

## ИММУНОЛОГИЯ

УДК 557.175.6

DOI: 10.17072/1994-9952-2020-2-145-153.

К. Ю. Шардина<sup>a</sup>, С. А. Заморина<sup>a,b</sup>, М. Б. Раев<sup>a,b</sup>, В. А. Черешнев<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> «ИЭГМ УрО РАН» – филиал ФГБУН ПФИЦ УрО РАН, Пермь, Россия

<sup>b</sup> Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

### ПРИМЕНЕНИЕ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА В ИММУНОФАРМАКОЛОГИИ – ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Имунофармакологический потенциал альфа-фетопротейна (АФП) тесно связан с его способностью модулировать активность клеток иммунной системы. Благодаря иммуномодулирующим свойствам, а также транспортной функции – переноса низкомолекулярных веществ, АФП применяется в терапии ряда патологических состояний. Первые попытки использовать терапевтический потенциал АФП связаны с применением экстрактов эмбриональных тканей, с развитием технологий в качестве препарата использовался очищенный АФП из абортинного материала, а в ряде случаев применяли рекомбинантные формы АФП. Данные препараты предназначены, прежде всего, для терапии аутоиммунных, а также онкологических заболеваний. В обзоре представлены данные об известных вариантах лекарственных форм АФП. В целом, изучение механизмов действия АФП на уровне иммунной системы на настоящий момент является актуальным вопросом.

**Ключевые слова:** альфа-фетопротейн; фетоплацентарные белки; фармакологический препарат; аутоиммунные заболевания; трансплантация; онкологические заболевания; рекомбинантные белки.

К. Yu. Shardina<sup>a</sup>, S. A. Zamorina<sup>a,b</sup>, M. B. Raev<sup>a,b</sup>, V. A. Chereshev<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms of the Ural Branch RAS, Perm, Russian Federation

<sup>b</sup> Perm State University, Perm, Russian Federation

### APPLICATION OF ALPHA-FETOPROTEIN IN IMMUNOPHARMACOLOGY – BACKGROUND

The immunopharmacological potential of alpha-fetoprotein (AFP) is closely related to its ability to modulate the activity of cells of the immune system. Due to the immunomodulating properties, as well as the transport function - the transfer of low molecular weight substances, AFP is used in the treatment of a number of pathological conditions. The first attempts to use the therapeutic potential of AFP are associated with the use of extracts of embryonic tissues, with the development of technology, purified AFP from abortive material was used as a drug, and in some cases, recombinant forms of AFP were used. These drugs are intended primarily for the treatment of autoimmune as well as cancer. The review presents data on known variants of AFP dosage forms. In general, the study of the mechanisms of action of AFP at the level of the immune system is currently an urgent issue.

**Key words:** alpha-fetoprotein; fetoplacental proteins; pharmacological preparation; autoimmune diseases; transplantation; oncological diseases; recombinant proteins.

#### Введение

Альфа-фетопротейн (АФП) – одноцепочечный гликопротеин (Mг 68–75 кДа, 3–5% углеводов), который синтезируется в период раннего развития эмбриона в желточном мешке, а затем в печени и желудочно-кишечном тракте плода. Во время беременности концентрация АФП в крови растет, достигая значений 150–250 МЕ/мл, тогда как после родов его уровень резко снижается [Terentiev, Moldogazieva, 2013]. Известно, что АФП способен проникать через фетоплацентарный барьер в мате-

ринский кровоток, а изменение его уровня используется в диагностическом тесте для обнаружения некоторых аномалий развития плода. Помимо этого, АФП является опухолевым маркером, ассоциированным с первичным раком печени и гепатокарциномой [Terentiev, Moldogazieva, 2013].

Основной функцией АФП является перенос низкомолекулярных веществ от матери к плоду. АФП способен связывать различные гидрофобные лиганды и ионы металлов, выполняя функцию основного транспортного белка во время эмбрионального развития [Deutsch, 1991]. В частности,

АФП способен связывать и переносить такие лиганды, как билирубин, жирные кислоты, стероиды, ретиноиды, флавоноиды, фитостероиды, красители, тяжелые металлы и диоксин, а также различные лекарственные препараты [цит. по Шмагель, 2003]. Таким образом, АФП может быть использован в фармакологии в качестве адресной доставки необходимых веществ [Pak, 2018].

### **Иммуномодулирующие эффекты молекулы АФП**

Известно, что АФП способен проникать через фетоплацентарный барьер в материнский кровоток, взаимодействуя при этом с клетками иммунной системы. Несмотря на то, что АФП обладает иммуносупрессивными эффектами, его роль в формировании иммунной толерантности в период беременности на уровне современных субпопуляций остается еще мало исследованной [Schumacher, Costa, Zenclussen, 2014]. Так, показано, что АФП, полученный из пуповинной крови человека, не оказывает эффектов на функциональную активность НК-клеток напрямую, однако, подавляет их цитолитическую активность опосредованно через дендритные клетки [Yamamoto et al., 2011]. В 2016 г. было обнаружено, что рекомбинантный АФП в эмбриональных концентрациях способен индуцировать апоптоз регуляторных В-лимфоцитов, что может указывать на фетопротекторный механизм его действия. При этом АФП не оказывал влияния на активность данных клеток в концентрациях, соответствующих их уровню в материнской сыворотке [Fettke et al., 2016]. Ранее нашими исследованиями установлено, что АФП, полученный из периферической крови беременных женщин, способен регулировать дифференцировку регуляторных Т-лимфоцитов, которые, в свою очередь, ограничивают иммунный ответ на фетоплацентарные антигены [Черешнев и др., 2017]. В 2019 г. стало известно, что альфа-фетопроtein способен к регуляции функциональной активности как наивных Т-клеток, так и Т-клеток памяти. Исследование показало, что АФП препятствует конверсии наивных Т-хелперов в эффекторные субпопуляции Т-клеток памяти и снижает суммарную продукцию ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$  исследуемыми популяциями [Заморина и др., 2019а]. Наряду с этим, не было выявлено его эффектов в отношении дифференцировки провоспалительной субпопуляции Th17, однако оказалось, что АФП способен модулировать цитокиновый профиль этих клеток. Так, АФП в концентрациях 50 и 100 МЕ/мл повышал продукцию ИЛ-2 активированными Т-хелперами 17 типа, одновременно подавляя синтез ИФН- $\gamma$  [Заморина и др., 2019б].

На основании достаточно большого объема данных об иммуносупрессивном действии АФП, в

разное время создавались и создаются фармакологические препараты, содержащие рекомбинантный или эмбриональный АФП: альфетин, профеталь, ММ-093, АСТ 101. Данные препараты предназначены, прежде всего, для терапии аутоиммунных, а также онкологических заболеваний, при условии конъюгирования их с токсинами. Несмотря на то, что при ряде заболеваний уже продемонстрирована эффективность применения АФП, не существует четкой концепции, которая смогла бы объяснить механизм его иммуномодулирующего действия.

### **История применения эмбриональных тканей в качестве лекарственного средства**

Первый опыт применения эмбриональных субстанций в качестве лечения различных заболеваний был получен в начале прошлого столетия. Именно тогда наблюдались определенные положительные эффекты от использования мазей, гомогенатов и экстрактов эмбриональных тканей, которые были использованы в качестве лечения экспериментальных инфицированных ран у крыс, а также трофических язв у человека. Теоретическая гипотеза Дж. Фичера, предполагающая, что основной причиной злокачественного роста является нарушение некоего «онкогенного равновесия» в организме, привела к тому, что уже в 1930-х гг. гомогенаты и экстракты из эмбриональных тканей использовались как средства борьбы с опухолевыми заболеваниями. В результате такой терапии у онкологических больных был остановлен рост опухоли, а у некоторых пациентов наблюдалось полное рассасывание новообразований [цит. по: Черешнев и др., 2004]. Помимо этого, в 30-х гг. XX в. впервые в качестве вакцин были использованы экстракты эмбриональных тканей. Было показано, что введение крысам аллогенной эмбриональной ткани за 2–3 недели до пересадки саркомы Иенсена приводит к отторжению опухолевых клеток [Ольшанецкая, 1939]. В данной работе при лечении опухолей у крыс были получены следующие результаты: уменьшение опухоли, либо торможение ее роста во время инъекций и возобновление роста после прекращения лечения; увеличение продолжительности жизни крыс с опухолью, несмотря на ее размеры. У крыс, которых лечили эмбриональными экстрактами, наблюдалось отсутствие метастазов, а также снижение прививаемости опухоли у тех животных, которым ранее был введен эмбриональный экстракт. Именно тогда стало очевидно, что плацента и клетки тканей эмбриона способны выделять факторы, тормозящие опухолевый рост.

Особое внимание уделялось исследованиям роста опухоли во время беременности на модели жи-

вотных. Например, было обнаружено, что у беременных крыс рост карциномы задерживался на 33, а рост саркомы на 75%. Однако, после родов рост опухолей у этих животных ускорялся [Мищенко, Фоменко, Бурнас, 1930].

Позднее, в 1944 г., при лечении плохо заживающих ран у человека впервые применили 10%-ную мазь из эмбрионов животных, в результате чего был получен выраженный противовоспалительный эффект [цит. по: Черешнев и др., 2004].

В начале 80-х гг. накопленный объем данных о положительных эффектах использования эмбрионального экстракта в борьбе с рядом опухолевых заболеваний дал возможность многим странам применить препараты из эмбриональных тканей как в противоопухолевой терапии, так и при лечении не онкологических заболеваний, таких как болезни крови, иммунные расстройства, ожоги и хирургические раны. В частности, такие исследования проводили Франция, США, Германия [Патент ..., 1979; Solisch, Bergman, Granzaw, 1983; Mc Michael, 1990].

В литературе имеются данные успешного применения методов аллотрансплантации и ксено-трансплантации тканей при лечении таких заболеваний, как сахарный диабет [Саркисов, Пальцин, Втюрин, 1975; Малайцев и др., 1994], болезнь Дауна у детей [Панченко и др., 1994], а также в гематологии [Сухих и др., 1994].

Очевидно, что основными компонентами эмбриональных экстрактов являются онкофетальные белки. Помимо них в препаратах из эмбриональных и плацентарных тканей содержатся комплексы биологически активных веществ, таких как интерлейкины (IL), интерфероны (IFN), макрофаг-стимулирующие факторы (M-CSF) и др. [Черешнев и др., 2004]. Именно поэтому для выяснения механизма действия эмбриональных экстрактов важны высокая очистка и выделение конкретного белка, что стало возможным с развитием современных технологий.

## Препараты на основе очищенного АФП

### ММ-093

Так, компания Merrimack Pharmaceuticals получила синтетическую форму АФП (ММ-093) и предприняла попытки использования этого белка как иммуносупрессорного агента [Dudich, 2007]. ММ-093 – это негликозилированная рекомбинантная версия человеческого АФП, которая была получена из молока трансгенных коз с использованием технологии рекомбинантных ДНК [Parker et al., 2004]. В исследованиях данной компании была проведена оценка терапевтического потенциала препарата в отношении ревматоидного артрита.

Авторы продемонстрировали определенные положительные эффекты использования ММ-093. Несмотря на то, что исследование было проведено среди небольшой выборки людей ( $n = 12$ ), полученные результаты позволили предположить, что препарат ММ-093 обладает фармакологическим потенциалом [Pollard et al., 2007].

Однако, несмотря на то, что ММ-093 успешно прошёл первый и второй этапы клинических испытаний, пока нет данных, подтверждающих введение препарата в третью фазу испытаний, для которой характерна большая выборка испытуемых людей [URL: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB05512>].

### АСТ-101

Компания Alpha Cancer Technologies разработала рекомбинантный белок АФП под названием АСТ-101 для лечения заболеваний, связанных с дисбалансом иммунной системы. В проведенном исследовании приняло участие 79 пациентов, страдающих от воспалительного заболевания кишечника. АФП вводили подкожно в течение 30 дней. На основании результатов исследования стало очевидно, что АФП значительно уменьшил симптомы заболевания. Помимо этого, АСТ-101 прошел первую и вторую фазы клинических испытаний, проводимых среди 300 пациентов с другими аутоиммунными заболеваниями. Результаты исследования продемонстрировали способность АСТ-101 снижать аутоиммунное воспаление, при этом побочных эффектов обнаружено не было [URL: <http://alpha-cancer.com/>]. Однако, начиная с 2018 г., не было никакого подтверждения продолжения испытаний препарата АСТ-101.

### Альфетин/профеталь, альфа-фетопротеин

В 1999 г. в России был зарегистрирован препарат, разработанный на основе альфа-фетопротеина («Альфетин» 75 мкг/амп) и полученный из абортивной крови, прошедшей строгий контроль на отсутствие контаминации вирусами СПИД, гепатитов В и С, возбудителями других инфекций. Исследование данного препарата было проведено с соблюдением всех необходимых требований, предъявляемых к клиническим испытаниям [Черешнев и др., 2004].

Производители рекомендовали препарат для применения в комплексной терапии аутоиммунных заболеваний и других иммунопатологических состояний, обусловленных нарушением синтеза цитокинов, регулирующих Т-клеточный иммунитет (неспецифический язвенный колит, болезнь Хашимото) [URL: <http://docs.cntd.ru/document/901735877>].

Однако в 2001 г. на основании постановления ВОЗ был разработан усовершенствованный препарат «Профеталь». Этот препарат использовался в

составе комплексной терапии неспецифического язвенного колита; аутоиммунного тиреоидита (болезнь Хашимото); хронических окклюзионных заболеваний сосудов (тромбангииты, облитерирующие эндартерииты, атеросклероз, инфекционно-аллергические артерииты).

После выхода на фармакологический рынок лекарственного препарата «Профеталь» началось активное исследование воздействия АФП на компоненты иммунной системы, а также на опухолевые клетки. Было показано, что «Профеталь» способен стимулировать пролиферацию и индукцию дифференцировки эмбриональных фибробластов [Dudich et al., 2000], а его определенные концентрации индуцируют созревание дендритных клеток и повышают цитотоксическую и пролиферативную способность мононуклеарных лейкоцитов [Черешнев и др., 2005]. Кроме того, в условиях системы *in vitro* было обнаружено, что препарат обладает прямым антипролиферативным действием на опухолевые клетки [Родионов и др., 2006а].

Помимо этого, в 2006 г. было показано, что препарат эффективен при комплексном лечении злокачественных опухолей через реализацию иммунных механизмов и усиление цитотоксического действия химиотерапии в отношении опухолевых клеток. В этом же исследовании авторы пришли к выводу, что препарат позволяет избежать ряда осложнений и побочных эффектов, вызванных применением химиотерапевтических лекарственных средств. Авторы предположили, что механизм действия препарата «Профеталь» основан на комплексной регуляции клеточного деления. АФП инициирует саморазрушение опухоли, блокирует феномен «экранирования опухоли», связывает химиопрепараты и транспортирует их непосредственно в опухолевую ткань, активирует клеточное звено противоопухолевого иммунитета и, кроме того, проявляет гепатопротекторные, мембраностабилизирующие, противовоспалительные и десенсибилизирующие свойства [Родионов, 2006б].

Исследование препарата «Профеталь» проводилось в соответствии со всеми необходимыми требованиями, предъявляемыми к клиническим испытаниям, тем не менее, в 2008 г. производство препарата «Профеталь» было приостановлено.

В настоящее время лекарственная форма АФП производится несколькими фармацевтическими компаниями [URL: <http://www.a-fp.ru/>].

### **Пептидные фрагменты С14-20 АФП**

Исследования, проведенные на экспериментальных моделях *in vitro* и *in vivo*, показали, что АФП обладает разной биологической активностью, поэтому было сделано предположение, что белок содержит множество функционально важных участков [Mizejewski, 2001]. В составе многих бел-

ков с регуляторными функциями были обнаружены линейные последовательности (порядка 3–10 а.о.), которые способны принимать участие в передаче сигнала, опосредовать белок-белковые взаимодействия. В 1997 г. А.А. Терентьев обнаружил сходство между гептапептидным сегментом LDSYQCT, расположенным в N-концевой части молекулы АФП человека (а.о. 14–20), обозначенным как АФП 14-20, и частью рецепторсвязывающего участка эпидермального фактора роста с последовательностью LDKYACN у человека. На основании этого было сделано предположение, что данный сегмент представляет собой один из биологически активных участков АФП человека. Тем не менее, механизмы его функционирования до сих пор остаются малоизученными.

### **АФП, конъюгированный с токсинами**

Поскольку АФП представляет собой транспортный белок, обладающий выраженными конъюгатными свойствами, он всегда был привлекателен для исследования. На основании того, что АФП является эмбриональным лигандом к рецепторам опухолевых клеток, был успешно проведен ряд исследований целенаправленной доставки цитостатиков, цитотоксинов и гормонов к опухолевым клеткам-мишеням [Черешнев и др., 2004]. Так, большая группа ученых из Японии и Израиля продемонстрировала положительные результаты в лечении злокачественных гепатоцеллюлярных новообразований благодаря применению очищенного АФП, антителами к АФП, а также конъюгатами антител к АФП в комплексе терапии противоопухолевыми соединениями, такими как адриамицин и митомицин [Hirano et al., 2001].

В настоящее время фирма Alpha Cancer Technologies Inc. (АСТ, Канада) занимается разработкой препаратов рекомбинантного АФП, конъюгированного с токсинами: АСТ-901 (AFP + paclitaxel), АСТ-902 (AFP + thapsigargin), АСТ-903 (AFP + linker + maytansine). Одной из стратегий фирмы является выход препарата альфа-фетопротеина в качестве транспорта противоопухолевых препаратов на фармакологический рынок.

В 2017 г. исследователи смогли показать, что АФП, конъюгированный с даунорубицином, способен вызывать элиминацию супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC) [Belyaev et al., 2018]. Авторы считают, что недостаточность противоопухолевого иммунитета при раке опосредуется MDSC, поэтому эффективное подавление этих клеток может быть одним из потенциальных методов лечения рака. Для этого ученые предложили использовать АФП, конъюгированный с цитотоксическим агентом, в качестве векторной молекулы, специфически распознающей MDSC. Та-

кой молекулой в данном исследовании послужил даунорубин.

Тем не менее, в настоящий момент важно определить, насколько оправдана терапия с применением АФП в лечении ряда заболеваний. Существует определенная вероятность, что белок может провоцировать рост опухолевых клеток [Mizejewski, 2011]. Автор данной статьи связывает это с тем, что молекула АФП при разных условиях окружающей среды (рН, температура, осмоляльность, избыточные концентрации лиганда, окисление и тепловой/глюкозный шок) способна изменять свою конформацию [Mizejewski, 2001]; известно, что биологическая активность АФП зависит от ее конформационного состояния. Так, автор выделяет НАФР (human alpha-fetoprotein) и FL-AFP (full-length alpha-fetoprotein). НАФР имеет компактно сложенную форму и жесткую структуру. При этом НАФР несет молекулярную поверхность, подверженную гидрофильному воздействию при рН = 7 и обладает обширными участками гидрофобного связывания, расположенного в скрытых молекулярных карманах. Известно, что молекула FL-AFP претерпевает небольшую денатурацию и разворачивается в состоянии расплавленной глобулы, которая имеет разрыхление третичной упаковки, в то время как вторичная структура молекулы остается нетронутой [Hajeri-Germond et al., 1985]. Иммунохимия молекулы FL-AFP обнаружила кластеры из пяти основных антигенных эпитопов и одного скрытого эпитопа, который и позволяет молекуле переходить в другие формы. Помимо этого, было показано, что FL-AFP способна димеризоваться с ретиноевыми ядерными рецепторами, транскрипционными факторами и каспазами, образуя гетеродимеры [Li, Alexander, 2009]. Известно, что дефицит каспазы приводит к росту опухолевых клеток. Вероятно, такие переходные варианты молекулы АФП могут образовываться после инъекции FL-AFP пациентам, что может привести к aberrантной передаче сигнала АФП, а это, в свою очередь, может способствовать несвоевременному торможению и/или усилению роста клеток.

Молекула FL-AFP имеет большое количество пептидных сайтов связывания, некоторые из них могут быть неактивны до тех пор, пока АФР не будет введен в резко меняющееся биохимическое или биофизическое микроокружение [Mizejewski, 2009]. После такой стимуляции рецепторов биологический ответ, вызванный этими взаимодействиями, довольно трудно предсказать, а тем более контролировать, поэтому он может привести к нежелательным последствиям. Именно по этой причине еще в 1971 г. FDA (США) запретило продажу и распространение реагентов для иммуноанализа, содержащих молекулу АФР человека. Целесооб-

разнее всего перед применением АФП было бы исключить наличие онкологии, за исключением тех случаев, когда АФП применяется в качестве молекулы, транспортирующей токсин [Mizejewski, 2011].

Благодаря иммуномодулирующим свойствам АФП и его основной функции – переноса низкомолекулярных веществ, его применение в терапии ряда патологических состояний является возможным. Таким образом, исходя из вышесказанного, следует, что изучение механизмов действия АФП на уровне иммунной системы на настоящий момент является актуальным вопросом.

Работа поддержана грантом РФФИ 19-415-590001.

### Библиографический список

- Заморина С.А. и др. Альфа-фетопротейн как фактор дифференцировки Т-клеток иммунной памяти // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019а. Т. 167, № 4. С. 454–458.
- Заморина С.А. и др. Роль альфа-фетопротейна в регуляции цитокинового профиля активированных Т-хелперов и их конверсии в фенотип Th17 // Биомедицинская химия. 2019б. Т. 65. N 4. С. 347–355.
- Малайцев В.В. и др. Трансплантация фетальных тканей человека – перспективный метод лечения сахарного диабета // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1994. Т. 111, № 4. С. 350–355.
- Мищенко А.И., Фоменко И.И., Бурнас Н.Н. Опыт применения экстрактов эндокринных желез при экспериментальном бластоматозном росте // Вопросы онкологии. 1930. Кн. 2, т. 3. С. 8–16.
- Ольшанецкая Р.Л. Материалы по лечению злокачественных опухолей экстрактами из плаценты и эмбриональной ткани. Харьков: Тип. им. Фрунзе, 1939. 211 с.
- Панченко Е.Л. и др. Опыт применения трансплантата фетальных тканей человека при болезни Дауна у детей // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1994. Т. 111, № 4. С. 373–375.
- Пат. Франция А 61 К 35/54. Процесс лечения рака и приготовление продуктов, используемых для этого лечения, 1979.
- Родионов С.Ю. и др. Препарат «Профеталь» в комплексном лечении опухолевых заболеваний // Сибирский онкологический журнал. 2006а. № 4(20). С. 3–11.
- Родионов С.Ю. и др. К вопросу о механизмах противоопухолевой активности альфа-фетопротейна человека *in vitro* // Сибирский онкологический журнал. 2006б. № 3(19). С. 41–47.

- Саркисов Д.С., Пальцин А.А., Втюрин Б.В.* Электронно-микроскопическая автордиография клетки // Медицина. 1975. С. 184.
- Сухих Г.Т.* и др. Трансплантация фетальных тканей человека в гематологии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 1994. Т. 112, № 4. С. 375–377.
- Черешнев В.А.* и др. Влияние препарата «Профеталь» на функциональную активность мононуклеарных лейкоцитов и дендритных клеток человека // Медицинская иммунология. 2005. Т. 7, № 5–6. С. 525–534.
- Черешнев В.А.* и др. Альфа-фетопротеин: монография. Екатеринбург: Звезда, 2004. С. 376.
- Черешнев В.А.* и др. Роль Альфа-фетопротеина в дифференцировке регуляторных Т-лимфоцитов // Доклады академии наук. 2017. Т. 477, №4. С. 496–499.
- Шмагель К.В.* Иммунитет беременной женщины. М.: Мед. кн.; Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2003. С. 226.
- Belyaev N.N.* et al. Daunorubicin conjugated with alpha-fetoprotein selectively eliminates myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) and inhibits experimental tumor growth // *Cancer Immunol. Immunother.* 2018. Vol. 61, № 1. P. 101–111.
- Deutsch H.F.* Chemistry and biology of alpha-fetoprotein // *Adv. Cancer. Res.* 1991. № 56. P. 253–312.
- Dudich E.I.* MM-093, a recombinant human alpha-fetoprotein for the potential treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases // *Curr. Opin. Mol. Ther.* 2007. Vol. 9, № 6. P. 603–610.
- Dudich E.I.* et al. Alpha-fetoprotein – induced apoptosis of cancer cells // *Bull. Biol. Med.* 2000. Vol. 130, № 12. P. 1127–1133.
- Fettke F.* et al. Maternal and Fetal Mechanisms of B Cell Regulation during Pregnancy: Human Chorionic Gonadotropin Stimulates B Cells to Produce IL-10 While Alpha-Fetoprotein Drives Them into Apoptosis // *Front Immunol.* 2016. Vol. 8, № 7. P. 495–503.
- Hajeri-Germond M.* et al. The uptake of alpha-fetoprotein by C-1300 mouse neuroblastoma cells // *Br J Cancer.* 1985. Vol. 51(6). P. 791–797.
- Hirano T.* et al. HVJ-liposome-mediated transfection of HSVtk gene driven by AFP promoter inhibits hepatic tumor growth of hepatocellular carcinoma in SCID mice // *Gene Ther.* 2001. Vol. 8, № 1. P. 80–83.
- Li X., Alexander S.* Hereditary Persistence of Alpha-Fetoprotein // *Pediatr Blood Cancer.* 2009. Vol. 52 (3). P. 403–405.
- McMichael J.* Immunotherapeutic methods and composition employing antigens characteristic of malignant neoplasms. USA Patent. 1990. № 4966753. A61K 39/00.
- Mizejewski G.J.* Alpha-fetoprotein structure and function: relevance to isoforms, epitopes and conformational variants // *Exp. Biol. Med.* 2001. Vol. 226. P. 377–408.
- Mizejewski G.J.* Alpha-fetoprotein (AFP)-derived peptides as epitopes for hepatoma immunotherapy: a commentary // *Cancer Immunol Immunother.* 2009. Vol. 58(2). P. 159–170.
- Mizejewski G.J.* Review of the putative cell-surface receptors for alpha-fetoprotein: identification of a candidate receptor protein family // *Tumor Biol.* 2011. Vol. 32. P. 241–258.
- Pak V.N.* Selective targeting of myeloid-derived suppressor cells in cancer patients through AFP-binding receptors // *Future Science OA.* 2018. № 5(2). doi: 10.4155/fsoa-2018-0029
- Parker M.H.* et al. Purification and characterization of a recombinant version of human alpha-fetoprotein expressed in the milk of transgenic goats // *Protein Expr Purif.* 2004. Vol. 38, № 2. P. 177–183.
- Pollard L.C.* et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a recombinant version of human  $\alpha$ -fetoprotein (MM-093) in patients with active rheumatoid arthritis // *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2007. Vol. 66. P. 687–689. doi: 10.1136/ard.2006.059436
- Schumacher A., Costa S.D., Zenclussen A.C.* Endocrine factors modulating immune responses in pregnancy // *Front. Immunol.* 2014. Vol. 5. P. 1–12. doi: 10.3389/fimmu.2014.00196
- Solisch P., Bergman H., Granzaw H.* Patent (DDR). № 228739, A61 K45/00. 1983.
- Terentiev A.A., Moldogazieva N.T.* Alpha-fetoprotein: A renaissance // *Tumor Biol.* 2013. Vol. 34, № 4. P. 2075–2091.
- URL: <http://www.a-fp.ru/>  
 URL: <http://alpha-cancer.com/>  
 URL: <http://docs.cntd.ru/document/901735877>  
 URL: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB05512>
- Yamamoto M.* et al.  $\alpha$ -Fetoprotein impairs activation of natural killer cells by inhibiting the function of dendritic cells // *Clin. Exp. Immunol.* 2011. Vol. 165, № 2. P. 211–209.

## References

- Belyaev N.N., Abdolla N., Perfilyeva Y.V., Ostapchuk Y.O., Krasnoshtanov V.K., Kali A., Tleulieva R.* Daunorubicin conjugated with alpha-fetoprotein selectively eliminates myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) and inhibits experimental tumor growth. *Cancer Immunol. Immunother.* V. 61, N 1 (2018): pp. 101–111.
- Patent France A 61 K 35/54. [The process of treating cancer and preparing the products used for this treatment]. 1979. (In Russ.).

- Chereshnev V.A., Lebedinskaya O.V., Rodionov S.YU., Ahmatova N.K., SHubina I.ZH., Lebedinskaya E.A., Govrilova T.V., Kiselevskij M.V. [The effect of the drug "Profetal" on the functional activity of mononuclear leukocytes and human dendritic cells]. *Medicinskaja immunologija*. V. 7, N 5-6, (2005): pp. 525-534. (In Russ.).
- Chereshnev V.A., Rodionov S.YU., CHERkasov V.A., Maljutina N.N., Orlov O.A. *Alfa-fetoprotein*. [Alpha-fetoprotein. Monograph]. Ekaterinburg, Zvezda Publ., 2004. 376 p. (In Russ.).
- Chereshnev V.A., Timganova V.P., Zamorina S.A., Bochkova M.S., Hramcov P.V., Kropaneva M.D., Raev M.B. [The role of alpha-fetoprotein in the differentiation of regulatory T-lymphocytes]. *Doklady akademii nauk*. V. 477, N 4 (2017): pp. 496-499. (In Russ.).
- Dudich E.I. MM-093, a recombinant human alpha-fetoprotein for the potential treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Curr. Opin. Mol. Ther.* V. 9, N 6 (2007): pp. 603-610.
- Dudich E.I., Somenkova L.N., Dudich I.V., Nikolajeva M.A., Gorbatova E.A., Khromykh L.M., Grechko G.K., Sukhikh G.T. Alpha-fetoprotein – induced apoptosis of cancer cells. *Bull. Biol. Med.* V. 130, N 12 (2000): pp. 1127-1133.
- Fettke F., Schumacher A., Canellada A., Toledo N., Bekeradjian-Ding I., Bondt A., Wuhler M., Costa S.D., Zenclussen A.C. Maternal and Fetal Mechanisms of B Cell Regulation during Pregnancy: Human Chorionic Gonadotropin Stimulates B Cells to Produce IL-10 While Alpha-Fetoprotein Drives Them into Apoptosis. *Front Immunol.* V. 8, N 7 (2016): pp. 495-503.
- Hajeri-Germond M., Naval J., Trojan J., Uriel J. The uptake of alpha-foetoprotein by C-1300 mouse neuroblastoma cells. *Br J Cancer.* V. 51(6) (1985): pp. 791-797.
- Hirano T. et al. HVJ-liposome-mediated transfection of HSVtk gene driven by AFP promoter inhibits hepatic tumor growth of hepatocellular carcinoma in SCID mice. *Gene Ther.* V. 8, N 1 (2001): pp. 80-83.
- Li X., Alexander S. Hereditary Persistence of Alpha-Fetoprotein. *Pediatr Blood Cancer.* V. 52 (3) (2009): pp. 403-405.
- Malajcev V. V., Molnar E. M., Suhih G. T., Bogdanova I. M. [Human fetal tissue transplantation - a promising method for the treatment of diabetes]. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 1994, V. 111, № 4, pp. 350-355. (In Russ.).
- McMichael J., USA Patent № 4966753. Immunotherapeutic methods and composition employing antigens characteristic of malignant neoplasm. 1990.
- Mishchenko A.I., Fomenko I.I., Burnas N.N. [The experience of using endocrine gland extracts in experimental blastomatous growth]. *Voprosy onkologii*. Book 2, V. 3 (1930): pp. 8-16. (In Russ.).
- Mizejewski G.J. Alpha-fetoprotein structure and function: relevance to isoforms, epitopes and conformational variants. *Exp. Biol. Med.* V. 226 (2001): pp. 377-408.
- Mizejewski Gerald J. Alpha-fetoprotein (AFP)-derived peptides as epitopes for hepatoma immunotherapy: a commentary. *Cancer Immunol Immunother.* V. 58(2) (2009): pp. 159-170.
- Mizejewski G.J. Review of the putative cell-surface receptors for alpha-fetoprotein: identification of a candidate receptor protein family. *Tumor Biol.* V. 32 (2011): pp. 241-258.
- Ol'shaneckaya R.L. *Materialy po lečeniju zlokačestvennyh opucholej ekstraktami iz placenty i èmbriional'noj tkani* [Materials for the treatment of malignant tumors with extracts from the placenta and fetal tissue], Kharkov, tipografiya im. Frunze Publ., 1939. 211 p. (In Russ.).
- Pak Vladimir N. Selective targeting of myeloid-derived suppressor cells in cancer patients through AFP-binding receptors. *Future Science OA*. N 5(2) (2018). doi: 10.4155/fsoa-2018-0029.
- Parker M.H., Birck-Wilson E., Allard G., Masiello N., Day M., Murphy K.P. et al. Purification and characterization of a recombinant version of human alpha-fetoprotein expressed in the milk of transgenic goats. *Protein Expr Purif.* V. 38, N 2 (2004): pp. 177-183.
- Pollard L.C., Murray J., Moody M., Stewart E.J., Choy E.H.S. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of a recombinant version of human  $\alpha$ -fetoprotein (MM-093) in patients with active rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* V. 66 (2007): pp. 687-689. doi: 10.1136/ard.2006.059436.
- Panchenko E.L., Burkova M.I., Burkova A.S. et al. [The experience of using a human fetal tissue transplant in children with Down disease]. *Byulleten' èksperimental'noj biologii i mediciny*. V. 111, N 4 (1994): pp. 373-375. (In Russ.).
- Rodionov S.Yu., Orlov O.A., Chereshnev V.A., Sibiryak S.V., Taranenko L.A., Shur N.N., Gavrilova T.V., Orlova E.G., Lebedinskaya O.V. [The drug "Profetal" in the complex treatment of tumor diseases]. *Sibirskij onkologičeskij žurnal*. N 4(20) (2006): pp. 3-11. (In Russ.).
- Rodionov S.Yu., Lebedinskaya O.V., Kiselevskij M.V., Shtil' A.A., Chereshneva M.V., Chereshnev V.A., Taranenko A.A., Gavrilova T.V., Orlov O.A., Shur N.N., Orlova E.G. [To the question of the mechanisms of antitumor activity of human alpha-fetoprotein *in vitro*]. *Sibirskij onkologičeskij žurnal*. N 3(19) (2006): pp. 41-47. (In Russ.).

- Sarkisov D.S., Pal'cin A.A., Vtjurin B.V. [Electron microscopic autoradiography of the cell]. *Medicina*. (1975): p. 184. (In Russ.).
- Schumacher A., Costa S.D., Zenclussen A.C. Endocrine factors modulating immune responses in pregnancy. *Front. Immunol.* V. 5. (2014): pp. 1-12. doi: 10.3389/fimmu.2014.00196.
- Shmagel' K.V. *Immunitet beremennoj ženščiny* [Immunity of a pregnant woman], Nizhny Novgorod, NGMA Publ., 2003. 226 p. (In Russ.).
- Solisich P., Bergman H., Granzaw H. (1983), German Democratic Republic, Pat. № 228739, A61 K45/00.
- Suhih G. T., Molnar E. M., Malajcev V. V., Bogdanova I. M. [Human fetal tissue transplantation in hematology]. *Bulleten' èksperimental'noj biologii i mediciny*. V. 112, N 4 (1994): pp. 375-377. (In Russ.).
- Terentiev A.A., Moldogazieva N.T. Alpha-fetoprotein: A renaissance. *Tumor Biol.* V. 34, N 4. (2013): pp. 2075-2091.
- Available at: <http://www.a-fp.ru/>  
 Available at: <http://alpha-cancer.com/>  
 Available at: <http://docs.cntd.ru/document/901735877>
- Available at: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB05512>
- Yamamoto M., Tatsumi T., Miyagi T., Tsunematsu H., Aketa H., Hosui A., Kanto T., Hiramatsu N., Hayashi N., Takehara T.  $\alpha$ -Fetoprotein impairs activation of natural killer cells by inhibiting the function of dendritic cells. *Clin. Exp. Immunol.* V. 165, N 2 (2011): pp. 209-211.
- Zamorina S.A. Litvinova L.S. Yurova K.A. Haziahmatova O.G. Timganova V.P. Bochkova M.S. Hramcov P.V. Raev M.B. Chereshev V.A. [Alpha-fetoprotein as a factor in the differentiation of T- cells of immune memory]. *Bulleten' èksperimental'noj biologii i mediciny*. V. 167, N 4 (2019): pp. 454-458. (In Russ.).
- Zamorina S.A. Timganova V.P. Litvinova L.S. Todosenko N.M. Bochkova M.S. Shardina K.YU. Hramcov P.V. Raev M.B. Chereshev V.A. [The role of alpha-fetoprotein in the regulation of the cytokine profile of activated T-helpers and their conversion to the Th17 phenotype]. *Biomedicinskaja chimija*. V. 65, N 4 (2019): pp. 347-355. (In Russ.).

Поступила в редакцию 17.04.2020

### Об авторах

Шардина Ксения Юрьевна – аспирант, инженер лаборатории экологической иммунологии ПФИЦ Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН  
**ORCID:** 0000-0001-5474-8450  
 614081, Пермь, ул. Голева, 13;  
 shardinak@gmail.com, (342) 22807794

Заморина Светлана Анатольевна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии ПФИЦ Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН  
**ORCID:** 0000-0002—6474-1487  
 профессор кафедры микробиологии и иммунологии  
 ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»  
 614081, Пермь, ул. Голева, 13;  
 mantissa7@mail.ru; 89194737737

Раев Михаил Борисович, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии ПФИЦ Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН  
**ORCID:** 0000-0001-6882-4928  
 профессор кафедры микробиологии и иммунологии

### About the authors

Shardina Kseniya Yur'evna, postgraduate, technician of the environmental immunology laboratory Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms UB RAS.  
**ORCID:** 0000-0001-5474-8450  
 13, Golev str., Perm, Russia, 614081;  
 shardinak@gmail.com, (3422) 2807794

Zamorina Svetlana Anatolyevna, PhD, doctor of biology, leader researcher of the environmental immunology laboratory Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms UB RAS.  
**ORCID:** 0000-0002—6474-1487  
 professor of the Department of microbiology and immunology  
 Perm State University.  
 13, Golev str., Perm, Russia, 614081;  
 mantissa7@mail.ru; 89194737737

Rayev Mikhail Borisovich, PhD, doctor of biology, leading researcher of laboratory of ecological immunology Institute of Ecology and Genetics of Microorganism UB RAS.  
**ORCID:** 0000-0001-6882-4928  
 professor of the Department of microbiology and immunology

ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»  
614081, Пермь, ул. Голева, 13; mraev@iegm.ru;  
(342)2807794

Черешнев Валерий Александрович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии  
ПФИЦ Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН  
**ORCID:** 0000-0003-4329-147X  
зав. кафедрой микробиологии и иммунологии  
ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»  
614081, Пермь, ул. Голева, 13;  
Chereshnev@prm.uran.ru; 8(342)2807794

Perm State University.  
13, Golev str., Perm, Russia, 614081;  
mraev@iegm.ru; (342)2807794

Chereshnev Valerii Aleksandrovich, academician of RAS, PhD, Doctor of Medical Sciences, leading researcher of laboratory of ecological immunology  
Institute of Ecology and Genetics of Microorganism UB RAS.  
**ORCID:** 0000-0003-4329-147X  
head of the Department of microbiology and immunology  
Perm State University.  
13, Golev str., Perm, Russia, 614081;  
Chereshnev@prm.uran.ru; 8(342)2807794

#### **Информация для цитирования:**

Применение альфа-фетопротеина в иммунофармакологии – история вопроса / К.Ю. Шардина, С.А. Заморина, М.Б. Раев, В.А. Черешнев // Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2020. Вып. 2. С. 145–153. DOI: 10.17072/1994-9952-2020-2-145-153.

Shardina K.Yu., Zamorina S.A., Raev M.B., Chereshnev V.A. [Application of alpha-fetoprotein in immunopharmacology – background]. *Vestnik Permskogo universiteta. Biologija*. Iss. 2 (2020): pp. 145-153. (In Russ.). DOI: 10.17072/1994-9952-2020-2-145-153.

/

