

30.09
02.10
KYIV
250UAH

INgenius

INpractice

**Course of
cancer
immunotherapy**

Викладач:

Dr. Viktor Umansky

професор Онкології

Факультету Біонауки Гейдельберзького
університету, Німеччина

(Faculty for Biosciences, University Heidelberg,
Germany)

**ИММУНОТЕРАПИЯ
ОПУХОЛЕЙ.**

**ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ
ДАНЫХ.**

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ПОТЕНЦИАЛ.**

<https://vk.com/ingeniusua>

https://vk.com/gsmu_oncology

<http://www.practical-oncology.ru>

Доклад подготовил студент 5 курса:

Савченко Олег Геннадьевич



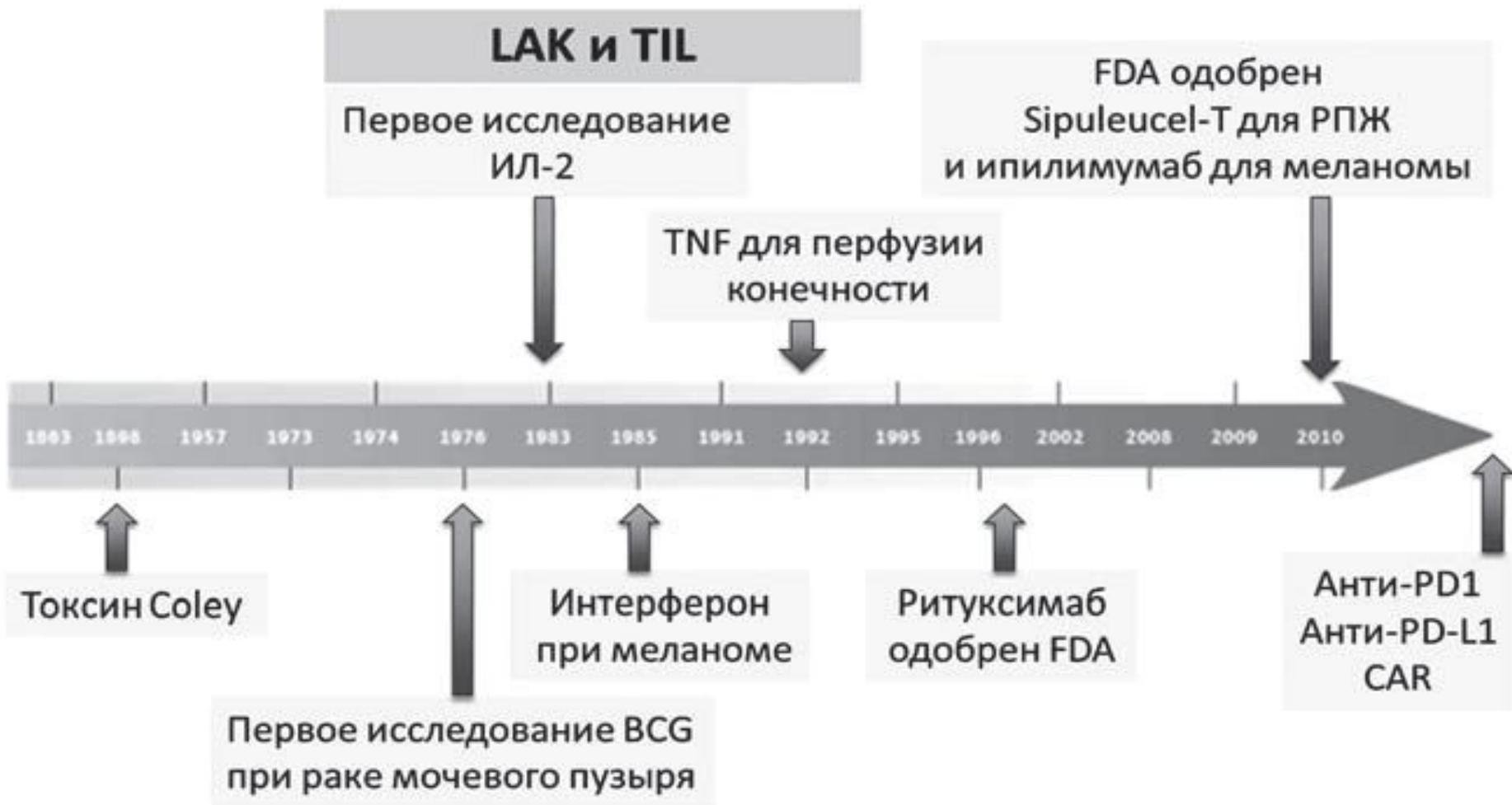
НАЦІОНАЛЬНИЙ
ІНСТИТУТ
РАКУ



Хірургічний клуб
ARMATA MANUS

2016 г.

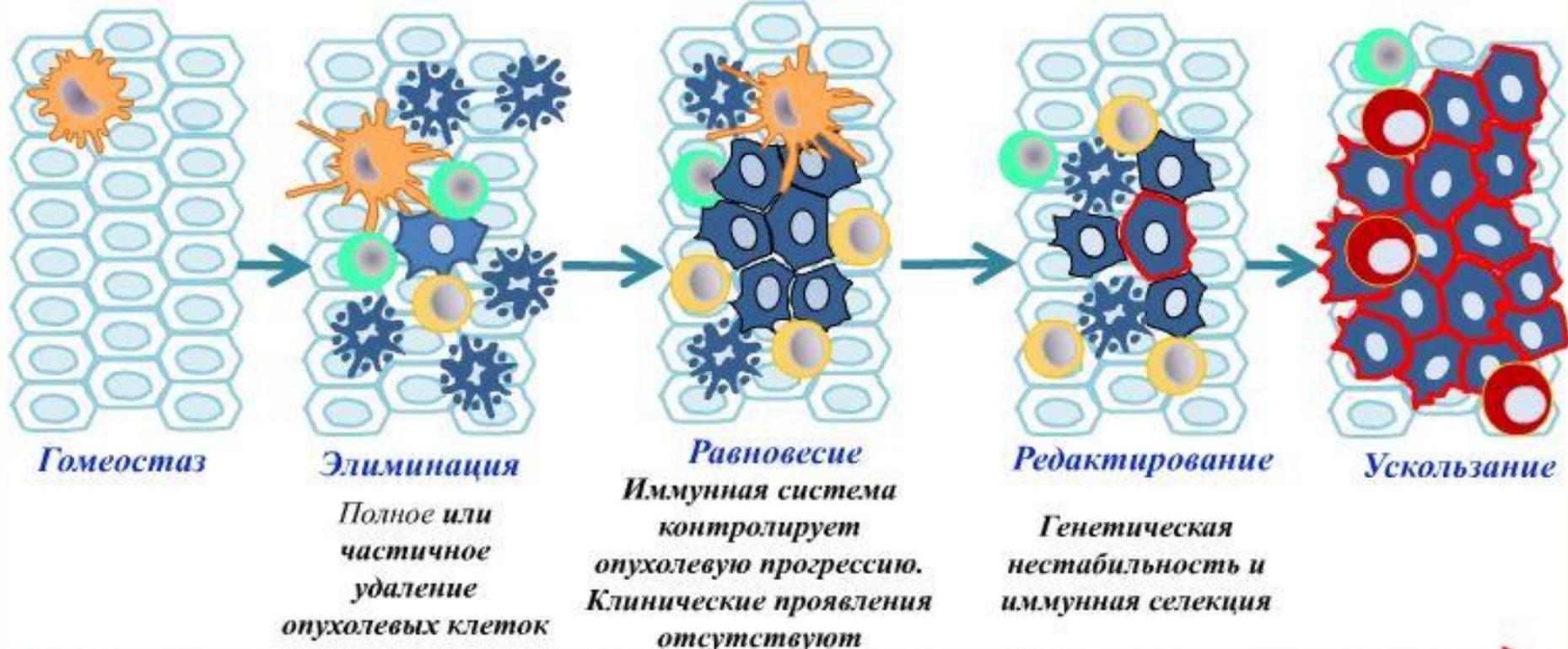
«ИММУНОТЕРАПИЯ ОПУХОЛЕЙ В СВОЕМ РАЗВИТИИ ЗА ПОЛОВИНУ СТОЛЕТИЯ ПРОШЛА ПУТЬ ОТ ЭМПИРИЧЕСКИХ ДО ГЛУБОКО БИОЛОГИЧЕСКИ И МОЛЕКУЛЯРНО ОБОСНОВАННЫХ ПОДХОДОВ».





Взаимодействие опухоли и иммунной системы

(Концепция иммуноредактирования)



Онкогенез и опухолевая прогрессия в сочетании с нарушением иммунологического надзора

Нормальные клетки



Опухолевые клетки



Погибающие опухолевые клетки



Слабоиммунные опухолевые клетки



Незрелые дендритные клетки



Зрелые дендритные клетки



Цитотоксические Т-лимфоциты



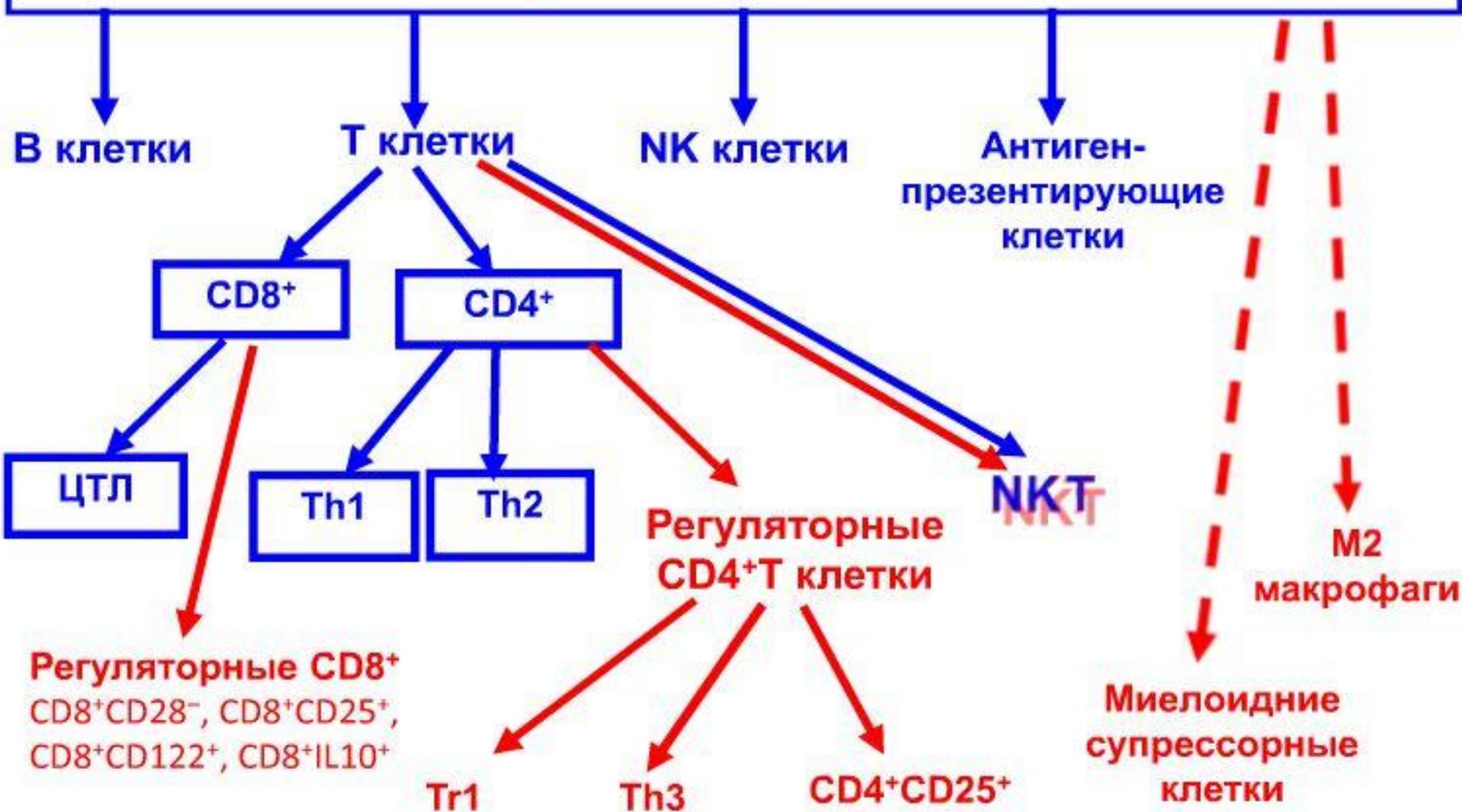
Естественные киллеры



Регуляторные Т-клетки



Основные субпопуляции клеток иммунной системы



Клетки, участвующие в иммунном ответе на опухоль

Клетки

Врожденного иммунитета

НК-клетки

Макрофаги 1 (M1)

Дендритные клетки (ДК)

Тучные клетки

НКТ-клетки (I типа)

Адаптивного иммунитета

Цитотоксические CD8⁺

Т-клетки

Т-хелперы 1 (Th 1)

Т-хелперы 17

В-лимфоциты

Врожденного иммунитета

Макрофаги M2

Миелоидные супрессорные

клетки Нейтрофилы 2 типа

Популяция NKT-клеток (II типа)

Плазмацитоидные ДК

Адаптивного иммунитета

Т-хелперы 2 (Th2)

Регуляторные CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки (естественные и индуцированные)

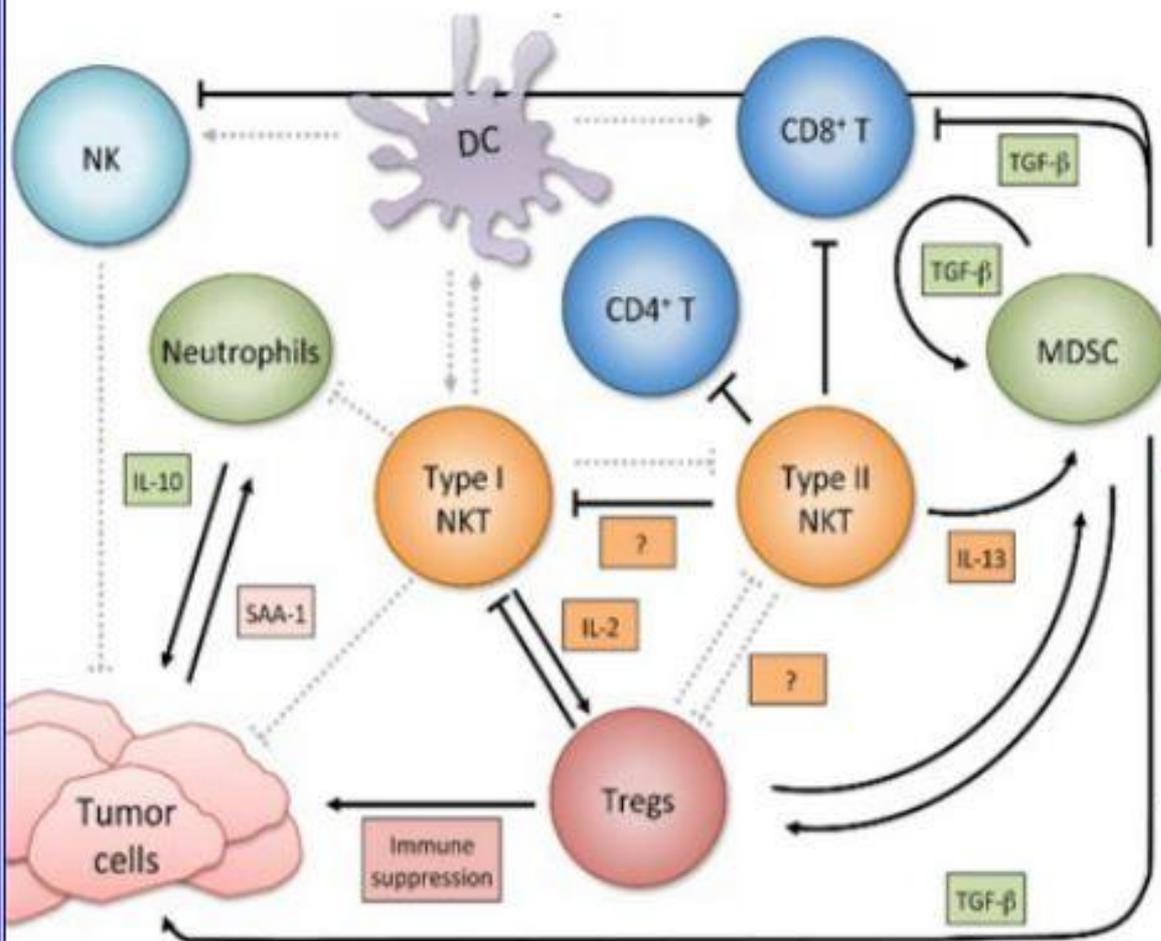
В-лимфоциты

Подавление опухолевого
роста



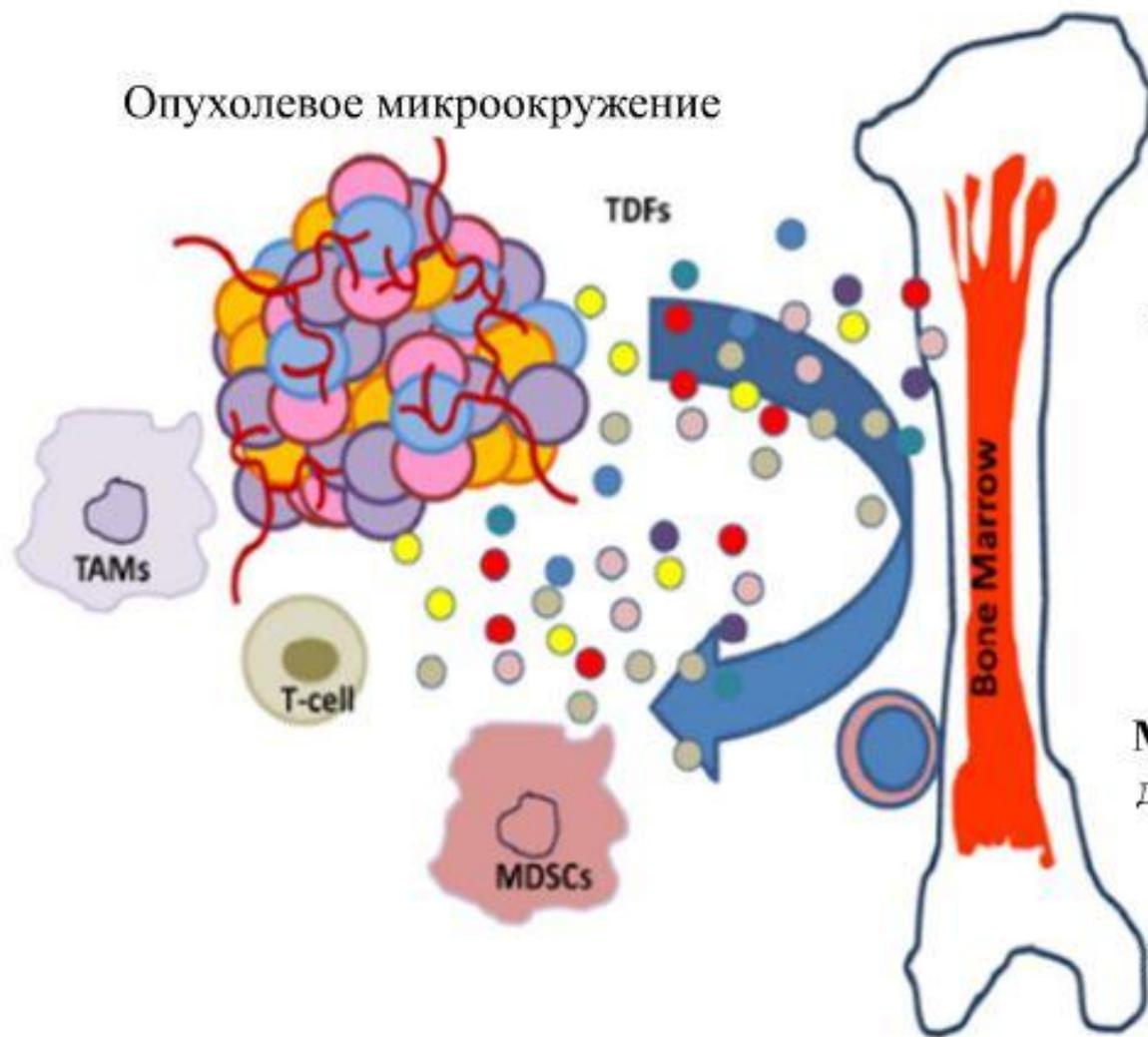
Стимуляция опухолевого
роста

NKT-клетки. Подавление противоопухолевого иммунитета.



- Активированные **NKT-клетки I типа** поддерживают Трег, продуцируя ИЛ-2. Трег подавляют активность NKT-I, CD8⁺, CD4⁺ Т- и NK-клеток.
- **NKT-II типа** подавляют активность CD8⁺Т-клеток, пролиферацию наивных CD4⁺Т-клеток и активность NKT-I-клеток..
- Продуцируемый NKT-II ИЛ-13, совместно с ФНО-α других клеток, увеличивает выработку TGF-β миелоидными супрессорными клетками.

Миелоидные супрессорные клетки (MDSCs) – независимый неблагоприятный прогностический фактор при различных формах злокачественных опухолей



MDSCs являются незрелыми миелоидными клетками, происходящими из костного мозга.

Различные факторы, продуцируемые опухолью (TDFs), стимулируют выработку миелоидных предшественников в костном мозге и облегчают их поступление в опухоль и накопление в опухолевом микроокружении.

MDSCs в опухолевых узлах могут в дальнейшем дифференцироваться в опухолеассоциированные макрофаги (TAMs), а также в супрессорные дендритные клетки.

MDSCs – важная мишень противоопухолевой терапии.

Некоторые агенты воздействующие на MDSCs (предклинические и клинические данные)

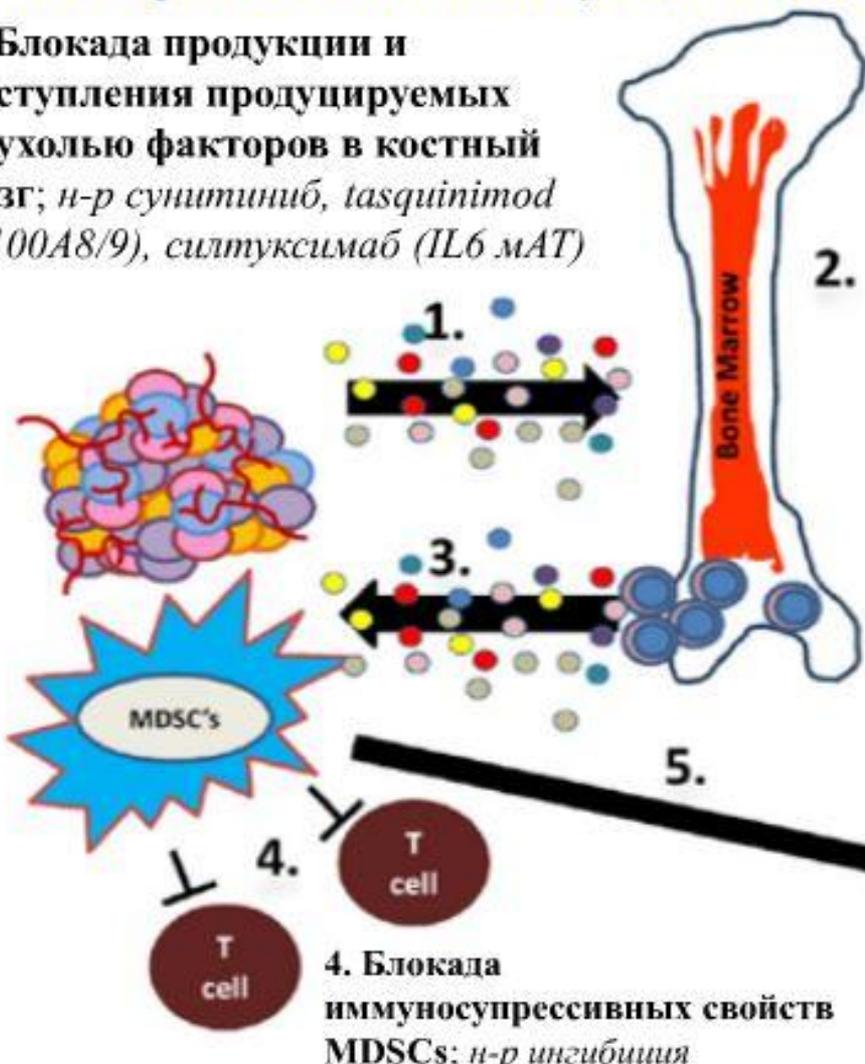
1. Блокада продукции и поступления продуцируемых опухолью факторов в костный мозг; *n-p* сунитиниб, *tasquinimod* (*S100A8/9*), *силтуксимаб* (*IL6 mAb*)

2. Подавление генерации MDSCs из костномозговых предшественников; *n-p* сунитиниб, гемцитабин, 5-ФУ, золендронат

3. Предупреждение трафика миелоидных клеток в периферические лимфоидные органы и опухолевый узел; *n-p* антигонисты *CXCR2* (*S-265610*), *CXCR4* (*AMD3100*) и *CSF1R* (*RG7155 Emactuzumab*)

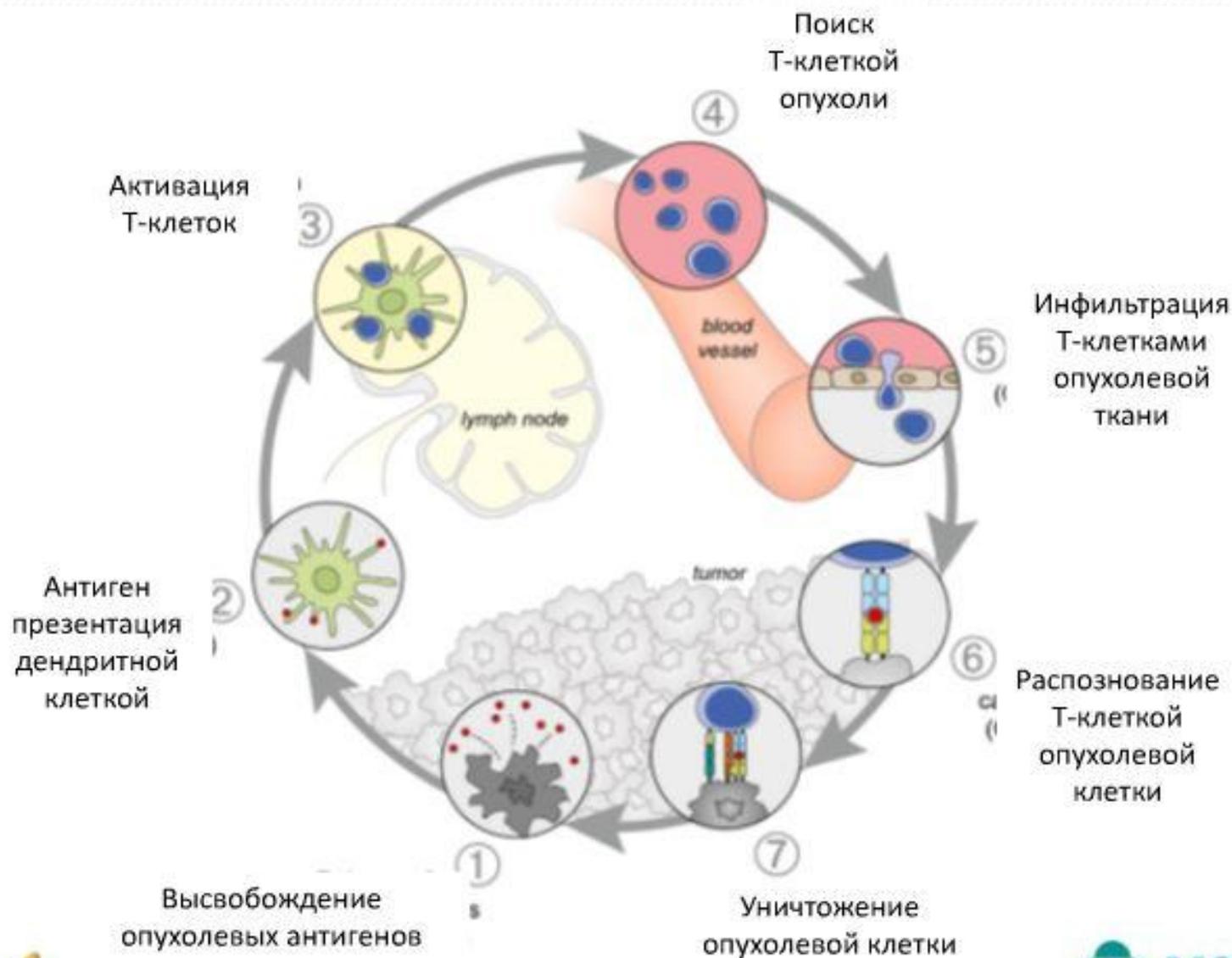
4. Блокада иммуносупрессивных свойств MDSCs; *n-p* ингибция *COX2* (*celecoxib*), ингибиторы *PDE-5* синтетические тритерпеноиды

5. Дифференровка MDSCs в зрелые несупрессорные клетки; *n-p* ATRA, витамин D3, 3,5-азацитидин, производные икариина



- Гетерогенность макрофагов была установлена в 1990 годах.
- В настоящее время рассматриваются основные типы Мф: классически активированные (M1), которые усиливают воспаление и альтернативно активированные (M2), которые подавляют воспаление и противоопухолевый иммунитет.
- Понятие “M1/M2 макрофаги” - это удобная гипотеза, просто делящая ОАМ на две популяции. Следует отметить, что ОАМ содержат в своем составе различные макрофагальные популяции с широким рангом поляризационного статуса, который стимулируется сложным комплексом сигналов в опухолевом микроокружении.

Иммунный цикл



Ипилимумаб: выводы

- Ипилимумаб достоверно улучшает результаты лечения больных диссеминированной меланомой.
- Ипилимумаб увеличивает продолжительность жизни больных после оперативного удаления меланомы III ст.
- Частота побочных эффектов 3-4 степени 25-30% (диарея, гепатиты, кожная сыпь, эндокринопатия).
- Отсутствуют предикторы ответа.

PD-1 и PD-L1 ингибиторы: разрешенные FDA показания к лечению

- **Ниволумаб** (Opdivo, Bristol Myers Squibb) – PD-1
 - Меланома (без мутации *BRAF V600*) отдельно или в комбинации с ипилимумабом при нерезектабельной опухоли
 - Рак почки (вторая линия)
 - НМРЛ (после платиновых комбинаций)
 - Лимфома Ходжкина после аутотрансплантации костного мозга
- **Пембролизумаб** (Keytruda, Merck Sharp Dome) – PD-1
 - Меланома при нерезектабельной опухоли
 - НМРЛ (после платиновых комбинаций)
- **Атезолизумаб** (Tecentriq, Roche) – PD-L1
 - Переходноклеточный рак –после платиновых комбинаций

Nivolumab [package insert]. January 2016.
Pembrolizumab [package insert]. April 2016
Atezolizumab [package insert]. May 2016

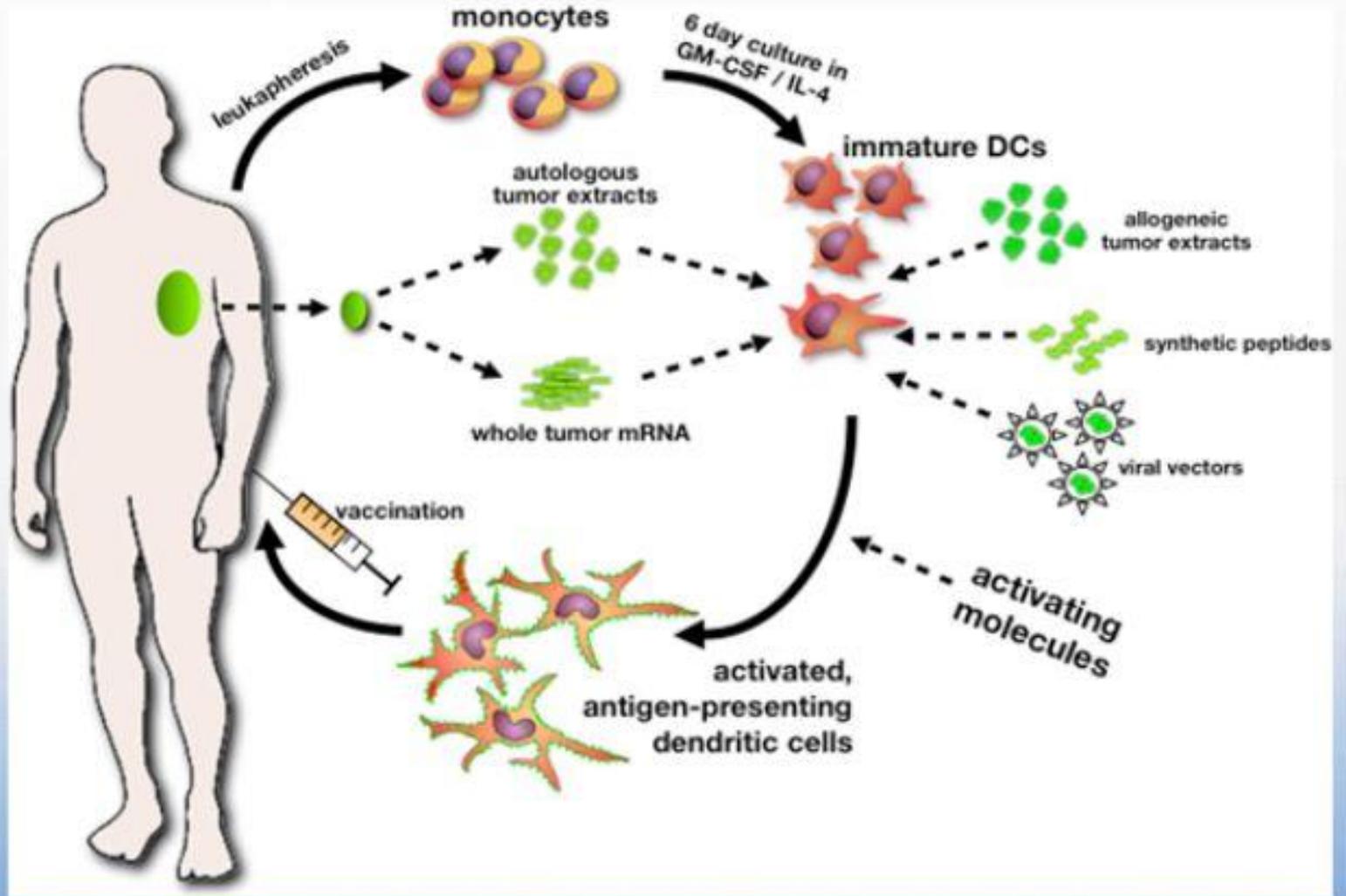
Адоптивная терапия

- Иммунные клетки выращиваются *in vitro* в отсутствие иммуносупрессивного микроокружения при повышенных концентрациях цитокинов, что невозможно обеспечить *in vivo*.
- Возможна селекция или модификация клеток с целью сообщения им специфичности к опухолевым антигенам.
- Модификация иммуносупрессивных механизмов в организме пациента (прекондиционирование).

Методы клеточной терапии

- Дендритно-клеточные вакцины
- Лимфокин-активированные киллеры (ЛАК)
- Т-лимфоциты
 - Т-лимфоциты периферической крови
 - Инфильтрирующие опухоль лимфоциты
 - Геномодифицированные Т-лимфоциты
 - Трансфецированные ТКР
 - Трансфецированные ХАР

Дендритно-клеточные противоопухолевые вакцины



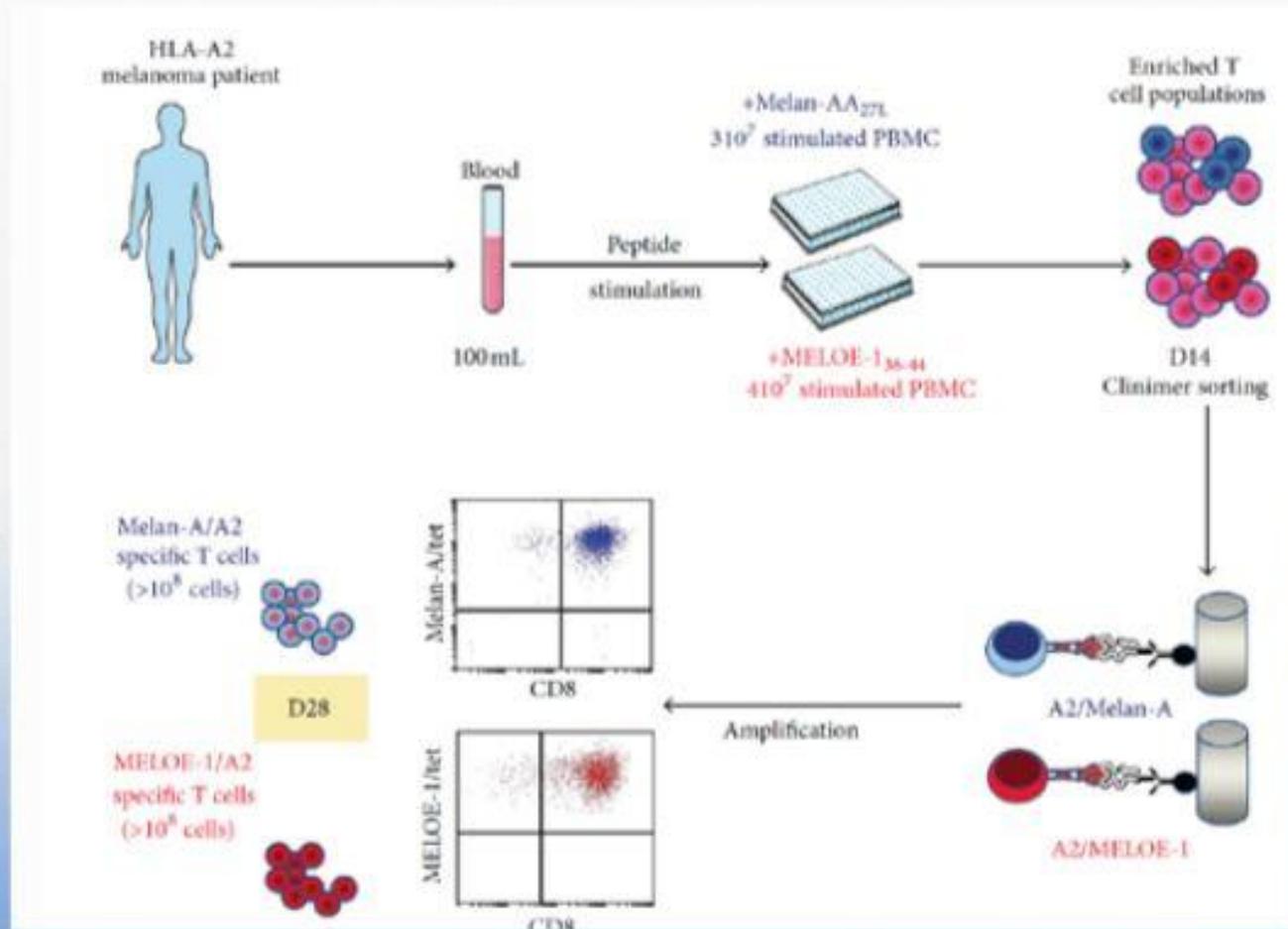
Лимфокин-активированные киллеры

- ЛАК получали путем кратковременной (обычно в течение 3 суток) активации моноклеарных клеток периферической крови пациентов с интерлейкином-2.
- ЛАК вводились больным внутривенно вместе с высокими дозами интерлейкина-2.
- Первые исследования при меланоме показали частоту объективных ответов после такого лечения более 20%.

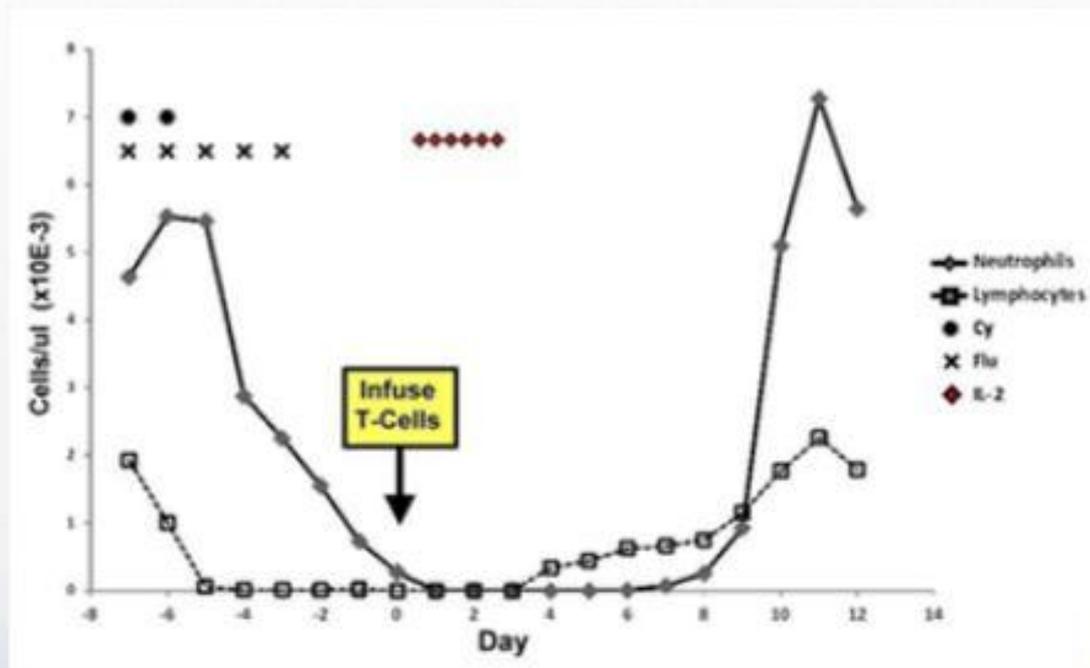
Аллогенные натуральные киллеры

- Впервые противоопухолевая активность чужеродных НК была обнаружена при проведении аллогенной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток.
- Донорские НК более активны, чем аутологичные, в отношении опухолевых клеток реципиента в связи с наличием несовместимости между KIRs с МНС-I реципиента.
- Исследования метода при солидных опухолях на сегодняшний день находятся на ранних фазах.

Изоляция Т-лимфоцитов, специфичных к меланоме из периферической крови

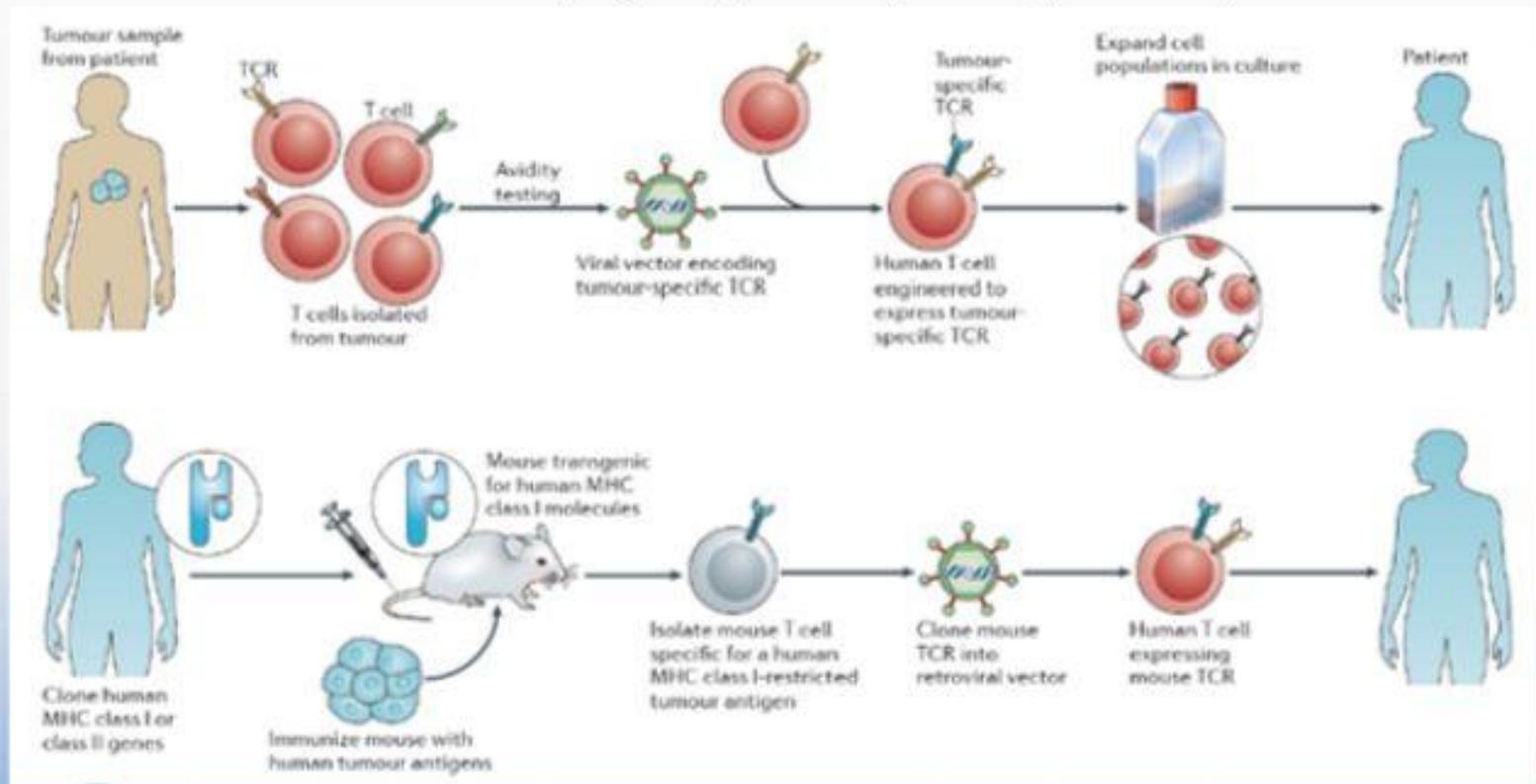


Адоптивная терапия инфильтрирующей опухоли Т-лимфоцитами

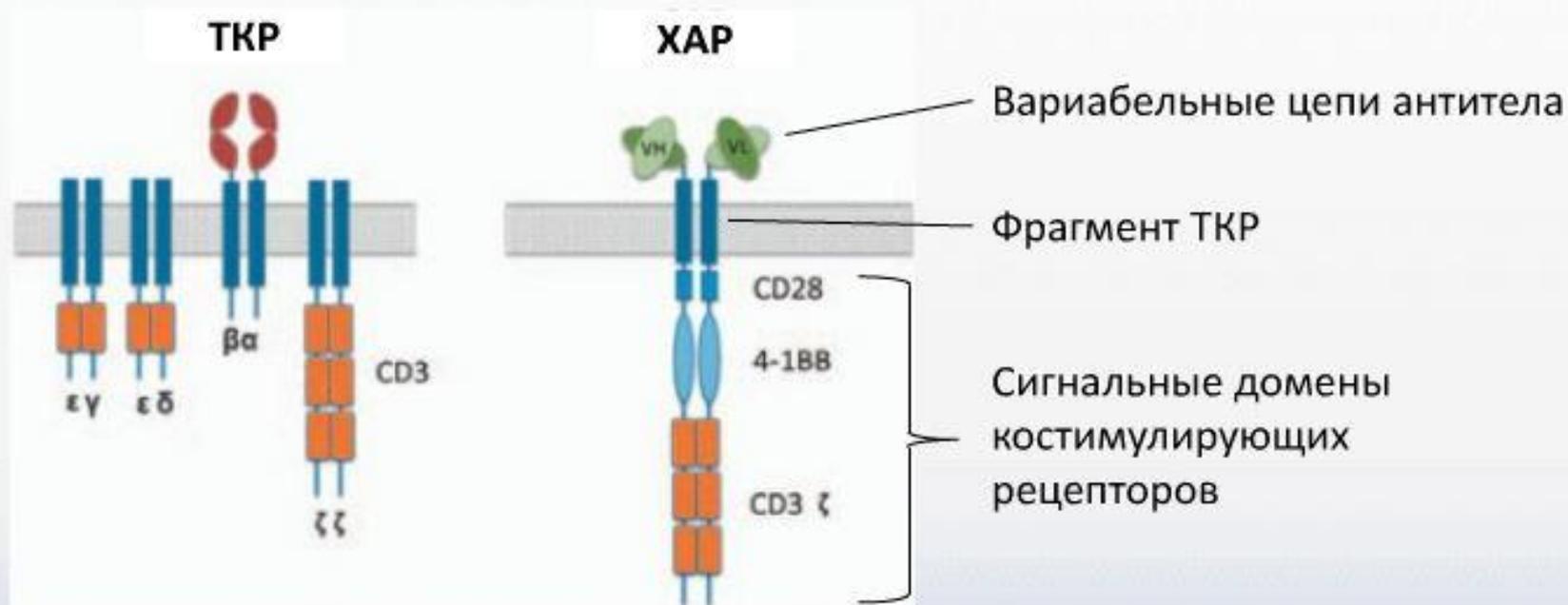


Терапия генетически преобразованными Т-лимфоцитами

Т-клеточный рецептор к конкретному антигену



Химерные антигенные рецепторы



- Не нуждаются в представлении антигена в комплексе с МНС I
- Досягаемы только молекулы на поверхности мембраны клетки
- Менее чувствительны
- Больше аффинность

Адоптивная терапия

«-»

- Сложность. Возможна только в академических центрах.
- Длительность приготовления клеточного продукта.
- Стоимость.

«+»

- Эффективность.
- Короткий курс лечения -> длительный эффект.
- При усложнении методик может быть эффективна при широком спектре опухолей.

Иммунный цикл: будущее

