



ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ
ФМБА РОССИИ

ФГБУ “ГНЦ Институт иммунологии” ФМБА России

Проблемы и перспективы в иммунотерапии злокачественной меланомы.

Выполнил: аспирант ФГБУ “ГНЦ Институт иммунологии” ФМБА России Горшенин Д. С.

Научный руководитель: дмн, доцент Жернов Ю. В.

Москва
2021

Определение

Мелано́ма — злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов — пигментных клеток, продуцирующих меланины и происходящих из нервного гребня (нейроэктодермальное прохождение).

Наряду с плоскоклеточным и базальноклеточным раком кожи относится к злокачественным опухолям кожи.

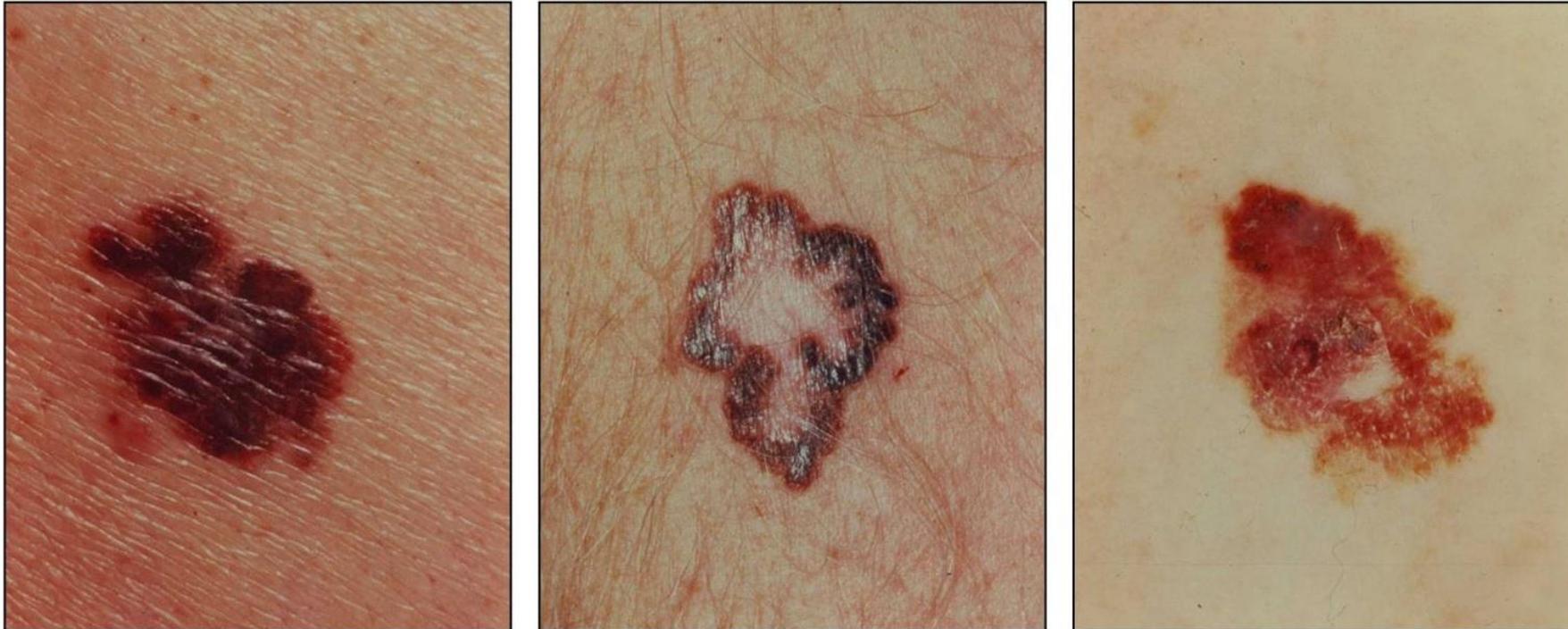


Рис. 1
Меланом
а
кожи

Актуальность

Меланома относится к наиболее опасным и агрессивным видам рака, обладающая высокой степенью резистентности к проводимой фармакотерапии и крайне неблагоприятным прогнозом в случае начала метастазирования.

Способна находить *метастатические ниши* практически во всех органах.

Диссеминированные формы отличаются высокой резистентностью к проводимой фармако- и иммунотерапии. Часто рецидивирует.

Актуальность

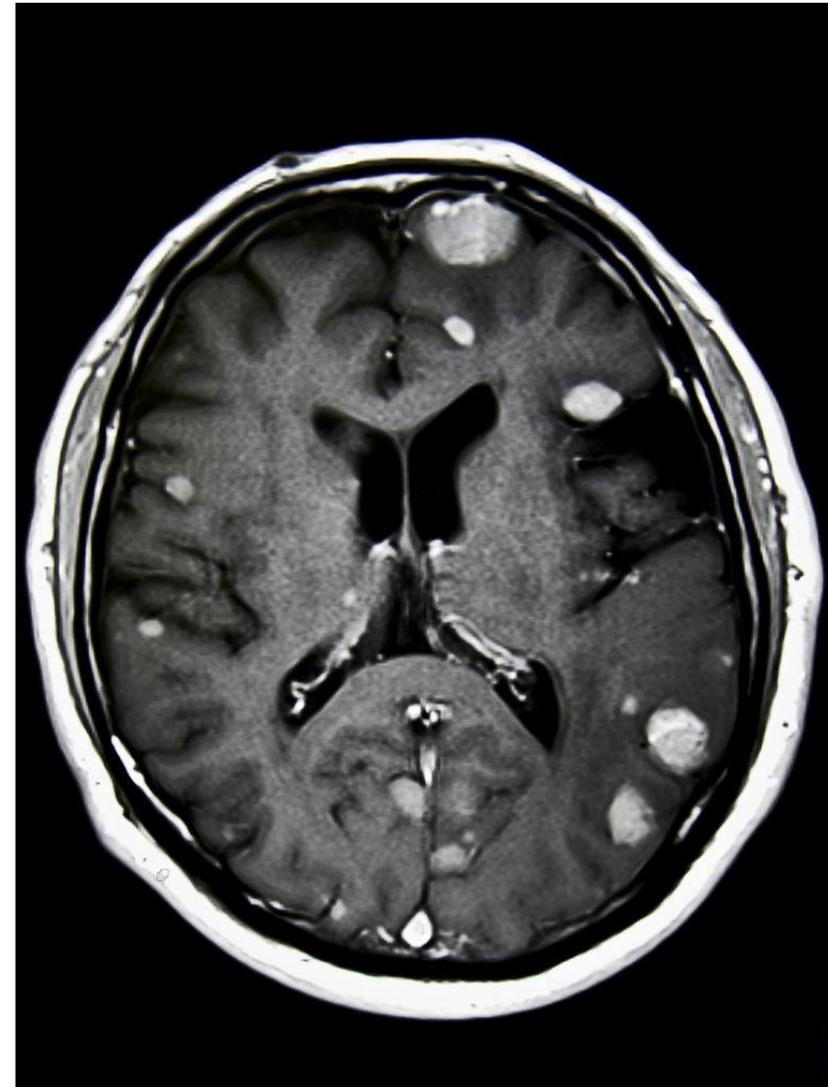
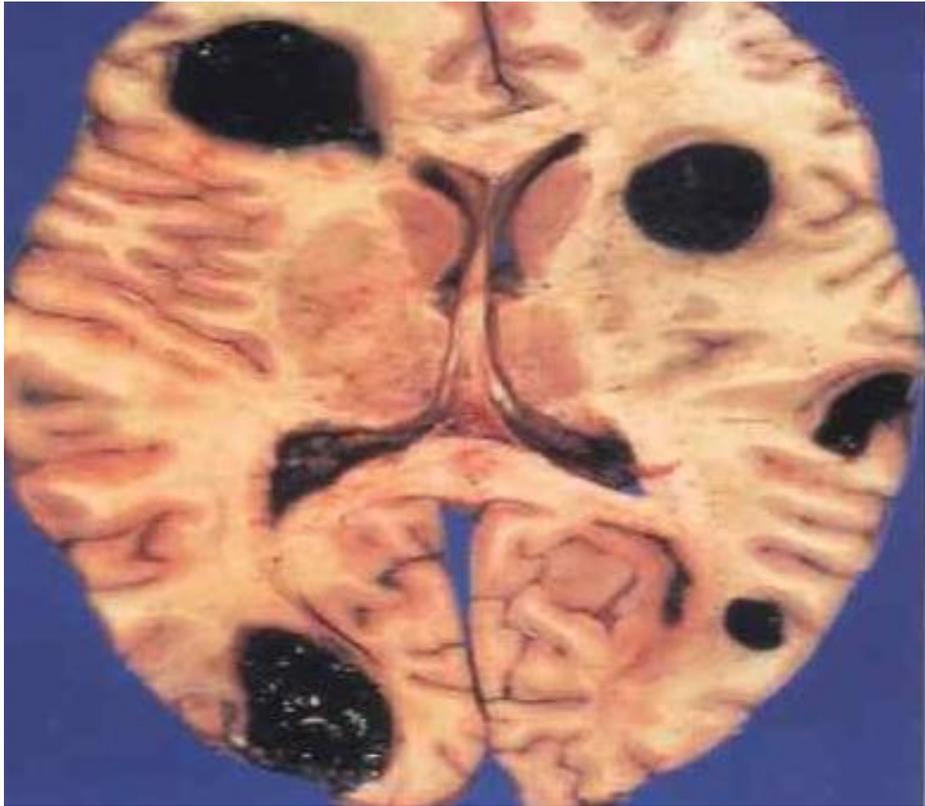


Рис. 2
Метастазы
меланомы

Актуальность



Рис. 3 Метастазы
меланомы

Эпидемиология

В 2017 г. в Российской Федерации меланомой кожи заболело **11 057** человек.

В 2018 г. в Российской Федерации меланомой кожи заболело **11258** человек.

В структуре онкопатологии заболеваемость меланомой кожи в 2016 г. составила **1,5 %** у мужчин и **2 %** у женщин.

В 2017 г. от меланомы кожи в России умерло **1757** мужчин и **1956** женщин.

По оценке Американского общества лечения рака в 2019 году в Америке впервые выявлено **96,480** случаев меланомы, из которых **7230** закончились смертью пациента.

Исключительно настораживающий факт, по оценкам американских авторов меланома является наиболее распространенным онкологическим процессом в возрастной группе **25 - 29 лет**.

Фототипы кожи по Фицпатрику

ФОТОТИПЫ КОЖИ ПО КЛАССИФИКАЦИИ ФИЦПАТРИКА



СКАНДИНАВСКИЙ

Светлая тонкая кожа, рыжие или светлые волосы, светлый цвет глаз. Под прямыми солнечными лучами обгорают за 20 минут. Защитные средства обязательны.



СРЕДНЕЕВРОПЕЙСКИЙ

Кожа цвета слоновой кости, более темные волосы, карие глаза. Под прямыми солнечными лучами обгорают за 40 минут. Защитные средства обязательны.



АЗИАТСКИЙ

Коричневая или желтая кожа и черные волосы. Кожа воспаляется после 50 минут на ярком солнце. Защитные средства нужны для профилактики преждевременного старения.



СВЕТЛОКОЖИЙ ЕВРОПЕЙСКИЙ

Светлая кожа и волосы, голубые, серые или зеленые глаза. Под прямыми солнечными лучами обгорают за 30 минут. Защитные средства обязательны.



СРЕДИЗЕМНОМОРСКИЙ

Оливковая кожа, черные волосы, карие глаза. Кожа воспаляется после 50 минут на ярком солнце. Защитные средства нужны для профилактики преждевременного старения кожи.



АФРИКАНСКИЙ

Люди с черным цветом кожи, темными глазами и черным цветом волос. Кожа никогда не обгорает. Защитные средства нужны для профилактики преждевременного старения кожи.

Диагностика



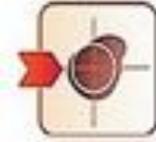
Ф – форма



И – изменение размеров (ускорение роста)



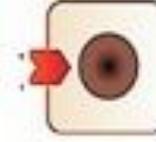
Г – границы («изрезанные» края)



А – асимметрия



Р – размер (крупный, свыше 6 мм)



О – окраска (неравномерная)

Диагностика

Норма		Патология
	Asymmetry Асимметрия	
	Border Границы	
	Color Цвет	
	Diameter Диаметр	
	Evolving Развитие	

Диагностика

Запомните:

Быстрый рост (недели, месяцы), внезапное появление невуса.

Неравномерность окраски (более 3х цветов).

Ассиметрия.

=

СИТУАЦИЯ ТРЕБУЕТ ВНИМАНИЯ

Проблемы патогенеза диссеменированной меланомы

Проблема опухолевой стволовой клетки.

Проблема метастазирования.

Проблема резистентности к фармако- иммунотерапии.

Проблема опухолевой стволовой клетки.

Cancer stem cell

Отдельная популяция клеток в пределах единичной опухоли, которая может быть выделена из опухолевой массы и обладает способностью к самоподдержанию и дифференцировке в гетерогенные линии дифференцированных опухолевых клеток.

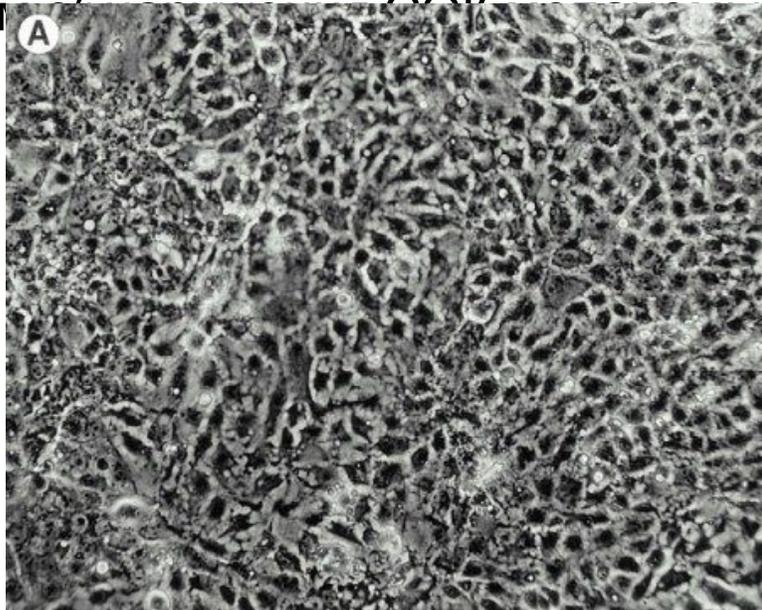
Иммунобиологические свойства СОК:

1. Образуют самоподдерживающуюся популяцию, т.е. среди дифференцированных клеток, с определенным антигенным составом на поверхности, всегда существуют стволовые.
2. Они могут неограниченное количество раз делиться и давать любое число поколений потомков в течение жизни данного организма.
3. Потомки таких клеток могут дифференцироваться в разных направлениях

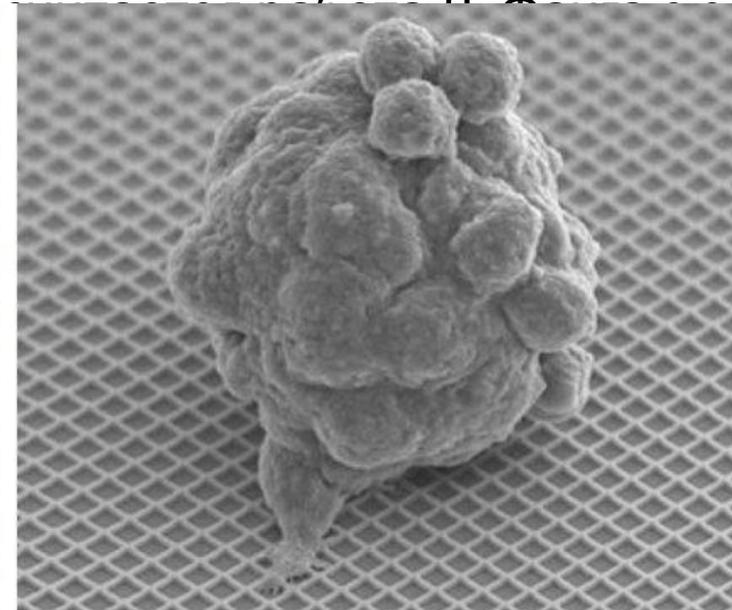
Проблема опухолевой стволовой клетки. Cancer stem cell

Начиная с 1995 года во многих исследованиях сообщалось о наличии определенной субпопуляции раковых клеток меланомы, характеризующихся самообновляемостью и способностью инициировать метастазы в необычно высоком проценте случаев.

Первым случаем описания CSC в меланоме сообщили авторы.



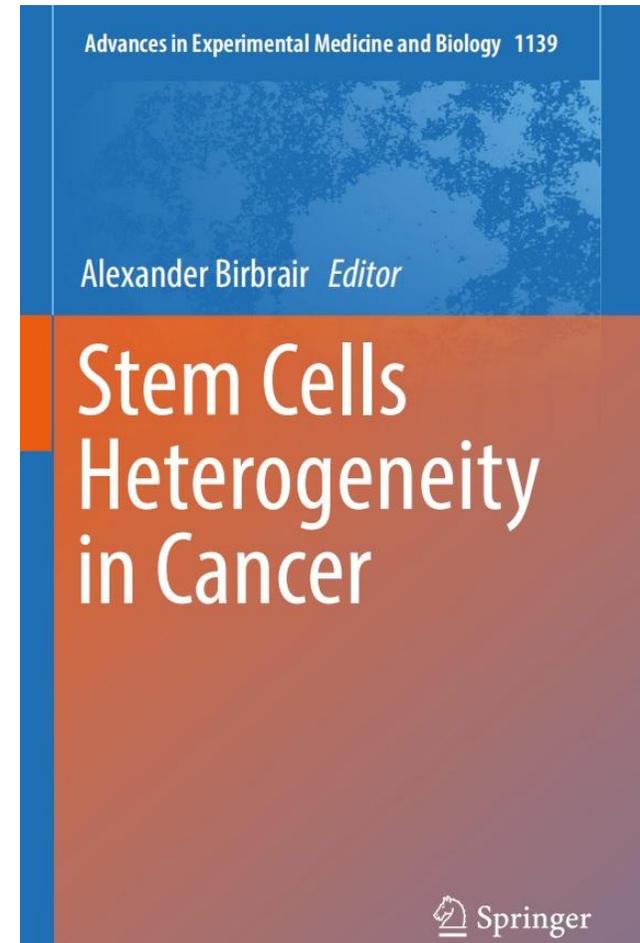
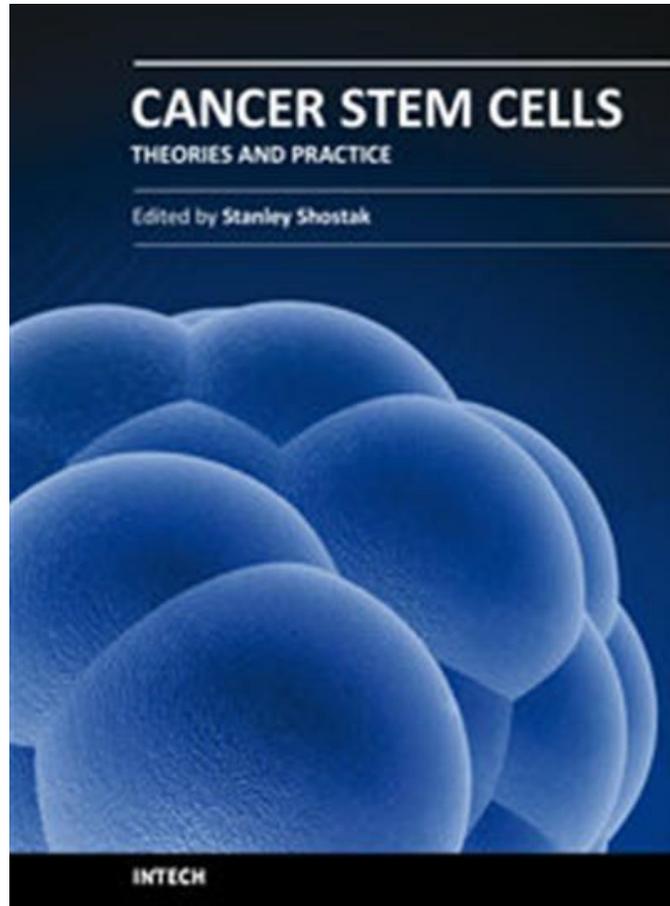
Монослой



Сфероид

Рис. 3
Микрофотограф
ии
культуры клеток
меланомы

Проблема опухолевой стволовой клетки. Cancer stem cell



Проблема опухолевой стволовой клетки. Cancer stem cell

На данный момент нет единого мнения о происхождении СОК. Наиболее частой является теория о накоплении мутаций и повреждение генетического аппарата нормальной стволовой клетки.

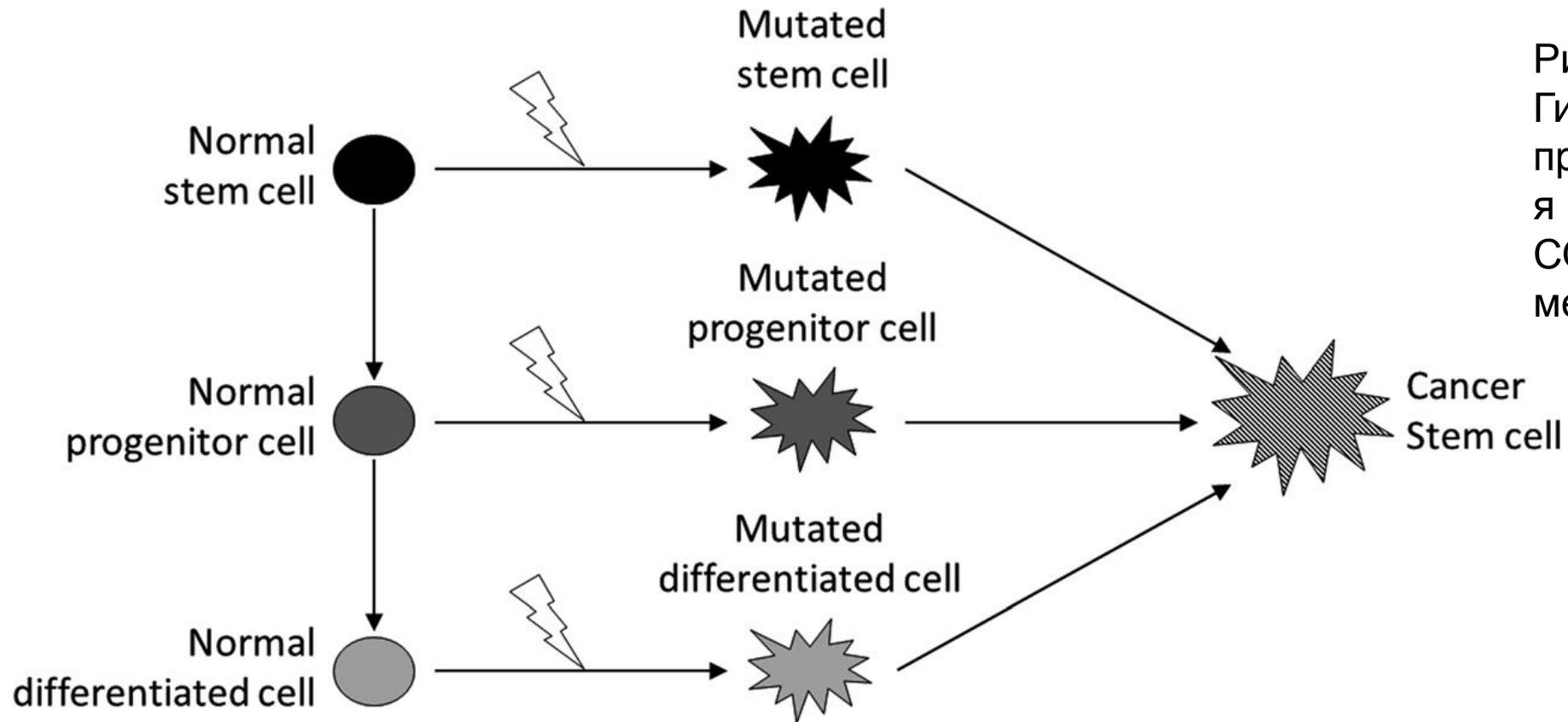


Рис. 4
Гипотезы
происхождени
я
СОК
меланомы

Прикладные аспекты изучения СОК

Метастазирование

**Резистентность к
терапии**

Диагностика

Таргетная терапия

Онкогенез и прогноз

Проблема опухолевой стволовой клетки. Cancer stem cell

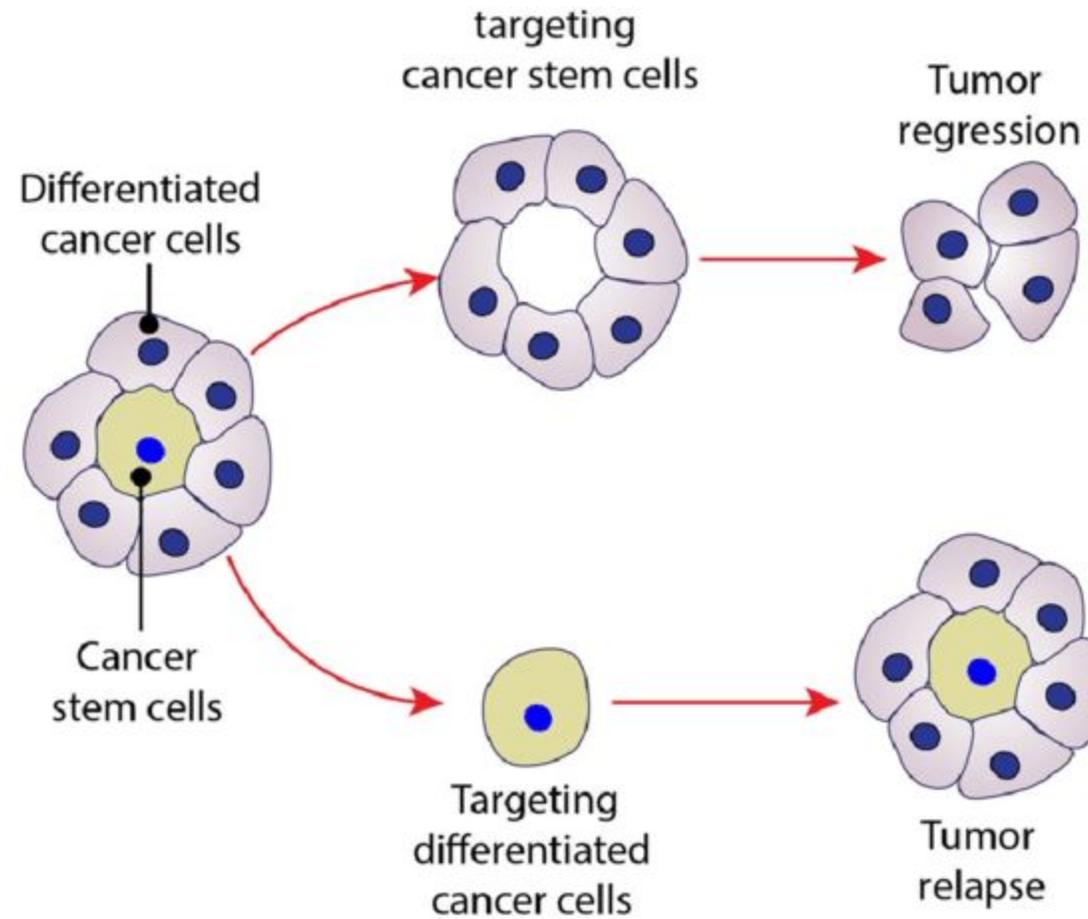


Рис. 5
Возможност
и
терапии с
учетом СОК

Проблема опухолевой стволовой клетки.

Cancer stem cell

Антигенные детерминанты стволовой клетки меланомы:

Компоненты клеточной мембраны, поверхностные клеточные рецепторы (CD271, CD133, CD20, CD44, CD34, IL-3R, CD184, EpCAM)

Компоненты сигнальных и метаболических путей клетки (Hedgehog, Notch, Wnt/ β -катенин, BMI1, BMI1, PTEN, CATENIN\CADGERIN, WNT5A, PI3K, EGFR-сигнальные пути)

Эпитопы, связанные с сигнальными путями или рецепторами ниш стволовых клеток (PD-1/PDL-1, CTLA-4, VEGF и др.;

Клетки и сигнальные пути, ответственные за создание иммуносупрессивного окружения опухоли (CD4+CD25+FOXP3+ Т-клетки, CD8+CD28- Т-клетки, CD3+CD8+CD16+ NKT-клетки 2 типа, миелоидные супрессорные клетки (M2Mф и др.)

Белки, участвующие в энергозависимом транспорте веществ из клетки(ABC-белки, альдегид-дегидрогеназа, ALDH1, JARID1)

Современный взгляд на проблему метастазирования

На стадии in situ меланоцитарные образования не несут непосредственной угрозы жизни, однако появления единственного удаленного метастаза, а точнее циркулирующих опухолевых клеток, решительно меняет ситуации на более серьезную по прогнозу и плану лечения.

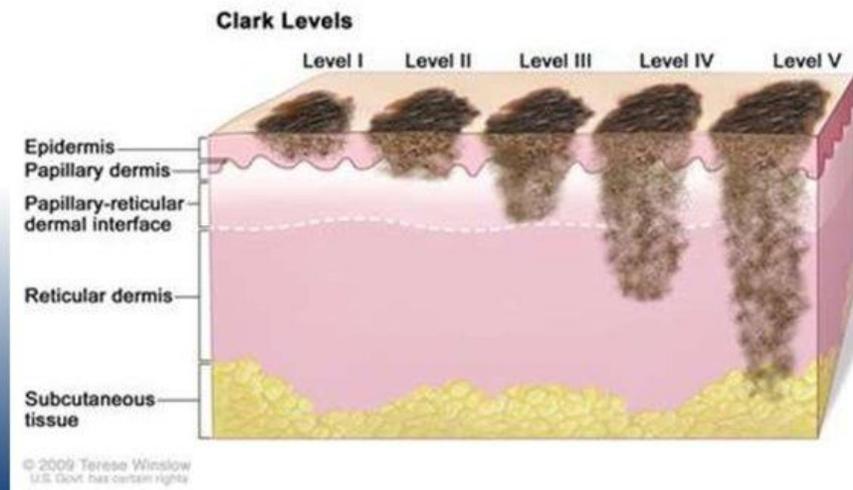
При адекватно проведенном лечении при меланоме in situ 5 летняя выживаемость приближается к 100%.

При выявлении 3 стадии инвазии 5 летняя выживаемость не превышает 25%.

Современный взгляд на проблему метастазирования

Уровни инвазии по Кларку.

- **Уровень инвазии I:** меланома в пределах эпидермиса - "меланома in situ".
- **Уровень инвазии II:** меланома пересекает эпидермис и проникает в сосочковый слой дермы.
- **Уровень инвазии III:** опухоль заполняет область сосочкового слоя дермы. Такие опухоли вступают в фазу вертикального роста.
- **Уровень инвазии IV:** опухолевые клетки преодолевают барьер между сосочковым и сетчатым слоями дермы и распространяются в сетчатом слое дермы.
- **Уровень инвазии V:** опухоль распространяется в подкожную клетчатку.



Современный взгляд на проблему метастазирования

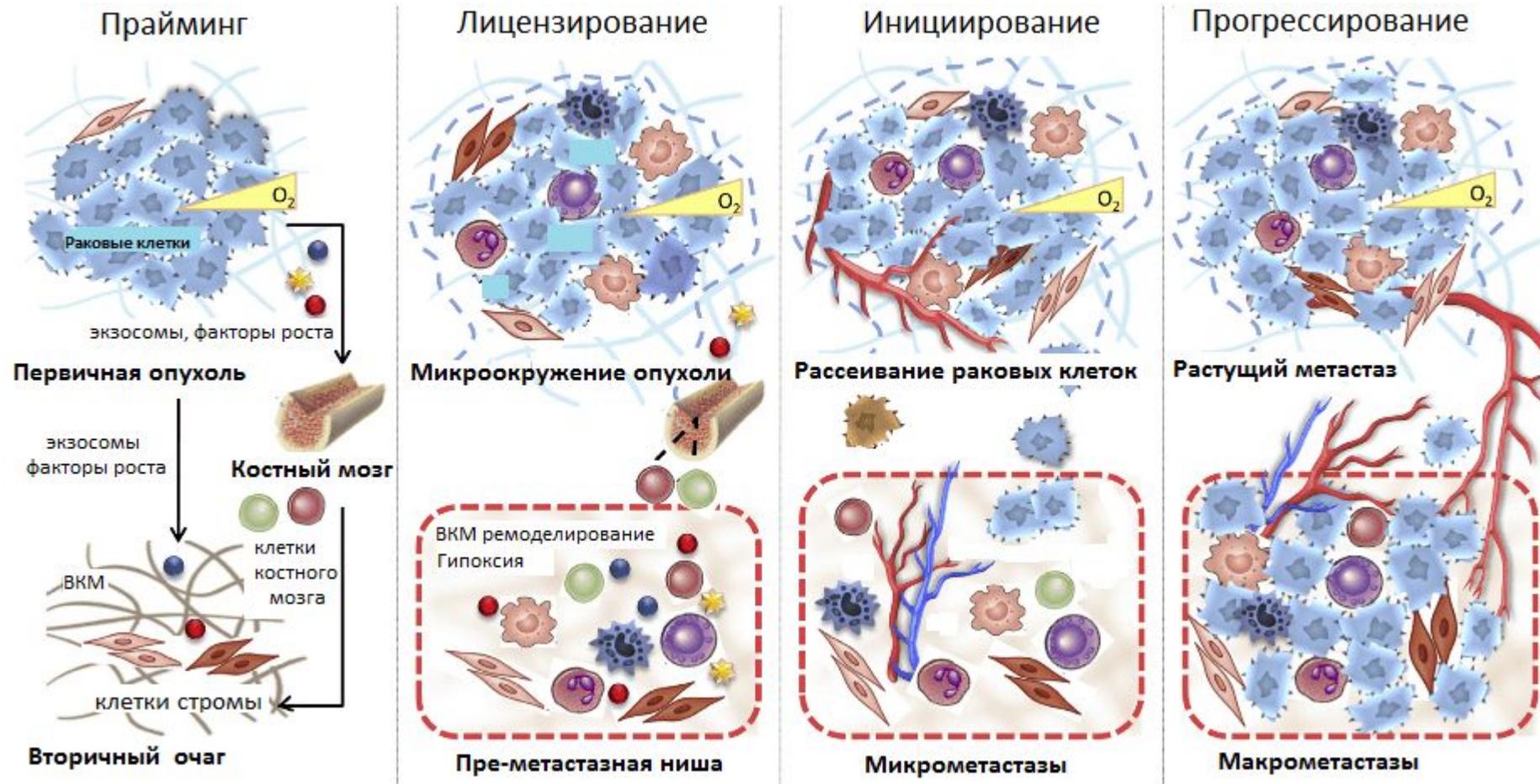


Рис. 6
Схема метастазирования опухоли

Современный взгляд на проблему метастазирования

По экспериментальным оценкам в системный кровоток может поступать около 2 500 000 циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) в день в зависимости от объема поражения.

При перевивании подопытным мышам меланомы линии В16 выявилась зависимость, что введение 100 000 клеток опухоли вызывает метастазы в большинстве органов, 10 000 – костном мозге и яичниками, 1000 – только костный мозг.

Метастатическая ниша (МН) — зона с подходящим микроокружением (в том числе дистанционно «подготовленная» первичной опухолью посредством сигнальных молекул), в которую уже попала или может потенциально закрепиться ЦОК.

Современный взгляд на проблему метастазирования

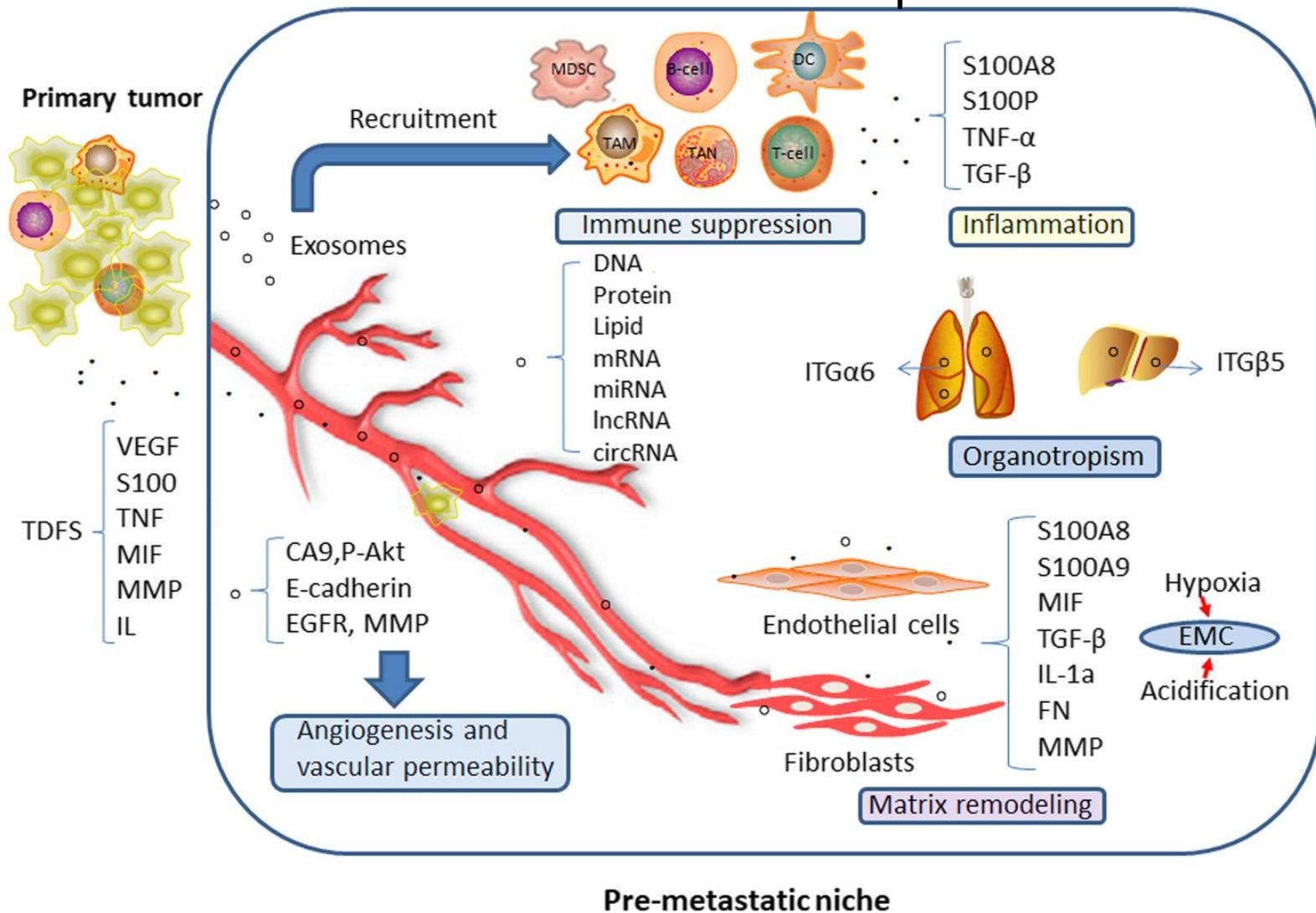


Рис. 7
Схема формирования метастатических НИШ

Современный взгляд на проблему метастазирования

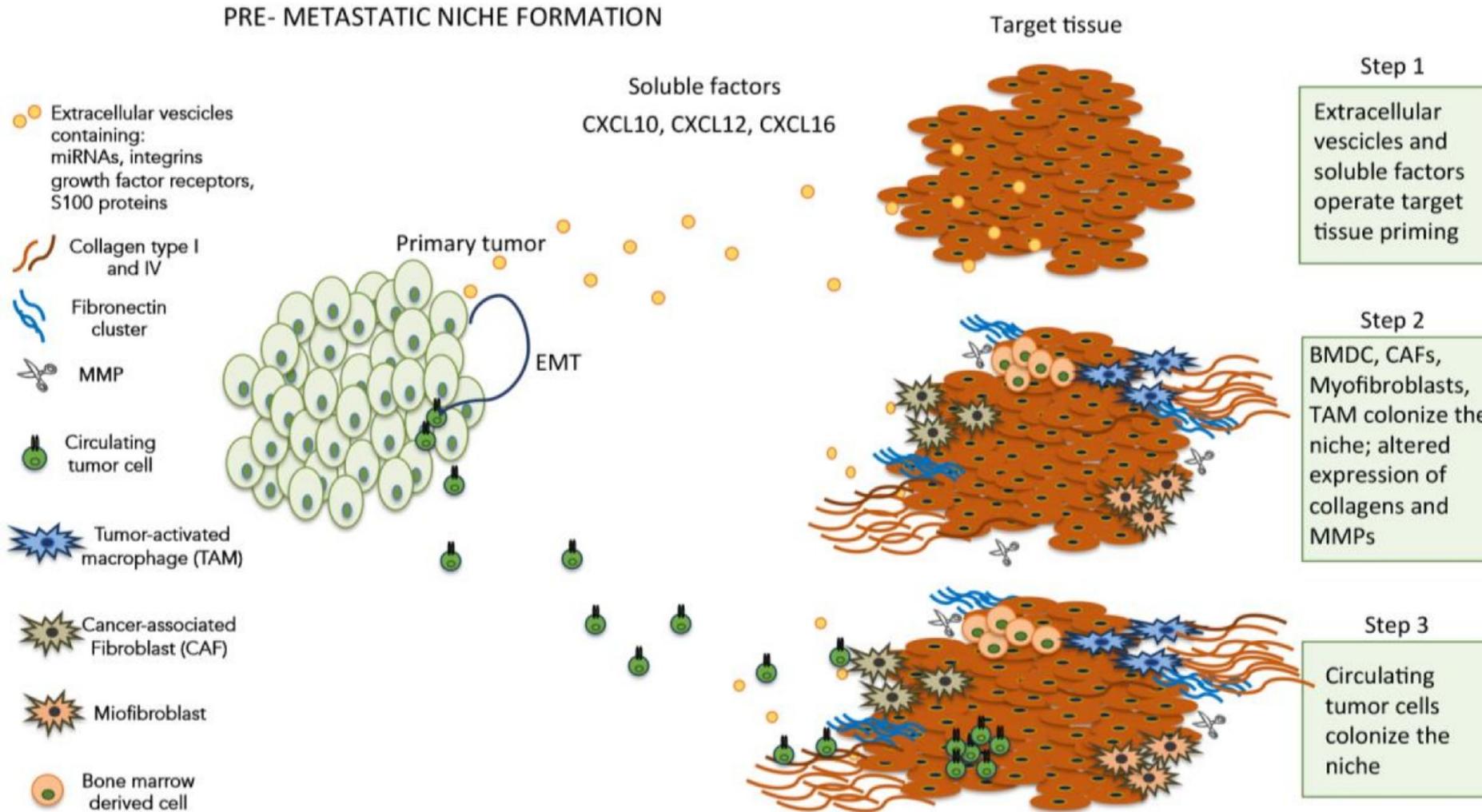


Рис. 8
Схема метастазирования опухоли

Проблема резистентности меланомы к химио- и иммунотерапии.

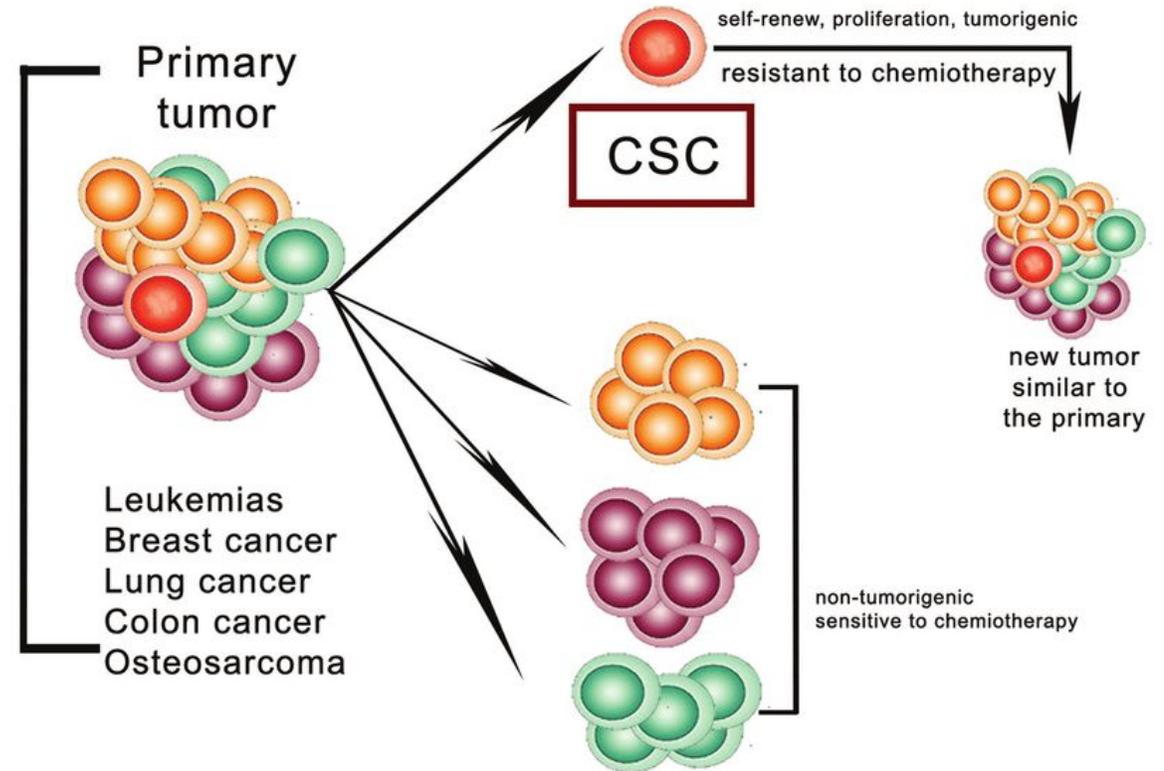
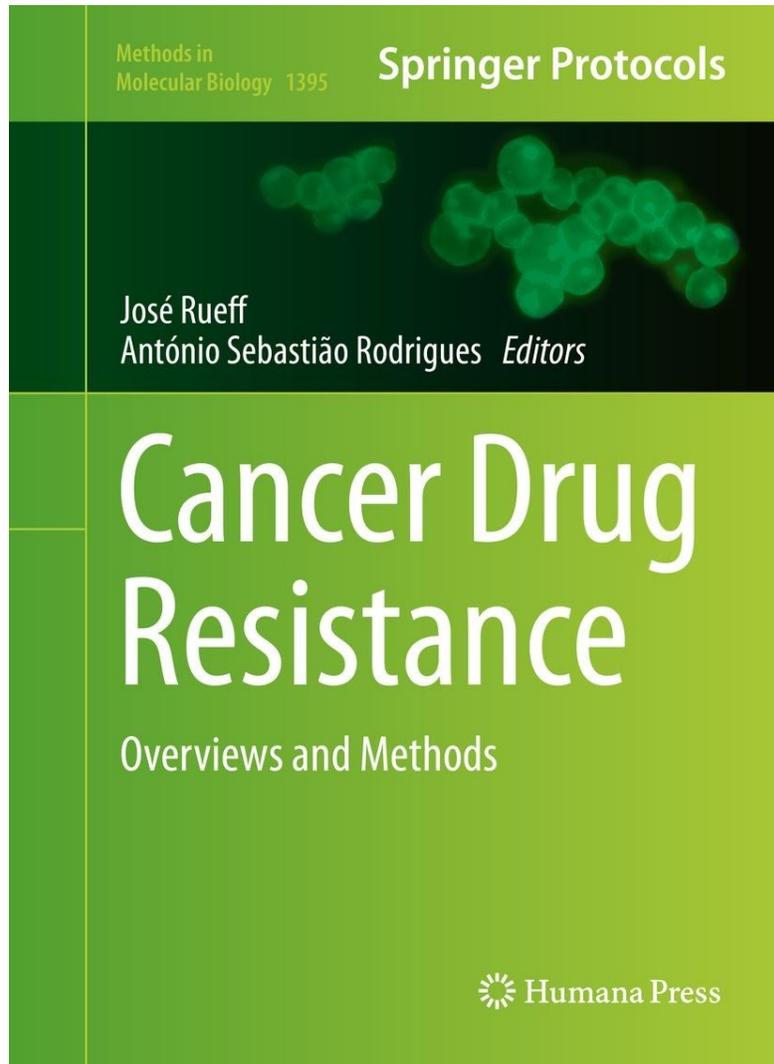


Рис. 9
Схема формирования резистентности к терапии

Проблема резистентности меланомы к химио- и иммунотерапии.

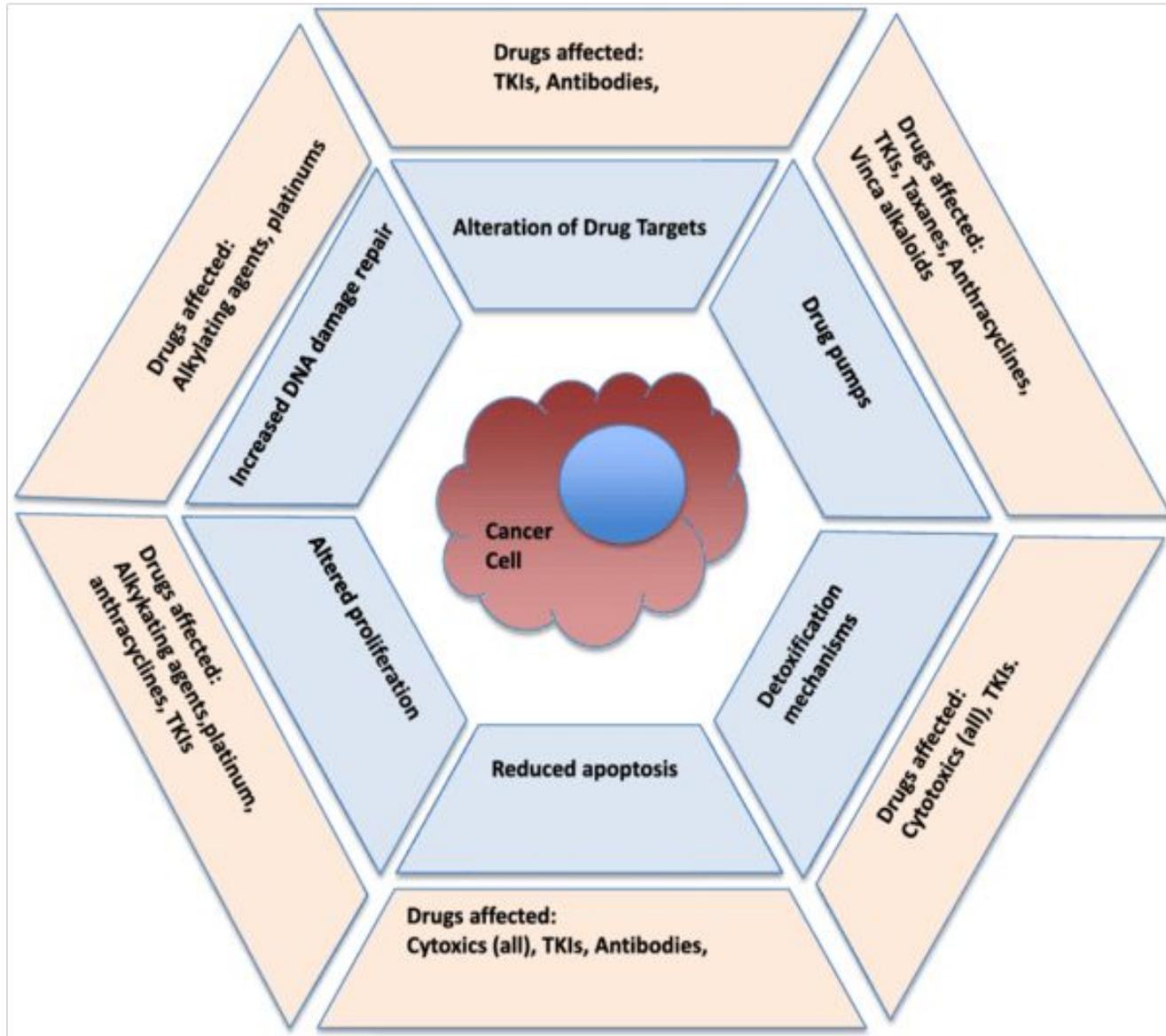
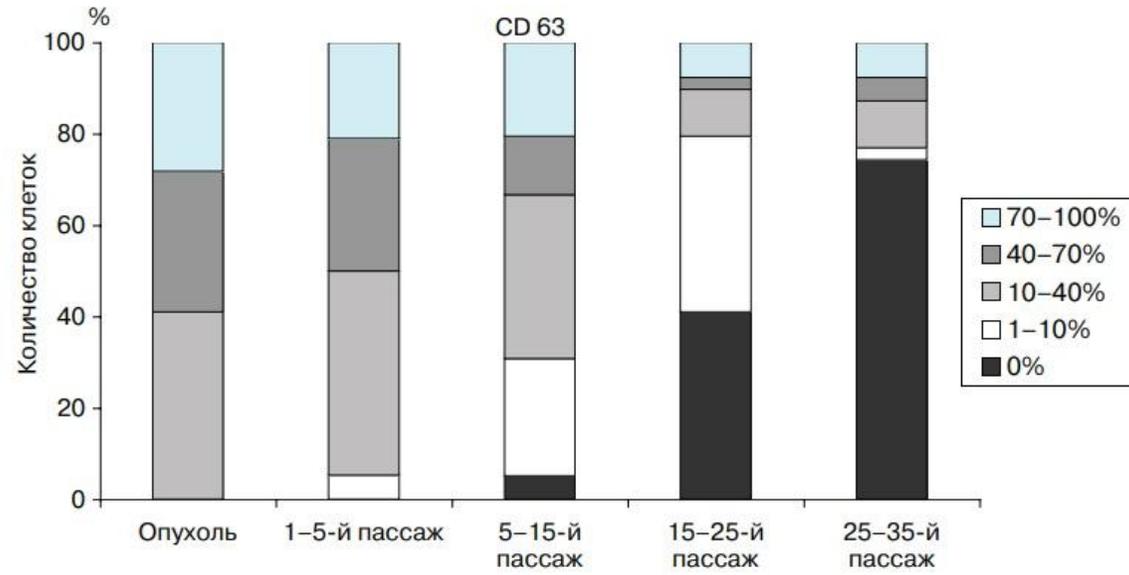


Рис. 6
Схема
путей
опухолевой
резистентности

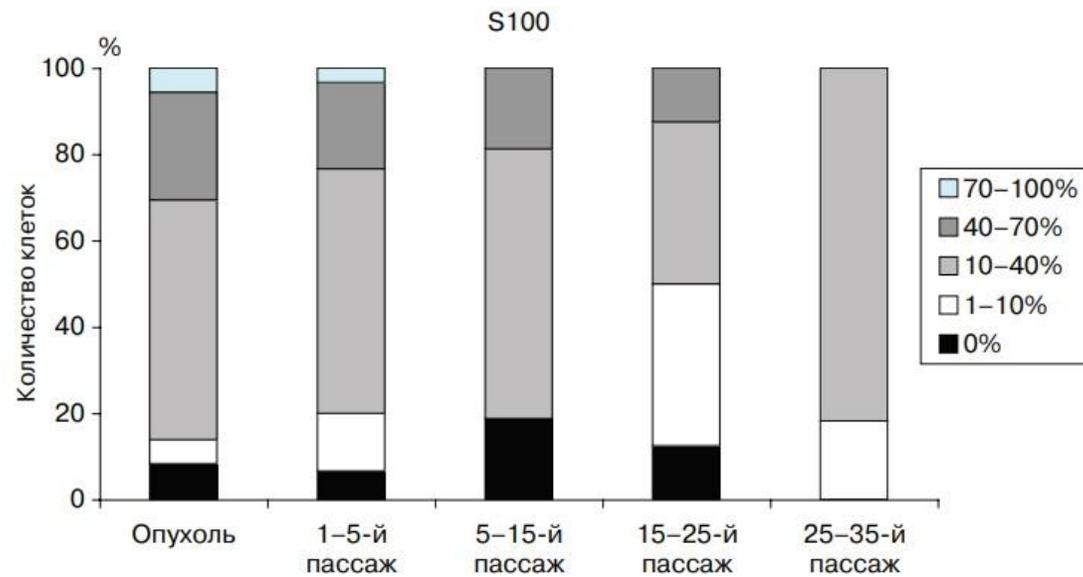
В.М.Моисеенко, А.Б.Данилова, А.О.Данилов, Е.А.Туркевич, И.А.Балдуева, Д.Е.Мацко

**ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ
АНТИГЕНОВ КЛЕТКАМИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ,
КУЛЬТИВИРУЕМЫМИ ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ВАКЦИН**

ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова Росмедтехнологий, Санкт-Петербург



а



б

Проблема резистентности меланомы к химио- и иммунотерапии.

Основные молекулярные механизмы, ответственные за развитие резистентности:

Белки транспортеры семейства ABC

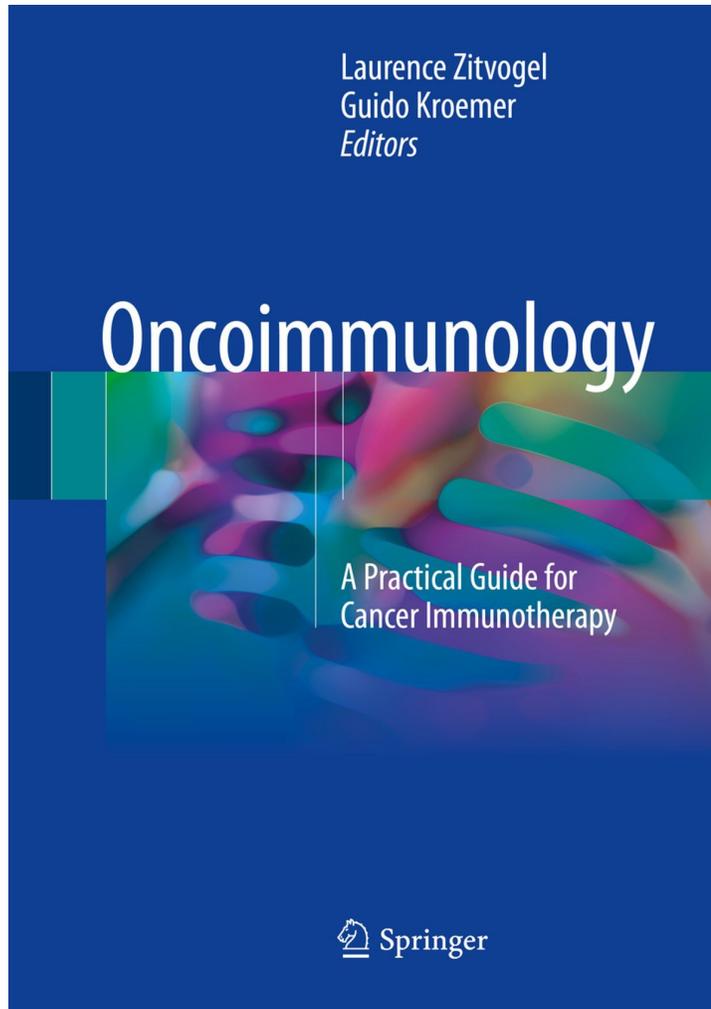
Активность V-АТФаза – протонных помп

Меланосомальный транспорт

Семейство антиапоптотических белков BCL2 (B-cell lymphoma 2)

Фактор NFκB

Механизмы противоопухолевого иммунитета



**Меланома - иммуноактивная
опухоль!**

Концепция иммунного надзора



1909

Пауль Эрлих:
опухоли как
потенциальные
носители
соматических
мутаций, должны
вызывать
иммунную реакцию
отторжения



1953

Эдвард Фоли.
Обоснование идей
Пауля Эрлиха в
эксперименте.



1957

Люис Томас:
уничтожение
опухолевых клеток - те
же механизмы, которые
отторгают чужеродный
трансплантат. Основная
функция клеточного
иммунитета состоит в
защите от
новообразований



1970

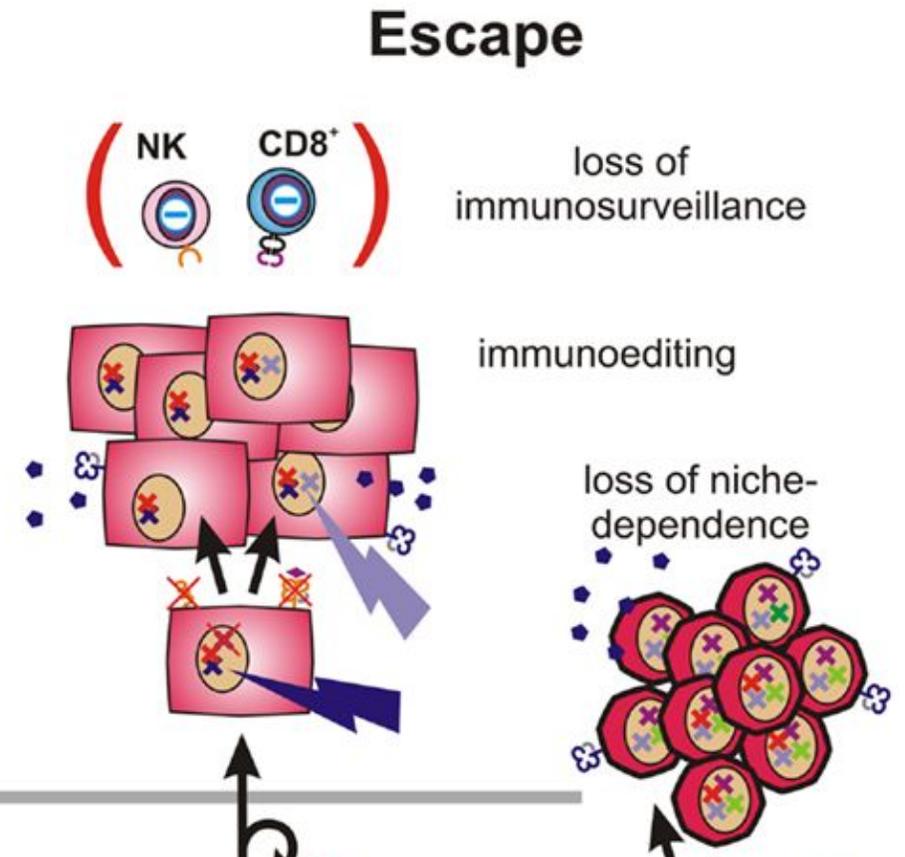
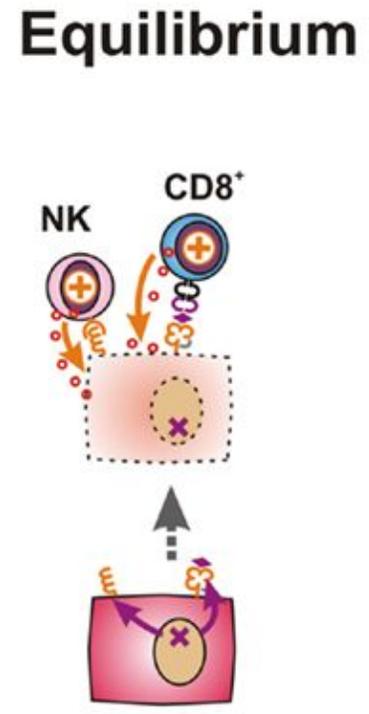
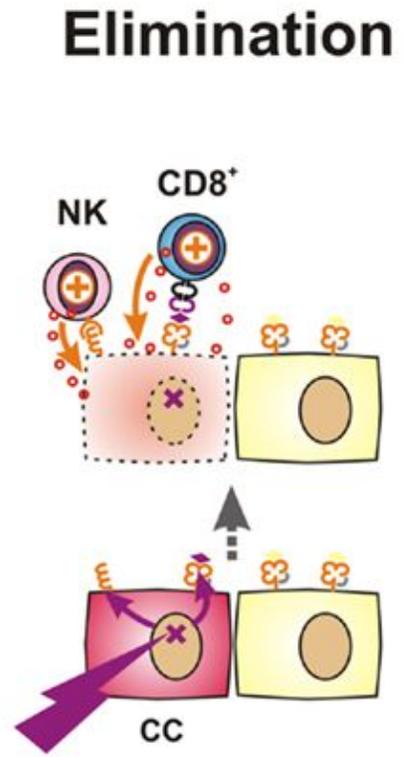
Фрэнк Макфарлейн
Бернет.
Развил идеи Томаса и
предшественников в
стройную концепцию
иммунного надзора.



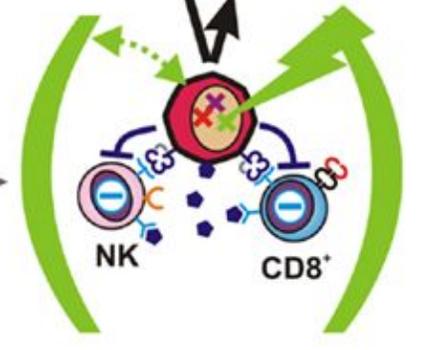
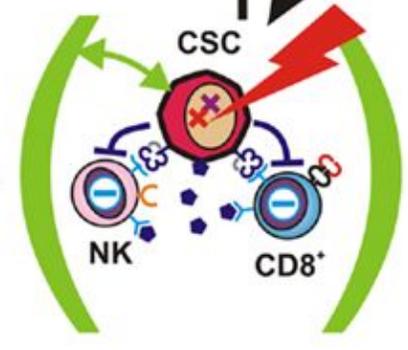
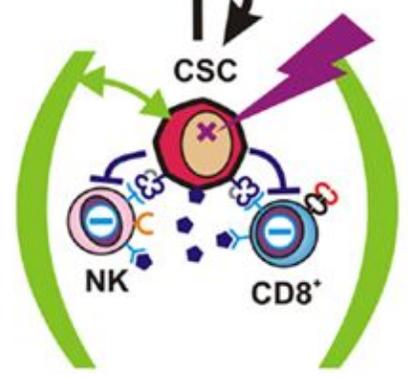
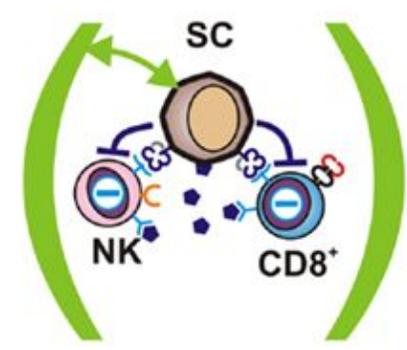
2002

Роберт Шрайбер
сформулировал
теорию иммунного
редактирования:
роль иммунной
системы в развитии и
прогрессии рака.

differentiated cells
immunogenic,
progenitors rapidly cycling



stem cells
non-immunogenic,
slowly cycling,
niche-dependant



Механизмы противоопухолевого иммунитета

Принципиально, эффективный иммунный ответ реализуется при согласованной работе трех составляющих:

1. Что будет атаковано = индуктивная фаза.
2. Как и чем будет атаковано = эффекторная фаза.
3. **Регуляция** процесса.

Механизмы противоопухолевого иммунитета

”there is something unique about a cancer cell that distinguishes it from normal cells, and that this difference can be recognized by the body’s immune system”

professor Lloyd J. Old, pioneer of cancer immuno-oncology

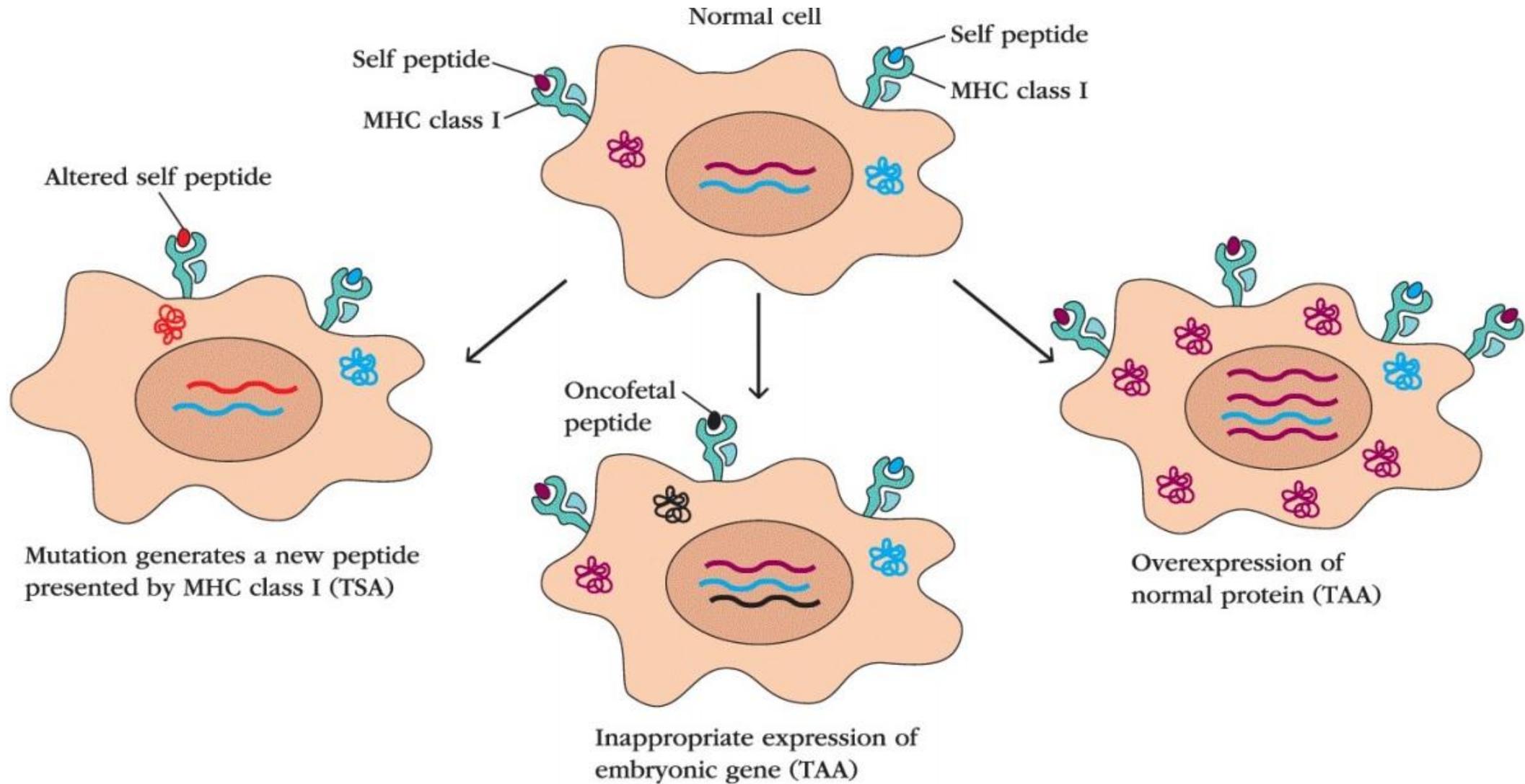
Functional classification of cancer-associated genes

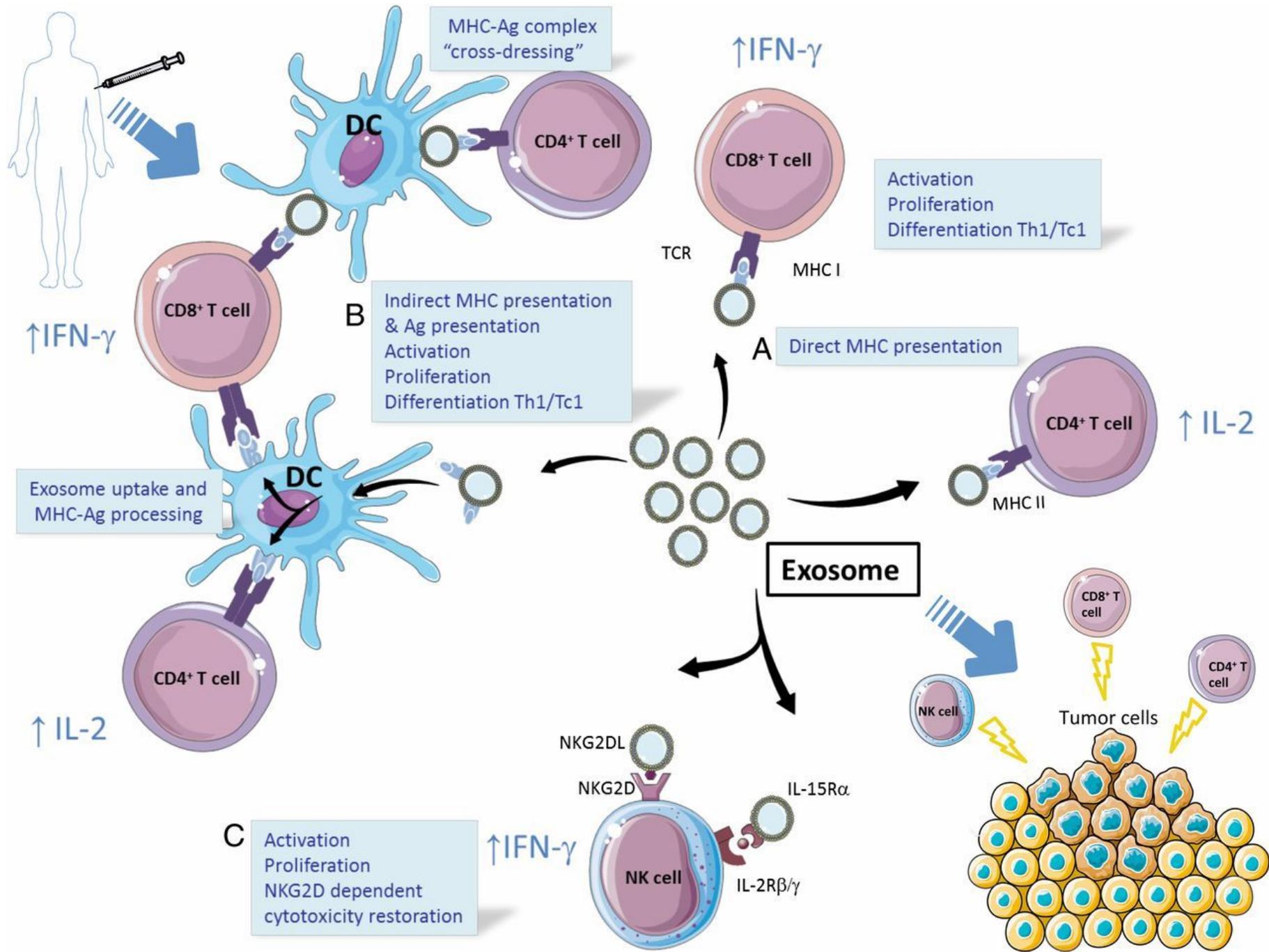
CATEGORY I: PROTO-ONCOGENES THAT INDUCE CELLULAR PROLIFERATION

CATEGORY II: TUMOR SUPPRESSOR GENES, INHIBITORS OF CELLULAR PROLIFERATION

CATEGORY III: GENES THAT REGULATE PROGRAMMED CELL DEATH OR APOPTOSIS

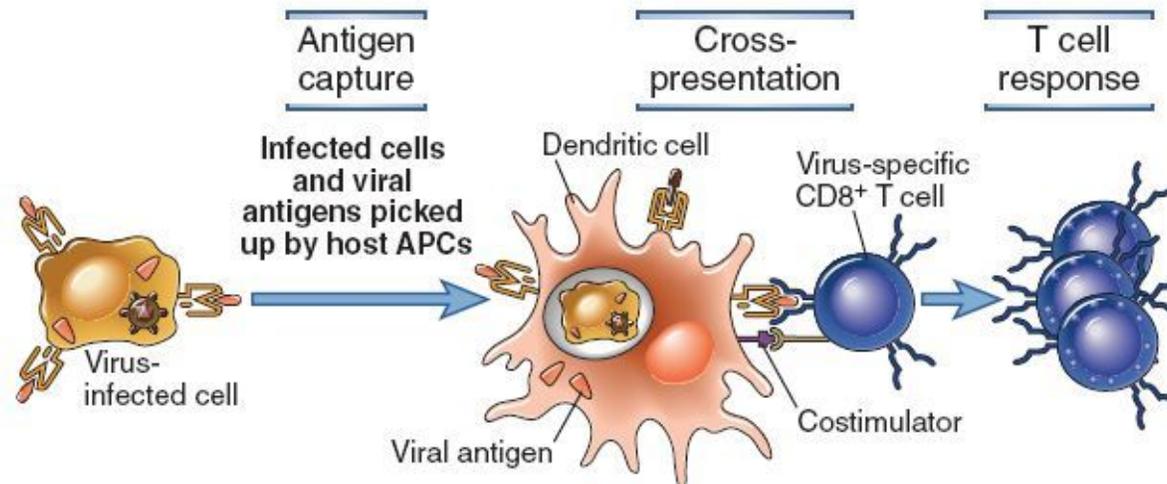
Tumor-specific antigens (TSAs) and Tumor-associated antigens (TAAs)

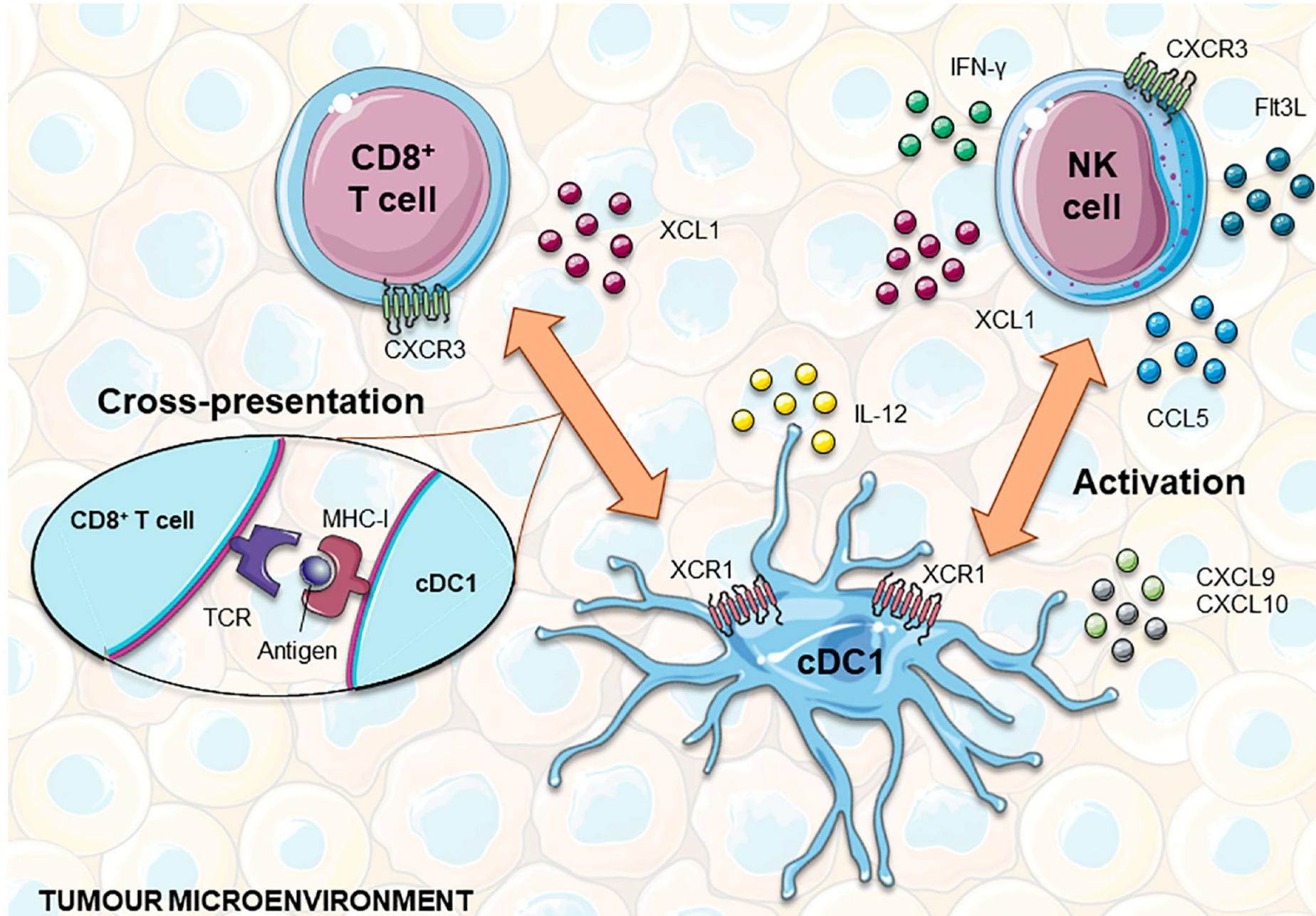




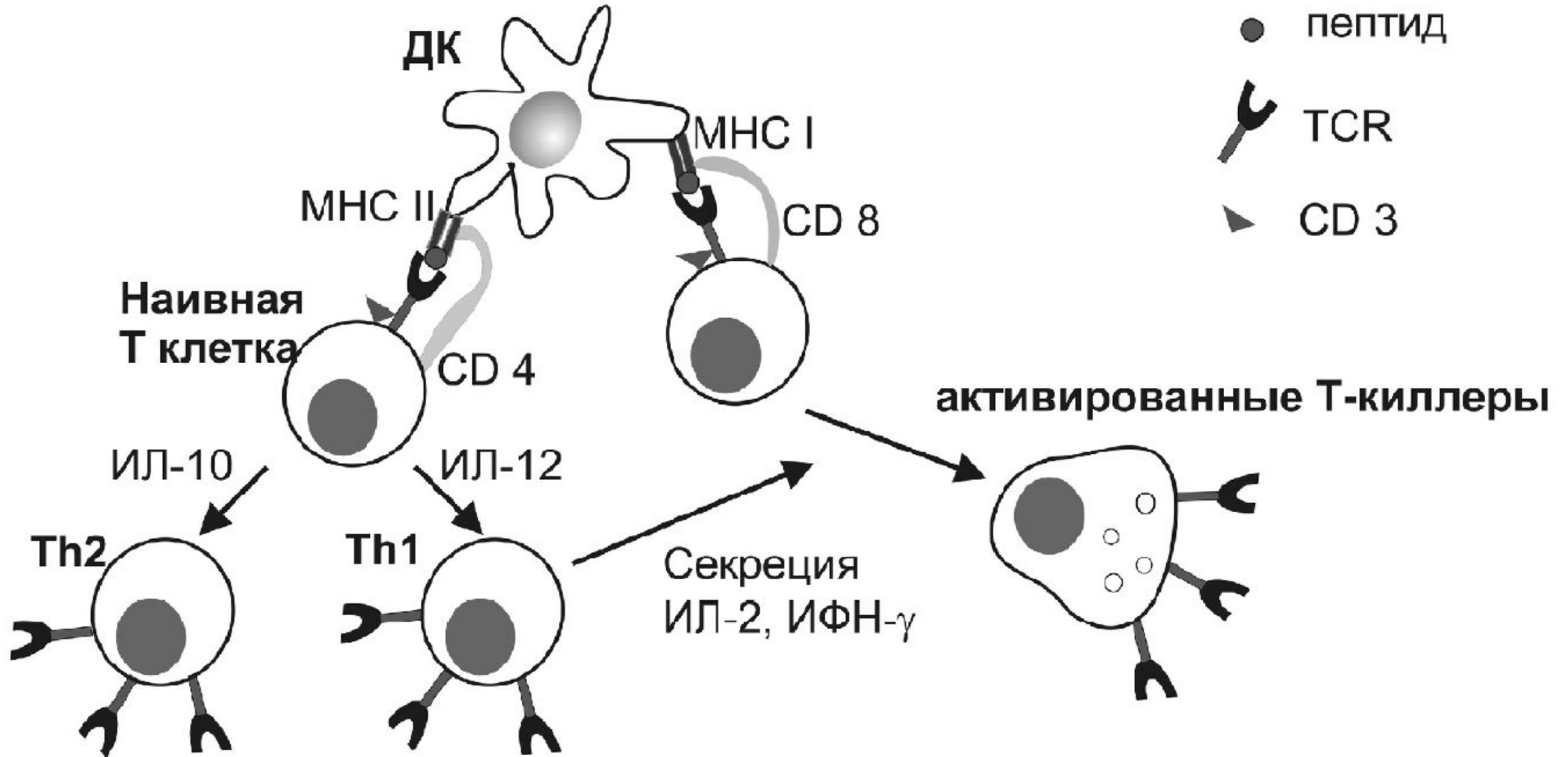
Cross-presentation

- **Class I MHC molecules present exogenous Ags to CD8⁺ T cells**
- **Class II MHC molecules present endogenous Ags to CD4⁺ T cells**
- **Cross-presentation of Ags by DC plays an important role in anti-viral infection and anti-tumor immunity.**

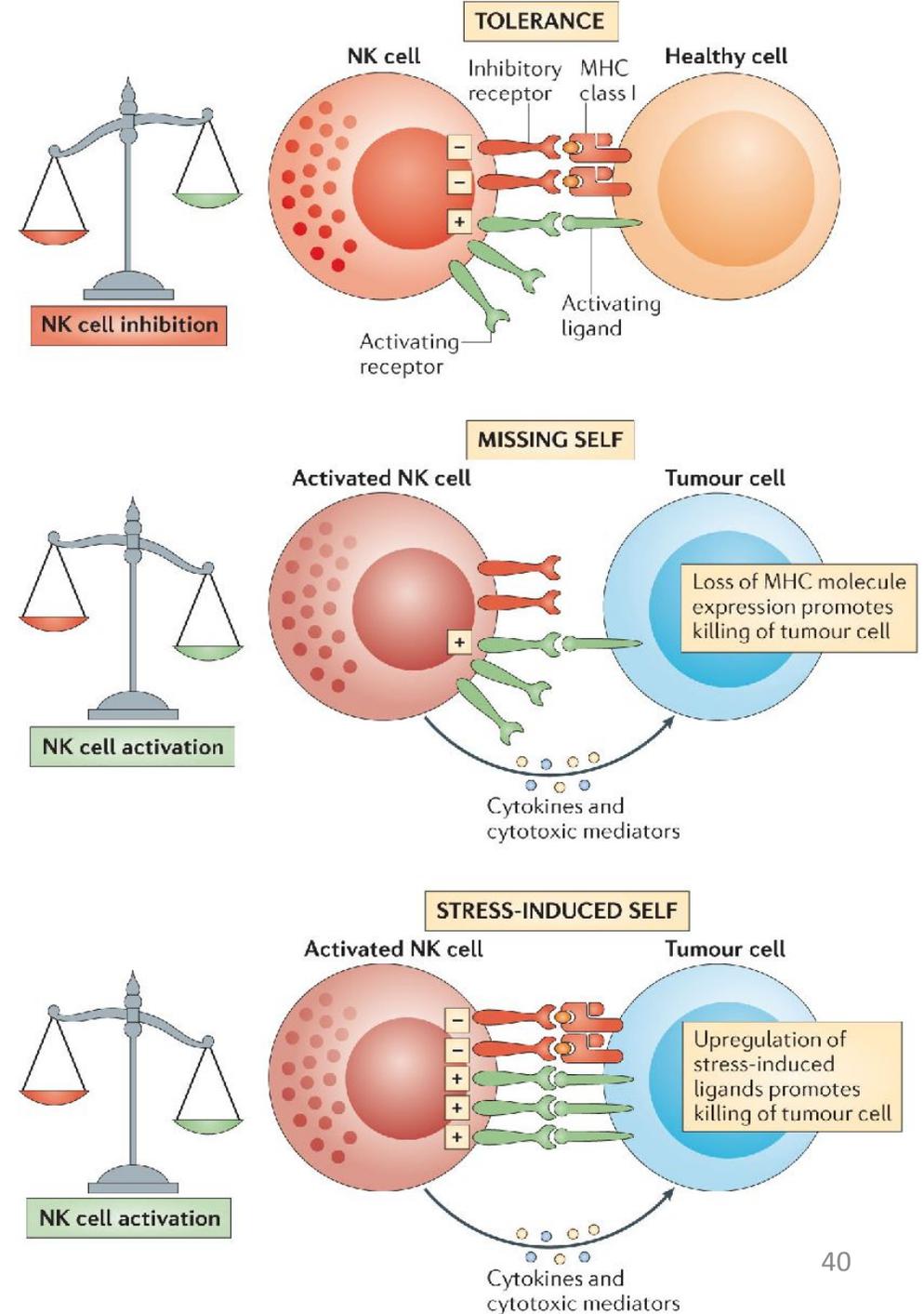
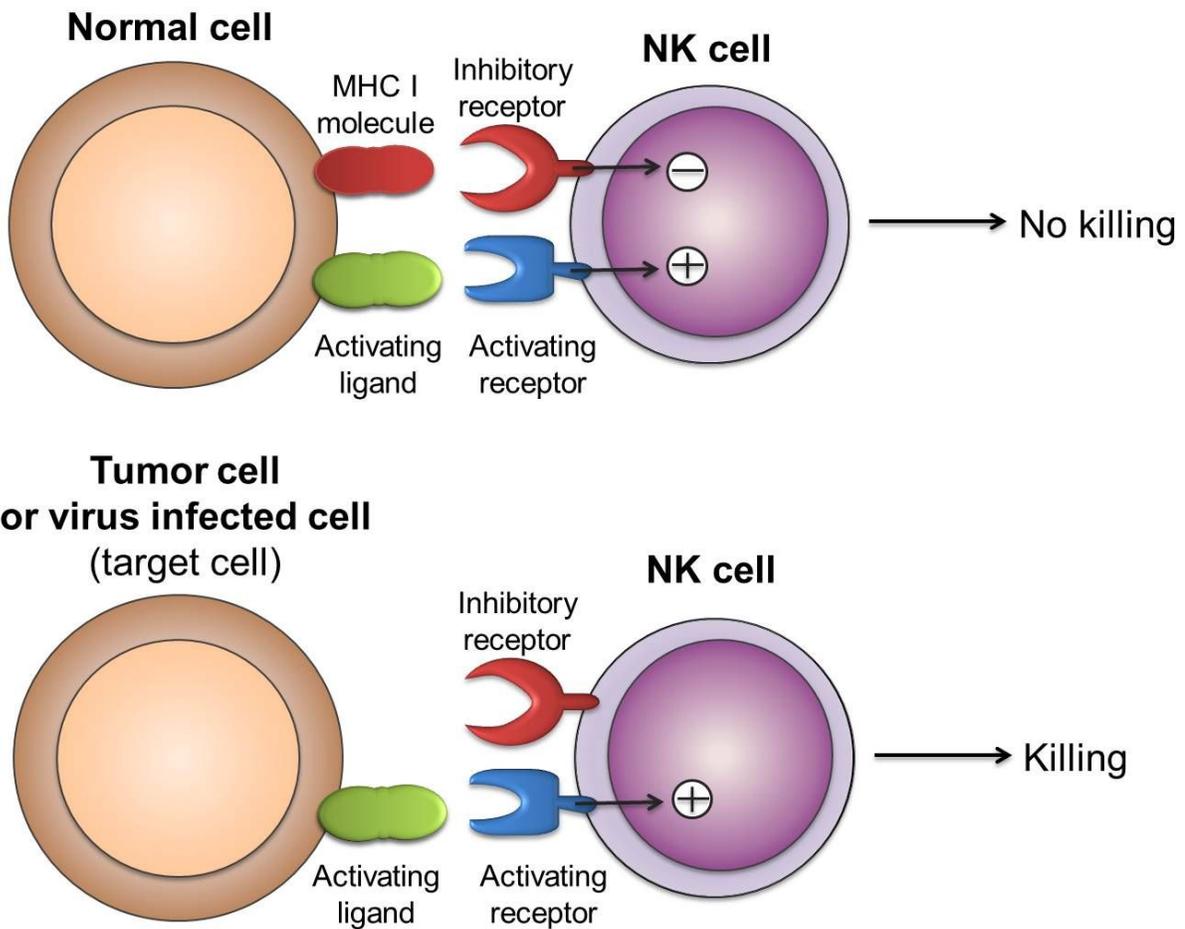




Механизмы противоопухолевого иммунитета



Механизмы противоопухолевого иммунитета



Механизмы противоопухолевого иммунитета

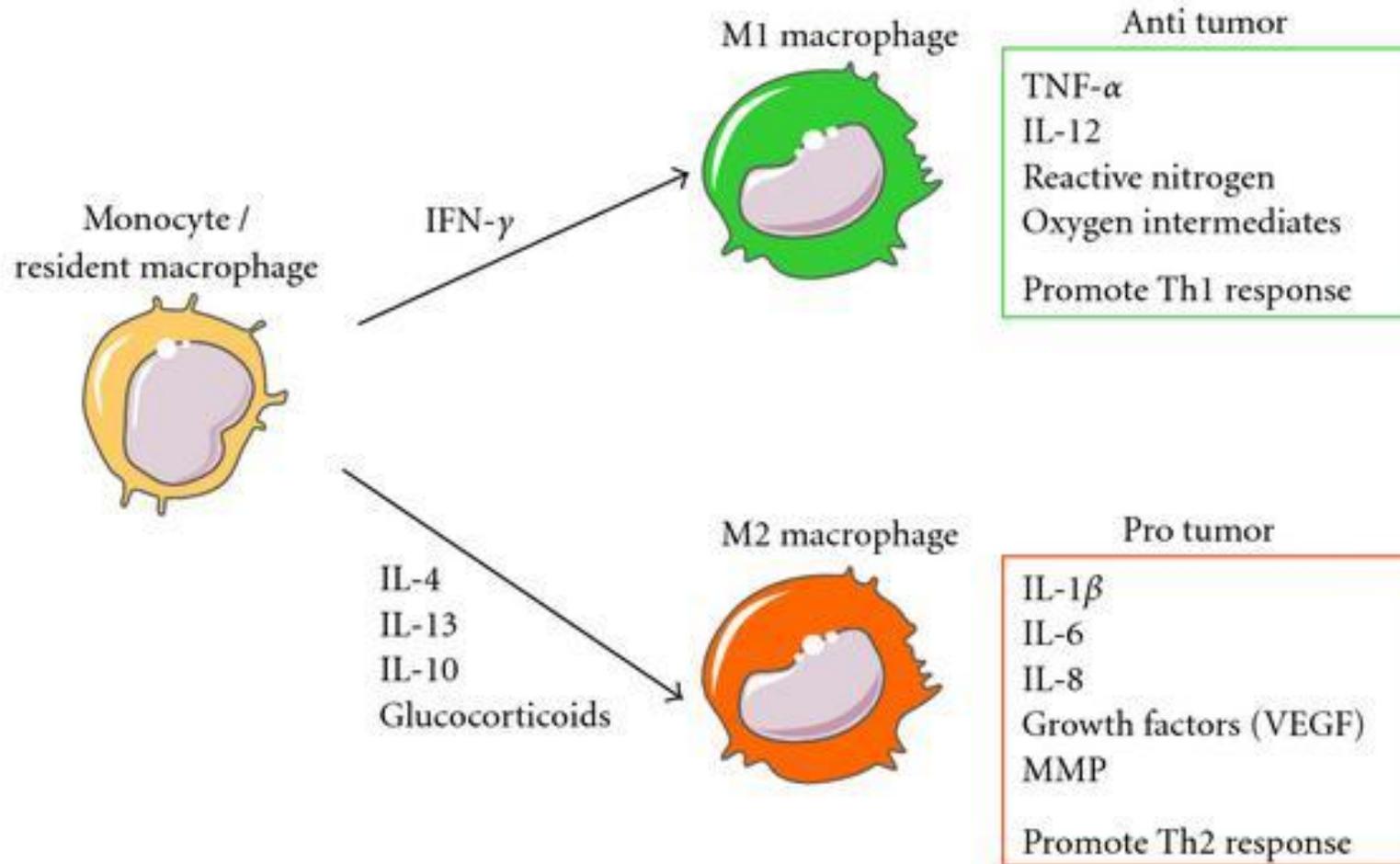
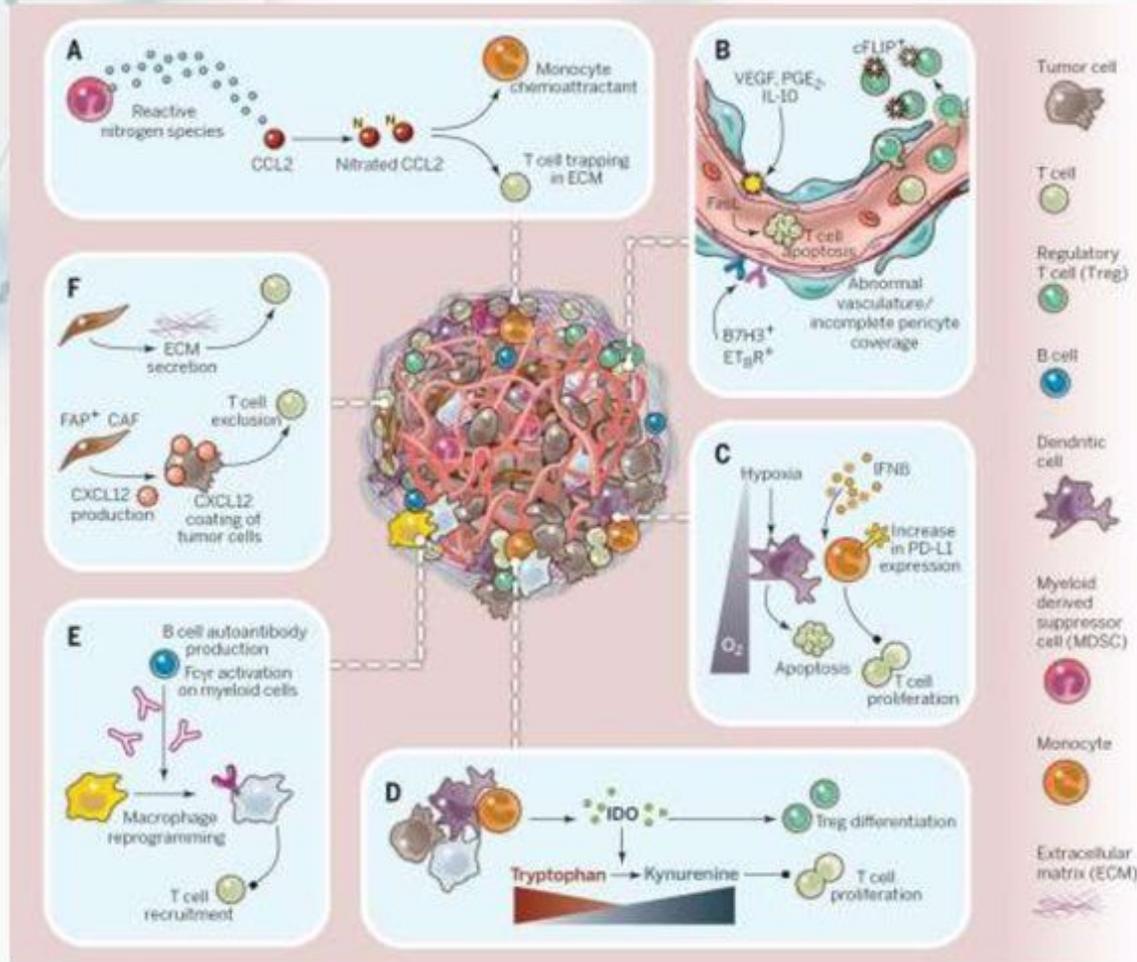


Рис. 10
Различные
компоненты
врожденного
иммунитета
могут
вносить контр-
и про-
онкогенный
эффект

Ускользание от иммунного надзора



Факторы, ассоциированные с опухолевыми клетками:

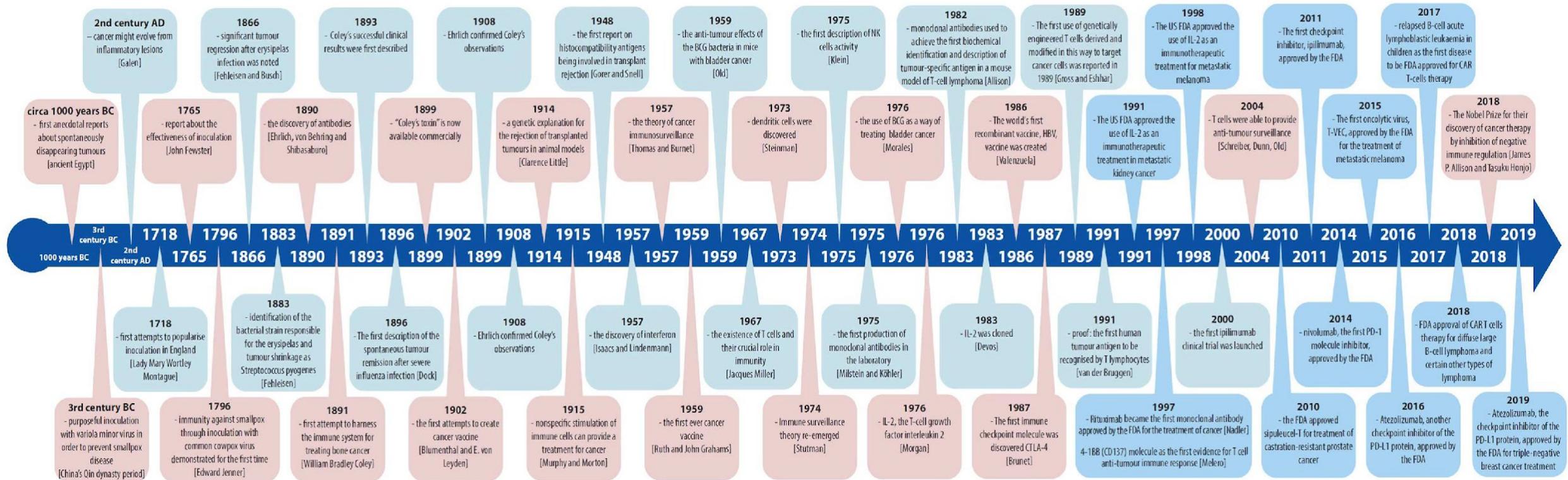
- Потеря антигенности/Экспрессия неклассических HLA и утрата классических.
- Нарушение ко-стимуляции и ко-ингибирования Т-лимфоцитов (PD-1, CTLA-4, 4-1BB, OX40)
- Индукция апоптоза (CD95/CD95L)

Факторы, ассоциированные с микроокружением

- Иммуносупрессорные клеточные популяции: Treg, TAM, MDSCs, CAF
- Выработка иммуносупрессивных молекул: IL-10, TGF β , IL-35, IDO, аргиназа, NADPH-оксидазы и iNOS, CXCL12

Иммунотерапия

Evolution of Immunotherapy



Иммунотерапия

Цитокинотерапия

В соответствии с действующими клиническими рекомендациями рекомендовано лечение меланомы поздних стадий в режиме адьювантной терапии препаратами **ИЛ - 2** и **ИНФ - альфа**.

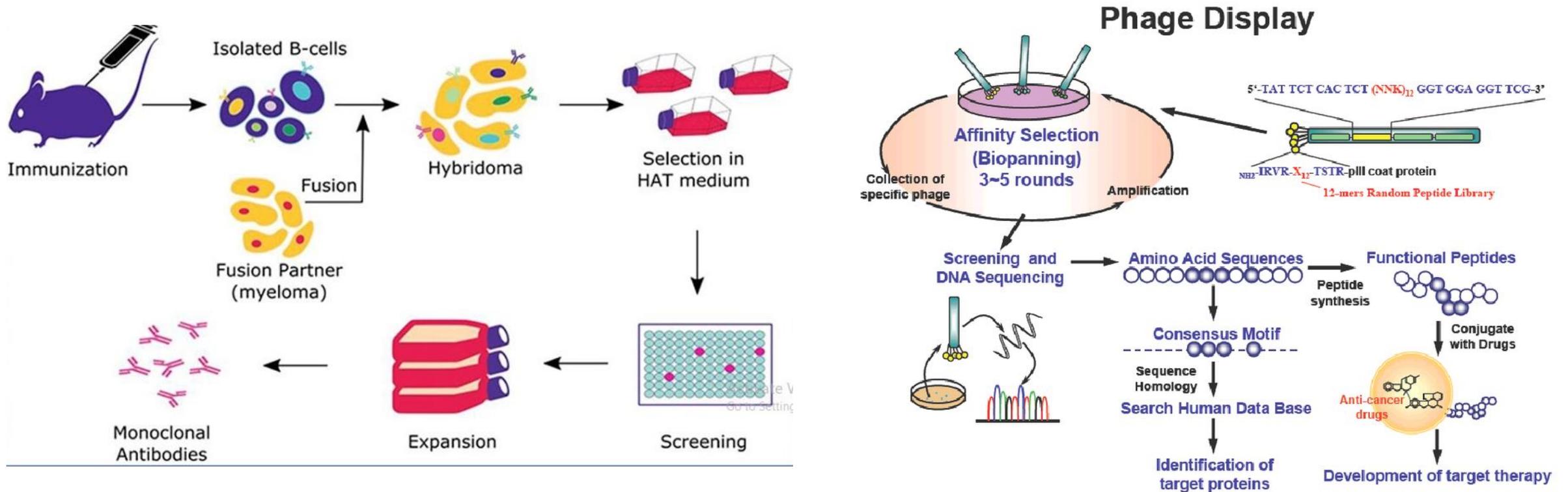
Первые попытки их применения были в начале 90х годов. После серии клинических исследований препарат интерлейкина 2 был одобрен FDA для терапии злокачественной меланомы в 1998 году, в 1995 году интерферон гамма.

Основные проблемы применения этих средств в практике – недостаточная частота объективного ответа (по данным разных источников и исследований от 4 -6% до 40 – 100%) и высокая частота побочных эффектов. Основные побочные эффекты – лихорадочный синдром, головная боль, кишечные расстройства, цитопения и т. д.

Иммунотерапия

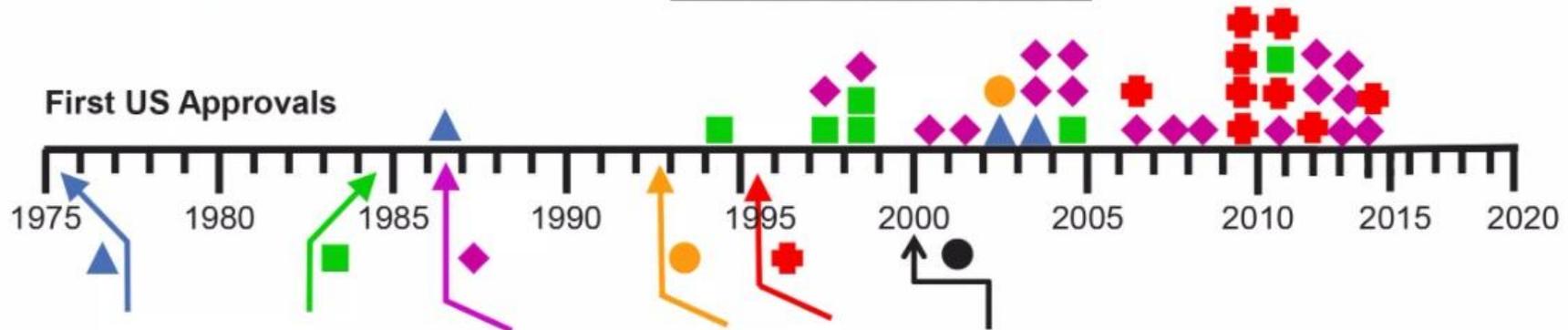
Использование антител

Спустя несколько лет после открытия в Мельштейном и Келером (Milstein and Köhler) в 70х годах прошлого века гибридной технологии и получения первых моноклональных антител в 1997 FDA одобряет Рутуксимаб - моноклональные антитела к CD20. В настоящий момент синтезированы сотни препаратов моноклональных антител, используемых при терапии рака.

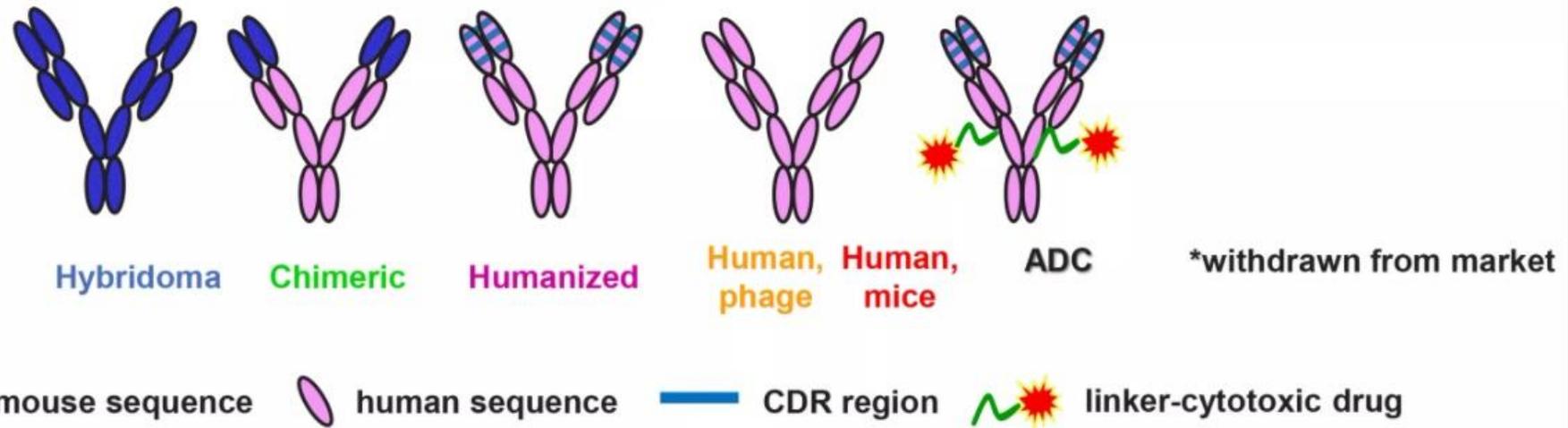


Therapeutic Antibodies

<p>Infectious Disease</p> <p>Synagis, ABThrax</p>	<p>Transplantation</p> <p>OKT3*, Zenapax*</p> <p>Simulect</p>	<p>Oncology</p> <p>Rituxan, Herceptin, Mylotarg*, Campath</p> <p>Zevalin, Bexxar, Erbitux, Avastin, Vectibix, Arzerra, Prolia, Perjeta, Adcetris, Kadcyra, Perjeta, Gazyva, Opdivo</p>	<p>Inflammation / Autoimmunity</p> <p>Remicade Humira</p> <p>Xolair, Raptiva*</p> <p>Tysabri, Rituxan</p> <p>Cimzia, Simponi, Ilaris, Stelara, Acetemra, Benlysta</p> <p>Entyvio</p>
<p>Cardiovascular Disease</p> <p>ReoPro, Soliris</p>	<p>Ophthalmology</p> <p>Lucentis</p>		

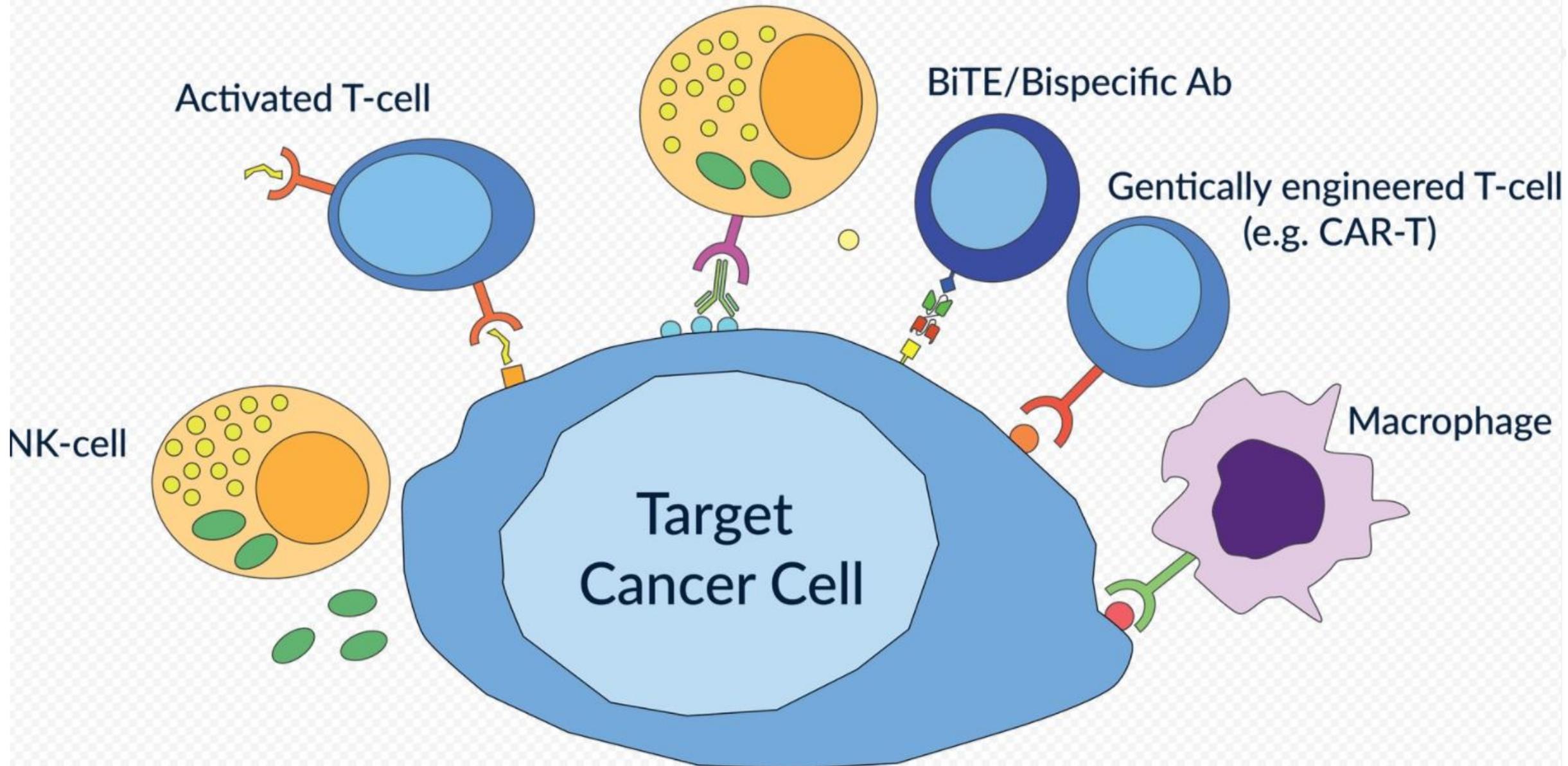


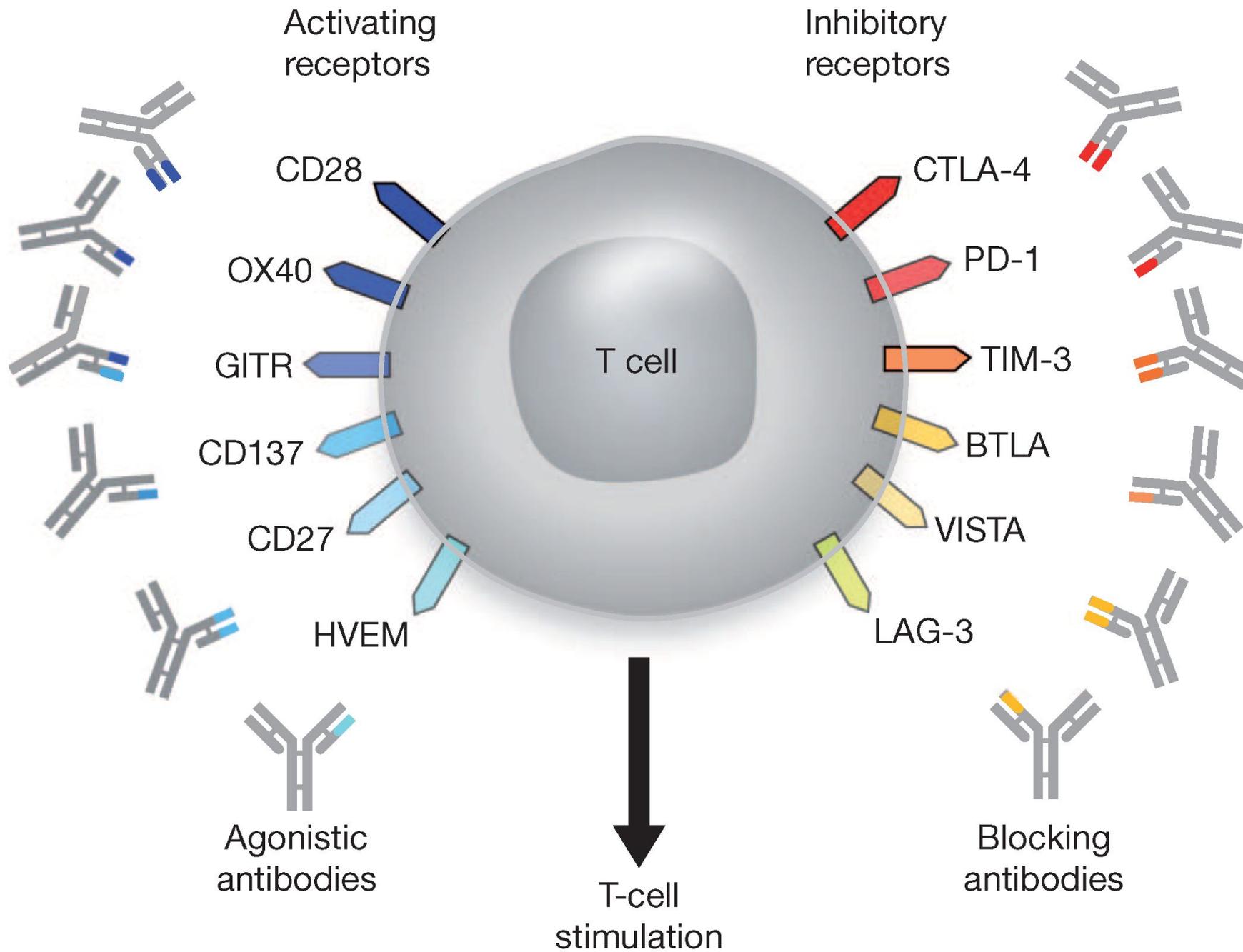
Antibody Technology

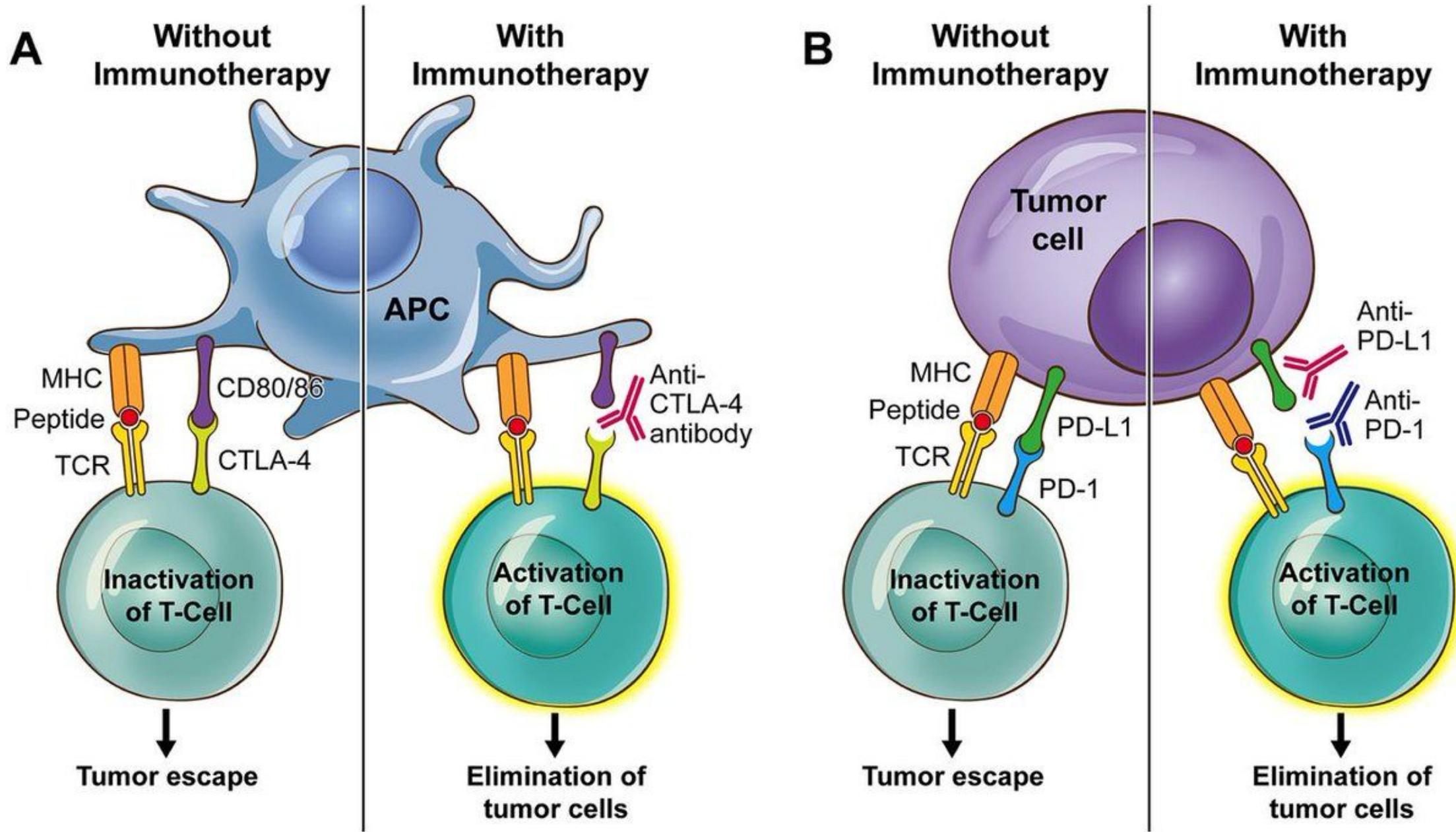


*withdrawn from market

Antibody-Dependent (ADCC)

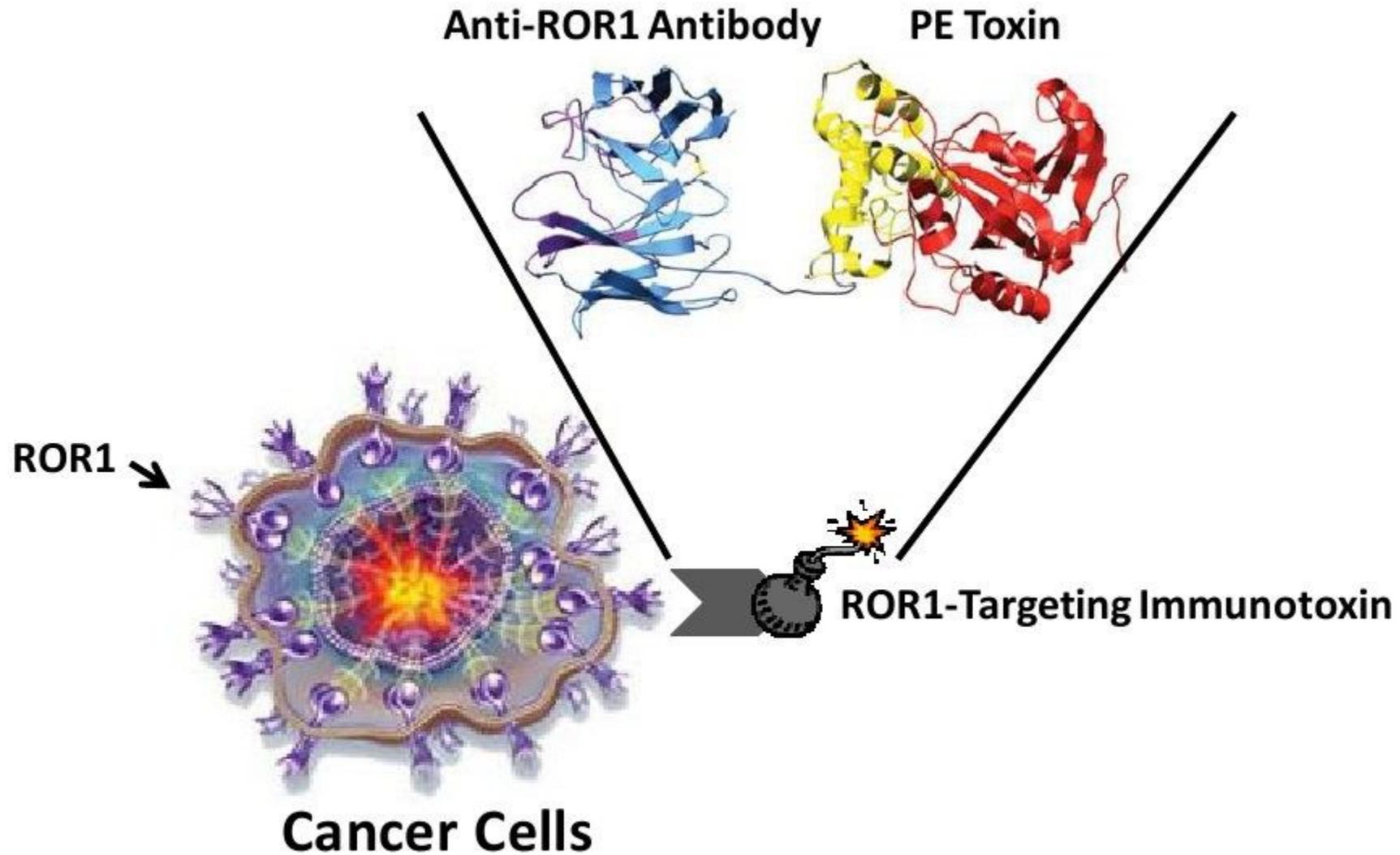


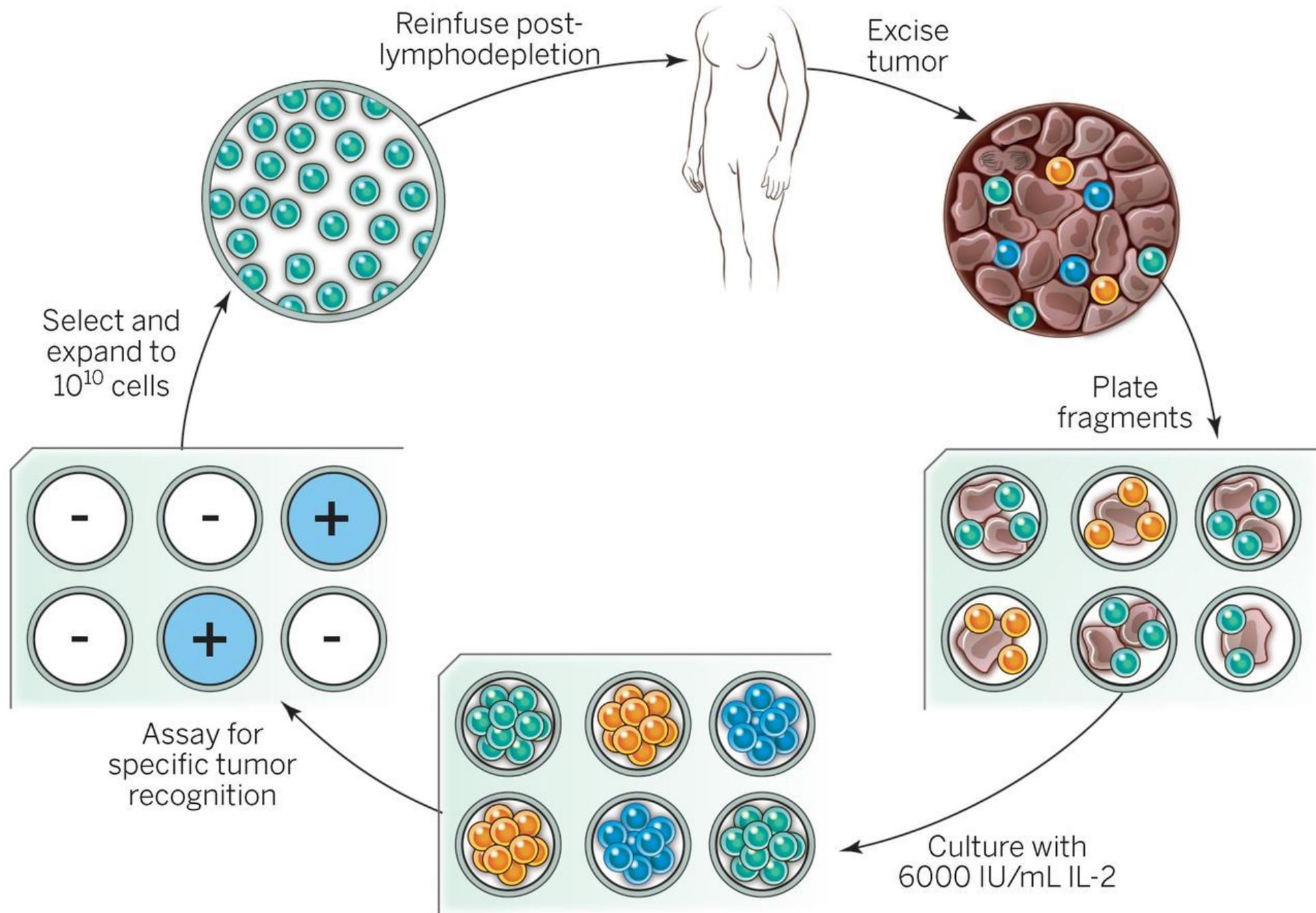




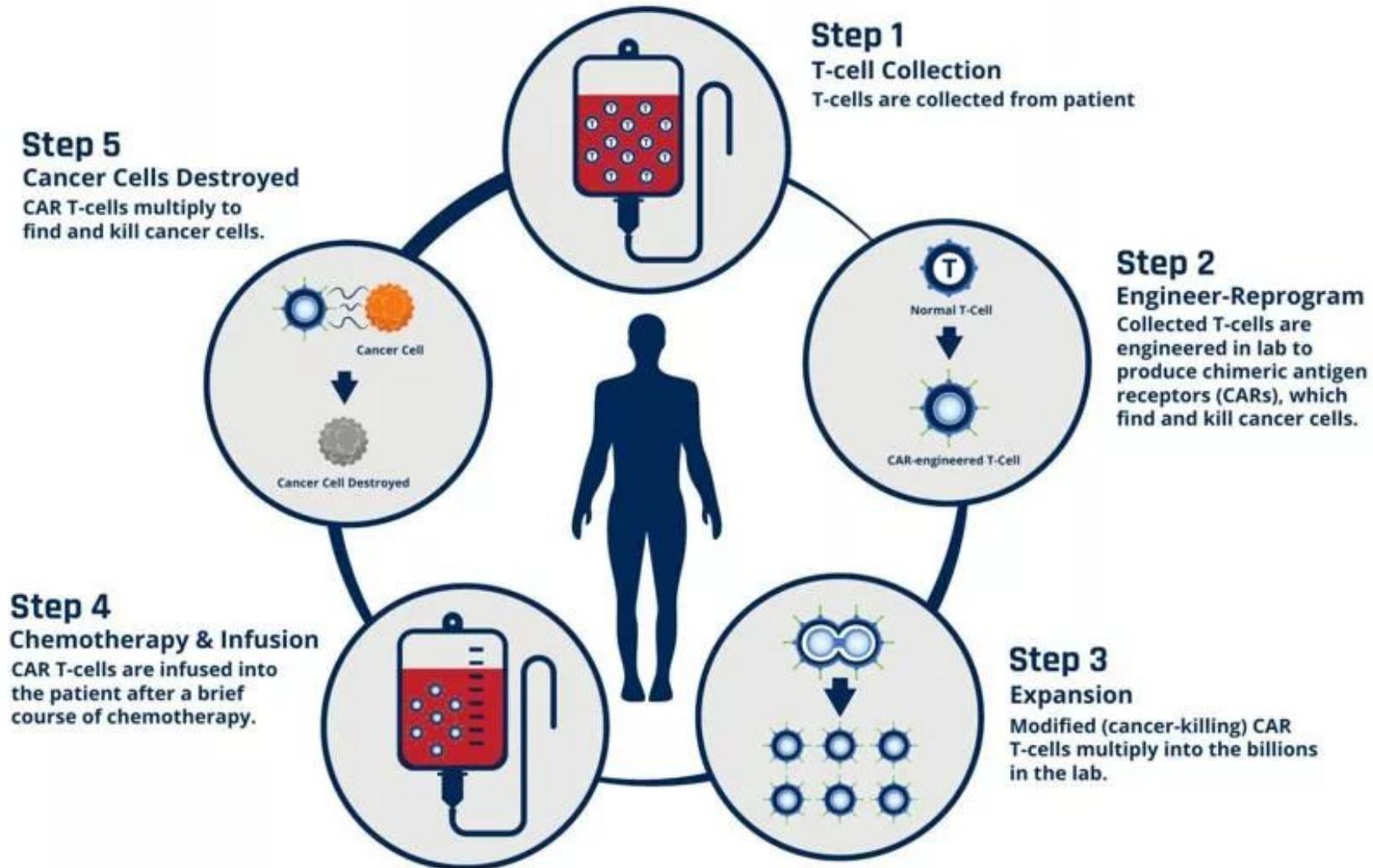
Иммунотерапия

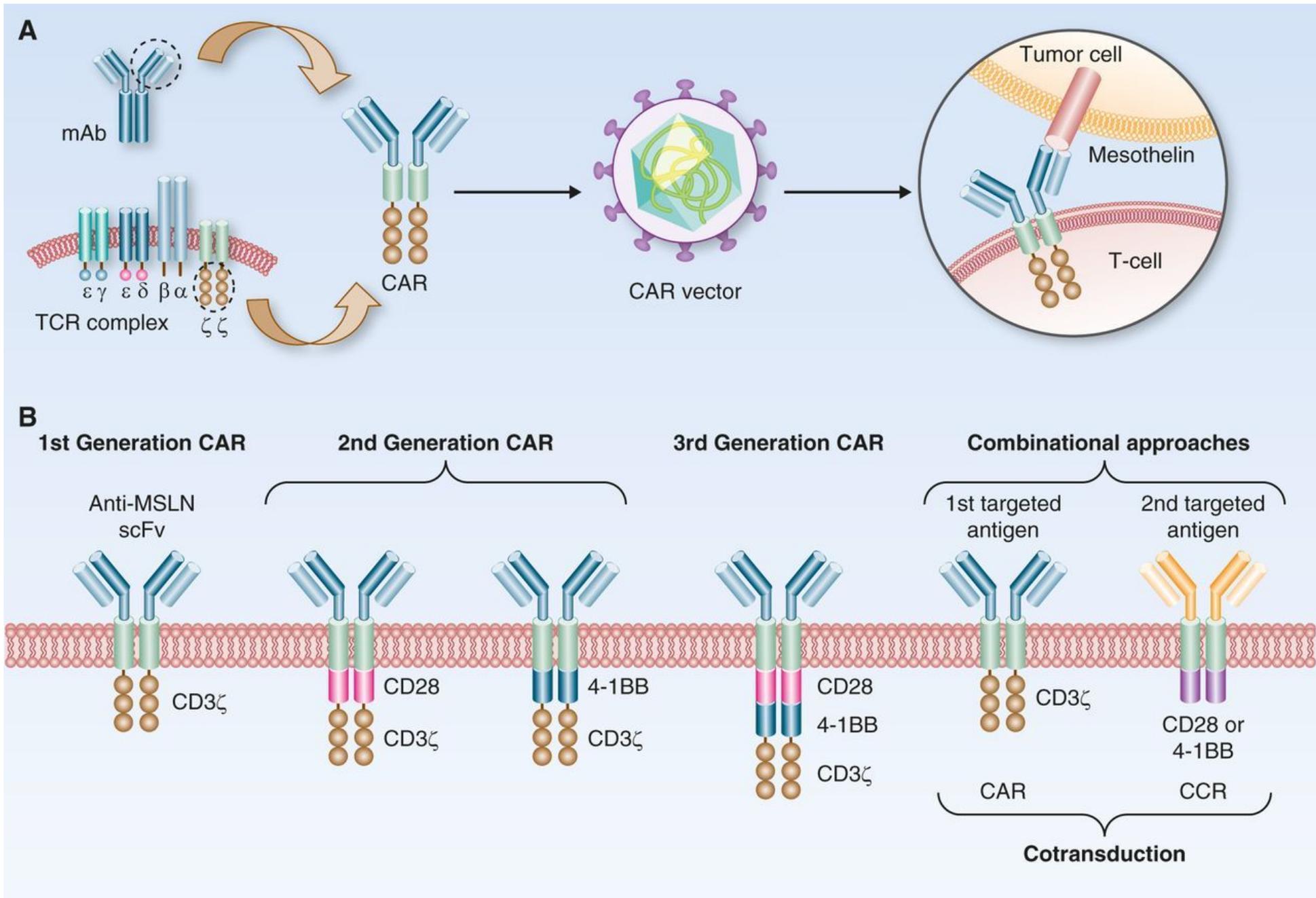
Использование антител.
Иммунотоксины





How Does CAR T-Cell Therapy Work?





Иммунотерапия

Онковакцины

Пептидные вакцины

Клеточные вакцины

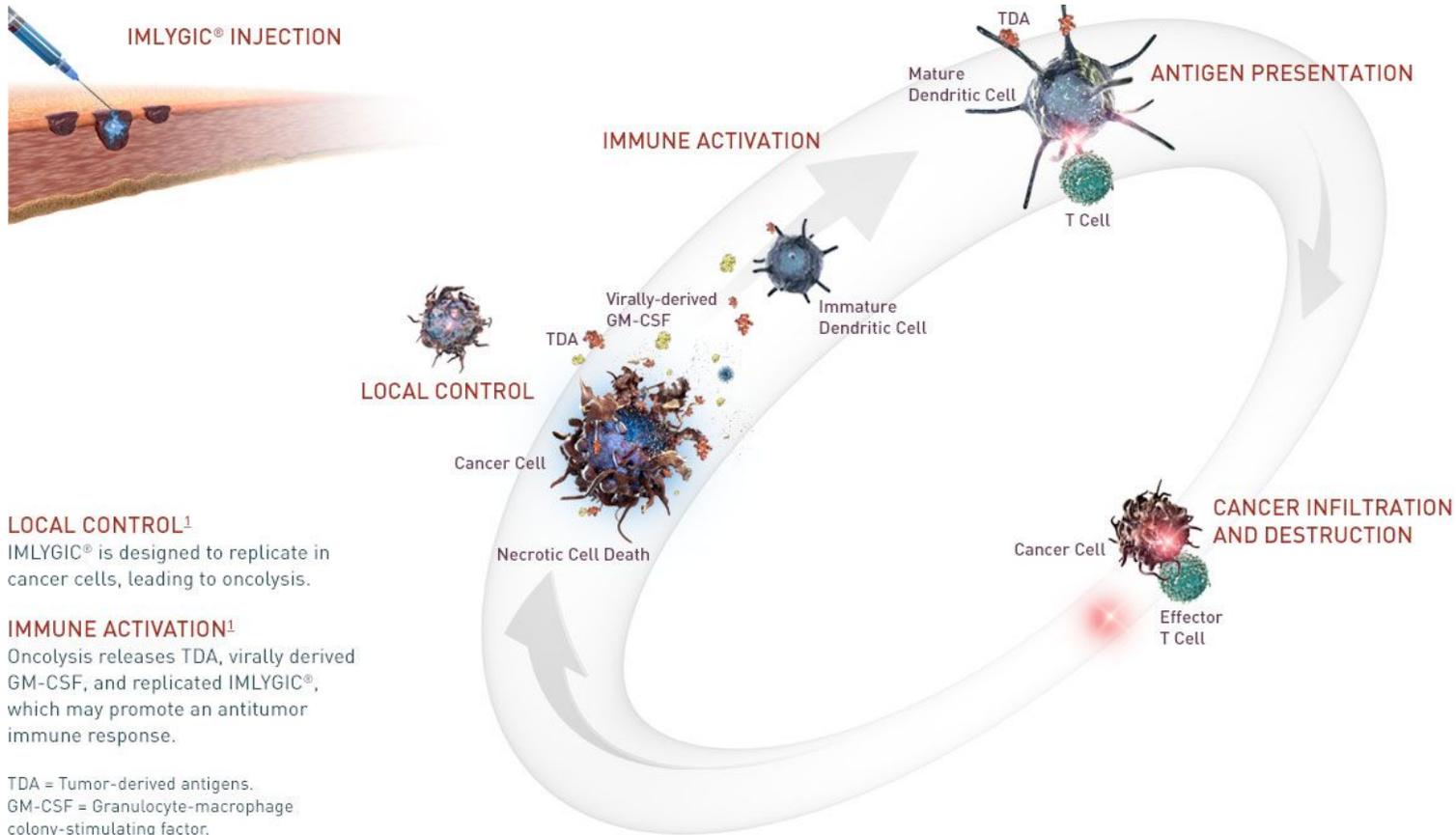
ДНК - вакцины

Дендритно-клеточные вакцины

Вакцины на основе полноразмерных
раковых
антигенов и искусственных иммуногенов

Вакцины на основе неоантигенов

Иммунотерапия Онколитические вирусы



LOCAL CONTROL¹

IMLYGIC[®] is designed to replicate in cancer cells, leading to oncolysis.

IMMUNE ACTIVATION¹

Oncolysis releases TDA, virally derived GM-CSF, and replicated IMLYGIC[®], which may promote an antitumor immune response.

TDA = Tumor-derived antigens.
GM-CSF = Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.



Благодарю за внимание