

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-1-8-15>

# Использование белка p53 как мишени для иммунотерапии онкологических заболеваний

М.Л. Филипенко<sup>1</sup>, У.А. Боярских<sup>1</sup>, Н.Е. Кушлинский<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, Новосибирск 630090, ул. Академика Лаврентьева, 8;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

**Контакты:** Максим Леонидович Филипенко [mfilipenko@gmail.com](mailto:mfilipenko@gmail.com)

В солидных опухолях соматические мутации чаще всего встречаются в гене *TP53*, что приводит к образованию опухоль-специфического антигена p53 за счет гиперэкспрессии p53 дикого типа (WT-p53) или образования мутант-специфических неопитопов (MUT-p53). Таким образом, белок p53 является перспективной мишенью для иммунотерапии.

В статье обобщены клинические и иммунологические данные по вакцинным стратегиям, нацеленным на p53. Показано, что вакцинация WT-p53 воспроизводимо индуцирует p53-специфические Т-клеточные ответы и безопасна, однако ее клиническая эффективность в монорежиме ограничена. Ключевыми проблемами являются центральная толерантность, низкая плотность комплексов p53-HLA (HLA – человеческие лейкоцитарные антигены) на поверхности опухолевых клеток, иммуносупрессивное микроокружение и вариабельность HLA. Для мутантных форм p53 валидированы иммуногенные эпитопы, но клинические исследования вакцин II фазы пока отсутствуют. Перспективы повышения эффективности p53-вакцин связаны с использованием комбинированных подходов (использование ингибиторов контрольных точек иммунитета, адъювантов), точной стратификацией пациентов, а для MUT-p53 – с применением TCR-технологий (TCR – Т-клеточные рецепторы) и разработкой персонализированных схем.

**Ключевые слова:** белок p53, солидная опухоль, терапевтическая вакцина, соматическая мутация, неоантиген, человеческий лейкоцитарный антиген, HLA

**Для цитирования:** Филипенко М.Л., Боярских У.А., Кушлинский Н.Е. Использование белка p53 как мишени для иммунотерапии онкологических заболеваний. Успехи молекулярной онкологии 2026;13(1):8–15.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-1-8-15>

## Targeting p53 for immunotherapy of solid tumors

M.L. Filipenko<sup>1</sup>, U.A. Boyarskikh<sup>1</sup>, N.E. Kushlinski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 8 Akademika Lavrentieva St., Novosibirsk 630090, Russia;

<sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

**Contacts:** Maksim Leonidovich Filipenko [mfilipenko@gmail.com](mailto:mfilipenko@gmail.com)

The most common somatic mutations in solid tumors affect the *TP53* gene, leading to the formation of the tumor-specific p53 antigen through overexpression of the wild-type antigen (WT-p53) or the generation of mutant-specific neoepitopes (MUT-p53). Thus, the p53 protein is a promising target for immunotherapy. This article summarizes clinical and immunological data on p53-targeting vaccine strategies. Vaccination against WT-p53 is shown to reproducibly induce p53-specific T-cell responses and has a favorable safety profile; however, its clinical efficacy as a monotherapy is limited. Key challenges include central immune tolerance to WT-p53 epitopes, low density of p53 peptide-HLA complexes on the tumor cell surface, an immunosuppressive tumor microenvironment, and HLA (HLA – human leukocyte antigens) heterogeneity. For mutant p53, specific immunogenic epitopes have been validated, yet phase II clinical trials of vaccines targeting frequent p53 mutations are still lacking. Future prospects for enhancing the efficacy of p53-targeted vaccines

lie in combination strategies (e.g., with immune checkpoint inhibitors, adjuvants), precise patient stratification, and for mutant p53, the application of TCR-based (TCR – T-cell receptor) technologies and the development of personalized neoantigen selection platforms.

**Keywords:** p53 protein, solid tumor, therapeutic vaccine, somatic mutation, neoantigen, human leukocyte antigen, HLA

**For citation:** Filipenko M.L., Boyarskikh U.A., Kushlinsky N.E. Targeting p53 for immunotherapy of solid tumors. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2026;13(1):8–15.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2026-13-1-8-15>

## ВВЕДЕНИЕ

Нарушения в гене *TP53* – самые частые генетические события в опухолевых клетках. Мутации в данном гене обнаруживают более чем в 50 % первичных опухолей человека [1]. Это стимулирует поиск иммунотерапевтических подходов, которые могли бы избирательно распознавать опухолевые клетки на основе экспрессии p53 и его неоэпитопов [2]. За последние 10 лет именно иммунологические лекарственные подходы, основанные на применении ингибиторов контрольных точек иммунитета, обеспечили наиболее выраженные и стойкие ответы на терапию у некоторых пациентов. Однако далеко не все опухоли отвечают на иммунотерапию, что связано с ограниченной специфической активацией Т-клеток, иммуносупрессивным опухолевым окружением и гетерогенностью опухолевых антигенов. Терапевтические вакцины против опухолевых антигенов способны усилить действие ингибиторов контрольных точек, благодаря активации Т-клеточного звена противоопухолевого иммунного ответа [3]. Белок p53 является уникальным опухолевым антигеном: с одной стороны, он часто аномально стабилизирован и гиперэкспрессирован в опухолях, что способствует формированию пула иммунологически таргетируемых нормальных пептидов, с другой стороны, мутантные формы p53 создают неоэпитопы, качественно новые детерминанты для иммунной системы, которых нет в нормальных тканях [4].

Цель работы – обобщить состояние и клиническую готовность стратегий, использующих p53 в качестве мишени для иммунотерапии солидных опухолей.

## РОЛЬ P53 В НОРМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ И ПРИ ОНКОГЕНЕЗЕ

Белок p53, кодируемый геном *TP53*, является одним из наиболее важных супрессоров опухолей в клетке человека. Он играет главную роль в поддержании геномной стабильности, регулируя клеточный цикл, репарацию ДНК, апоптоз и клеточное старение в ответ на стрессовые сигналы, такие как повреждение ДНК, гипоксия или онкогенный стресс [5]. Путь p53 может реагировать на клеточный стресс остановкой клеточного цикла в фазах G1 и G2, опосредуя любой из 5 вариантов клеточной гибели.

В нормальных условиях уровень p53 в клетке остается низким, благодаря его постоянной деградации,

опосредованной E3-убиквитинлигазой MDM2. При клеточном стрессе p53 стабилизируется, фосфорилируется и ацетируется, что приводит к усилению его транскрипционной активности. Активированный p53 регулирует экспрессию сотен генов, включая *p21* (ингибитор циклинзависимых киназ), *BAX* (проапоптотический белок), *PUMA* и *NOXA*, что останавливает клеточный цикл или инициирует апоптоз [6]. Однако в опухолях нормальная функция p53 часто нарушается. Более 50 % всех солидных опухолей человека содержат мутации в гене *TP53*, а при некоторых типах рака (например, при серозном раке яичников высокой степени злокачественности, трижды негативном раке молочной железы, плоскоклеточном раке легкого) частота мутаций превышает 80 % [2]. Инактивация p53 происходит за счет соматических мутаций или увеличения экспрессии негативных регуляторов MDM2/MDM4, вирусных онкобелков (например, E6 вируса папилломы человека), эпигенетической супрессии или нарушения паттерна посттрансляционных модификаций. Потеря функции p53 позволяет опухолевым клеткам избежать апоптоза, продолжать деление при поврежденной ДНК и накапливать дополнительные мутации, что способствует прогрессии опухоли, метастазированию и устойчивости к терапии [6].

## СПЕКТР МУТАЦИЙ ГЕНА TP53 В РАЗЛИЧНЫХ ОПУХОЛЯХ

Ген *TP53* расположен на хромосоме 17p13.1 и содержит 11 экзонов. Большинство мутаций (>90 %) локализованы в экзонах 5–8, кодирующих ДНК-связывающий домен (DBD) белка [7]. Миссенс-мутации приводящие к замене одной аминокислоты, часто нарушающей структуру DBD и способность p53 связываться с ДНК, встречаются чаще всего. По результатам репрезентативных исследований и согласно базам данных, доля миссенс-мутаций *TP53* в злокачественных опухолях человека составляет 70–80 % [1]. Около 30 % всех *TP53*-мутаций приходится на классические часто встречающиеся мутации в 6 кодонах: R175, G245, R248, R249, R273 и R282 (приводят к заменам аминокислот R175H, G245S, R248Q/W, R249S, R273C/H и R282W соответственно) [8].

Реже встречаются нонсенс-мутации, инсерции и делеции, приводящие к образованию нефункциональных укороченных форм p53. По данным базы

Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) TP53, в 2024 г. зарегистрировано более 80 тыс. соматических мутаций в гене *TP53* в опухолях человека [9]. Мутации в *TP53* классифицируются на структурные мутации (вызывающие конформационные изменения (например, R175H, R249S и R282W)), контактные мутации, которые изменяют способность транскрипционного фактора p53 взаимодействовать со своими сайтами связывания в промоторах генов-мишеней (R248W и R273W), и инактивирующие мутации, вызывающие утрату полноценного p53 [7].

Распределение мутаций зависит от типа опухоли и вызывающих их этиологических факторов. Например, для рака легкого характерны мутации V157F и R158L (связано с курением) [10], для рака печени – R249S, что ассоциировано с воздействием афлатоксина B1 [11], для рака молочной железы – R175H, R248Q, R273H, для рака яичников – R273H, R248Q, для колоректального рака – R248W, R273H, R175H [9]. Так называемые GOF-мутации (gain-of-function) придают p53 новые функции, способствуя инвазии, метастазированию и устойчивости опухоли к химиотерапии [5]. Например, мутантные формы R175H и R273H активируют транскрипционный ядерный фактор κB, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и другие проканцерогенные пути. Высокая частота встречаемости мутаций p53 при различных типах опухолей обуславливает возможность разработки универсальных терапевтических вакцин, основанных на неоантигенах, определяемых этими мутациями.

### ИММУНОГЕННОСТЬ ПЕПТИДОВ P53: ДИКИЙ ТИП, МУТАНТНЫЕ И МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ФОРМЫ

Несмотря на то что p53 является собственным белком организма, при онкологических заболеваниях он часто сверхэкспрессируется в опухолевых клетках, что делает его потенциальной мишенью для иммунной системы. В норме клетка содержит около  $2 \times 10^4 - 2 \times 10^5$  молекул p53 (в зависимости от клеточной линии) [12]. При генотоксическом стрессе концентрация p53 дикого типа (WT-p53) на короткое время увеличивается в 1,25–5 раз [13]. При злокачественной трансформации мутации в гене *TP53* (MUT-p53, например R175H, R248Q/W, R273H/C) приводят к стабилизации белка за счет нарушения его связывания с MDM2/MDMX, взаимодействия с шаперонами и других механизмов. В работах с использованием методов молекулярной визуализации уровни MUT-p53 были на порядок выше базального уровня WT-p53 и составили более  $10^5 - 10^6$  молекул на клетку [14].

Пептиды WT-p53, представленные молекулами главного комплекса гистосовместимости классов I (MHC I) и II (MHC II), распознаются Т-клетками, несущими WT-p53-специфичные Т-клеточные рецепторы (TCR). Такие Т-клетки были обнаружены

как у здоровых доноров, так и у онкологических пациентов, что говорит о частичной иммунной толерантности к этому белку [15]. Наиболее изученными WT-p53-эпитопами являются пептиды p53<sub>149–157</sub> (STPPPGTRV), p53<sub>264–272</sub> (LLGRNSFEV), p53<sub>139–147</sub> (RMPEAAPV) для аллеля HLA-A\*02:01 [16–19] и p53<sub>125–134</sub> (AYVEGSDLII) – для HLA-A\*24:02 [20]. Эти пептиды стимулируют образование специфических CD8<sup>+</sup>-Т-клеток *in vitro* и *in vivo*, однако их иммуногенность ограничена из-за центральной толерантности (удаление Т-клеток с высокоаффинными TCR в тимусе) и низкой аффинности к МНС. Слабое связывание описанных пептидов WT-p53 и иммунное редактирование снижают клиническую эффективность, мотивируют исследователей модифицировать эпитопы и искать пути усиления их презентации [21]. Изменения в механизмах протеолиза и презентации антигенов у опухолевых клеток, включающие модуляцию активности протеасом, TAP, ERAP1/2, HLA I/β2M/NLRC5 и другие, значительно изменяют набор пептидов p53, которые презентуются на поверхности клетки в составе HLA-комплекса [22]. Согласно результатам исследований лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TIL) (например, при раке яичников), спектр «видимых» Т-клетками WT-p53-эпипептидов варьирует между опухолями, что является совместным эффектом экспрессии p53, типа мутации в гене *TP53* и состояния антигенпрезентирующего молекулярного пути [23]. Таким образом, можно предположить значительную вариабельность возможной эффективности терапевтических вакцин, основанных на пептидах WT-p53.

Помимо гиперэкспрессируемых WT-p53-антигенов мутации в *TP53* могут генерировать неоантигены – пептиды, которых нет в нормальных клетках. Эти пептиды обладают более высокой иммуногенностью, так как не подвержены центральной толерантности. Рассмотрим в этом контексте наиболее часто встречающиеся несинонимичные замены аминокислот p53.

Мутация R175H является одной из наиболее часто детектируемых в различных солидных опухолях: ~5 % всех мутаций в гене *TP53* приходится именно на R175H. Для указанной мутации описан минимальный HLA-A\*02:01-зависимый CD8-эпитоп p53<sub>168–176</sub> (HMTEVVRHC). Продемонстрировано, что различные типы TCR специфично узнают мутантный пептид p53<sub>168–176</sub> [24]. Функциональность данного эпитопа доказана с помощью кристаллографии комплексов TCR-pMHC и структур HLA-A2 с WT/Mut-пептидами, масс-спектрометрического анализа HLA-комплексов из клеток, экспрессирующих p53-R175H, а также в ходе работ по созданию TCR-инженерных Т-клеток (TCR-T) и антител, имитирующих Т-клеточный рецептор (TCR-m) [25–27]. Помимо МНС I-зависимого иммунного ответа p53-R175H индуцирует МНС II-ответ; так у пациентов с эпителиальными опухолями были выделены CD4<sup>+</sup>-Т-клетки специфичные для p53-R175H в комплексе с HLA-DRB1\*13:01 [28]. Тем не менее

плотность специфических комплексов p53-R175H-пептидов и МНС низкая, что требует высокой чувствительности терапевтического распознавания (TCR-m, TCR-T, armored-подходы) [27].

Частые мутации p53 G245 и R248 также обладают иммуногенностью. Показано, что пептиды p53<sub>245–254</sub> (GMNQRPIIT) и p53<sub>245–254</sub> GMNWRPIIT, которые генерируются мутациями R248Q и R248W соответственно, существенно стабилизировали комплекс HLA-A\*02:01 в клетках T2 (лимфобластоидной клеточной линии с дефицитом TAP2) и вызывали *ex vivo* CD8<sup>+</sup>-Т-клеточные реакции у некоторых пациентов и доноров с HLA-A\*02:01. Примечательно, что описанные эффекты не наблюдались для пептидов – производных мутации R175H [29]. Результаты еще одного исследования показали, что длинный пептид p53 с мутацией R248W, центрированный вокруг позиций 240–254, вызывает образование специфических CD8<sup>+</sup>- и CD4<sup>+</sup>-Т-клеток у A2/DR1-гуманизированных мышей и *ex vivo* у человека [30]. Мутант-специфичные G245S CD4<sup>+</sup>-Т-клетки обнаружены в TIL яичника (HNYMNCNSSCMGSMN, HLA-DRB3\*02:02) [23].

В процессе высокопроизводительного TIL-скрининга у пациентов с эпителиальными опухолями идентифицированы мутант-специфичные Т-клетки для R273C/H и R282W (ограниченные различными аллелями HLA I и HLA II) [28]. Пептид p53<sub>264–742</sub> (LLGRNSFEV), содержащий мутацию R273H, был охарактеризован как иммуногенный неопитоп у больных с карциномой пищевода. Т-клетки, нагруженные этим пептидом, вызывали секрецию интерферона  $\gamma$  специфическими CD8<sup>+</sup>-Т-клетками, которые стимулировали их лизис [31].

Еще одна часто встречающаяся мутация p53 – Y220C – является валидированным неопитопом для CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-Т-клеток. Результаты исследования D. C. Deniger и соавт. показали, что TIL-культуры пациентов распознают содержащие Y220C пептиды p53<sub>217–225</sub> (VVPCEPPEV) в контексте A\*02:01 (CD8<sup>+</sup>) и p53<sub>211–225</sub> (NTFRHSVVVPCEPPE) в контексте DRB3\*02:02 (CD4<sup>+</sup>), при этом частота встречаемости специфичных клонов в активированном пуле TIL доходила до нескольких десятков процентов [23]. Специфичные для p53 Y220C CD4<sup>+</sup>-клетки также обнаружены при HLA-DRB1\*04:01 [28].

Более редкие соматические мутации p53 могут представлять интерес для разработки персонализированных вакцин, например на основе технологий синтетических матричных РНК (мРНК), несущих специфические потенциально иммуногенные для пациента неопитопы, выявленные в результате таргетного или экзомного секвенирования нового поколения ДНК или мРНК опухолевых клеток. Однако не все мутантные пептиды p53 иммуногенны, многие связываются с МНС с низкой эффективностью или не распознаются TCR.

Для усиления иммуногенности могут быть использованы нативные и мутантные пептиды p53 с замена-

ми аминокислот, повышающими аффинность к МНС или TCR. Например, в контексте аллеля HLA-A2 Y220C-неоэпитоп VVPCEPPEV обеспечивает сравнительно низкую стабильность комплекса пептида и HLA. В 2023 г. предложено ввести замену валина на лейцин в позицию P2 (VLPCEPPEV или TP53-Y220C-L2) [32]. Это повысило аффинность и стабильность связывания модифицированного пептида с HLA-A\*02:01, усилило индукцию Y220C-специфичных CTL *in vitro* и подавление опухоли *in vivo* по сравнению с нативным Y220C-пептидом. Авторы предлагают использовать этот пептид как основу для дендритно-клеточных и пептидных вакцин.

Для пептида p53<sub>149–157</sub> замена T>L в позиции 2 (STPPPGTRV → SLPPPGTRV) увеличивает аффинность к HLA-A\*02:01 и усиливает CTL-ответ [33], для p53<sub>264–272</sub> замена F>Y и V>I (LLGRNSFEV → LLGRNSYEI) усиливает стабильность комплекса пептида с МНС и его иммуногенность [17]. С развитием нейросетевого моделирования взаимодействия МНС с пептидами такой подход, как направленная модификация неопитопов, может существенно повысить эффективность противоопухолевых вакцин.

#### КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ БЕЛКОВЫМИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЯМИ P53

Уже в начале 2000-х годов данные, полученные в ходе клинических исследований, показали реализуемость иммунного нацеливания на WT-пептиды p53: вакцинация дендритными клетками (DC), нагруженными p53-пептидами, была безопасной и индуцировала p53-специфические Т-клеточные ответы у больных с солидными опухолями; при этом сравнивались разные режимы доставки антигена (прямые инъекции пептидов против DC-терапии) у пациентов с HLA-A\*02 [33]. Несмотря на ограниченную эффективность использованного подхода в «трудных» когортах, полученные результаты заложили основу для дальнейших исследований. Последующие клинические испытания были направлены на поиск путей повышения иммунного ответа против p53 с помощью применения адъювантов, использования длинных пептидов классов I и II для расширения Т-клеточного спектра, а также вирусных векторов для доставки антигенов.

К настоящему моменту проведены более 30 клинических испытаний I/II фазы с целью оценки безопасности и эффективности вакцинации белковыми последовательностями WT-p53. Результаты клинических исследований II фазы, посвященных анализу вакцин, нацеленных на WT-p53, представлены в табл. 1. Сегодня нет положительных результатов испытаний III фазы вакцин против p53. Вакцинация полноразмерным WT-p53 или его пептидами демонстрирует иммуногенность (индукцию p53-специфических Т-клеток) в клинических исследованиях I/II фазы.

Эффективность таких вакцин не очень высока у предлеченных пациентов с рецидивами опухолевых заболеваний (как правило, у меньшей части больных наблюдаются стабилизация заболевания и отсутствие благоприятного влияния на выживаемость в рандомизированном дизайне) [21].

Попытки усилить иммунный ответ низкими дозами циклофосфида или комбинацией с вирусной терапией приводят к повышению иммунных ответов, однако убедительные данные о клинической эффективности такой терапии на данный момент ограничены неболь-

шими группами пациентов [34]. Ни одна WT-p53-вакцина не показала статистически значимого улучшения показателей выживаемости в рамках клинических исследований фазы II, что препятствует проведению испытаний фазы III. В большинстве программ используются комбинации анти-PD-1/PD-L1- (PD-1 – рецептор программируемой клеточной гибели 1, PD-L1 – лиганд-1 рецептора программируемой клеточной гибели), химио- и лучевой терапии и неоантигенных стратегий (в том числе TCR-/TCRm-подходы), которые проходят клинические исследования I/II фазы [21].

**Таблица 1.** Опубликованные клинические исследования II фазы вакцин, нацеленных на p53 дикого типа (WT-p53)

Table 1. Published phase II clinical trials of wild-type p53-targeted vaccines (WT-p53)

Исследование Study	Антиген Antigen	Нозология Nosology	Число пациентов (фаза) Number of patients (phase)	Клинические данные Clinical data
[35]	WT-p53 SLP (10 перекрывающихся 25–30-мерных пептидов в позиции p53 <sub>70–248</sub> ) WT-p53 SLP (10 overlapping 25–30 amino acid long peptides covering residues p53 <sub>70–248</sub> )	Рецидив РЯ OC recurrence	20 (II)	У 2 (10 %) из 20 пациентов – стабилизация заболевания; клинический эффект ограничен In 2 (10 %) of 20 patients the disease stabilized; clinical effect is limited
[36]	WT-p53 SLP	Рецидив РЯ OC recurrence	20 (II)	Показатели выживаемости – без улучшения Survival rates without improvement
NCT00844506 [34]	WT-p53 SLP + циклофосфамид WT-p53 SLP + cyclophosphamide	Рецидив РЯ (повышен CA-125) OC recurrence (elevated CA-125)	12 (II)	У 2 пациентов стабилизация заболевания In 2 patients the disease stabilized
NCT00001827 [37]	WT-p53 <sub>264–272</sub> (DC + пептид LLGRNSFEV) WT-p53 <sub>264–272</sub> (DC + LLGRNSFEV peptide)	РЯ с высоким риском рецидива OC with high risk of recurrence	21 (II)	Низкая токсичность, время до прогрессии и показатели общей выживаемости – без улучшения Low toxicity, time to progression and overall survival without improvement
NCT00617409, NCT00776295, NCT00049218 [38]	Ad. p53-DC (аутологичные DC, трансфицированные WT-p53) Ad. p53-DC (autologous DC, transfected WT-p53)	Рецидив мелко-клеточного рака легкого после 1-й линии терапии Recurrence of small cell lung cancer after 1 <sup>st</sup> line therapy	78 (II)	Частота ответов не выше, чем при химиотерапии Response rate not higher than for chemotherapy
NCT03113487 [39]	p53MVA (вирусный вектор Modified Vaccinia Ankara (MVA), экспрессирующий WT-p53) + пембролизумаб p53MVA (Modified Vaccinia Ankara (MVA) viral vector, expressing WT-p53) + pembrolizumab	Рецидив РЯ OC recurrence	17 (II)	У 3 из 11 пациентов – длительная стабилизация заболевания (30–49 нед); профиль безопасности приемлемый In 3 of 11 patients, long-term (30–49 weeks) disease stabilization was achieved; safety profile is acceptable

**Примечание.** РЯ – рак яичников; SLP – синтетические длинные пептиды; DC – дендритные клетки.

Note. OC – ovarian cancer; SLP – synthetic long peptides; DC – dendritic cells.

На сегодняшний день результаты клинических исследований II фазы вакцин, направленных исключительно на MUT-p53-неоантигены, не опубликованы. Однако MUT-p53-антигены (включающие мутации R175H, R248Q/W, R273H/C, R282W) исследуются в составе мультиэпитопных панелей, которые содержат p53-эпитопы наряду с неоэпитопами других генов [30]. Например, пептидная вакцина IMA901 (Immatic, Германия), содержащая 10 опухоль-ассоциированных пептидов, включая p53<sub>149–157</sub> для метастатического рака почек относительно успешно прошла клинические исследования II фазы (NCT01265901), и сейчас проводятся испытания III фазы (NCT00523159) [40, 41].

### ОГРАНИЧЕНИЯ ИММУНОТЕРАПИИ НА ОСНОВЕ P53 И СТРАТЕГИИ ИХ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Очевидной проблемой использования WT-p53-иммунизации является наличие центральной толерантности. Высокоаффинные TCR к эпитопам WT-p53 частично удаляются в тимусе, это проявляется наличием иммуногенности и ограниченной клинической пользой вакцин при монотерапии [21]. Даже при высокой экспрессии белка представленный в комплексе с МНС пул p53-пептидов часто невелик (из-за ограничения протеолиза, конкуренции пептидов за связывание и HLA-аффинности). Так, для мутации R175H было показано натуральное представление эпитопа p53<sub>168-176</sub> (HMTEVVRHC) в контексте HLA-A\*02:01 [42], однако авторы отмечают чрезвычайно низкую плотность комплексов «пептид–МНС»; для преодоления этого ограничения используют биспецифическое антитело (TCRm/TCR-T).

Опухоли часто имеют дефекты пути процессинга и презентации антигенов, что уменьшает или смещает репертуар p53-эпитопов. Это один из центральных путей ускользания от иммунного ответа [43]. Ранее также было показано, что редактирование эпитопов протеазами может играть большую роль в их дальнейшей представленности. Гиперактивность ERAP1/2ERAP1, которые укорачивают пептиды до 8–10 а. о., приводит к потере отдельных эпитопов, а дисрегуляция иммунопротеасомы меняет С-концы и спектр пептидов [44].

Большое влияние на репертуар представленных пептидов оказывают HLA-рестрикция и вариабельность генетики пациентов. Результаты скринингов TIL показывают высокую, но неоднородную иммуногенность распространенных мутаций в TP53 для нескольких валидированных HLA-аллелей.

Сегодня одним из самых эффективных способов защиты опухолевых клеток от иммунной системы считается формирование иммунодепрессивного микроокружения. Регуляторные Т-клетки, миелоидные супрессорные клетки, PD-1/PD-L1-сигналинг и другие

регуляторные воздействия подавляют реализацию p53-опосредованных индуцированных иммунных реакций [45].

Несмотря на скромные результаты клинических исследований, интерес к использованию WT-p53 и MUT-p53 в иммунотерапии не ослабевает. Вакцинация ими может быть частью комбинированных стратегий (использование адъювантов, ингибиторов контрольных точек, онколитических вирусов, химерных антигенных рецепторов (CAR) и TCR), что с большей вероятностью позволит преодолеть толерантность и иммунное подавление в микроокружении [21]. Например, таргетирование R175H/A\*02:01-антигенами с двойной специфичностью к опухолевому антигену и комплексу TCR-CD3 эффективно активировало Т-клетки для лизиса раковых клеток. На этом фоне начаты ранние клинические исследования TCR-T-терапии против R175H/A2. Выявлено, что неоэпитопы WT-p53 могут служить лекарственными мишенями, обладающими высокой специфичностью по отношению к опухоли [42]. Другим примером таких подходов является применение вакцины NT-175, которая представляет собой аутологичные Т-клетки с выключением эндогенного TCR и гена β-рецептора трансформирующего фактора роста типа 2 (TGFR2) с добавлением TCR, распознающего R175H-p53 (в комплексе с HLA-A\*02:01). В ходе этого клинического исследования (NCT05877599, I фаза), начатого в 2023 г., будут оценены безопасность и предварительная противоопухолевая активность NT-175 [46, 47].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании данных клинических исследований можно сделать вывод, что WT-p53 остается иммуногенной и безопасной мишенью, но не самодостаточной для достижения устойчивого клинического эффекта у предлеченных пациентов. Определены механизмы, ограничивающие эффективность иммунотерапии, нацеленной на WT-p53: центральная толерантность к эпитопам дикого типа, невысокая и вариабельная плотность комплекса «p53-пептид–HLA», нарушения процессинга антигенов, HLA-зависимость распознавания, иммуносупрессивная опухолевая микросреда. Эти факторы объясняют невысокую эффективность монотерапевтических вакцин при устойчивой иммуногенности.

Будущее, вероятно, за индивидуализированными вакцинами, содержащими WT-p53, и за их комбинацией с модифицированными клеточными терапевтическими технологиями (применение DC, CAR, TCR и др.), в том числе с ингибиторами контрольных точек иммунитета и другими модификаторами опухолевого иммунного микроокружения.

## Л и т е р а т у р а / R e f e r e n c e s

- Chen X., Zhang T., Xia Q. et al. Mutant P53 in cancer: from molecular mechanism to therapeutic modulation. *Cell Death Dis* 2022;13(11):974. DOI: 10.1038/s41419-022-05408-1
- Levine A.J. Spontaneous and inherited TP53 genetic alterations. *Oncogene* 2021;40(41):5975–83. DOI: 10.1038/s41388-021-01991-3
- Schumacher T.N., Scheper W., Kvistborg P. Cancer Neoantigens. *Ann Rev Immunol* 2019;37:173–200. DOI: 10.1146/annurev-immunol-042617-053402
- Hassin O., Oren M. Drugging p53 in cancer: one protein, many targets. *Nat Rev Drug Discov* 2023;22(2):127–44. DOI: 10.1038/s41573-022-00571-8
- Liu Y., Su Z., Tavana O. et al. Understanding the complexity of p53 in a new era of tumor suppression. *Cancer Cell* 2024;42(6):946–67. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.04.009
- Marei H.E., Althani A., Affi N. et al. P53 signaling in cancer progression and therapy. *Cancer Cell Int* 2021;21(1):703. DOI: 10.1186/s12935-021-02396-8
- Baugh E.H., Ke H., Levine A.J. et al. Why are there hotspot mutations in the *TP53* gene in human cancers? *Cell Death Differ* 2018;25(1):154–60. DOI: 10.1038/cdd.2017.180
- De Andrade K.C., Mirabello L., Stewart D.R. et al. The TP53 database: transition from the international agency for research on cancer to the US National Cancer Institute. *Cell Death Differ* 2022;29(5):1071–3. DOI: 10.1038/s41418-022-00976-3
- International Agency for Research on Cancer. TP53 database. IARC, 2024. Available at: <https://p53.iarc.fr>
- Barta J.A., Pauley K., Kossenkov A.V. et al. The lung-enriched p53 mutants V157F and R158L/P regulate a gain of function transcriptome in lung cancer. *Carcinogenesis* 2020;41(1):67–77. DOI: 10.1093/carcin/bgz087
- Gouas D., Shi H., Hainaut P. The aflatoxin-induced TP53 mutation at codon 249 (R249S): biomarker of exposure, early detection and target for therapy. *Cancer Lett* 2009;286(1):29–37. DOI: 10.1016/j.canlet.2009.02.057
- Ma L., Wagner J., Rice J.J. et al. A plausible model for the digital response of p53 to DNA damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(40):14266–71. DOI: 10.1073/pnas.0501352102
- Stewart-Ornstein J., Lahav G. P53 dynamics in response to DNA damage vary across cell lines and are shaped by efficiency of DNA repair and activity of the kinase ATM. *Sci Signal* 2017;10(476):eaah6671. DOI: 10.1126/scisignal.aah6671
- Alakonya A., Hudson A., Klymchenko A.S. et al. Molecular Imaging of p53 in mouse models of cancer using a radiolabeled antibody TAT conjugate with SPECT. *J Nucl Med* 2024;65(10):1626–32. DOI: 10.2967/jnumed.124.267736
- Houbiers J.G., Nijman H.W., van der Burg S.H. et al. *In vitro* induction of human cytotoxic T lymphocyte responses against peptides of mutant and wild-type p53. *Eur J Immunol* 1993;23(9):2072–7. DOI: 10.1002/eji.1830230905
- Albers A.E., Ferris R.L., Kim G.G. et al. Phenotype of p53 wild-type epitope-specific t cells in the circulation of patients with head and neck cancer. *Sci Rep* 2018;8(1):1–9. DOI: 10.1038/s41598-018-29067-5
- Petersen T.R., Bregenholt S., Nissen M.H., Claesson M.H. Human p53(264–272) HLA-A2 binding peptide is an immunodominant epitope in DNA-immunized HLA-A2 transgenic mice. *Cancer Lett* 1999;137:183–91. DOI: 10.1016/s0304-3835(98)00353-x
- Röpke M., Regner M., Claesson M.H. T cell-mediated cytotoxicity against p53-protein derived peptides in bulk and limiting dilution cultures of healthy donors. *Scand J Immunol* 1995;42(1):98–103. DOI: 10.1111/j.1365-3083.1995.tb03631.x
- Umamo Y., Tsunoda T., Tanaka H. et al. Generation of cytotoxic T cell responses to an HLA-A24 restricted epitope peptide derived from wild-type p53. *Br J Cancer* 2001;84(8):1052–7. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1715
- Eura M., Chikamatsu K., Katsura F. et al. A wild-type sequence p53 peptide presented by HLA-A24 induces cytotoxic t lymphocytes that recognize squamous cell carcinomas of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2000;6(3):979–86.
- Zhou S., Zhao Z., Zhang M. et al. Clinical and immunological effects of p53-targeting vaccines. *Front Cell Dev Biol* 2021;9:762196. DOI: 10.3389/fcell.2021.762796
- Zou Z., Wang Y., Chen L. et al. Current landscape of the immunoproteasome: implications for disease and therapy. *Cell Death Discov* 2025;11(1):1. DOI: 10.1038/s41420-025-02698-0
- Deniger D.C., Pasetto A., Robbins P.F. et al. T-cell responses to *TP53* ‘hotspot’ mutations and unique neoantigens expressed by human ovarian cancers. *Clin Cancer Res* 2018;24(22):5562–73. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0573
- Wu D., Liu Y., Zhang L. et al. Structural basis for oligoclonal T cell recognition of a shared p53 cancer neoantigen. *Nat Commun* 2020;11(1):2908. DOI: 10.1038/s41467-020-16755-y
- Chiang Y.T., Chng W.J., Li Z. et al. The function of the mutant P53-R175h in cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(16):4088. DOI: 10.3390/cancers13164088
- Li J., Li L., Liu Y. et al. The screening, identification, design and clinical application of tumor-specific neoantigens for TCR-T cells. *Mol Cancer* 2023;22(1):141. DOI: 10.1186/s12943-023-01844-5
- Tornesello M.L. TP53 mutations in cancer: molecular features and therapeutic opportunities (review). *Int J Mol Med* 2025;55(1):1–11. DOI: 10.3892/ijmm.2024.5448
- Malekzadeh P., Pasetto A., Robbins P.F. et al. Neoantigen screening identifies broad TP53 mutant immunogenicity in patients with epithelial cancers. *J Clin Invest* 2019;129(3):1109–14. DOI: 10.1172/JCI123791
- Hoyos D., Zappasodi R., Schulze I. et al. Fundamental immune–oncogenicity trade-offs define driver mutation fitness. *Nature* 2022;606(7912):172–9. DOI: 10.1038/s41586-022-04696-z
- Quandt J., Schlude C., Bartoschek M. et al. Long-peptide vaccination with driver gene mutations in p53 and Kras induces cancer mutation-specific effector as well as regulatory T cell responses. *Oncoimmunology* 2018;7(12):e1500671. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1500671
- Yuan Y., Zhao Y., Qiu L. et al. Identification of shared neoantigens in esophageal carcinoma by the combination of comprehensive analysis of genomic data and in silico neoantigen prediction. *Cell Immunol* 2022;377:104554. DOI: 10.1016/j.cellimm.2022.104537
- Chasov V., Zmievskaia E., Ganeeva I. et al. Anticancer therapeutic strategies for targeting mutant P53-Y220C. *J Biomed Res* 2024;38(3):222–32. DOI: 10.7555/JBR.37.20230093
- Svane I.M., Pedersen A.E., Johansen J.S. et al. Vaccination with P53 peptide-pulsed dendritic cells is associated with disease stabilization in patients with p53 expressing advanced breast cancer; monitoring of serum YKL-40 and IL-6 as response biomarkers. *Cancer Immunol Immunother* 2007;56(9):1485–99. DOI: 10.1007/s00262-007-0293-4
- Vermeij R., Leffers N., Hoogeboom B.N. et al. Potentiation of a P53-SLP vaccine by cyclophosphamide in ovarian cancer: a single-arm phase II study. *Int J Cancer* 2012;131(5):E670–80. DOI: 10.1002/ijc.27388
- Leffers N., Lambeck A.J., Gooden M.J. et al. Immunization with a p53 synthetic long peptide vaccine induces p53-specific immune responses in ovarian cancer patients, a phase II trial. *Int J Cancer* 2009;125(9):2104–13. DOI: 10.1002/ijc.24597
- Leffers N., Vermeij R., Hoogeboom B.N. et al. Long-term clinical and immunological effects of p53-SLP® vaccine in patients with ovarian cancer. *Int J Cancer* 2012;130(1):105–12. DOI: 10.1002/ijc.25980
- Rahma O.E., Ashtar E., Czystowska M. et al. A gynecologic oncology group phase II trial of two p53 peptide vaccine approaches:

- subcutaneous injection and intravenous pulsed dendritic cells in high recurrence risk ovarian cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2012;61(3):373–84. DOI: 10.1007/s00262-011-1100-9
38. Chiappori A.A., Williams C.C., Gray J.E. et al. Randomized-controlled phase II trial of salvage chemotherapy after immunization with a TP53-transfected dendritic cell-based vaccine (Ad.P53-DC) in patients with recurrent small cell lung cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2019;68(3):517–27. DOI: 10.1007/s00262-018-2287-9
39. Chung V., Kos F.J., Jones S. et al. Evaluation of safety and efficacy of P53MVA vaccine combined with pembrolizumab in patients with advanced solid cancers. *Clin Transl Oncol* 2019;21(3):363–72. DOI: 10.1007/s12094-018-1932-2
40. Walter S., Weinschenk T., Stenzl A. et al. Multi-peptide immune response to cancer vaccine IMA901 after single-dose cyclophosphamide associates with longer patient survival. *Nat Med* 2012;18(8):1254–61. DOI: 10.1038/nm.2883
41. Rini B.I., Stenzl A., Zdrojowy R. et al. IMA901, a multi-peptide cancer vaccine, plus sunitinib versus sunitinib alone, as first-line therapy for advanced or metastatic renal cell carcinoma (IMPRINT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(11):1599–611. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30408-9
42. Hsiue E.H.C., Wright K.M., Douglass J. et al. Targeting a neoantigen derived from a common TP53 mutation. *Science* 2021;371(6533):eabc8697. DOI: 10.1126/science.abc8697
43. Maggs L., Sadagopan A., Moghaddam A.S. et al. HLA class I antigen processing machinery defects in antitumor immunity and immunotherapy. *Trends Cancer* 2021;7(12):1089–101. DOI: 10.1016/j.trecan.2021.07.006
44. Martín-Esteban A., Guasp P., Barnea E. et al. The ER aminopeptidases, ERAP1 and ERAP2, synergize to self-modulate their respective activities. *Front Immunol* 2022;13:1063324. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1066483
45. Tufail M., Jiang C.H., Li N. Immune evasion in cancer: mechanisms and cutting-edge therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther* 2025;10(1):10. DOI: 10.1038/s41392-025-02280-1
46. Harrison C. TCR cell therapies vanquish solid tumors – finally. *Nat Biotechnol* 2024;42(10):1477–9. DOI: 10.1038/s41587-024-02435-5
47. Tubb V., Foy S., Klatt M.G. et al. Non-clinical evaluation of NT-175, an autologous T cell product engineered to express an HLA-A\*02:01-restricted TCR targeting TP53 R175H and resistant to TGF- $\beta$  inhibition. *J Clin Oncol* 2024;42(16\_suppl):2560. DOI: 10.1200/jco.2024.42.16\_suppl.2560

#### Вклад авторов

М.Л. Филипенко: курирование проекта, написание текста статьи, редактирование;  
У.А. Боярских: анализ данных литературы, написание текста статьи;  
Н.Е. Кушлинский: консультирование по вопросам исследования, редактирование.

#### Authors' contributions

M.L. Filipenko: project curation, article writing, editing;  
U.A. Boyarskikh: literature analysis, article writing;  
N.E. Kushlinsky: research counseling, editing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

М.Л. Филипенко / M.L. Filipenko: <https://orcid.org/0000-0002-8950-5368>  
У.А. Боярских / U.A. Boyarskikh: <https://orcid.org/0000-0002-5660-2276>  
Н.Е. Кушлинский / N.E. Kushlinsky: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 24-64-00028).

**Funding.** This work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 24-64-00028).

**Статья поступила:** 07.11.2025. **Принята к публикации:** 30.12.2025. **Опубликована онлайн:** 16.03.2026.

**Article submitted:** 07.11.2025. **Accepted for publication:** 30.12.2025. **Published online:** 16.03.2026.