



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 происхождение).

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

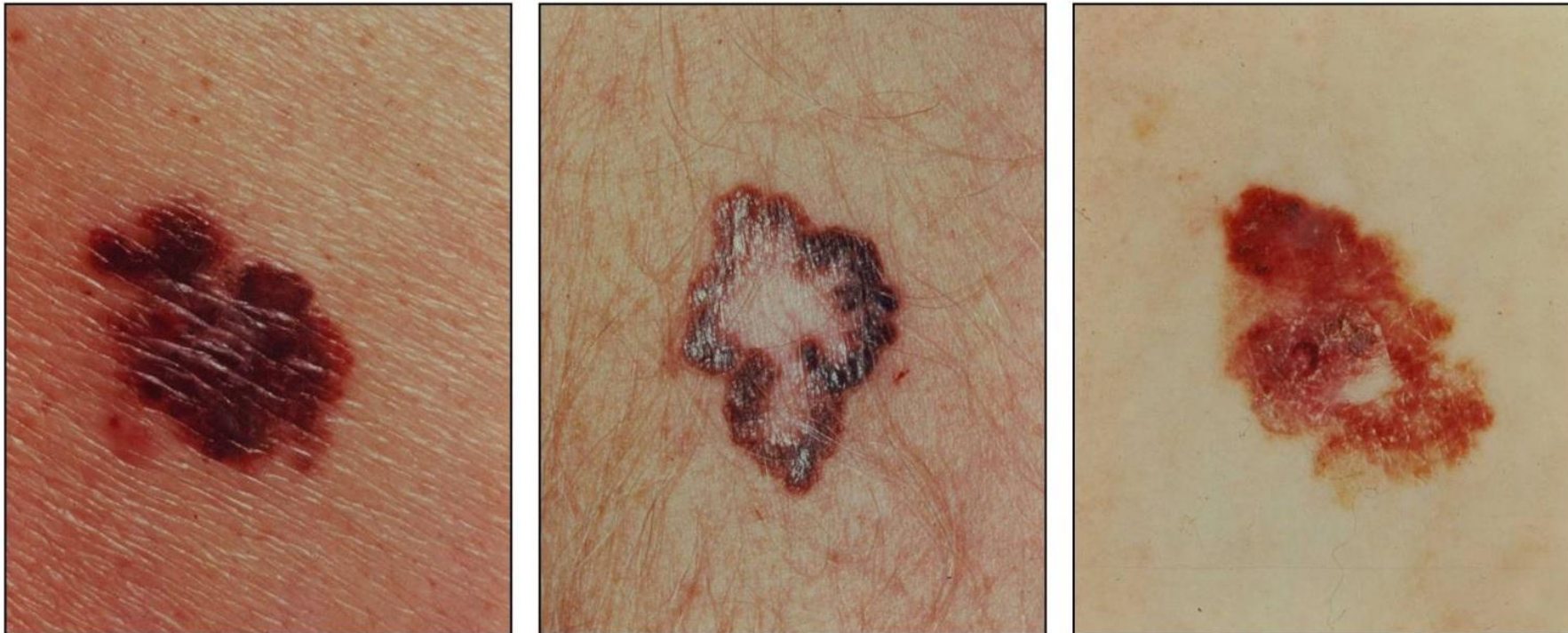


Рис. 1  
Меланом  
а  
кожи

# 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.

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

# Актуальность

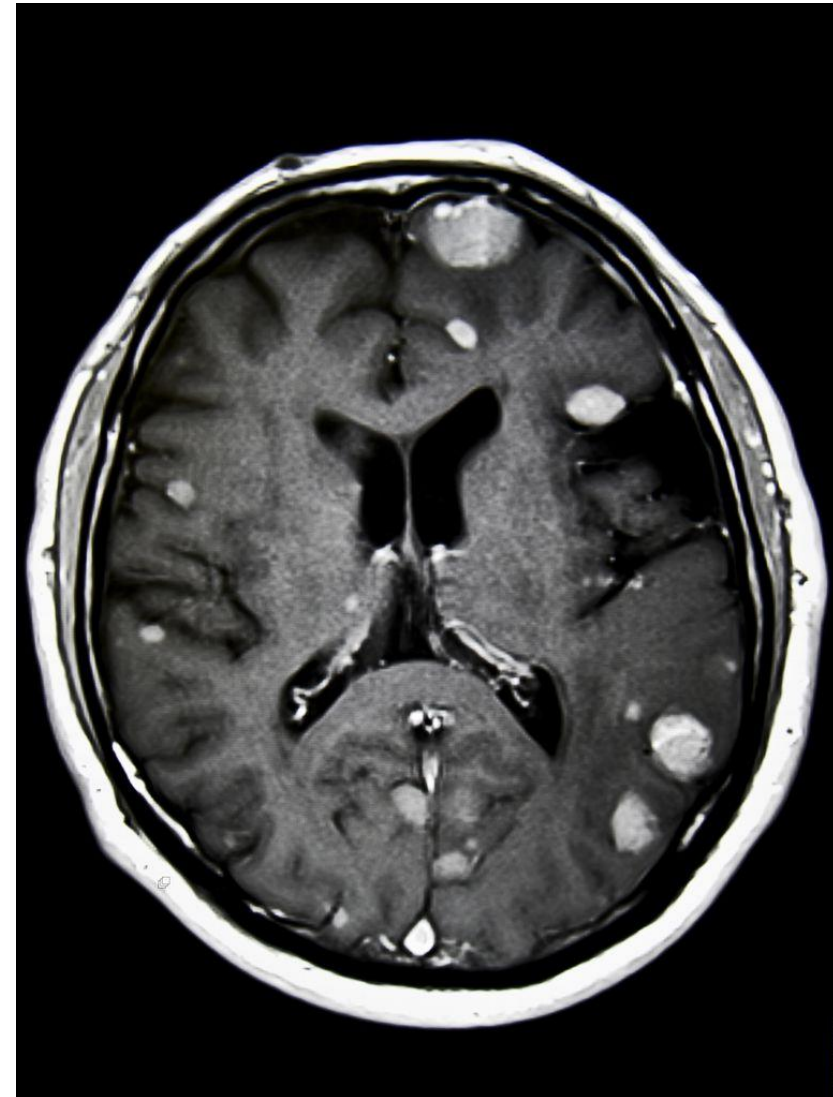
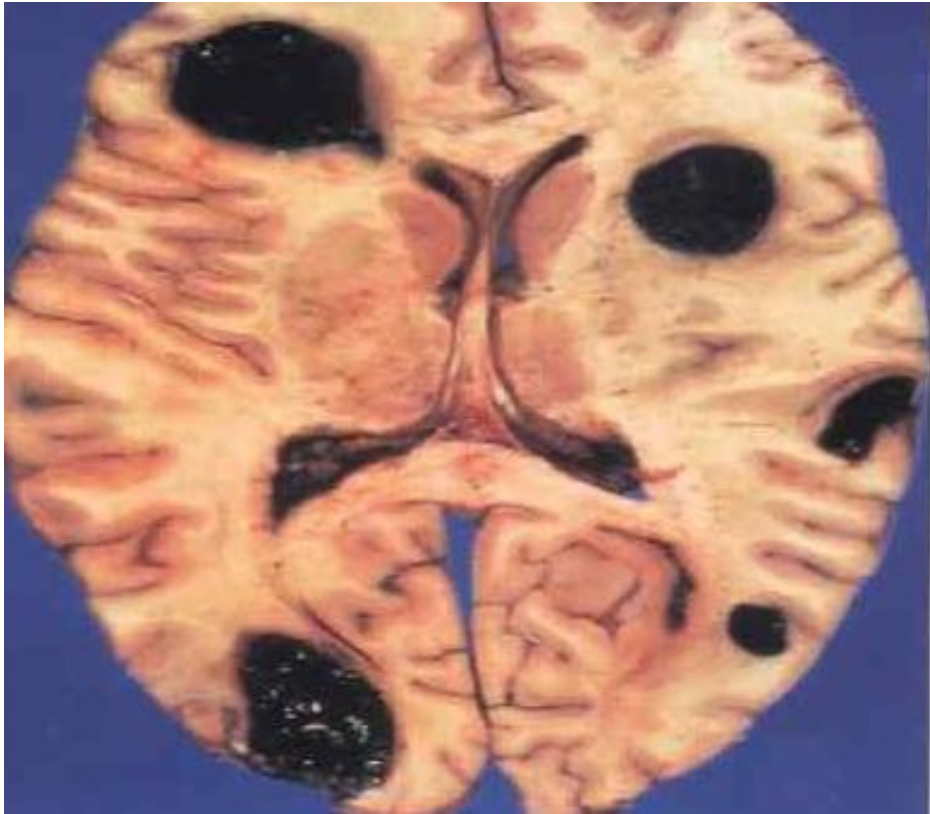


Рис. 2  
Метастазы  
меланомы

# 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
	<b>Asymmetry</b> Асимметрия	
	<b>Border</b> Границы	
	<b>Color</b> Цвет	
	<b>Diameter</b> Диаметр	
	<b>Evolving</b> 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.

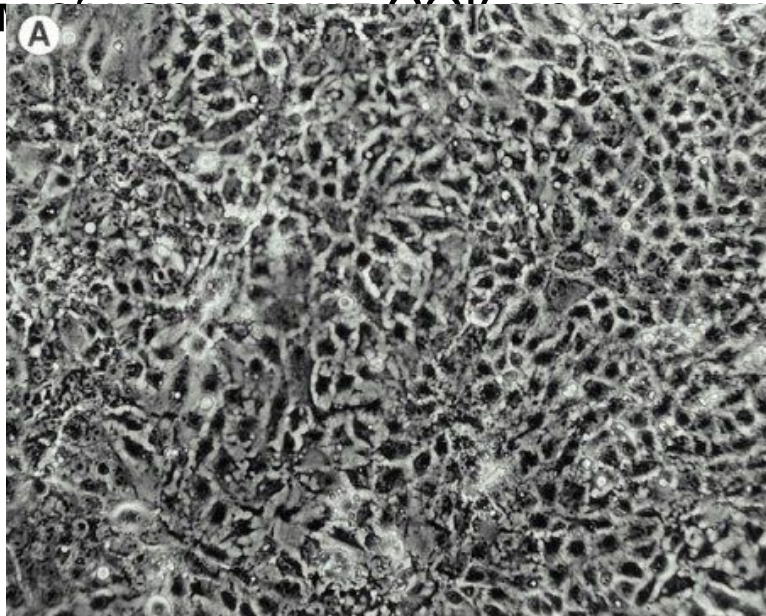
## **Иммунобиологические свойства СОК:**

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

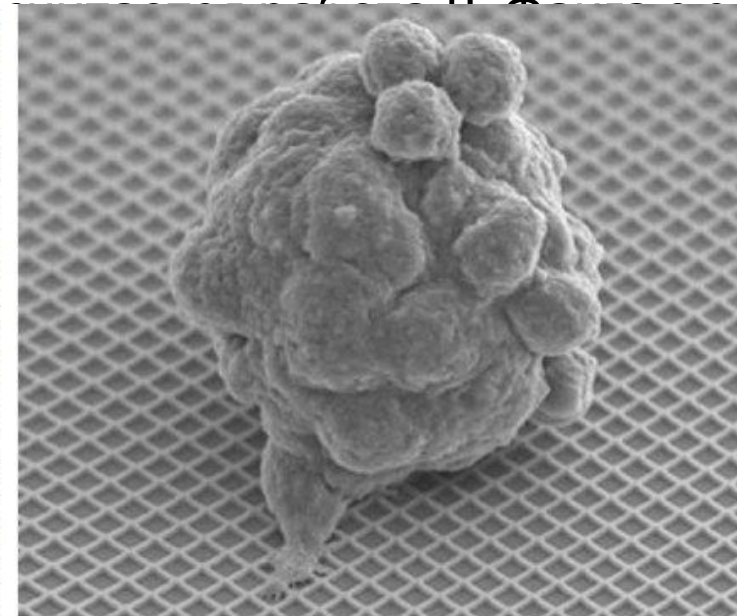
# Проблема опухолевой стволовой клетки. Cancer stem cell

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.



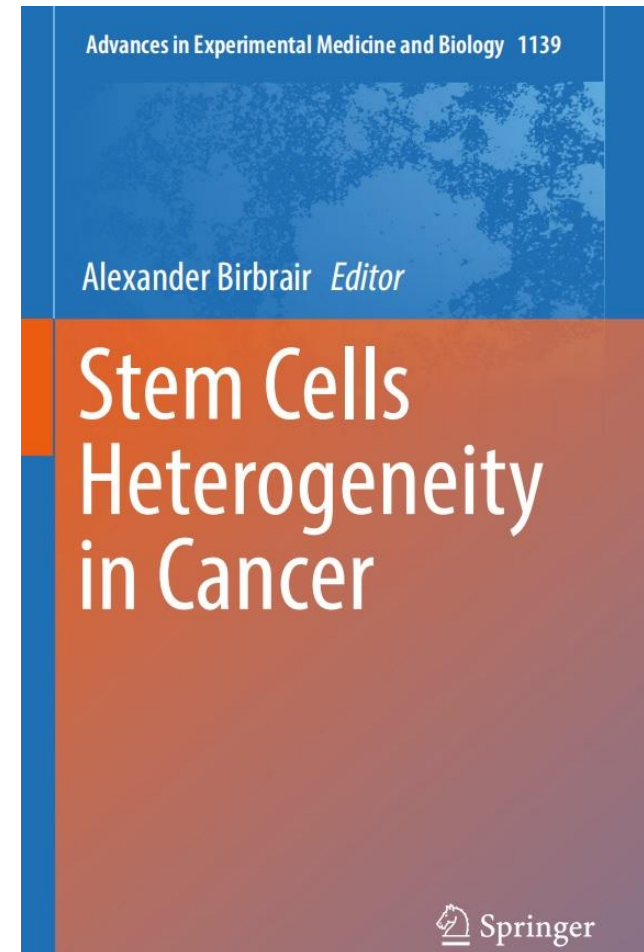
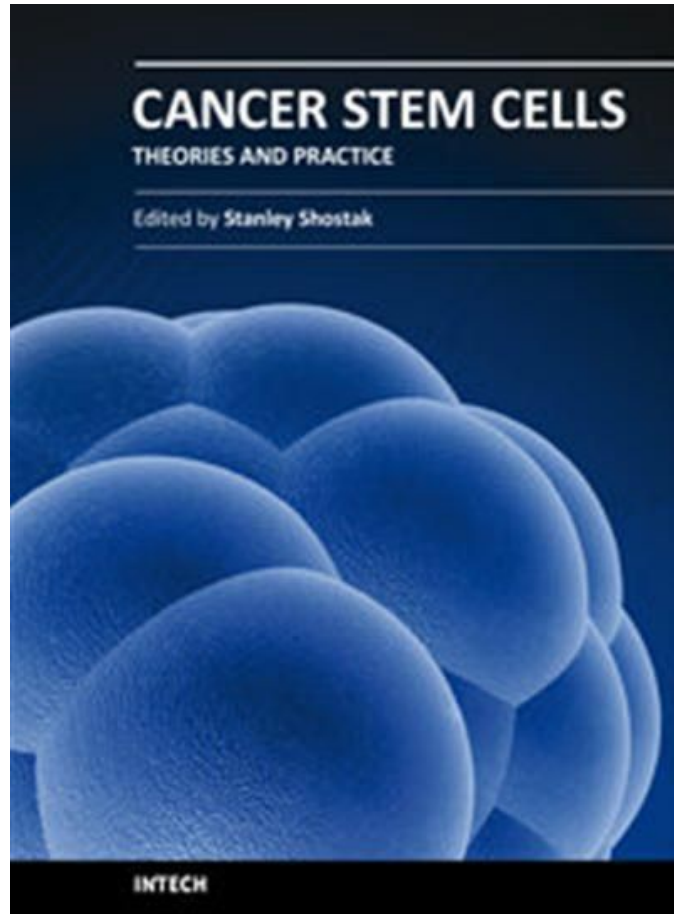
Монослой



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.

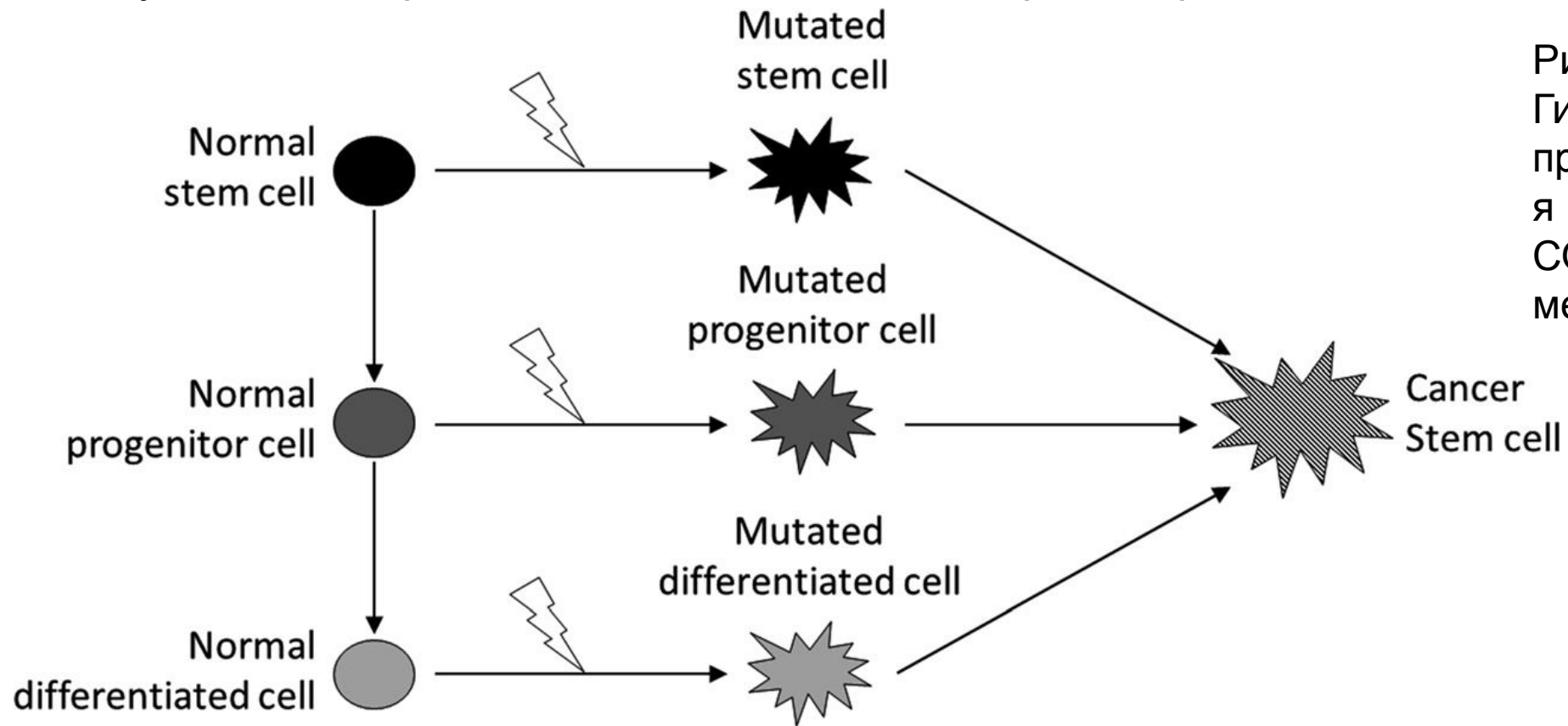


Рис. 4  
Гипотезы  
происхождени  
я  
СОК  
меланомы

# Прикладные аспекты изучения СОК

**Метастазирование**

**Резистентность к  
терапии**

**Диагностика**

**Таргетная терапия**

**Онкогенез и прогноз**



# Проблема опухолевой стволовой клетки. Cancer stem cell

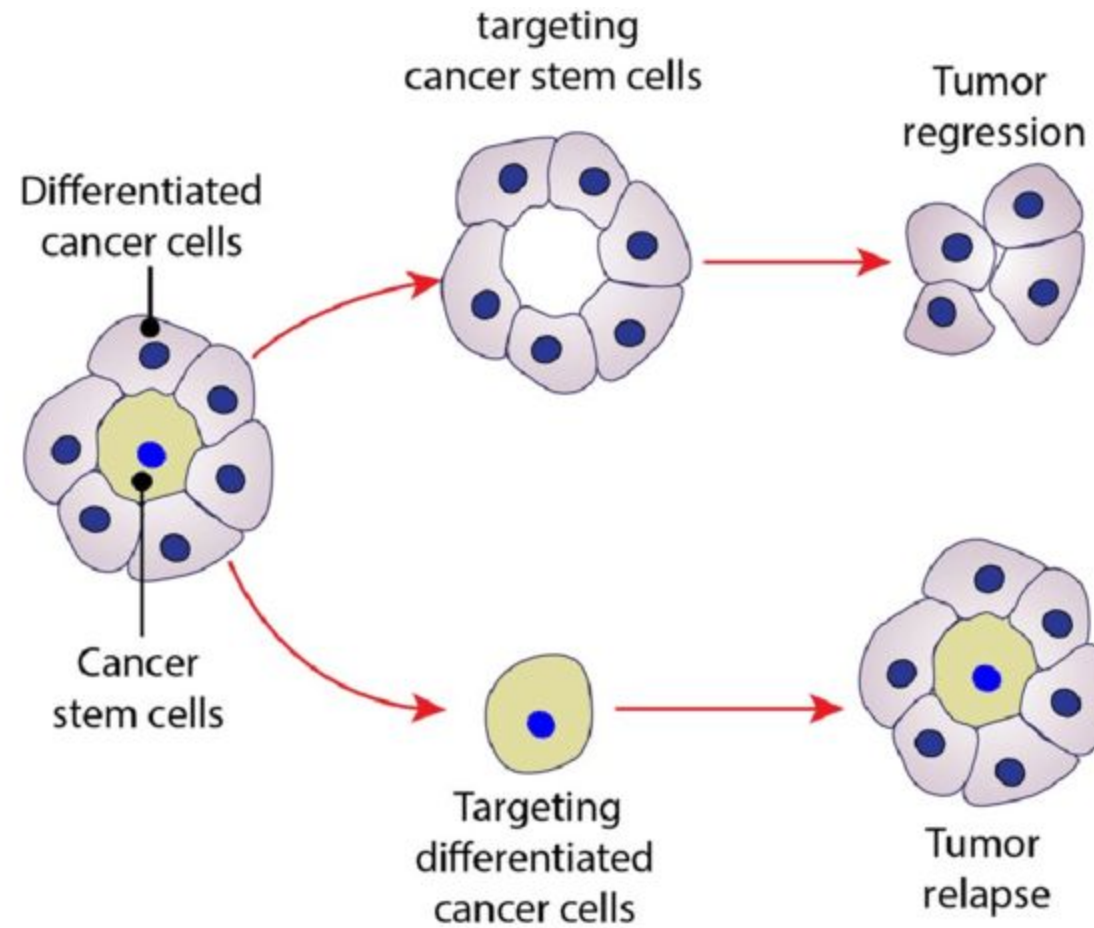


Рис. 5  
Возможност  
и  
терапии с  
учетом СОК

# 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/ $\beta$ -катенин, BMI1, BM1, 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.

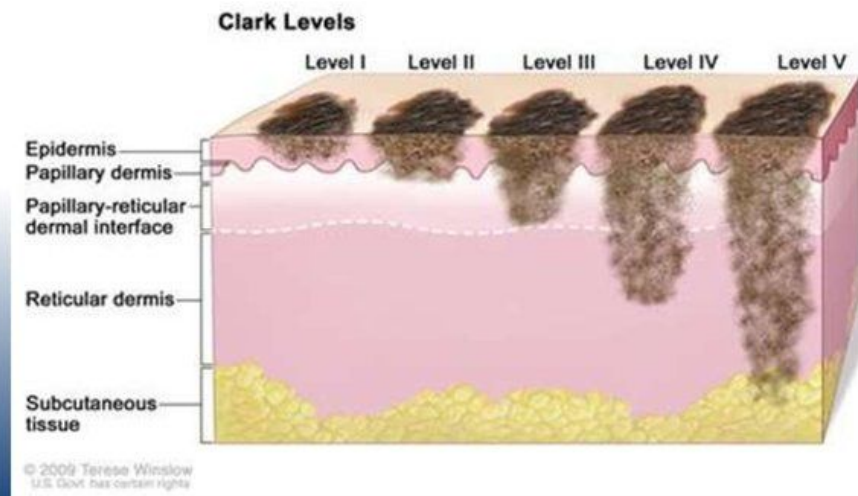
**При адекватно проведенном лечении при меланоме in situ 5 летняя выживаемость приближается к 100%.**

**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

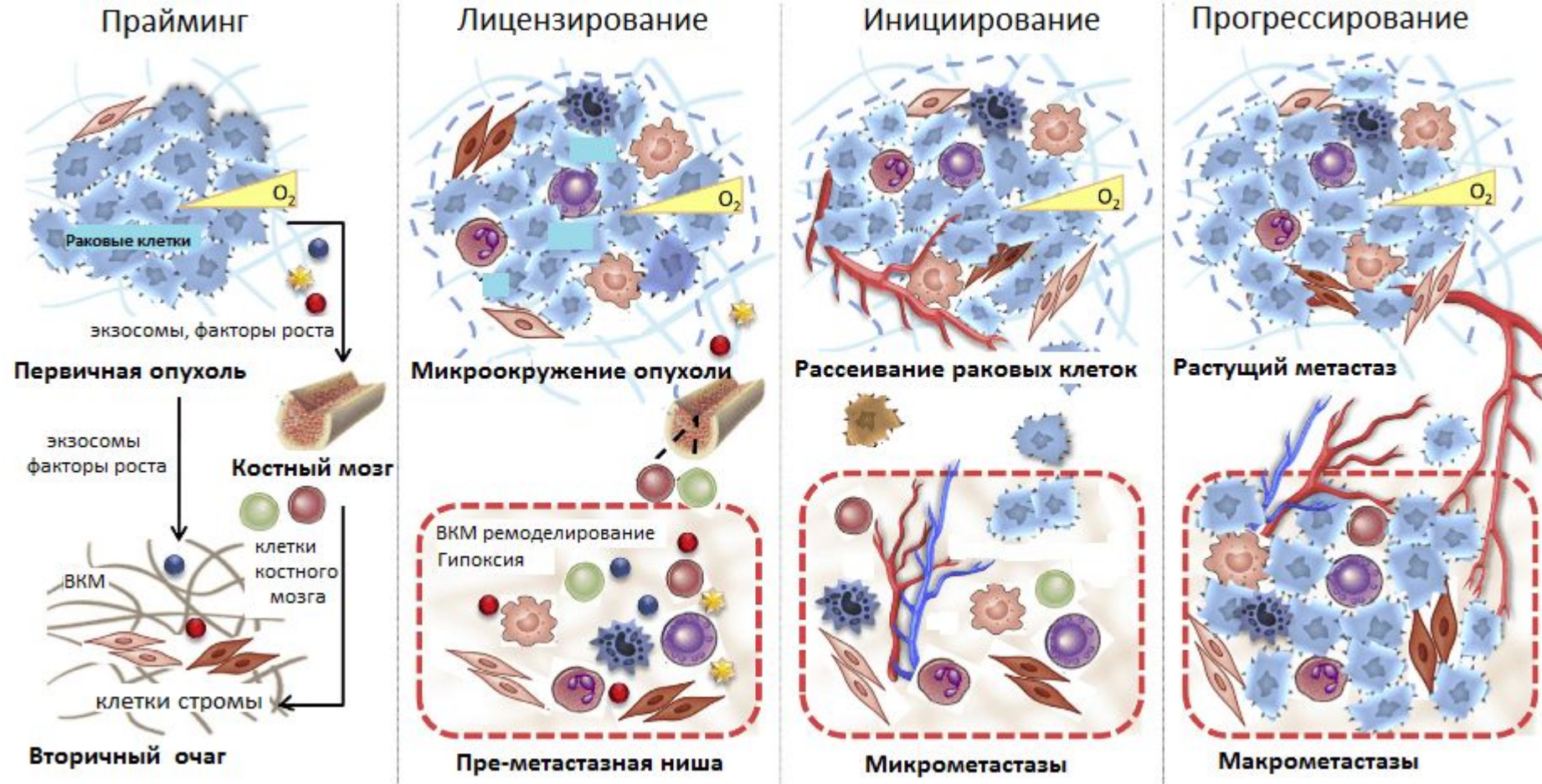


Рис. 6  
Схема метастазирования опухоли

## 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

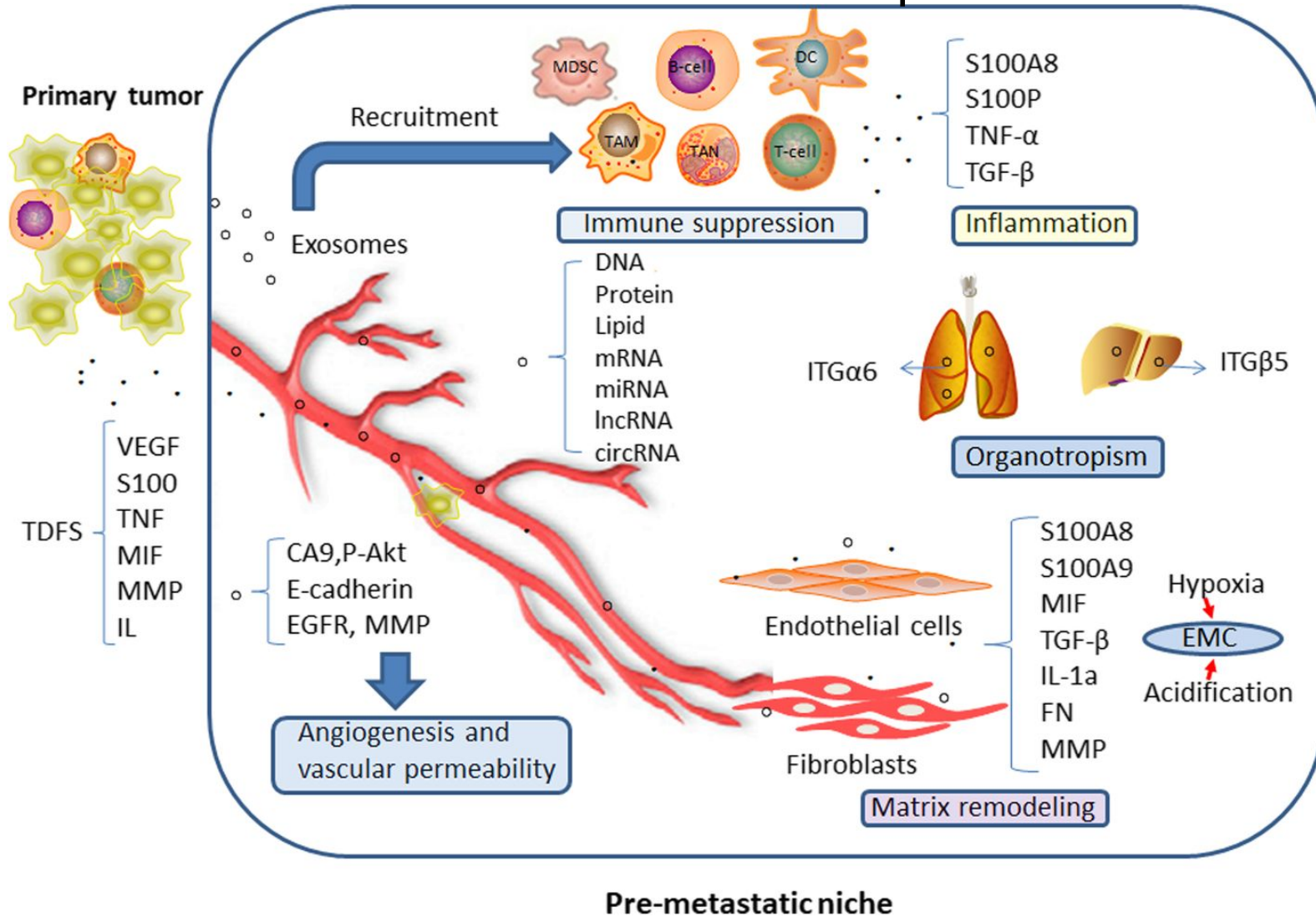


Рис. 7  
Схема формирования метастатических НИШ

# Современный взгляд на проблему метастазирования

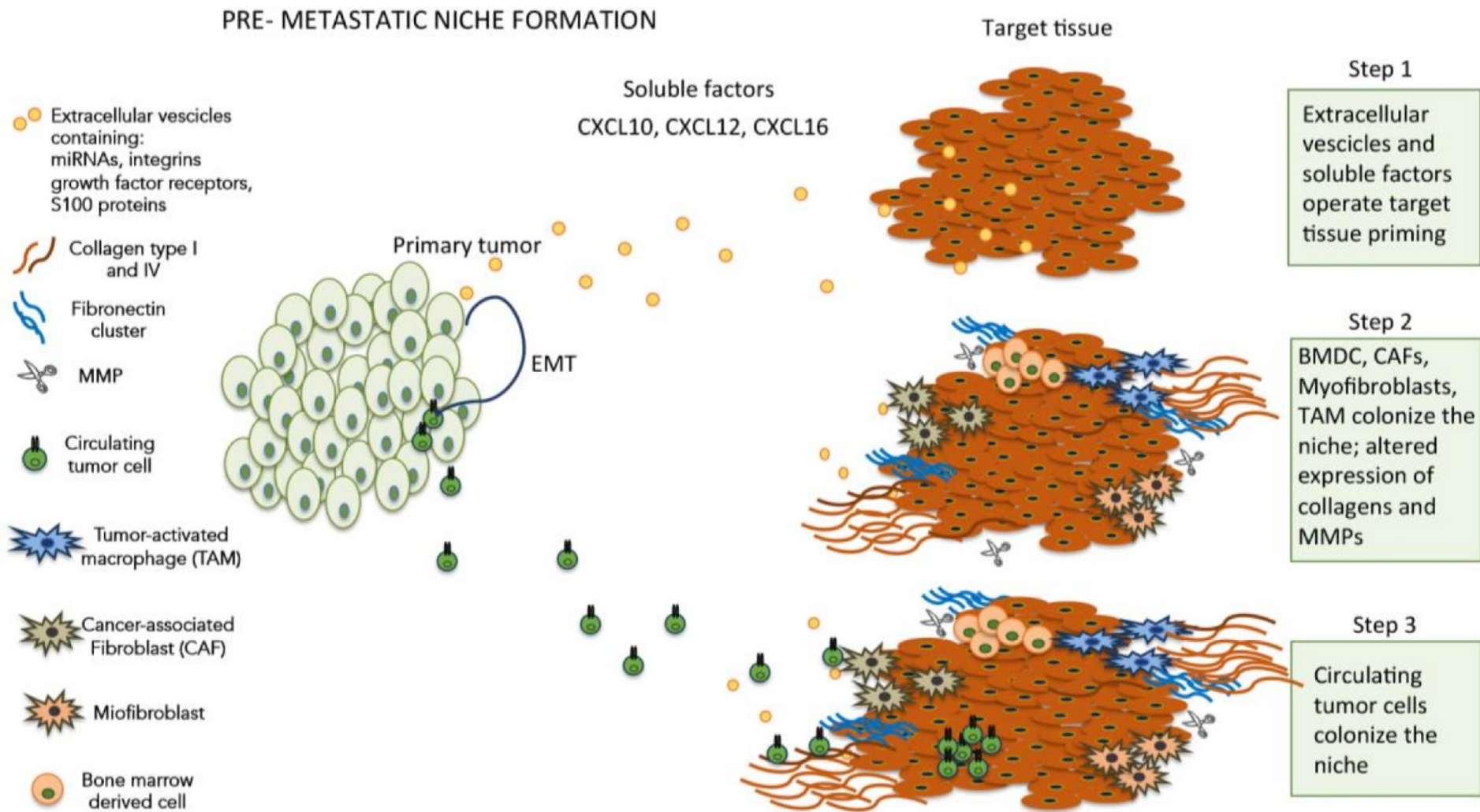


Рис. 8  
Схема метастазирования опухоли



# Проблема резистентности меланомы к химио- и иммунотерапии.

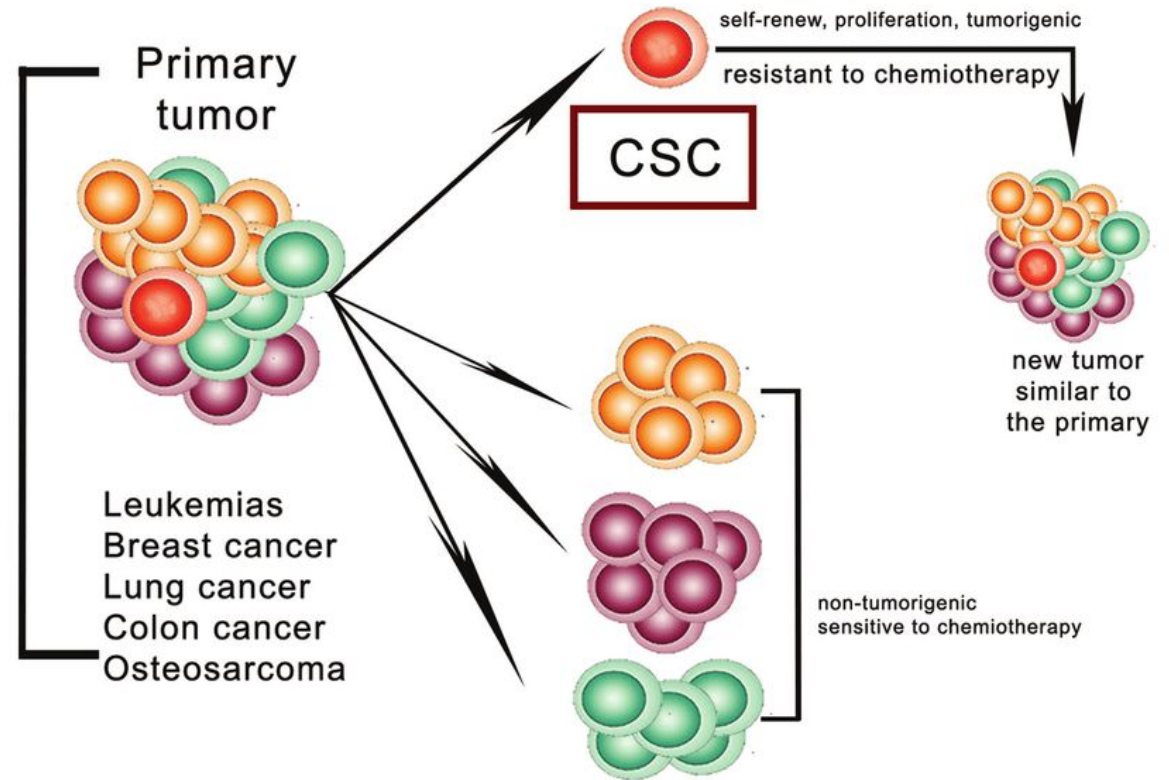
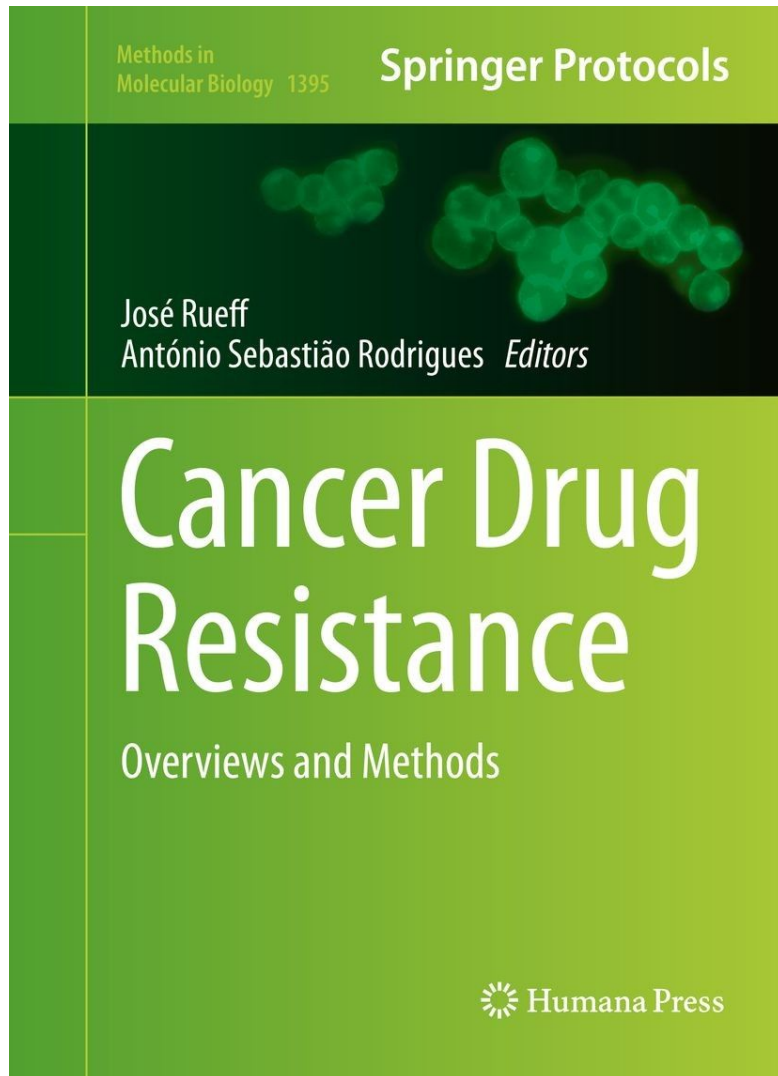


Рис. 9  
Схема формирования резистентности к терапии

# Проблема резистентности меланомы к химио- и иммунотерапии.

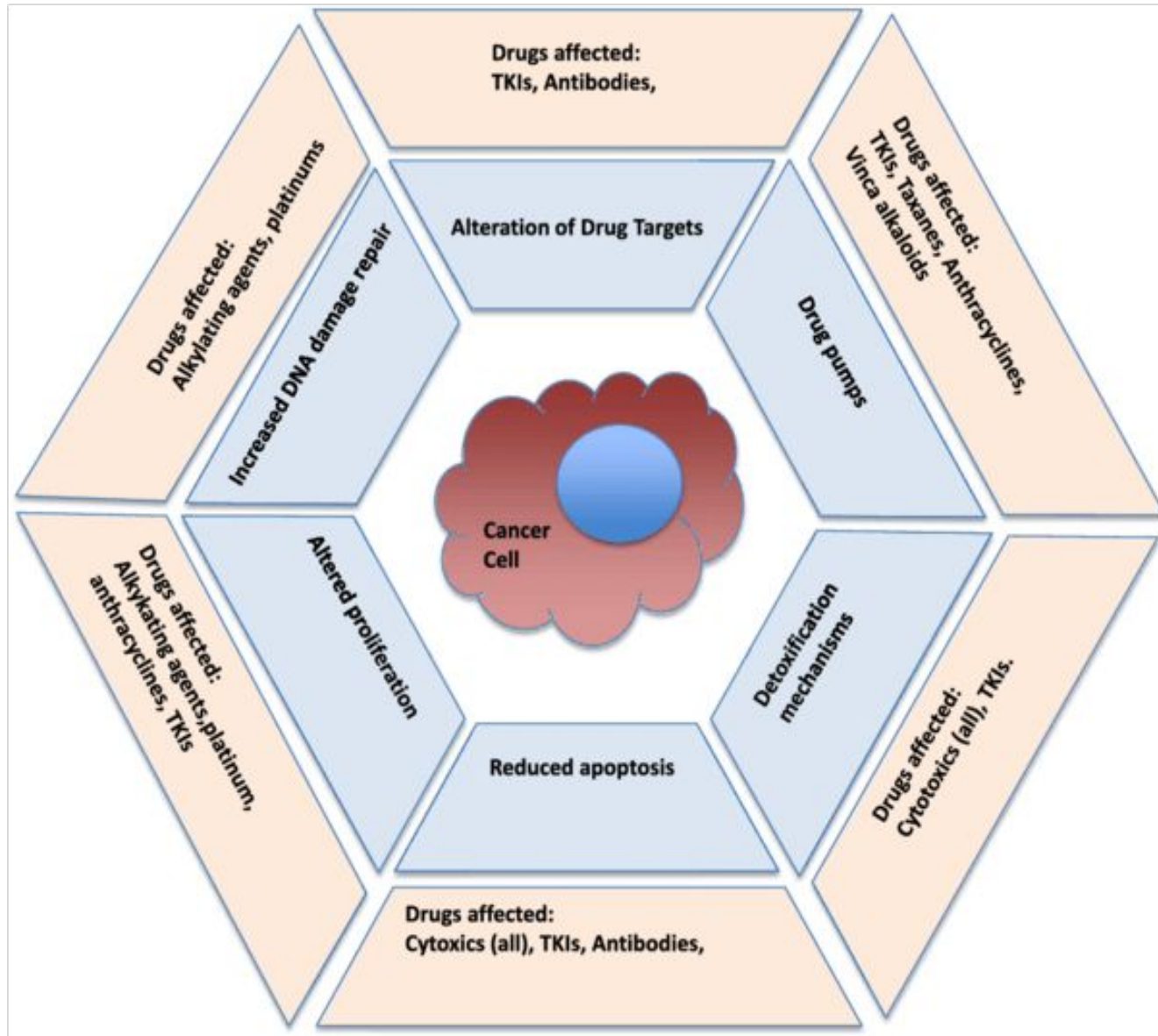
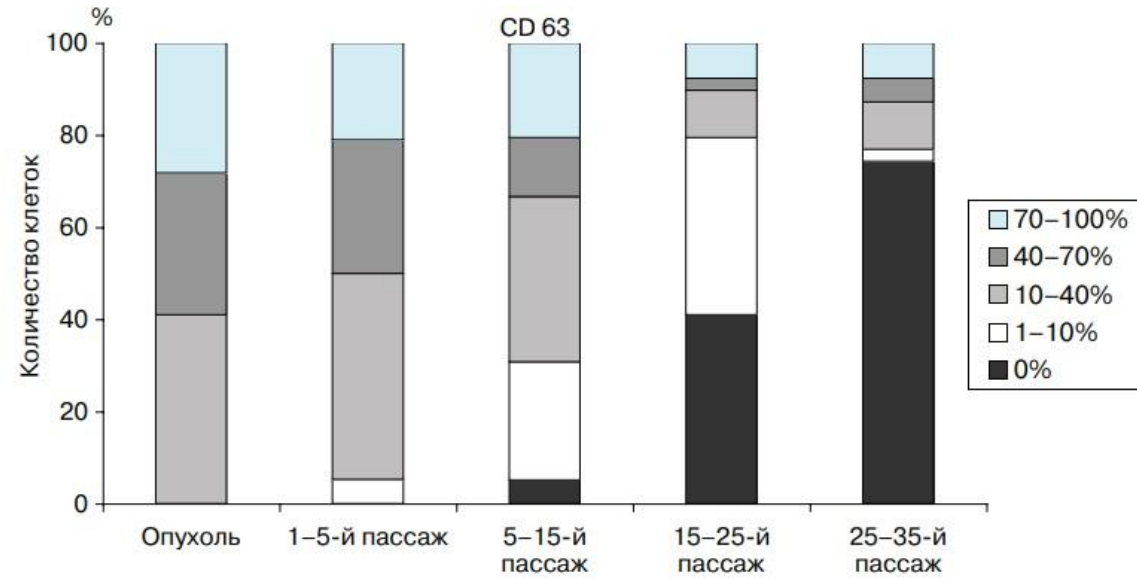


Рис. 6  
Схема  
путей  
опухолевой  
резистентности

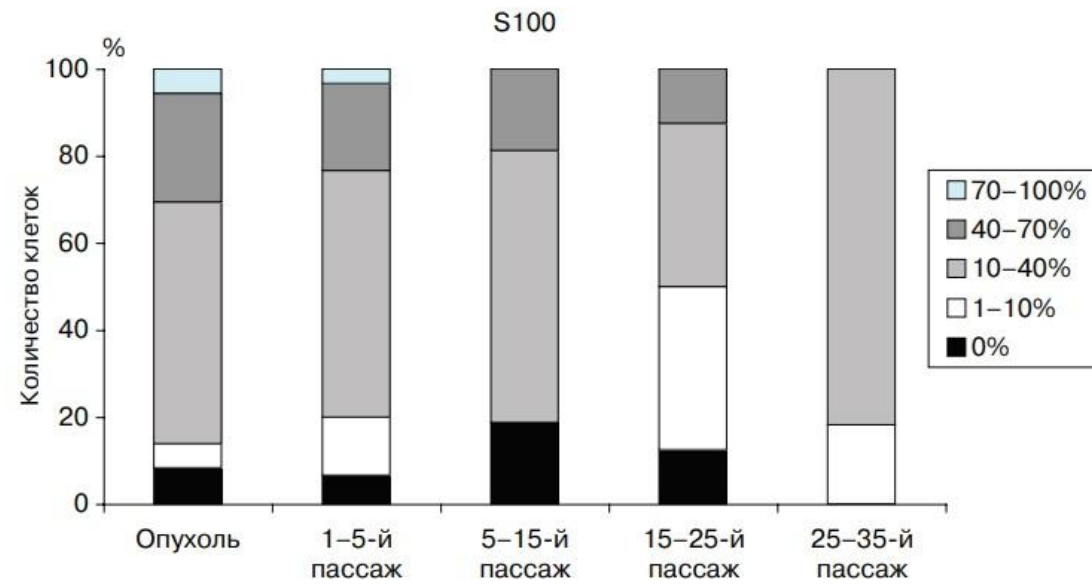
*В.М.Моисеенко, А.Б.Данилова, А.О.Данилов, Е.А.Туркевич, И.А.Балдуева, Д.Е.Мацко*

**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

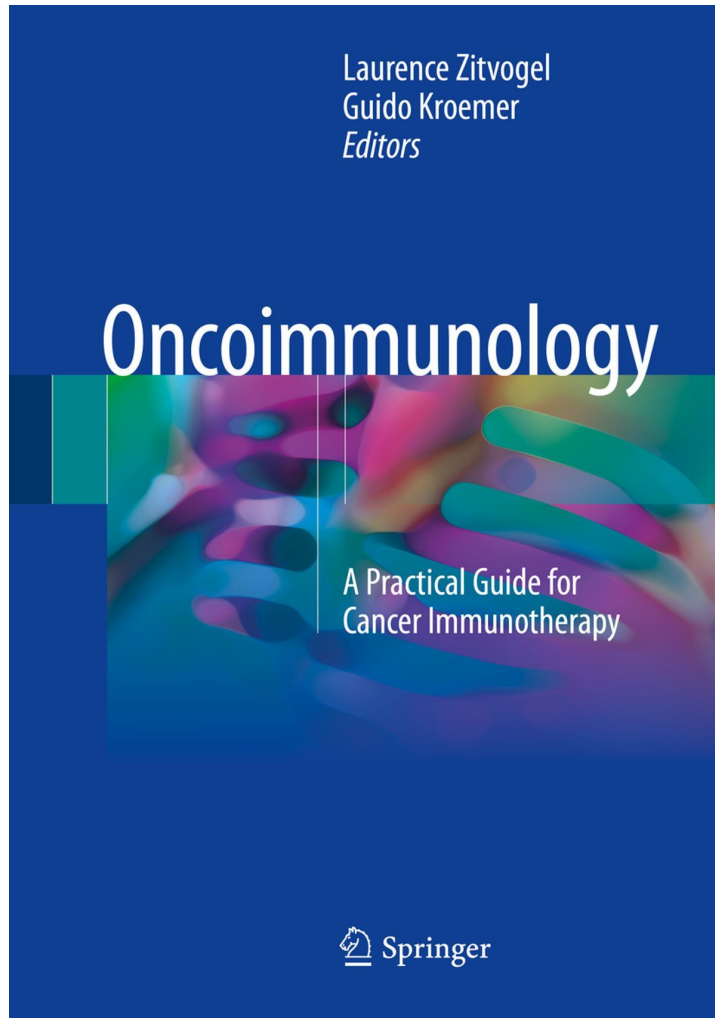
Активность V-АТФаза – протонных помп

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

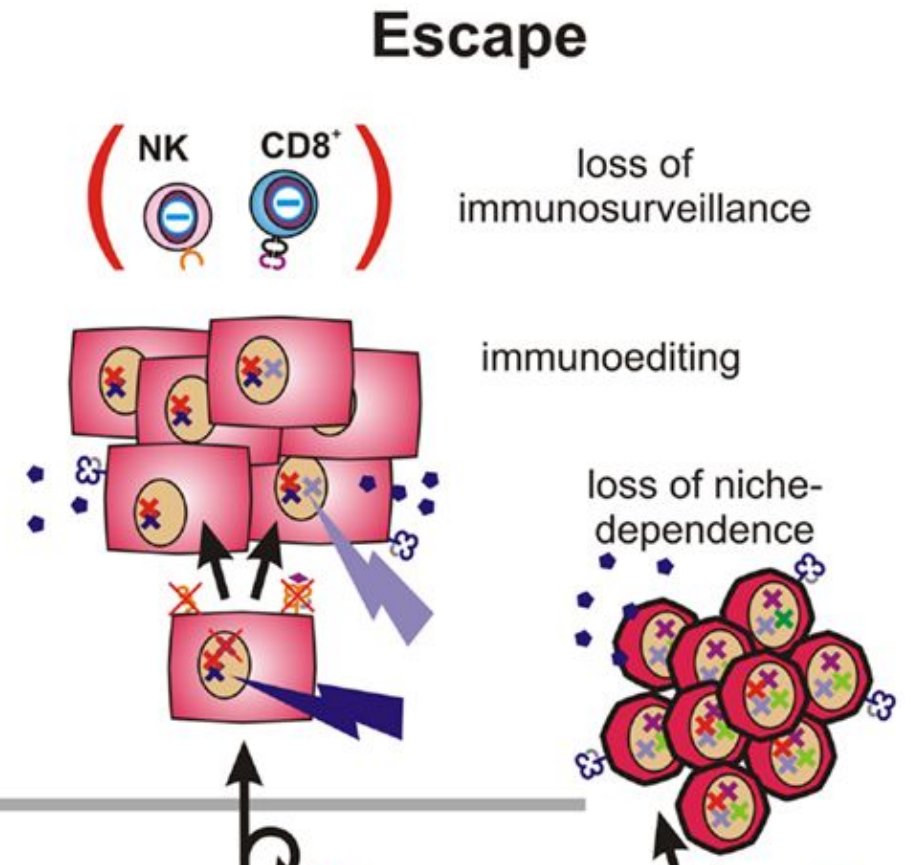
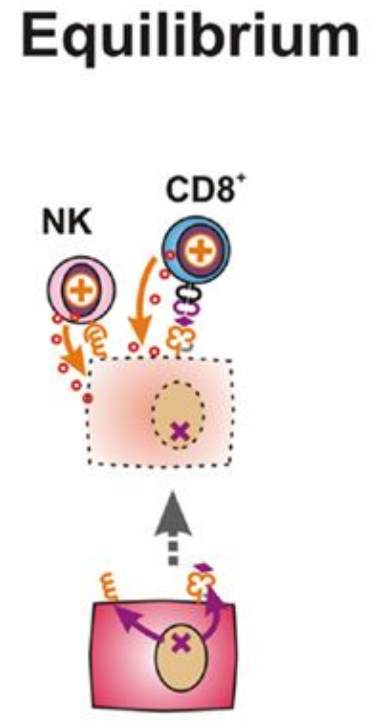
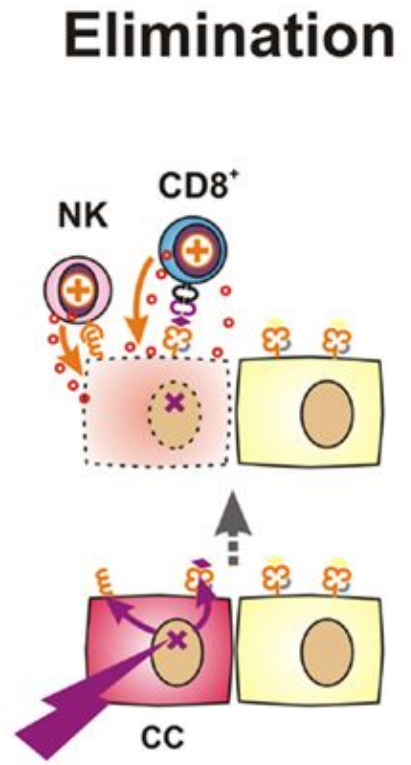
Фрэнк Макфарлейн  
Бернет.  
Развил идеи Томаса и  
предшественников в  
стройную концепцию  
иммунного надзора.



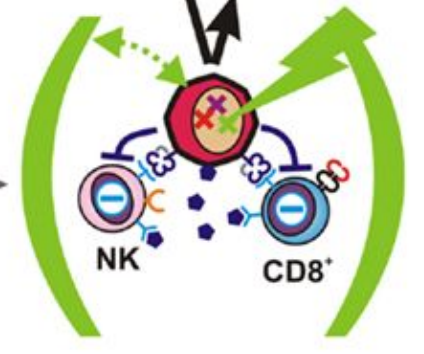
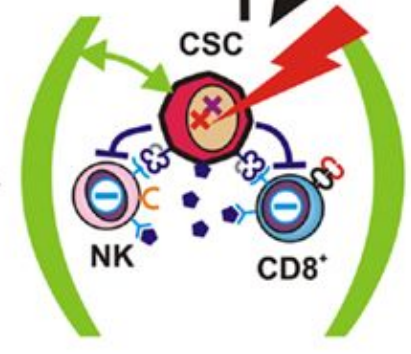
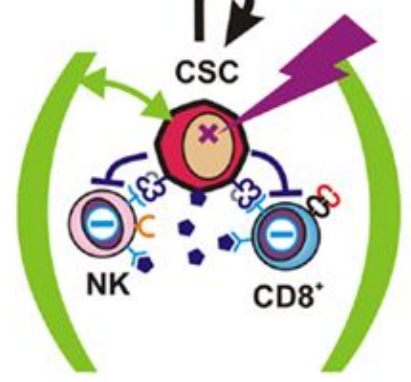
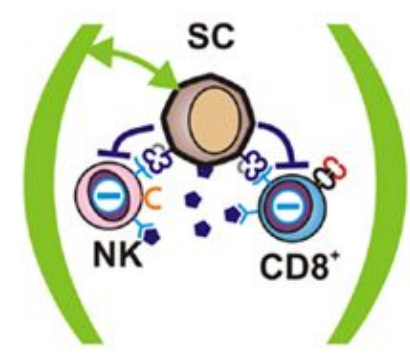
2002

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

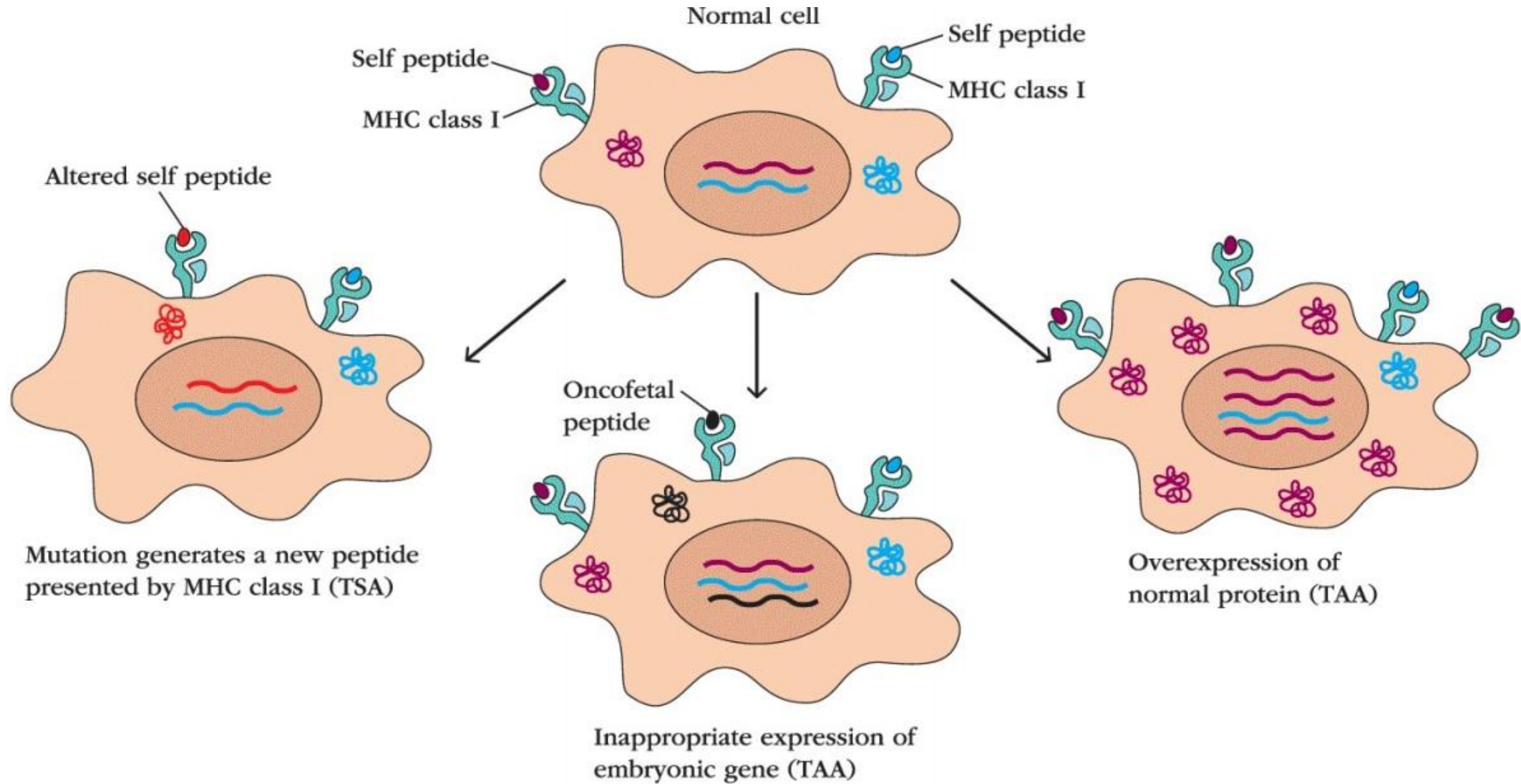
## *Functional classification of cancer-associated genes*

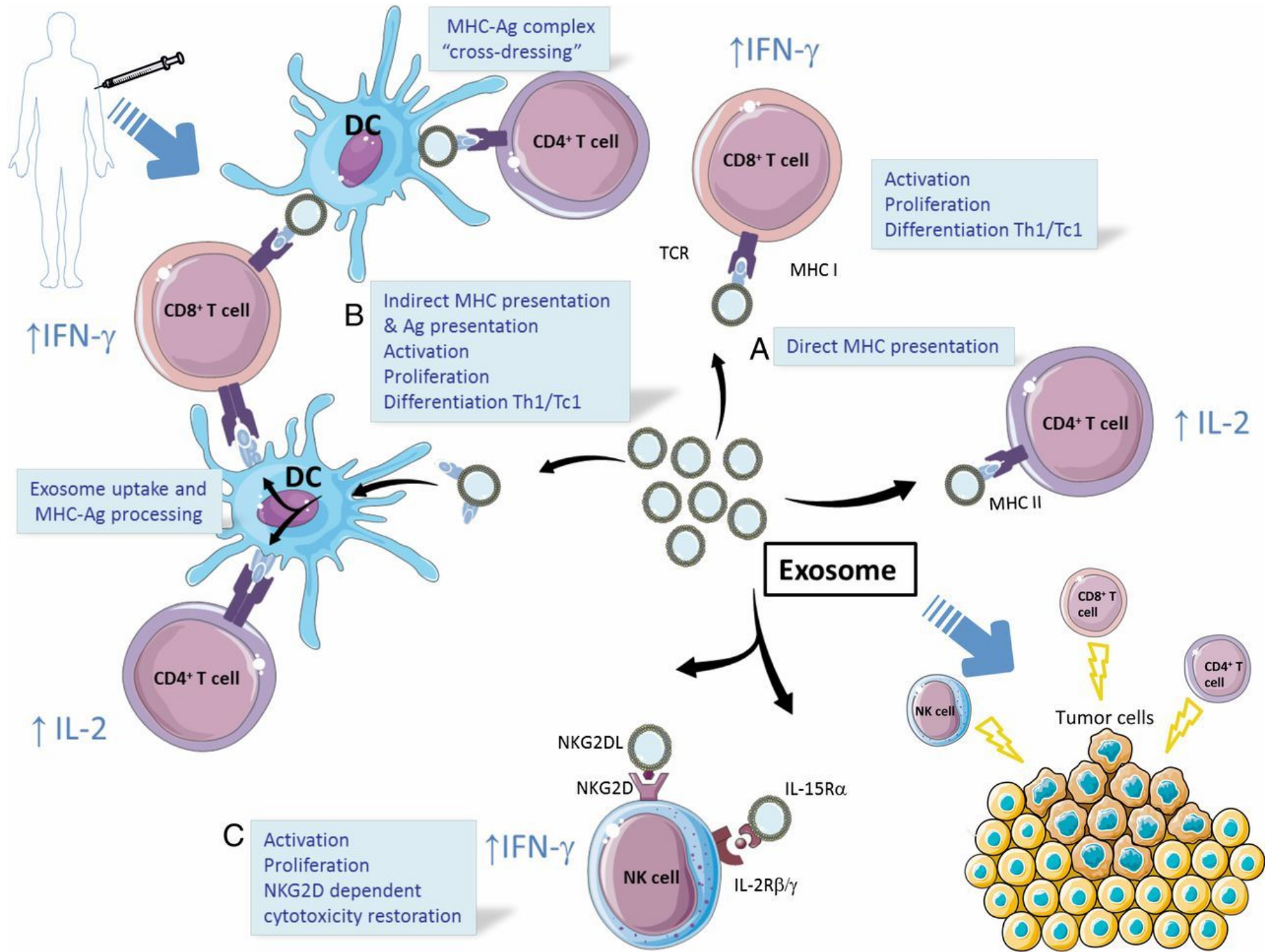
**CATEGORY I: PROTO-ONCOGENES THAT INDUCE CELLULAR PROLIFERATION**

**CATEGORY II: TUMOR SUPPRESSOR GENES, INHIBITORS OF CELLULAR PROLIFERATION**

**CATEGORY III: GENES THAT REGULATE PROGRAMMED CELL DEATH OR APOPTOSIS**

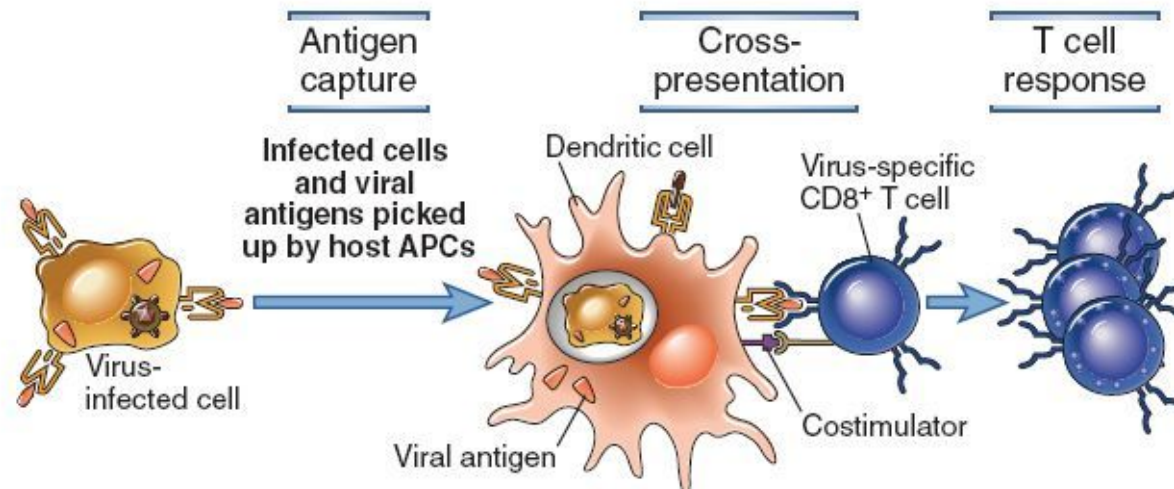
# Tumor-specific antigens (TSAs) and Tumor-associated antigens (TAAs)

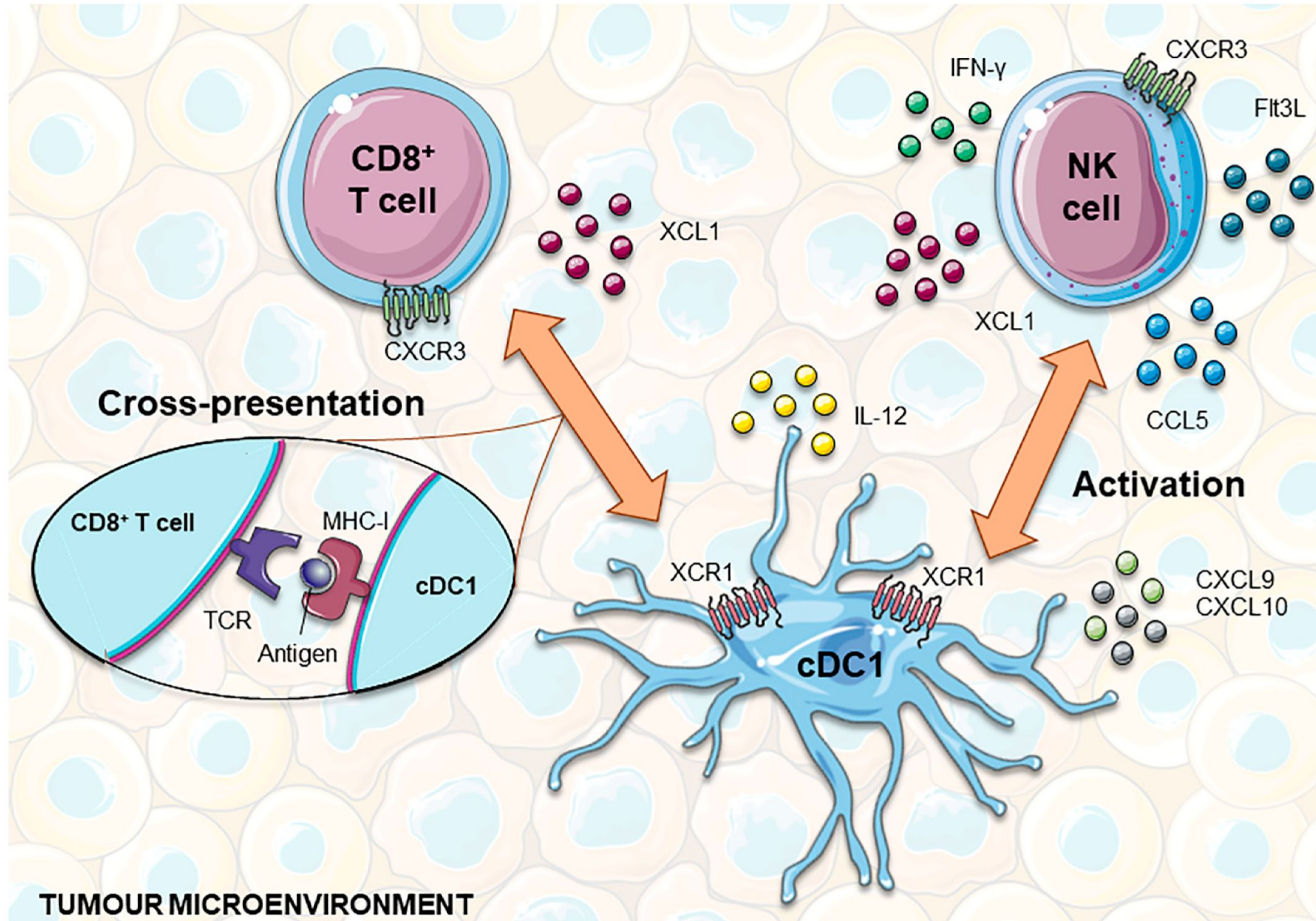




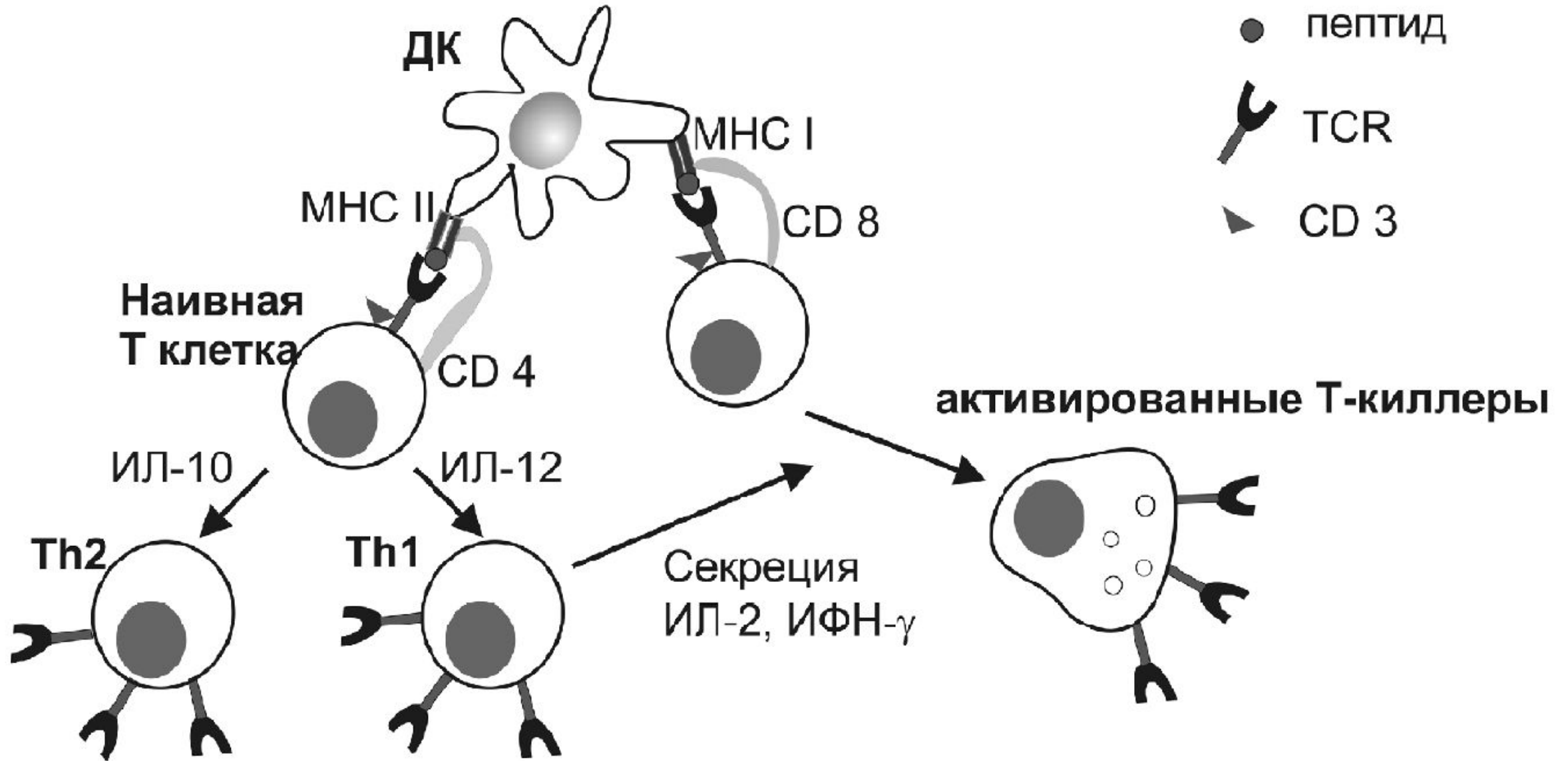
# Cross-presentation

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

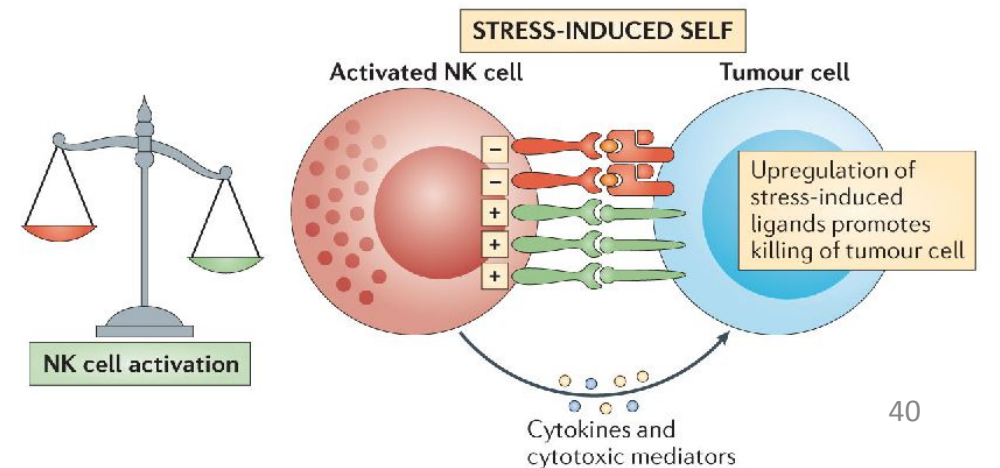
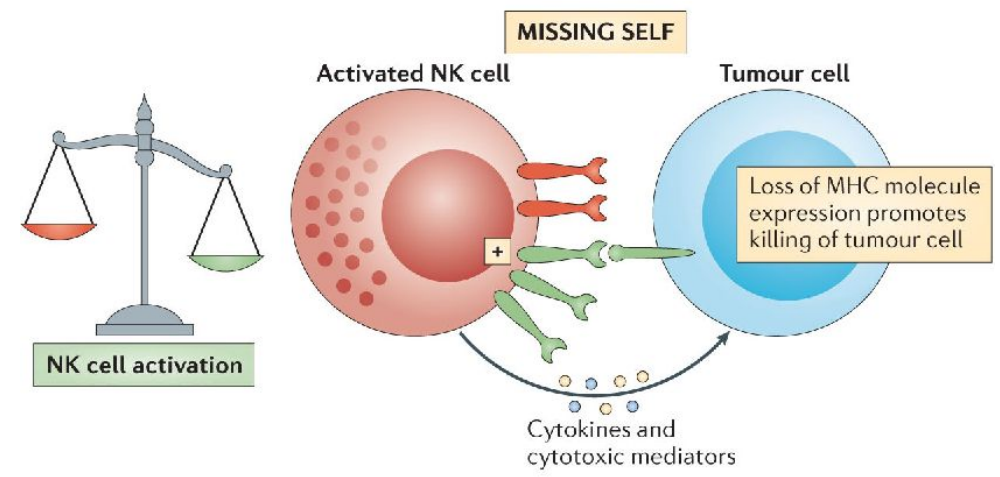
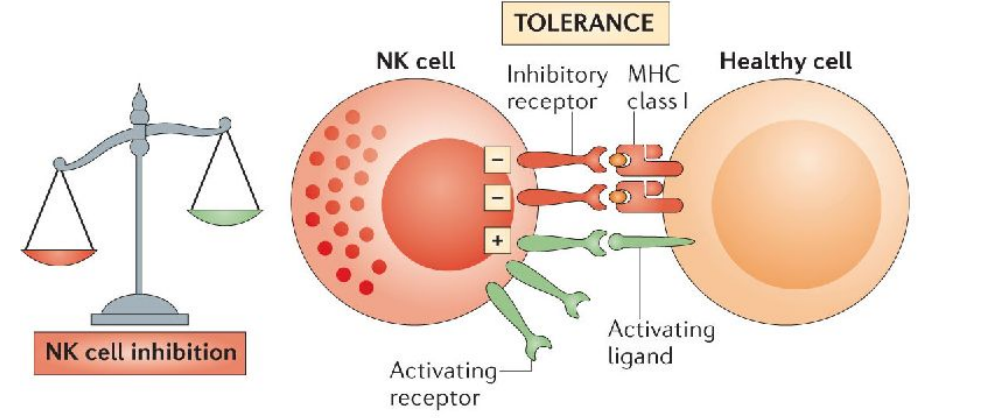
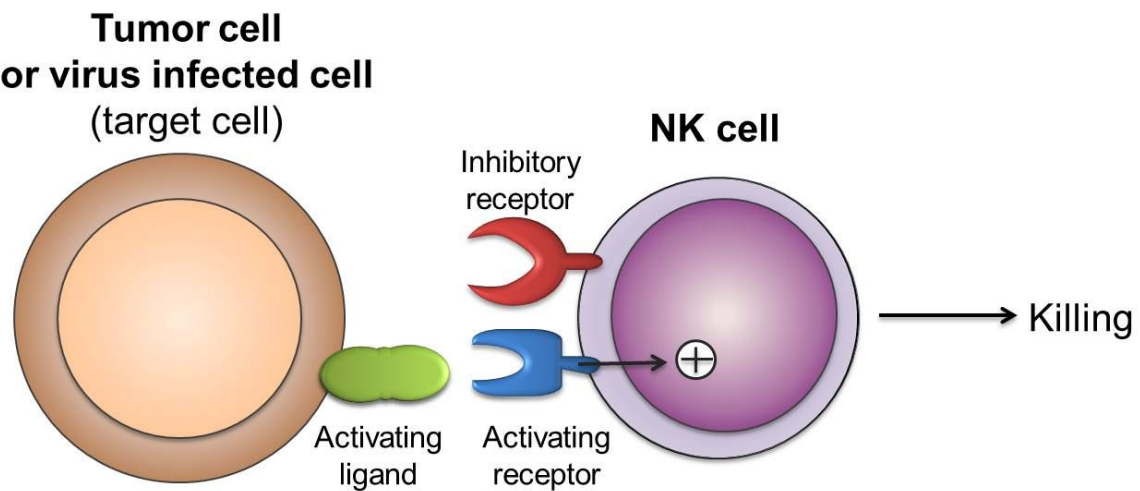
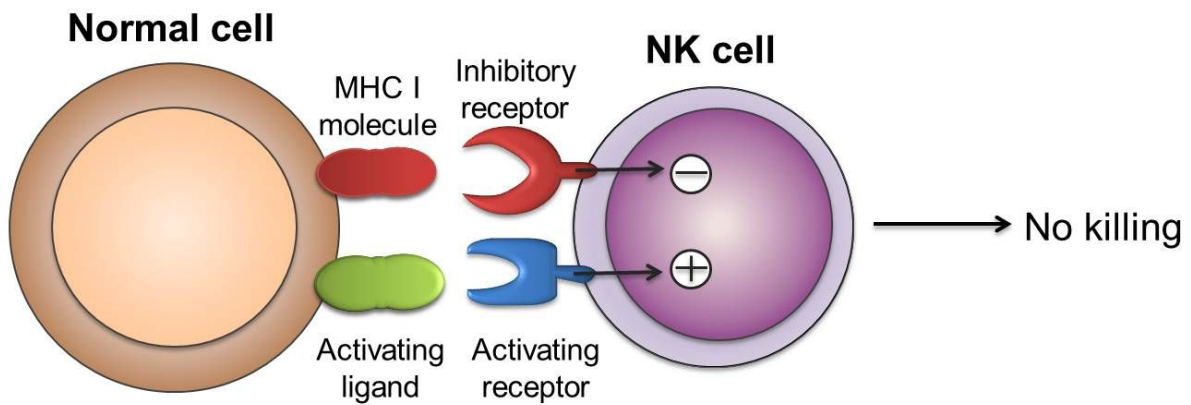




# Механизмы противоопухолевого иммунитета



# Механизмы противоопухолевого иммунитета





# Механизмы противоопухолевого иммунитета

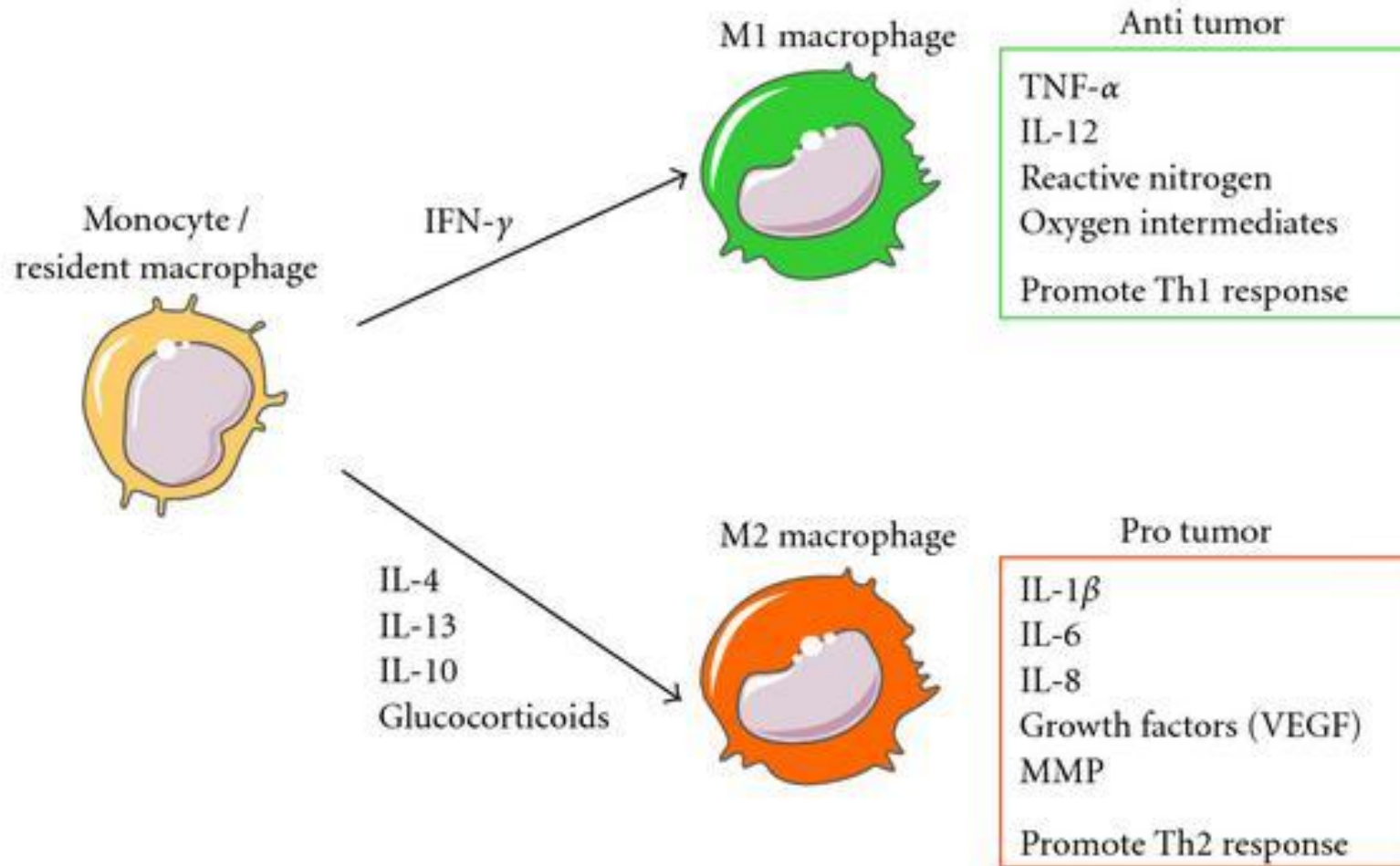
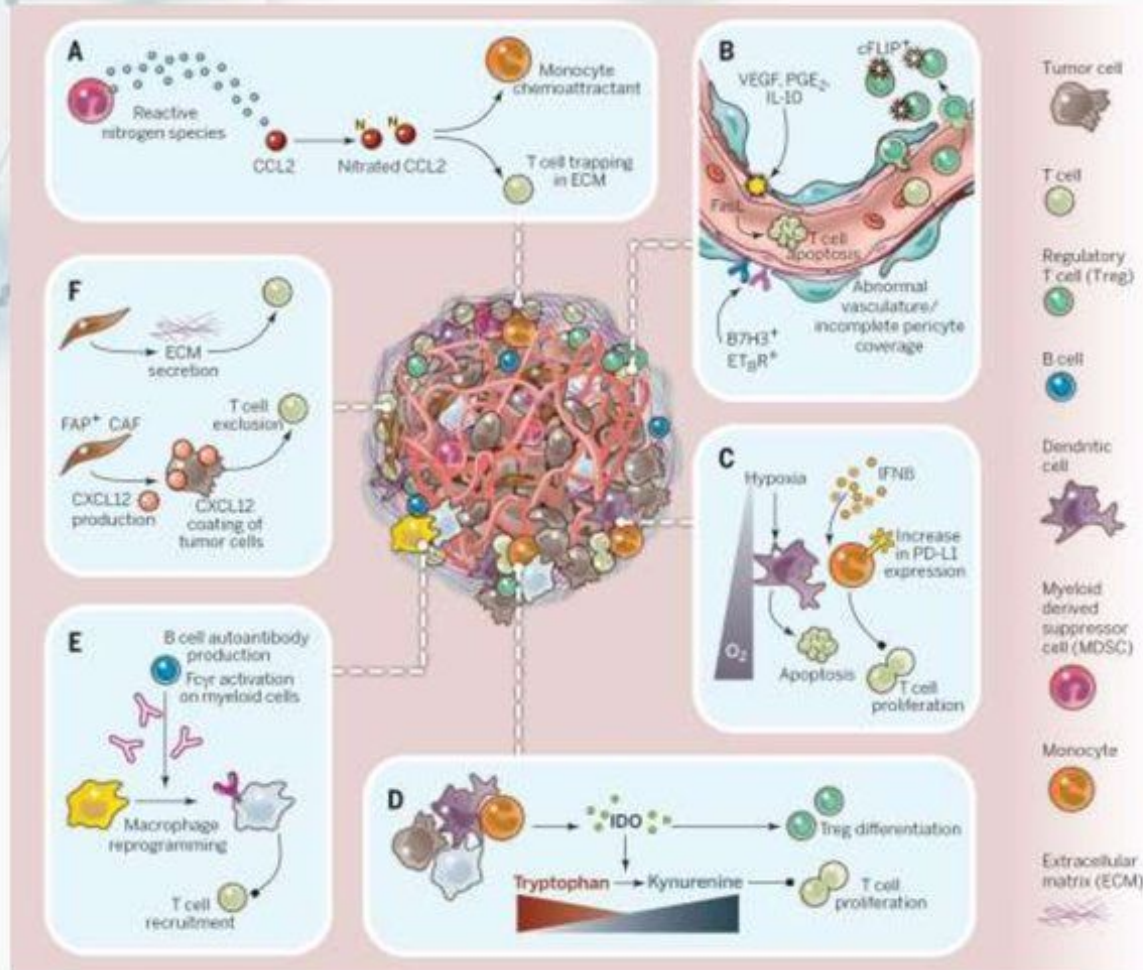


Рис. 10  
Различные  
компоненты  
врожденного  
иммунитета  
могут  
вносить контр-  
и про-  
онкогенный  
эффект

# Ускользание от иммунного надзора



## Факторы, ассоциированные с опухолевыми клетками:

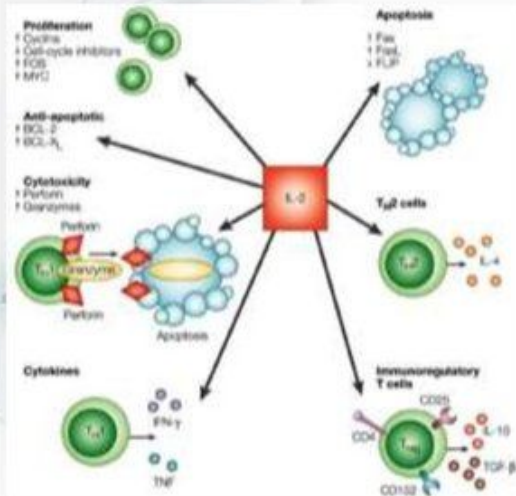
- Потеря антигенности/Экспрессия неклассических HLA и утрата классических.
- Нарушение ко-стимуляции и ко-ингибирования Т-лимфоцитов (PD-1, CTLA-4, 4-1BB, OX40)
- Индукция апоптоза ( CD95/CD95L)

## Факторы, ассоциированные с микроокружением

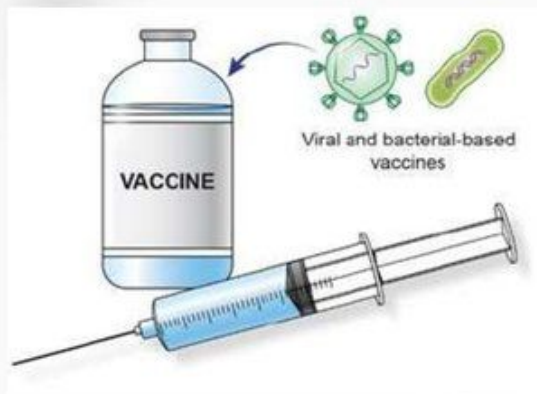
- Иммуносупрессорные клеточные популяции: Treg, TAM, MDSCs, CAF
- Выработка иммуносупрессивных молекул: IL-10, TGF $\beta$ , IL-35, IDO, аргиназа, NADPH-оксидазы и iNOS, CXCL12

# Виды иммунотерапии ЗНО

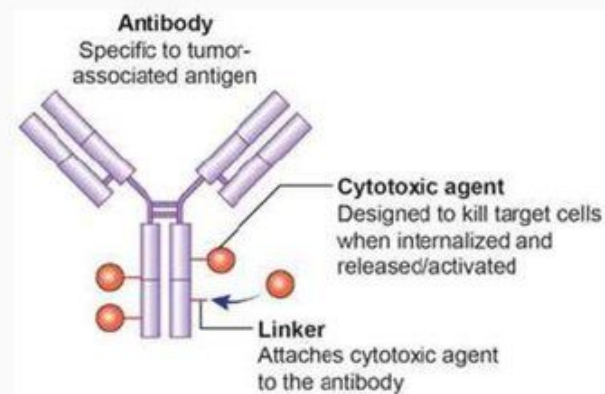
Цитокиновая терапия (INF, IL)



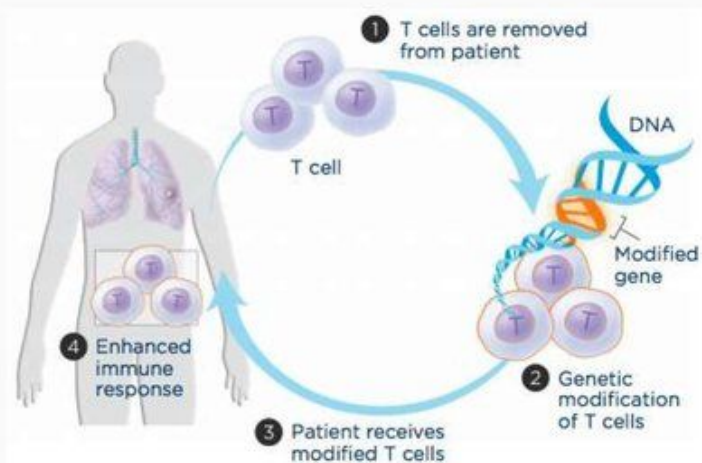
Противоопухолевые вакцины



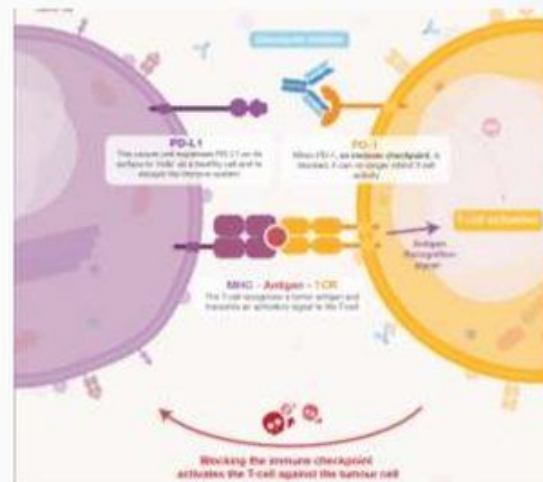
Моноклональные АТ(“голые”, биспецифические, конъюгированные)



Адоптивная клеточная терапия(Алло-ТГСК, ИОЛ, CAR-T/TCR )

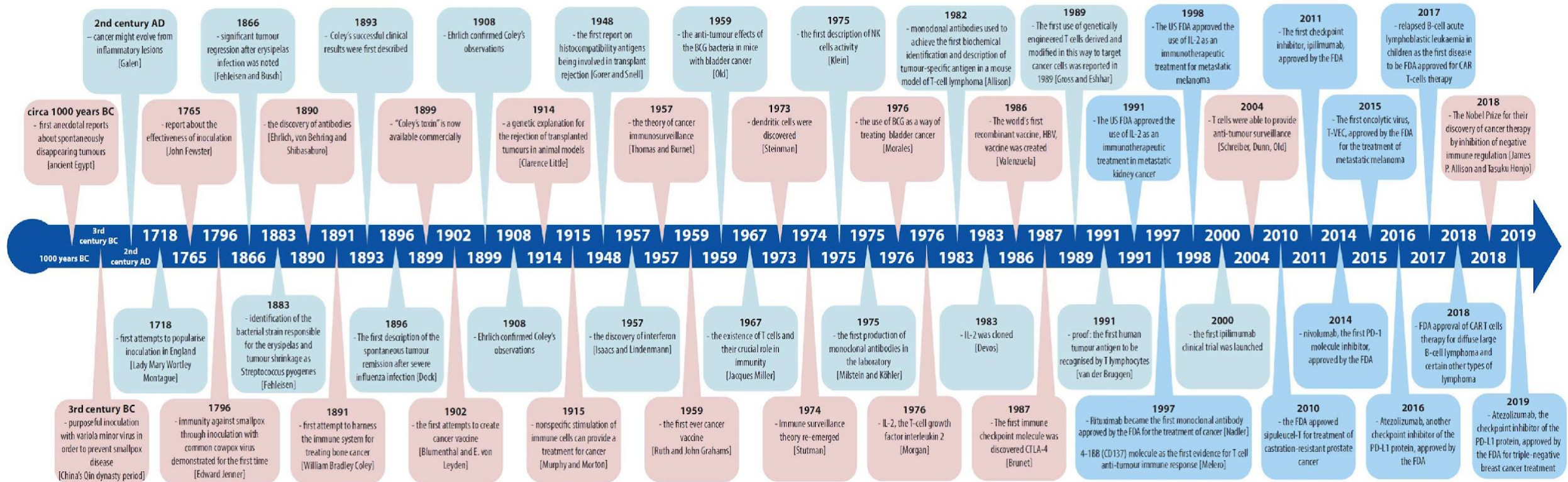


Ингибиторы ИКТ (PD-1/PD-1L, CTLA4.)



# 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**.

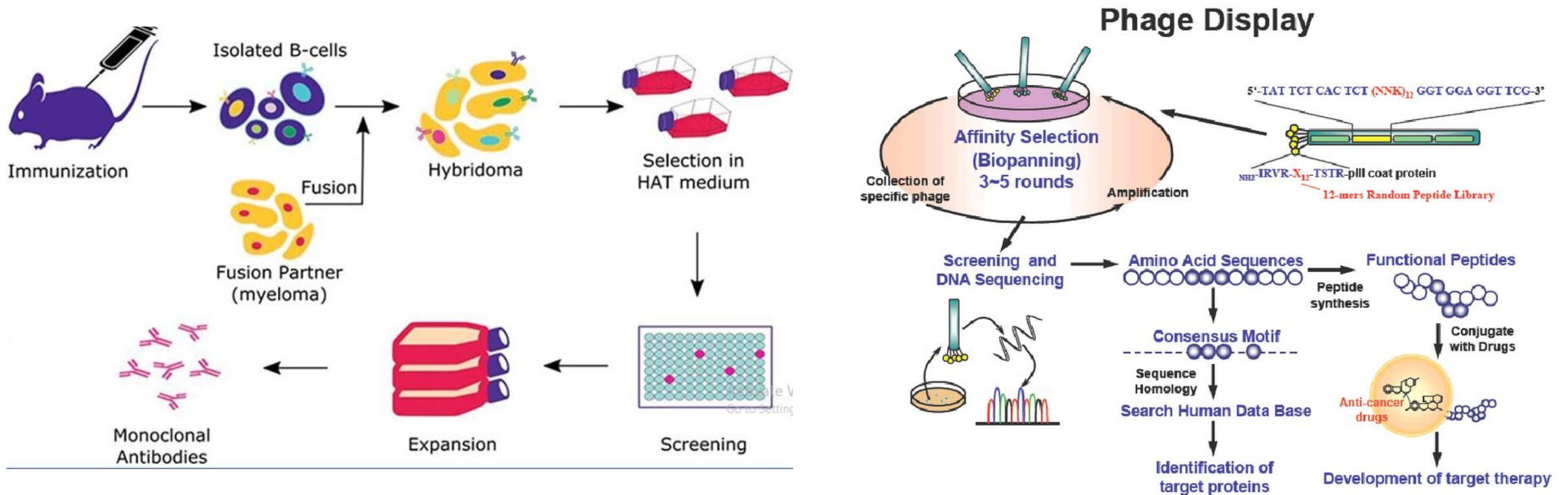
Первые попытки их применения были в начале 90х годов. После серии клинических исследований препарат интерлейкина 2 был одобрен FDA для терапии злокачественной меланомы в 1998 году, в 1995 году интерферон гамма.

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

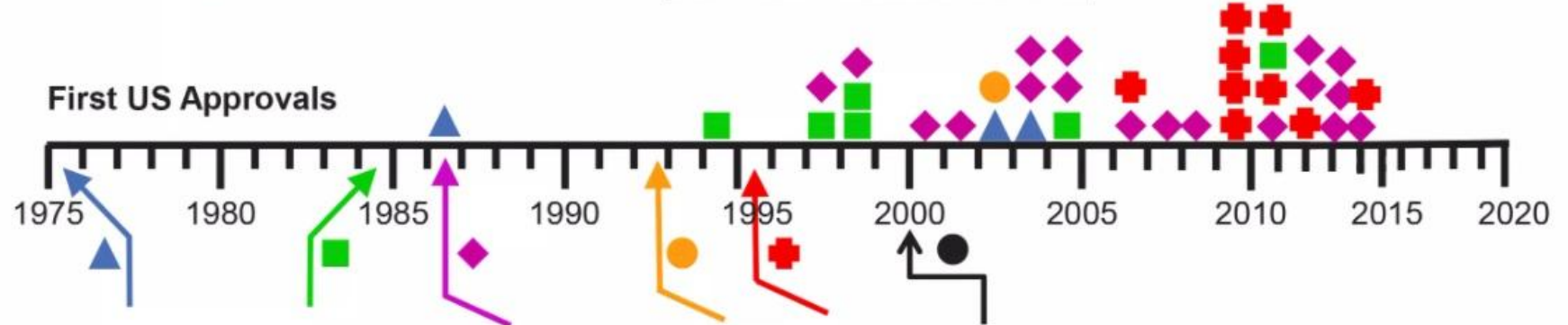
## Использование антител

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><b>Infectious Disease</b></p> <p>Synagis, ABThrax</p>	<p><b>Transplantation</b></p> <p>OKT3*, Zenapax*</p> <p>Simulect</p>	<p><b>Oncology</b></p> <p>Rituxan, Herceptin, Mylotarg*, Campath</p> <p>Zevalin, Bexxar, Erbitux, Avastin, Vectibix, Arzerra, Prolia, Perjeta, Adcetris, Kadcyra, Perjeta, Gazyva, Opdivo</p>	<p><b>Inflammation / Autoimmunity</b></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><b>Cardiovascular Disease</b></p> <p>ReoPro, Soliris</p>	<p><b>Ophthalmology</b></p> <p>Lucentis</p>		



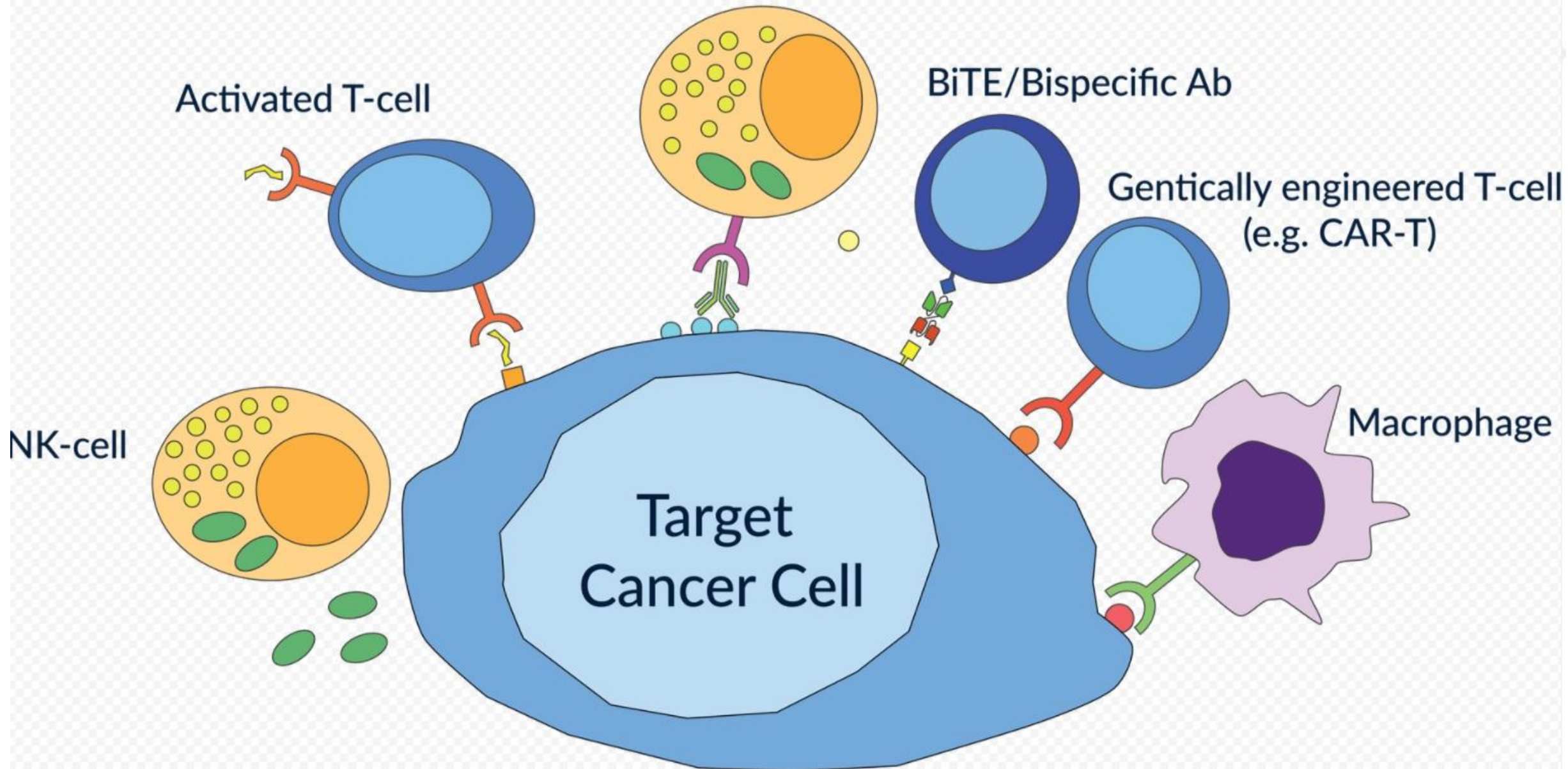
**Antibody Technology**



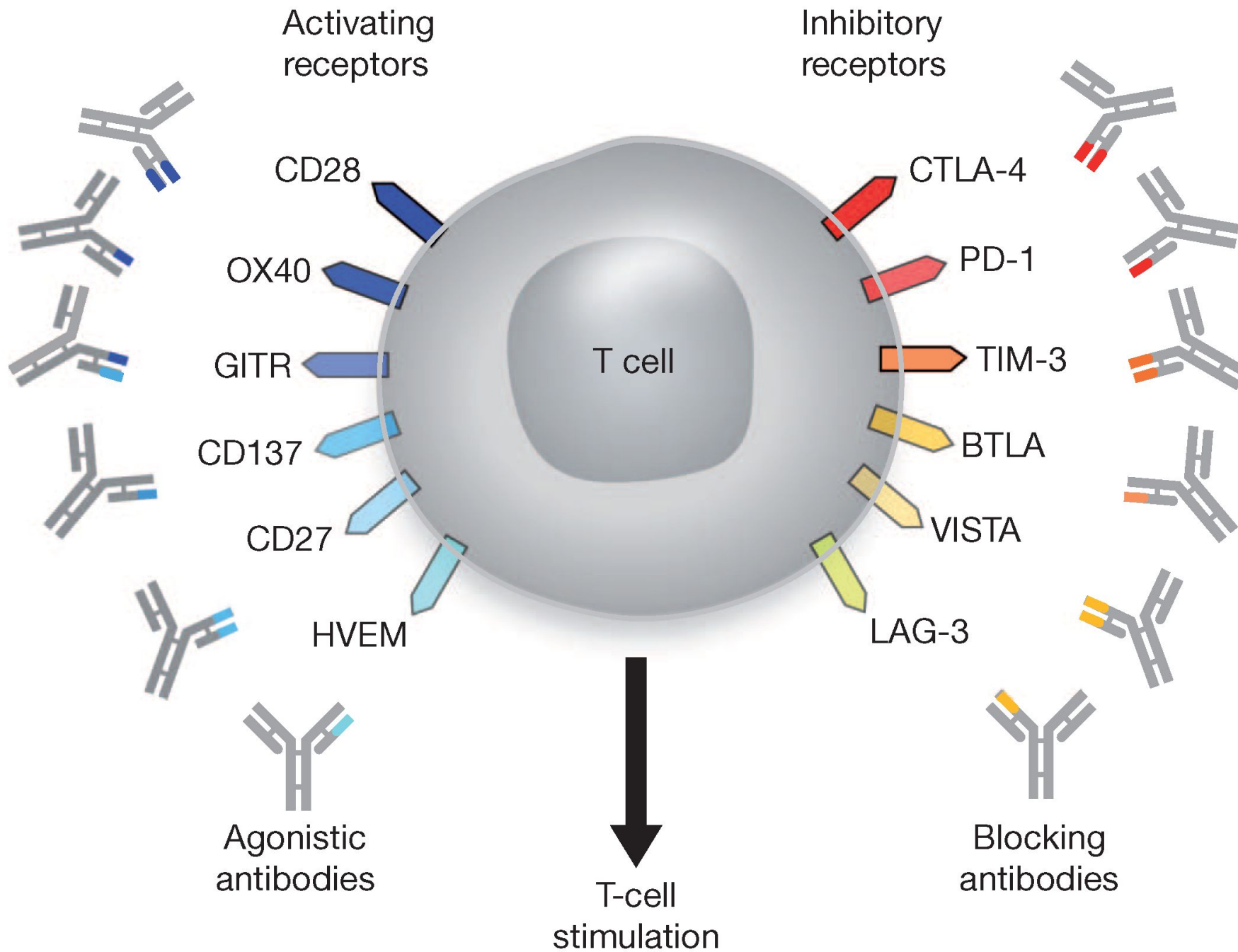
● mouse sequence   
 ● human sequence   
 — CDR region   
 ~ ★ linker-cytotoxic drug

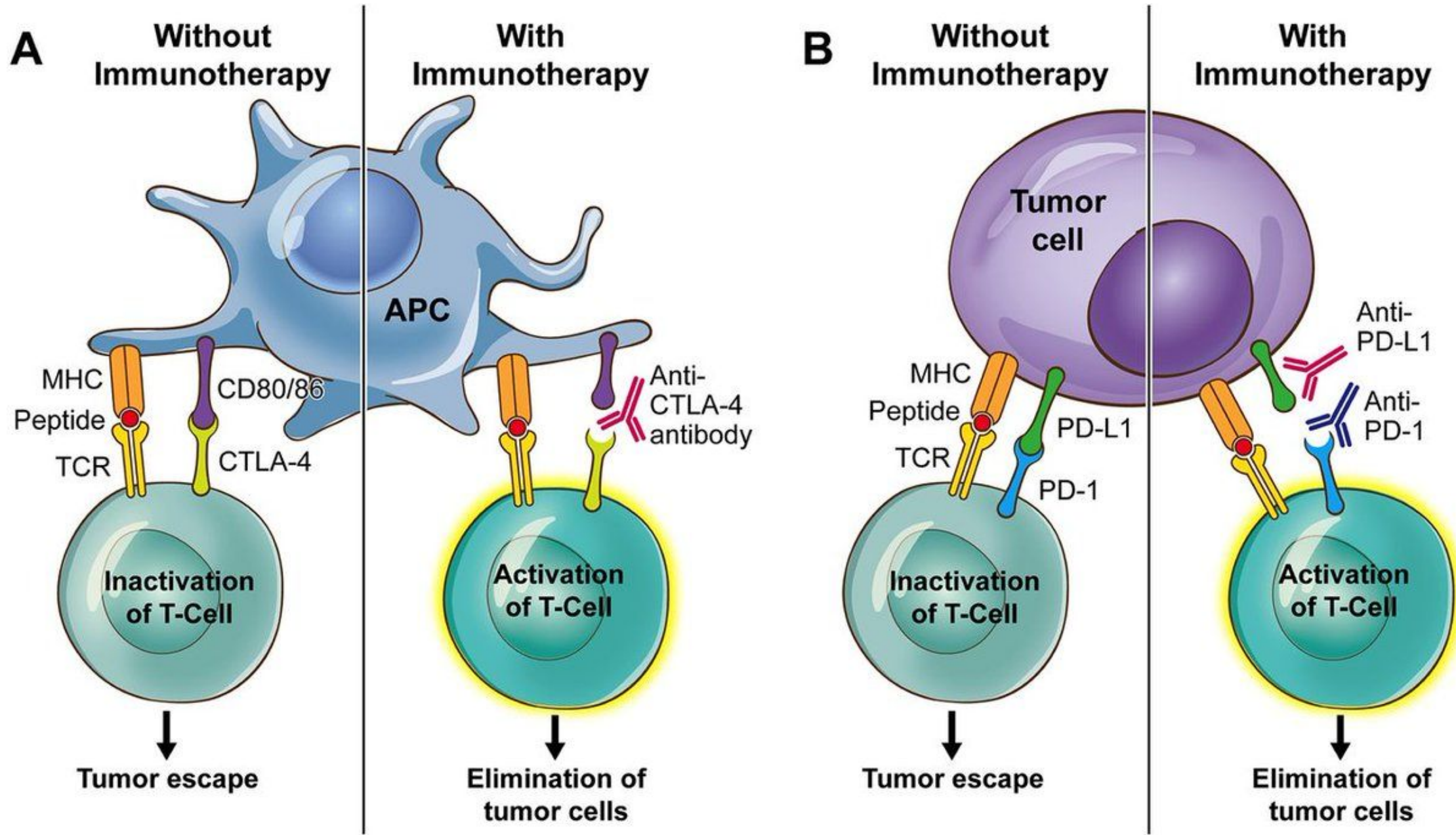
\*withdrawn from market

# Antibody-Dependent (ADCC)



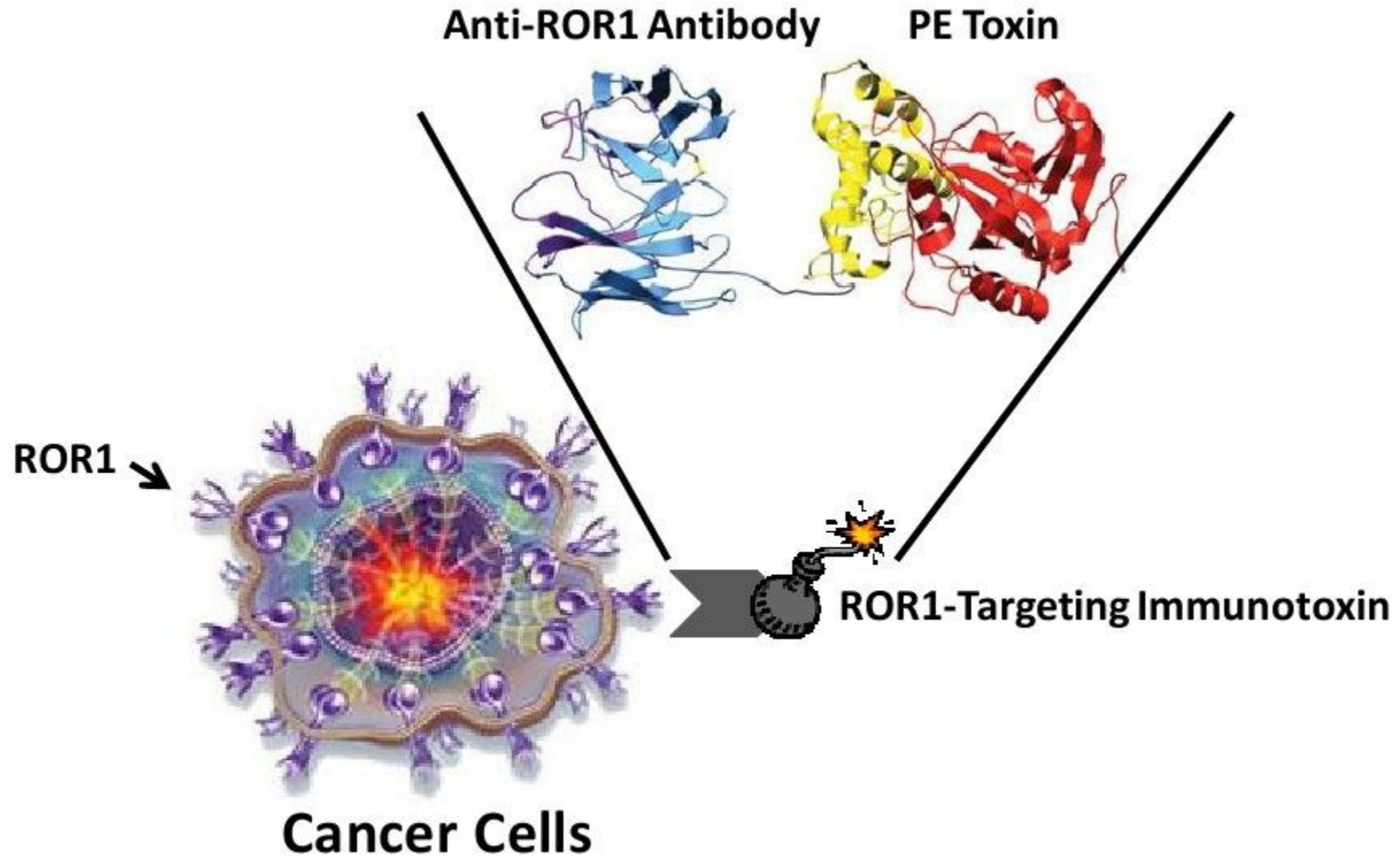


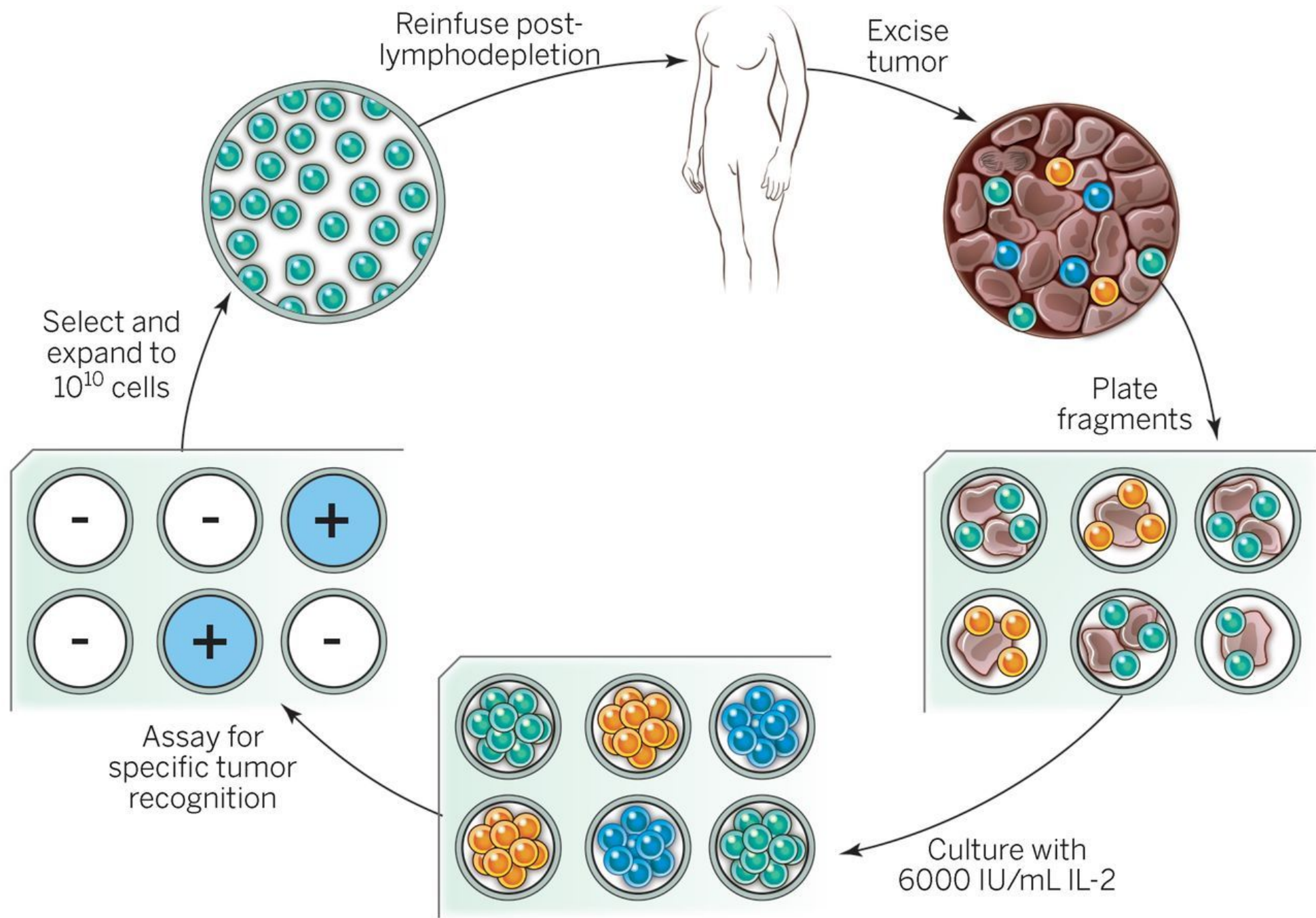




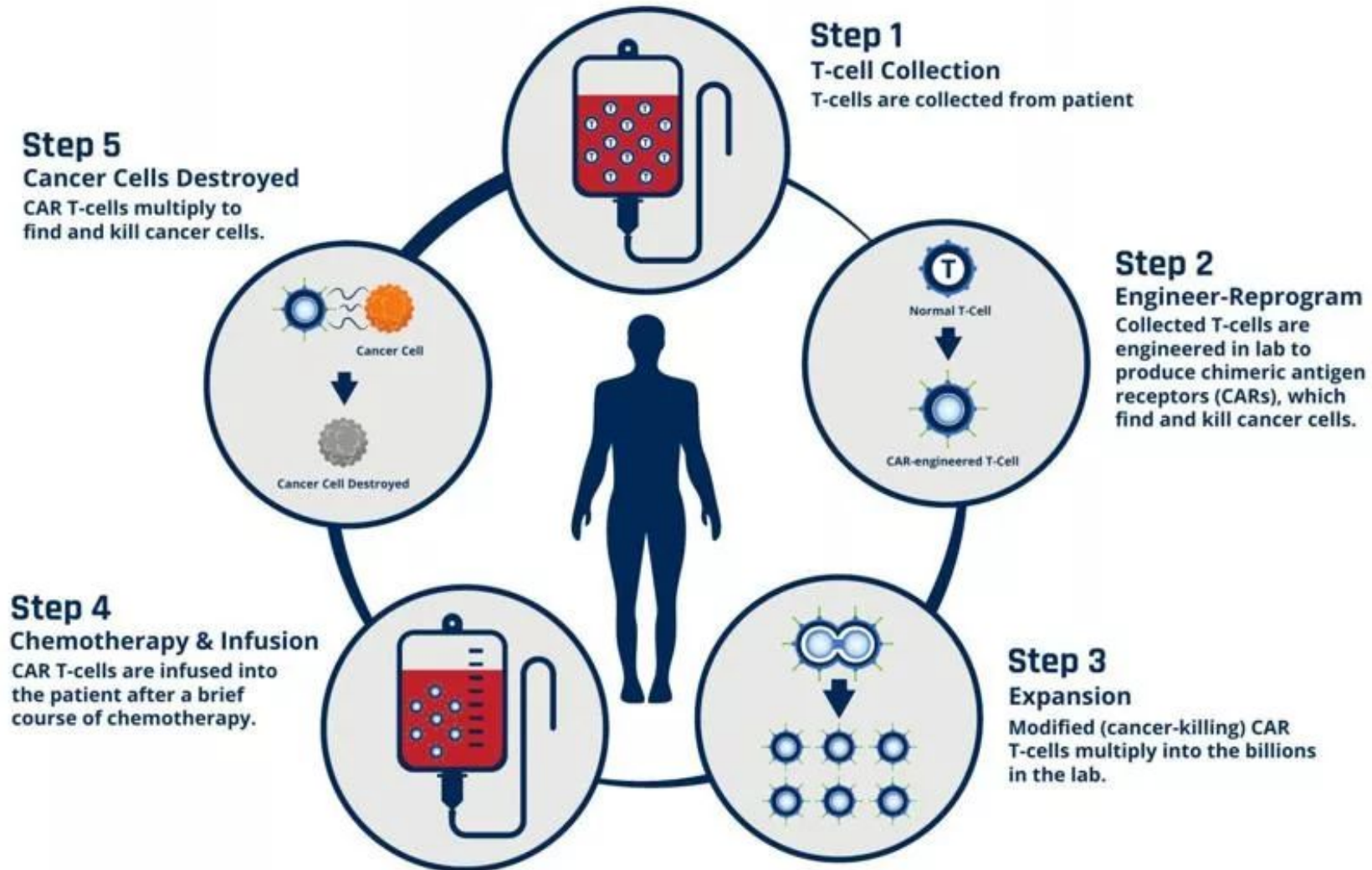
# Иммунотерапия

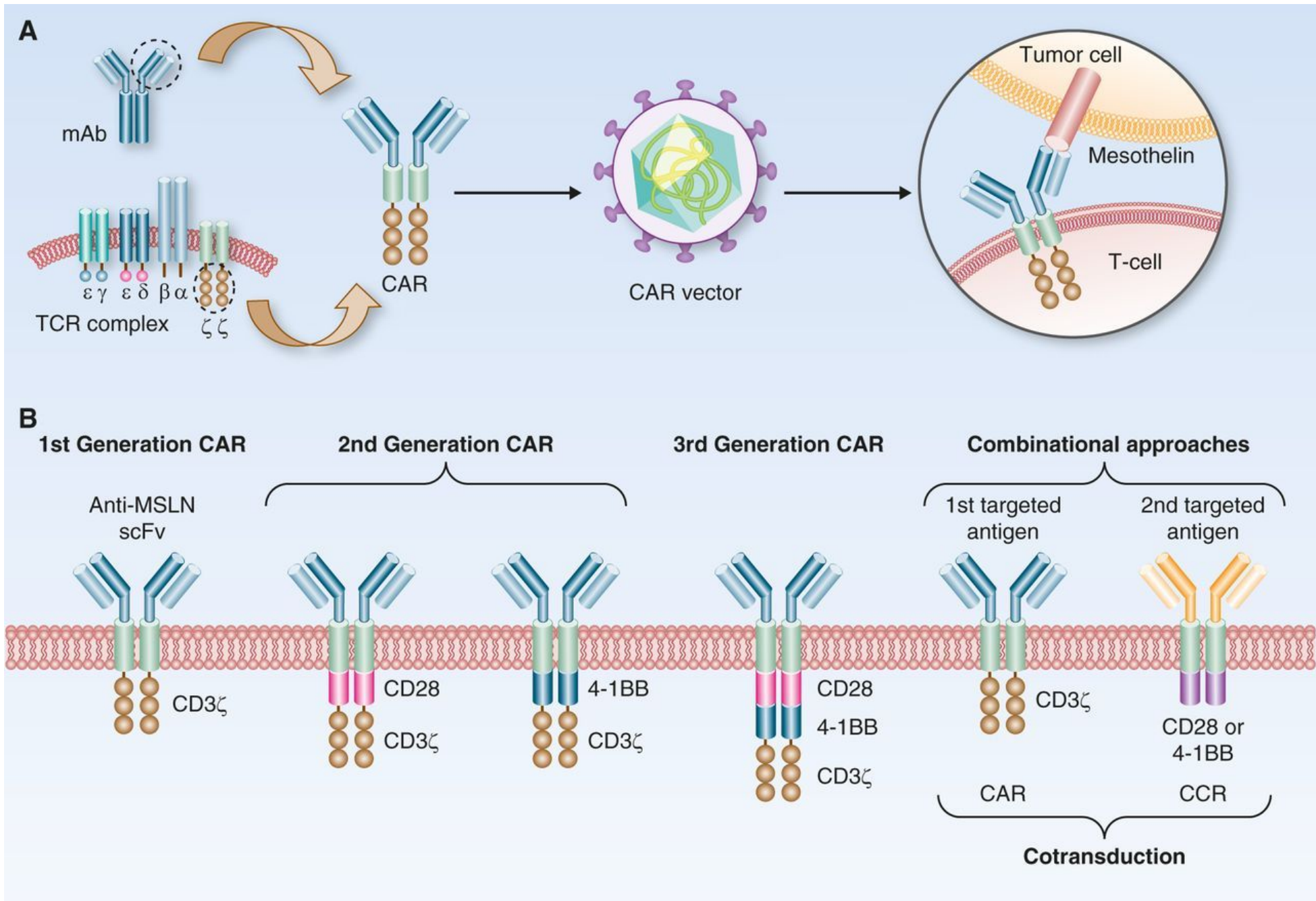
Использование антител.  
Иммунотоксины





# How Does CAR T-Cell Therapy Work?





# Иммунотерапия

## Онковакцины

Пептидные вакцины

Клеточные вакцины

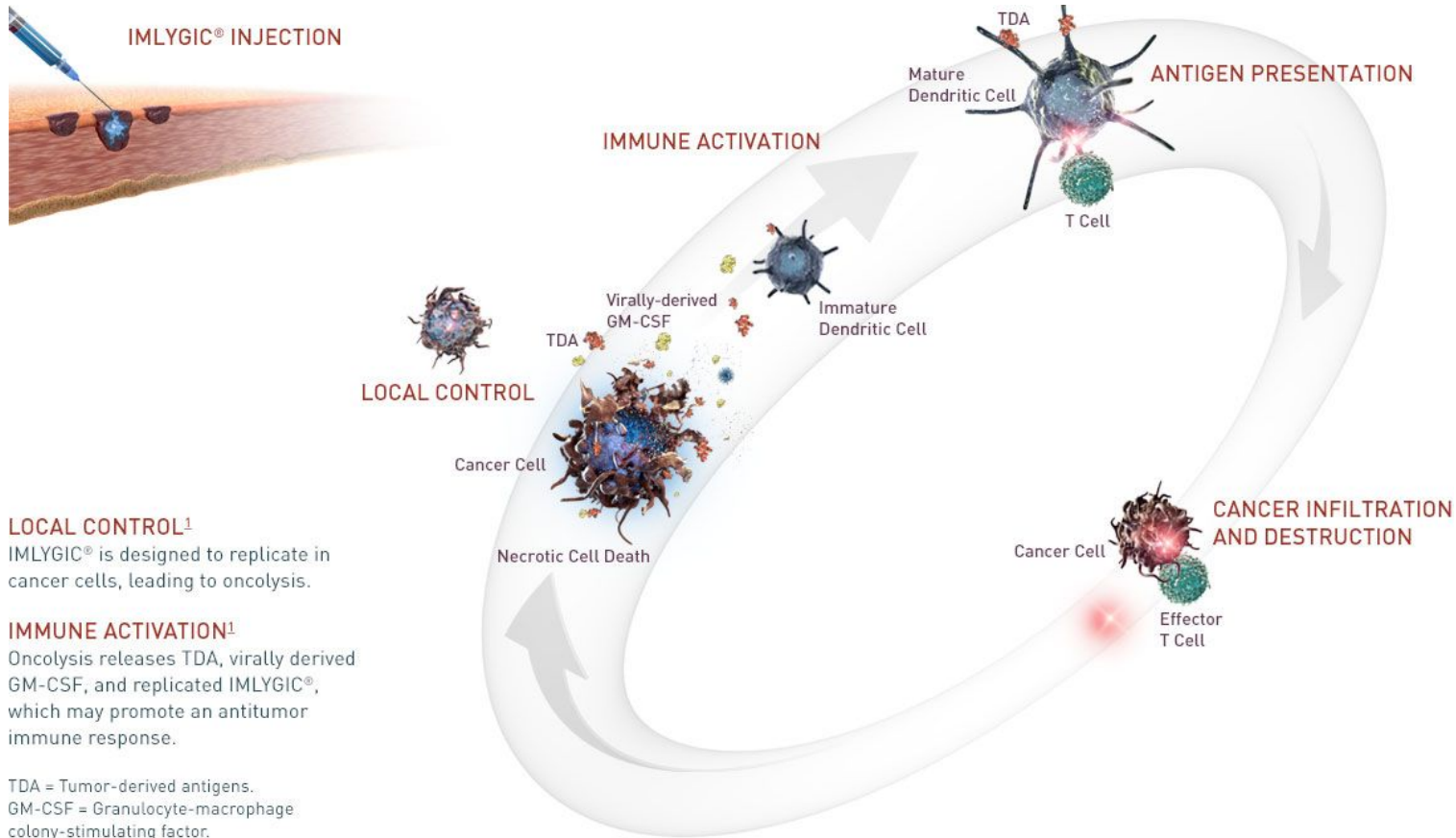
ДНК - вакцины

Дендритно-клеточные вакцины

Вакцины на основе полноразмерных  
раковых  
антигенов и искусственных иммуногенов

Вакцины на основе неоантигенов

# Иммунотерапия Онколитические вирусы



## LOCAL CONTROL<sup>1</sup>

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

## IMMUNE ACTIVATION<sup>1</sup>

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**