. Поєднання протипухлинної дії цього цитокіну з посиленням запальної відповіді на пухлину може бути ефективним за наявності пухлин, які неможливо радикально видалити. Проте, ці сподівання повинні бути апробовані в експерименті, оскільки викликає сумнів можливість використання у лікуванні алогенних клітин для трансфекції у них вірусних векторів, що містять ген інтерлейкіну-4.

Таким чином, огляд літератури викликає інтерес і має бути корисним для нейроонкологів. Звертаю увагу нейрохірургів на стриманість і обережність у перенесенні результатів експериментальних досліджень у клінічну практику, оскільки, поряд з позитивним результатом, можна отримати прискорення росту пухлини. Щоб уникнути цього, потрібно здійснювати постійний моніторинг імунних порушень та чітко обґрунтовувати доцільність застосування цього методу лікування.

*Професор Ю.Я.Гриневич
Зав.Відділом клінічної імунології
Інституту онкології АМН України*