

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ мРНК ВАКЦИН ПРОТИВ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Белоус А.В., Леднёва И.О.

*Гродненский государственный медицинский университет,
Гродно, Беларусь*

Актуальность. Несмотря на значительный прогресс в борьбе с онкологическими заболеваниями, они остаются второй причиной смертности во всем мире [6]. На сегодняшний день для лечения злокачественных новообразований (ЗНО) используются различные методы лечения. Особый интерес представляет иммунотерапия рака, которая направлена на активацию специфического иммунитета хозяина, что приводит к угнетению роста опухоли и, в конечном итоге, к уменьшению ее размеров, а также повышению общей выживаемости [13]. Многообещающие перспективы борьбы со ЗНО ожидаются от противораковых вакцин. Особенно привлекательны вакцины на основе матричной РНК (мРНК) [10, 14].

Цель. Обобщение имеющихся данных о механизмах действия мРНК вакцин против опухолевых заболеваний.

Материалы и методы исследования. Поиск опубликованных с января 2015 г. по сентябрь 2025 г. научных публикаций в электронных ресурсах Pubmed, PMC, Академия Google.

Результаты и их обсуждение. Полностью механизм действия во многих случаях не известен (не опубликован). Основная идея терапевтических мРНК вакцин – преодолеть способность раковых клеток «маскироваться» под здоровые и ускользать от иммунного надзора [15]. Вакцина предоставляет иммунной системе точные «портреты» мишеней – опухолеспецифических антигенов. Мутации в опухолевых клетках изменяют аминокислотные последовательности белков, которые затем транслируются и преобразуются в короткие пептиды, называемые неоантигенами опухоли. Будучи не аутоантигенами, неоантигены взаимодействуют с молекулами главного комплекса гистосовместимости, и запускают противоопухолевый иммунный ответ.

Дизайн и производство вакцины. У пациента берут образец опухоли, секвенируют, чтобы найти неоантигены, характерные для его рака. Вакцины на основе мРНК получают путем транскрипции *in vitro* из линейной ДНК-матрицы, в качестве которой выступает плаزمид, с использованием различных РНК-полимераз бактериофагов. Синтезированная мРНК помимо кодирующей последовательности должна содержать кэп-структуру на 5'-конце, UTR и полиаденилирование на 3'-конце.

Существуют два основных подхода к добавлению кэп-структуры на 5'-конец мРНК. Первый основан на использовании ферментов вируса коровьей оспы, один из которых добавляет m⁷GpppN, а второй – 2-О-метильную группу к предпоследнему нуклеотиду, в результате формируется 5'-кэп, идентичный по структуре эукариотическим мРНК.

Второй, наиболее часто используемый подход, заключается во включении синтетических аналогов (например, антиреверсные ARCAs или m 7,3'-O2 GpppG) при транскрипции *in vitro*. Добавление UTR используется для повышения эффективности трансляции и повышения стабильности мРНК [20]. Для быстрой деградации мРНК в 3'-UTR могут включаться элементы, богатые аденин-урацил последовательностями [11]. Поли(А)-хвост может быть сконструирован путем введения последовательностей тимина в ДНК, что является более предпочтительным подходом, так как использование рекомбинантной поли(А)-полимеразы для удлинения транскрибированной РНК *in vitro* после транскрипции часто приводит к образованию поли(А)-хвостов различной длины.

Еще одним способом «улучшить» свойства мРНК-вакцин является использование химически модифицированных нуклеотидов. Так, включение модифицированного псевдоуридина повышает стабильность и трансляцию РНК, также включение химически модифицированных нуклеотидов приводит к снижению иммуногенности векторов [8]. Для каждого выбранного неоантигена синтезируется мРНК, несущая код этого белка. мРНК упаковывается в липидные наночастицы (ЛНЧ), которые защищают ее от разрушения ферментами и обеспечивают доставку внутрь клетки [12].

Введение и поглощение. Вакцину вводят внутримышечно или подкожно. ЛНЧ поглощаются иммунными клетками мышц, кожи и дренирующих лимфатических узлов в месте инъекции [4].

Производство антигена. После высвобождения в цитоплазму клетки-хозяина, мРНК захватывается рибосомами, которые считывают генетический код и синтезируют белки-неоантигены. Клетка пациента сама производит целевой раковый антиген, который является «белком-копией», не представляющий опасности [3].

Презентация антигена и активация Т-клеток. Неоантиген расщепляется на пептиды с помощью молекул МНС I и МНС II класса главного комплекса гистосовместимости. Комплекс «МНС I + пептид» выносится на поверхность дендритной клетки, которая мигрирует в лимфатический узел. Здесь она представляет антиген Т-лимфоцитам (CD8+). Это приводит к их активации, клональной экспансии и превращению в армию цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL), или Т-киллеров. МНС II представляет пептиды Т-хелперам (CD4+), координирующим иммунный ответ, помогая активировать CD8+ Т-клетки и В-лимфоциты [9].

Поиск и уничтожение. Активированные CTL покидают лимфоузел, циркулируют по организму и идентифицируют раковые клетки, на поверхности которых представлены те самые пептиды неоантигенов (через МНС I). Узнав свою цель, Т-клетка запускает механизм уничтожения раковой клетки двумя путями. Выделяет перфорины и гранзимы, которые проделывают отверстия в мембране раковой клетки и запускают в ней апоптоз. Активирует рецепторы смерти (например, Fas) на раковой клетке [17]. Поскольку этот антиген присутствует в основном или только на раковых клетках, здоровые клетки остаются нетронутыми.

Преимущества мРНК подхода в онкологии:

Высокая специфичность: можно нацеливаться на уникальные мутации конкретной опухоли пациента (персонализированные вакцины).

Безопасность: мРНК не интегрируется в геном человека, является временной матрицей, быстро деградируя после выполнения своей задачи [14].

Быстрое производство: как только известна последовательность антигена, создать мРНК вакцину можно очень быстро, что критично для персонализированного подхода [5].

Сильный Т-клеточный ответ: механизм действия оптимально нацелен на индукцию именно цитотоксических Т-лимфоцитов – главных "киллеров" раковых клеток [9].

Однако, несмотря на огромный потенциал, есть и сложности.

Иммуносупрессивная микросреда опухоли: опухоль создает вокруг себя среду, которая подавляет активность иммунных клеток. Поэтому мРНК вакцины часто используют в комбинации с иммунотерапией.

Гетерогенность опухоли: раковые клетки в одной опухоли могут иметь разные наборы мутаций. Нужно выбирать антигены, общие для всех клеток, или использовать "коктейли" из мРНК.

Улучшение доставки: обеспечить эффективную доставку вакцины во все целевые клетки остается технической задачей.

По данным на 2025 год глобальная медицинская наука активно исследует потенциал мРНК-вакцин в борьбе с онкологическими заболеваниями, результатом чего является проведение более 150 клинических испытаний, охватывающих широкий спектр раковых патологий [19].

На текущий момент имеется лишь одна завершенная публикация исследования фазы 2b, с участием 157 пациентов, проведенного компанией Moderna. Данное исследование было посвящено оценке эффективности mRNA-4157, представляющей собой индивидуализированную мРНК-вакцину, способную кодировать до 34 неоантигенов, у пациентов, перенесших полное удаление меланомы кожи III-IV стадии. Лечение проводилось в адъювантном режиме, то есть после хирургического вмешательства с целью предотвращения рецидива заболевания [18]. Сочетание методов лечения оказалось значительно более эффективным, продемонстрировав снижение вероятности возвращения заболевания или летального исхода на 44% (HR=0,561 [95% CI 0,309-1,017]; двустороннее $p=0,053$) по сравнению с применением пембролизумаба в качестве монотерапии. Нежелательными явлениями, ассоциированными с вакциной, были усталость, боль в месте инъекции и озноб.

В настоящее время фармацевтическая компания Moderna осуществляет четыре клинических испытания на второй и третьей фазах. Эти исследования сфокусированы на оценке применения мРНК-вакцин в сочетании с иммунотерапевтическими препаратами. Целью терапии является усиление ответа организма на лечение в адъювантном режиме при таких онкологических заболеваниях, как меланома кожи, немелкоклеточный рак легких, плоскоклеточный рак кожи и почечно-клеточный рак.

Клинические испытания первой фазы экспериментального препарата от BIONTECH, известного как Цевумеран, были проведены для оценки его эффективности в различных режимах. В рамках монотерапии, в ходе которой участвовал 31 пациент, препарат применялся в возрастающих дозировках. Также была изучена комбинация Цевумерана с атезолизумабом, в которой приняли участие 183 пациента. Оба исследования охватывали группу пациентов со ЗНО, находившимися на стадиях местно-распространенного или метастатического заболевания [7]. Исследователи сообщили о следующих результатах: один пациент с раком желудка продемонстрировал полный ответ на монотерапию. В комбинированной терапии полный ответ был достигнут у пациента с раком прямой кишки, а частичный ответ – у пациента с раком молочной железы. Среди пациентов с меланомой и раком почки, ранее не получавших ингибиторы контрольных точек, общая частота объективного ответа составила 33,3%. Более того, у 71% протестированных пациентов вакцина инициировала новые или усилила имеющиеся Т-клеточные ответы, нацеленные как минимум на один из закодированных неоантигенов.

Опубликованы результаты еще одного одноцентрового исследования 1-й фазы по оценке эффективности и безопасности Цевумерана, где показано, что адъювантный аутоген Цевумеран, в сочетании с Атезолизумабом и Мфолфириноксом вызывает значительную активность Т-клеток у пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы после операции [16].

В настоящее время инициировано проведение 2-й фазы испытания данной вакцины, в рамках которого оценивают эффективность и безопасность данной мРНК-вакцины в сочетании с Атезолизумабом и химиотерапией по схеме с Мфолфириноксом по сравнению с Мфолфириноксом в монотерапии у пациентов с локализованным раком поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции [1]. Результаты на настоящее время не представлены. В настоящее время компания BioNTech располагает четырьмя вакцинами, которые находятся на второй или третьей стадии клинических испытаний.

В 2025 году в Российской Федерации было положено начало деятельности Научно-технологического центра, ориентированного на развитие технологий, связанных с мРНК. Эта инициатива объединила экспертизу и ресурсы семнадцати ведущих учреждений страны в области науки и медицины.

Российскими научно-исследовательскими центрами, входящими в структуру Министерства здравоохранения, такими как НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, НМИЦ радиологии и НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, была разработана первая мРНК-вакцина под названием "Неоонковак". Данный препарат предназначен для терапии меланомы, представляющей собой одну из самых злокачественных и быстро прогрессирующих форм новообразований кожи. Второй инновационный препарат создали учёные из ФНКЦ физико-химической медицины им. Ю. М. Лопухина ФМБА России, который представляет собой пептидную вакцину под названием "Онкопепт" и нацелена на борьбу с колоректальным раком [2].

Вывод. Анализ научной литературы показывает, что мРНК вакцины от рака работают как "программа тренировки" для иммунной системы, предоставляя ей точные мишени для атаки. мРНК вакцины от рака – это мощный и гибкий инструмент, который в комбинации с другими методами иммунотерапии открывает новую эру в лечении онкологических заболеваний.

Международные исследования, проведенные такими компаниями-лидерами, как Moderna и BioNTech, демонстрируют многообещающие результаты. Несмотря на то, что ни одна из вакцин еще не прошла официальное одобрение для широкого применения, стремительный прогресс в исследованиях и значительные объемы инвестиций указывают на неизбежное наступление этой терапевтической трансформации.

ЛИТЕРАТУРА

1. мРНК-технологии в борьбе с онкологическими заболеваниями: мировой опыт клинических исследований и опыт внедрения в Российской Федерации / Д. В. Багдасарова, Л. В. Болотина, И. А. Леухина [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2025. – Т. 14, № 6. – С. 69–77.
2. Синицина, Н. Минздрав России одобрил клиническое применение двух неоантигенных онковакцин / Н Синицина // Фармацевтический вестник. – 2025. – URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/minzdrav-rossii-odobril-klinicheskoe-primenenie-dvuh-neoantigennyh-onkovakcin.html> (дата обращения: 15.03.2026).
3. Якупов, Т. Р. Молекулярная биотехнология. Биоинженерия: учебное пособие / Т. Р. Якупов. – Казань : Казанская ГАВМ, 2018. – 157 с.
4. Cullis, P. R. Nanoparticle Systems for Enabling Gene Therapies / P. R. Cullis, M. J. Hope // J. Molecular Therapy. – 2017. – Vol. 7, № 25. – P. 1467–1474. – doi: 10.1016/j.ymthe.2017.03.013.
5. mRNA vaccines in tumor targeted therapy: mechanism, clinical application, and development trends / Y. Gao, L. Yang, Z. Li [et al.] // J. Biomarker Research – 2024. – Vol. 12, № 93. – P. 1-40. – doi: 10.1186/s40364-024-00644-3.
6. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel [et al.] // CA Cancer J Clin. – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209–263. – doi: 10.3322/caac.21660.
7. Lopez, J. Au to gene cevumeran with or without atezolizumab in advanced solid tumors: a phase 1 trial / J. Lopez, T. Powles, F. Braiteh [et al.] // J. Nat Med. – 2025. – Vol. 31. – P. 152–164. – doi: 10.1038/s41591-024-03334-7.
8. Lundstrom, K. Latest development on RNA-based drugs and vaccines / K. Lundstrom // J. Future Sci OA. – 2018. – Vol. 5, № 4. – FSO300. – doi: 10.4155/fsoa-2017-0151.
9. Melief, C. J. Therapeutic cancer vaccines / C. J. Melief, T. van Hall, R. Arens [et al.] // The Journal of Clinical Investigation. – 2015. – Vol. 9, № 135. – P. 3401-3412. – doi: 10.1172/JCI80009.

10. Miao, L. mRNA vaccine for cancer immunotherapy / L. Miao, Y. Zhang, L. Huang // J. Molecular Cancer. – 2021. Vol. 1, № 20. – P. 2-23. – doi: 10.1186/s12943-021-01335-5.
11. Modulation of mRNA stability as a novel therapeutic approach / W. Eberhardt, A. Doller, El.-S. Akool, J. Pfeilschifter // J. Pharmacol Ther. – 2007. – Vol. 1, № 114. – P. 56-73. – doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.01.002.
12. mRNA vaccines – a new era in vaccinology / N. Pardi, M. J. Hogan, F. W. Porter, D. Weissman // J. Nature Reviews Drug Discovery. – 2018. – № 4. – P. 261–279. – doi: 10.1038/nrd.2017.243.
13. mRNA Vaccines: The Dawn of a New Era of Cancer Immunotherapy / Z. Deng, Y. Tian, J. Song [et al.] // J. Frontiers Immunology. – 2022. – Vol. 13. – P. 1-15. – doi: 10.3389/fimmu.2022.887125.
14. mRNA-based therapeutics: powerful and versatile tools to combat diseases / S. Qin, X. Tang, Y. Chen [et al.] // J. Signal Transduct Target Ther. – 2022. – Vol. 1, № 7. – P. 1-34. – doi: 10.1038/s41392-022-01007-w.
15. Phase 2 gene therapy trial of an anti-HIV ribozyme in autologous CD34+ cells / R.T. Mitsuyasu, T. C. Merigan, A. Carr [et al.] // J. Nature Medicine. – 2009. – Vol. 3, № 15. – P. 285-292. – doi: 10.1038/nm.1932.
16. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer / L. A. Rojas, Z. Sethna, K. C. Soares [et al.] // J. Nature. – 2023. – Vol. 618. – P. 144–150. – doi: 10.1038/s41586-023-06063-y.
17. Schumacher, T. N. Neoantigens in cancer immunotherapy. Science / T. N. Schumacher, R. D. Schreiber // J. Science. – 2015. – Vol. 348, № 6230. – P. 69-74. – doi: 10.1126/science.aaa4971.
18. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): a randomised, phase 2b study / J. S. Weber, M. S. Carlino, A. Khattak [et al.] // Lancet. – 2024. – Vol. 403, № 10427. – P. 632–644. – doi: 10.1016/S0140-6736(23)02268-7.
19. mRNA Cancer Vaccines: From Pandemic Paradigm to Personalized Oncology Therapeutics / B. Yang, J. Liu, Y. Li, X. Liu // J. Cancer innovation. – 2025. – Vol. 4, № 6. – P. e70041. – doi: 10.1002/cai2.70041.
20. Youn, H. Modified mRNA as an alternative to plasmid DNA (pDNA) for transcript replacement and vaccination therapy / H. Youn, J. K. Chung // J. Expert Opin Biol Ther. – 2015. Vol. 9, № 15. – P. 1337-1348. – doi: 10.1517/14712598.2015.1057563.