



Имихимод-индуцированная клеточная гибель базальноклеточного рака кожи: проблемы и перспективы



Назаренко Анна Владимировна, педиатрический факультет, 6 курс, 642 группа, ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России
Научный руководитель: Набока Максим Владимирович, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии ДПО ОмГМУ

Актуальность исследования

В 2020 году в России зарегистрировано 52 223 больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака кожи. На долю базальноклеточного рака кожи (БКРК) приходится до 80% всех случаев немеланомных злокачественных новообразований (ЗНО) кожи. При лечении в 72,2% использовался только хирургический метод, в 24,2% только лучевой, в 3,6% случаев комбинированный или комплексный (кроме химиолучевого), химиолучевой 0,1%.

В клинические рекомендации по лечению БКРК в 2020 году включён препарат имихимод, но опыт его применения в России недостаточен.

Цели и задачи исследования

Цель: изучение механизмов, приводящих к клеточной гибели, вызываемой имихимодом, для выявления возможных путей усиления противоопухолевой активности препарата, а также минимизации его побочных эффектов.

Задачи:

- Изучить механизмы индукции клеточной гибели при применении имихимода.
- Изучить пути активации синтеза провоспалительных цитокинов, индуцированных имихимодом.
- Обозначить возможные пути коррекции побочных эффектов и усиления противоопухолевой активности препарата.

Введение

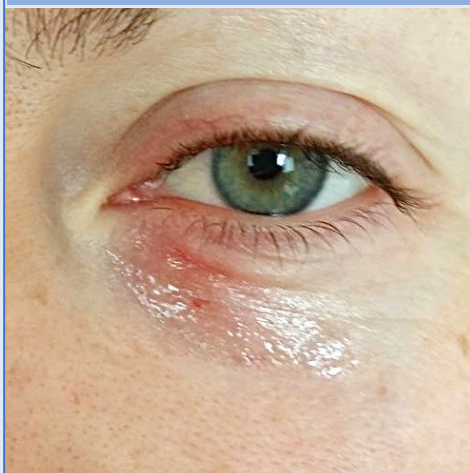


Рис. 1. БКРК века

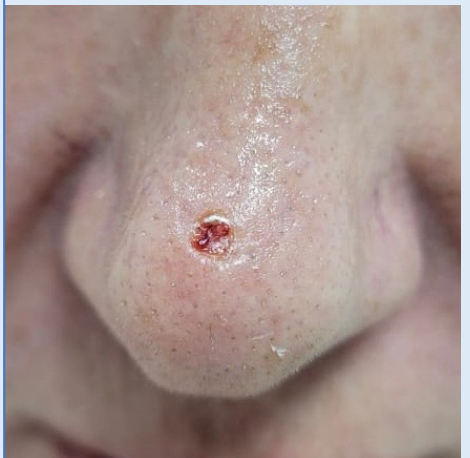


Рис. 2. БКРК носа

Выбор тактики лечения БКРК осуществляется индивидуально, учитывается распространенность, локализация, сопутствующая патология. Цель лечения – полное удаление опухоли с максимальным сохранением функции органа и наилучшими косметическими результатами. Хирургическое лечение часто является наиболее эффективным, но из соображений о сохранении функции, косметических результатов и предпочтениях пациента можно использовать альтернативные методы.

Пациентам с поверхностным БКРК низкого риска, когда хирургическое лечение и лучевая терапия противопоказаны – обширная зона поражения, область лица и шеи (Рис. 1, 2), тонкая кожа, сопутствующая патология, целесообразно применение топического средства имихимод. В настоящее время установленные режимы применения препарата предполагают нанесение 5% крема имихимод, 1 раз в сутки, 5-7 дней в неделю, 6-12 недель. [2] При таких режимах зачастую развиваются побочные эффекты, которые препятствуют созданию эффективной концентрации препарата и проведению полного курса терапии.

Материалы и методы исследования

Проведен информационный поиск в базах данных PUBMED с использованием следующих ключевых слов: basal cell carcinoma, topical therapy, imiquimod, toll-like receptor. Исключены статьи с дублирующей информацией. Всего найдено 260 статей, из них релевантных 126 статей. Использован собственный клинический опыт.

Источник финансирования отсутствует.

Механизм действия имихимода

Имихимод запускает внутренний и внешний пути апоптоза. Внутренний путь реализуется через активацию имихимодом высвобождения из митохондрий цитохрома С при участии Bcl2 пути. В присутствии имихимода высвободившийся цитохром С связывает белок, инициирующий апоптоз (Araf-1). В результате формируется апоптосома, которая связывает прокаспазу 9 с последующим высвобождением каспазы-9, которая с помощью каспазы-3 расщепляющего сайта высвобождает каспазу-3 из ее протоформы. Зрелая каспаза-3 запускает непосредственно механизм апоптоза. (Рис. 3)

Действие на иммунный ответ реализуется путем связывания с Toll-подобными рецепторами (TLR7) макрофагов, моноцитов и дендритных клеток. [4] (Рис. 4) Происходит активация проксимальных участков рецептора – TIR-доменов (TIR = toll/interleukin1-receptor domain), затем белка, экспрессируемого геном миелоидной дифференцировки 88 (Myeloid differentiation primary response gene 88 (MyD88)), привлечение комплекса киназ семейства IRAK (IL1-receptor associated kinase), он запускает протеинкиназный комплекс TAK1 (Transforming growth factor beta-activated kinase 1). Комплекс TAK1 транслирует нисходящий сигнал двумя путями. [1,3]

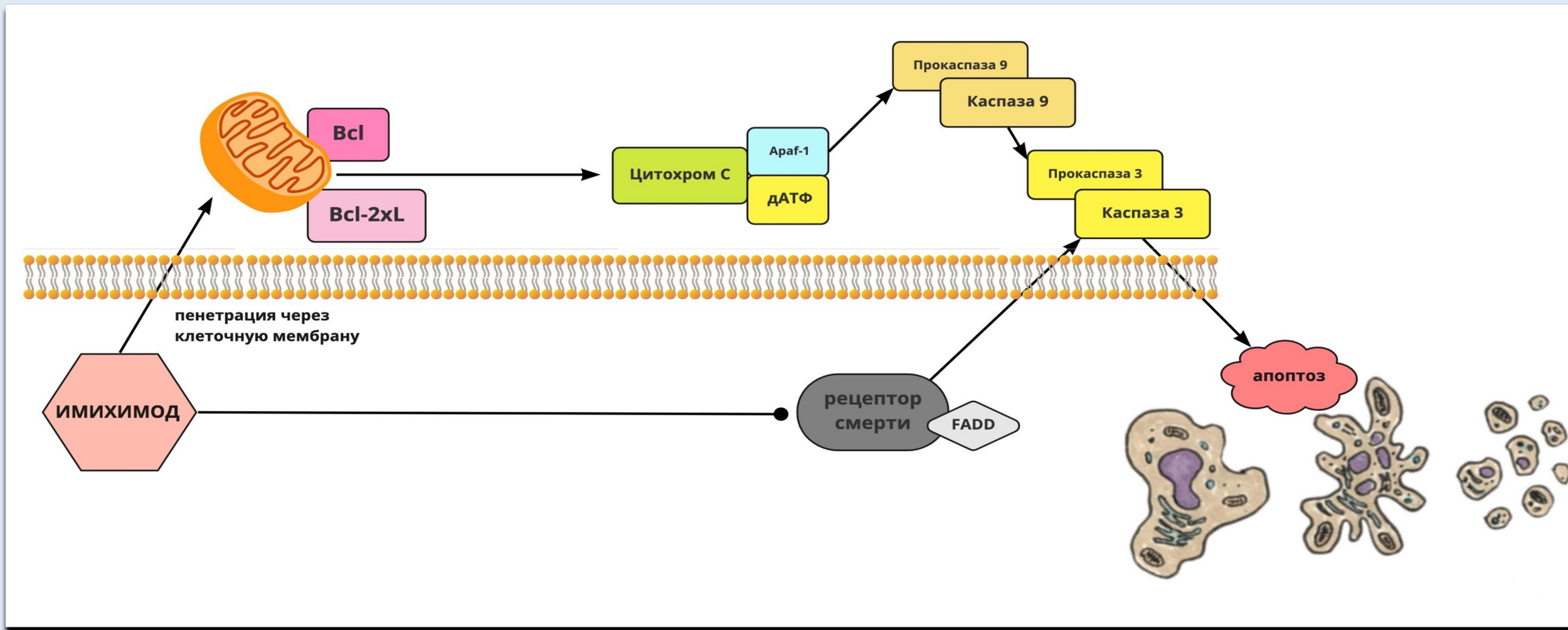


Рис. 3. Проапоптотное действие имихимода

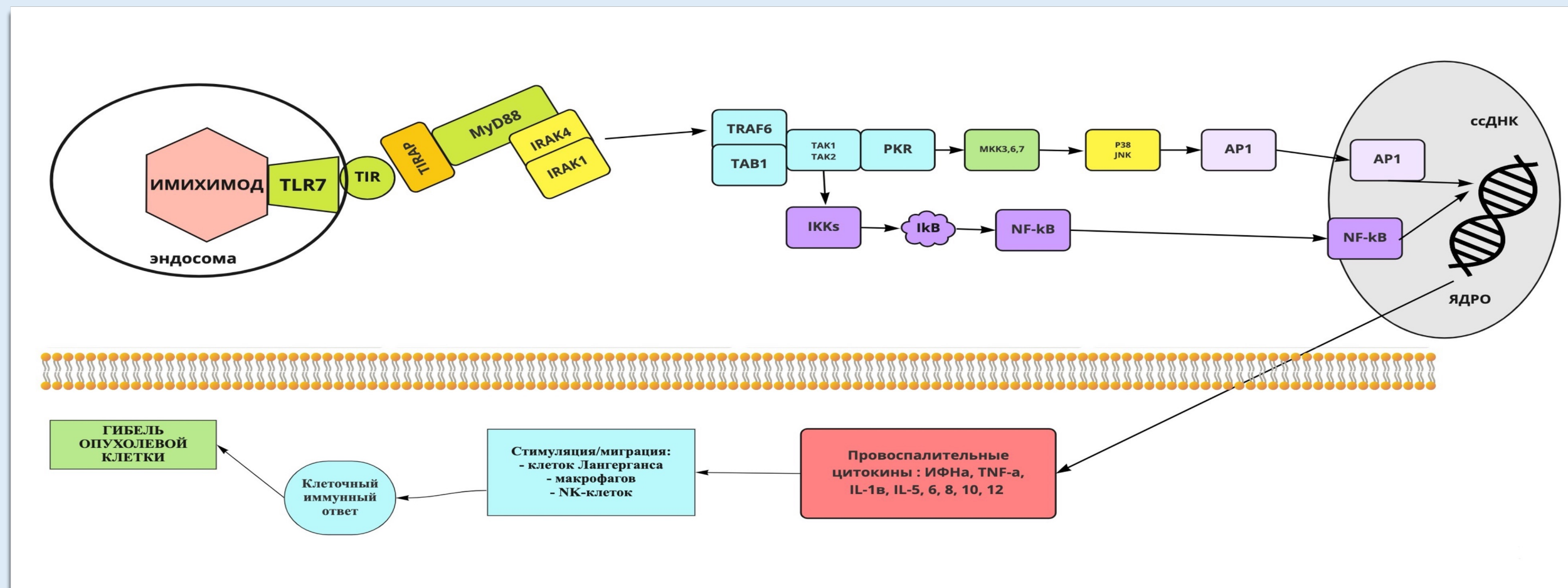


Рис. 4. Перенос сигнала и индукция синтеза провоспалительных цитокинов по MyD88-зависимому пути

По первому пути, TAK1 активирует IKK (IkB kinases) комплексе, который фосфорилирует ингибиторные белки семейства IkB (IkBa, IkBβ и IkBe). Они в нестимулированном состоянии связывают неактивный NF-κB. В результате деградации IkB, фактор трансляции подвергается протеасомной обработке и транслируется в ядро, запуская экспрессию провоспалительных цитокинов. По другому пути, TAK1 активирует и фосфорилирует семейство митоген-активированных протеинкиназ (MARKKs — Mitogen activated protein kinases) до MARK при участии молекул ERK (extracellular signal-regulated kinases), JNK (c-Jun N-terminal kinases) и p38, что сопровождается фосфорилированием и активацией фактора трансляции AP-1, он перемещается в ядро и индуцирует экспрессию воспалительных цитокинов и проапоптотных белков. [1]

Результаты

Процесс экспрессии провоспалительных цитокинов через NF-κB и AP-1 пути не до конца изучен. Для начала экспрессии необходимо перевести ядерную ДНК из суперспирализованного в её транскрипционно активное состояние. Эту функцию выполняют топоизомеразы 1 и 2. Неизвестно, что именно управляет факторами трансляции: топоизомеразы или суперспиральная ДНК? Один из возможных путей – наборы NF-κB, именуемые REL (Release factor), образующие димеры, способные взаимодействовать с молекулой ДНК. Освобожденный NF-κB перемещается в ядро и связывается с κ-B-сайтами внутри промоторов соответствующих генов для активации их транскрипции. Однако неясно, как взаимодействует топоизомераза с димерами семейства REL, но её участие в экспрессии воспалительных цитокинов не вызывает сомнения, поскольку ингибирование топоизомеразы 1 подавляет выработку провоспалительных цитокинов. [1]

В конечном итоге вырабатываются следующие цитокины: IL-5 – специфический фактор роста эозинофилов, играет роль в патогенезе аллергического воспаления, участвует в апоптозе; IL-6 играет центральную роль в торможении опухолевого роста; IL-8 – активирует нейтрофилы; IL-12 – фактор стимуляции NK-клеток, фактор созревания цитотоксических лимфоцитов; ИФНа обладает выраженной антипролиферативной активностью; TNFα обладает цитотоксическим действием.

Пути коррекции побочных эффектов

При применении имихимода часто наблюдаются побочные реакции местного и общего характера. Среди местных реакций очень часто – зуд, ощущение жжения, боль, воспаление в месте нанесения крема. Общие реакции: нарушение общего состояния, повышение температуры, головная боль, генерализованный зуд, дерматит, сыпь. Воздействуя на патогенез побочных реакций, развивающихся при применении имихимода, возможно не допустить или уменьшить их проявление, что позволит создать его эффективную концентрацию в очаге и повысить комплаентность.

Активность NF-κB может быть скорректирована рядом различных классов веществ-ингибиторов, действие которых нацелено либо на пути, активирующие NF-κB, либо на его непосредственное блокирование. Терапевтический эффект кортикостероидов связывают с их взаимодействием с ядерными рецепторами, при котором увеличивается экспрессия IkBa, в результате NF-κB остается неактивным в цитоплазме. Таким образом, возможно топическое нанесение глюкокортикостероидных мазей вокруг очага для предотвращения развития воспаления вне зоны воздействия имихимода. Развитие зуда связано с действием IL-5, привлечением эозинофилов и их дегрануляцией. Применение антигистаминных препаратов способно снять побочный эффект и улучшить переносимость лечения.

Клинический опыт применения имихимода для лечения БКРК



Рис. 5. БКРК внешнего угла глаза



Рис. 6. БКРК шеи



Рис. 7. Пациентка П.А.И.

Из 10 пролеченных пациентов с локализацией БКРК на веках, носу, ушных раковинах, шее была применена топическая терапия 5% кремом с имихимодом (Вартоцид, Кераворт). (Рис. 5, 6) Во всех случаях имелось иммунное воспаление той или иной степени выраженности, требовавшее остановки лечения в 3 случаях.

В 1 случае у пациентки П.А.И. 91 год, имелась системная реакция в виде гипертермии, зуда, болевого синдрома, покраснения кожи на других участках тела, повышение артериального давления. (Рис. 7) Побочные эффекты были купированы применением системных глюкокортикостероидов (ГКС), антигистаминных препаратов, коррекцией антигипертензивной терапии. Для купирования местных симптомов применялись: мазь с декспантенолом, мази с ГКС. Купирование нежелательных эффектов требовало 2-3х недельного прерывания лечения с последующим его возобновлением.

Все случаи завершены резорбцией опухоли с цитологическим и гистологическим подтверждением.

Выводы

Имихимод – эффективный препарат для лечения базальноклеточного рака кожи, позволяющий достигнуть полного излечения и хороших косметических результатов без применения хирургического вмешательства и лучевой терапии, путем индукции иммуногенной клеточной гибели. Эпигенетические механизмы индукции синтеза провоспалительных цитокинов через NF-κB и AP-1 пути требует дальнейшего изучения, оставляя вопрос управления побочными эффектами открытым. Применяемые препараты для коррекции побочных эффектов требуют изучения их дозировки, которые не будут препятствовать терапевтическому действию имихимода. Также требуется поиск других лекарственных средств и методов, способных профилактировать нежелательные эффекты без уменьшения противоопухолевой эффективности.

Литература: 1. Смирнов В.С. Вартоцид (имихимод) / В.С. Смирнов, Т.А. Кудрявцева – СПб. : Гиппократ; 2017. –144 с. 2. Клинические рекомендации: Базальноклеточный рак кожи [Электронный ресурс]. – 2020. – Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/bazalnokletochnyj_rak.pdf 3. Bubna A.K. Imiquimod – It's role in the treatment of cutaneous malignancies / A.K. Bubna // Indian Journal of Pharmacology. – 2015. – Vol. 47, № 4. – P. 354-359. 4. Agrawal S. TLR1/2, TLR7, and TLR9 signals directly activate human peripheral blood naive and memory B cell subsets to produce cytokines, chemokines, and hematopoietic growth factors / S. Agrawal, S. Gupta // J. clin. Immunol. – 2011. – Vol. 31, №1. – P. 89–98.