

РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева

Современные тренды разработок  
лекарственных средств в области  
иммунотерапии опухолей.  
Роль воспаления в опухолевой ткани.

к.м.н. Роговский Владимир Станиславович  
2018

qwer555@mail.ru

# Терапия опухолей

- Традиционная терапия (химиотерапия + ИИ + хирургия)
- Таргетная терапия (антитела к специфическим опухолевым маркерам)
- Иммунотерапия (чекпоинт-ингибиторы, 2011; технология CAR-T, 2017)

# Иммунотерапия опухолей

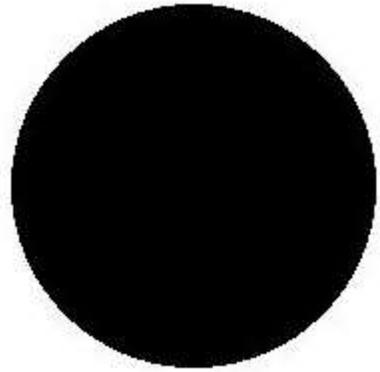
- Для опухолевого окружения характерна локальная иммуносупрессия
- Механизмы опухолевой иммуносупрессии аналогичны механизмам иммуносупрессии в норме – в иммунопривилегированных органах
- При этом не наблюдается системной иммуносупрессии
- Актуальной является задача снятия локального «иммуносупрессивного блока» с целью стимуляции иммунологического отторжения опухоли

# Механизмы развития опухоль-индуцированной иммуносупрессии

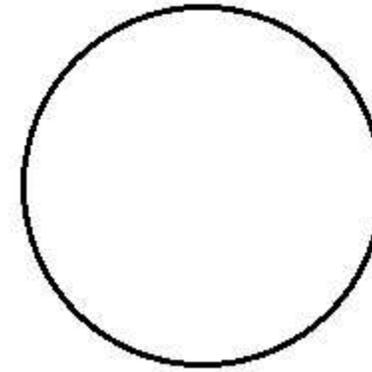
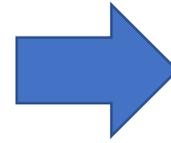
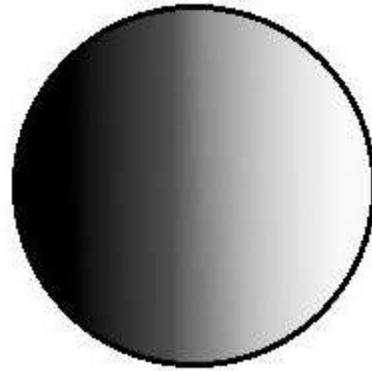
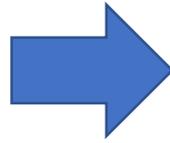
- Хроническое вялотекущее воспаление может являться основным механизмом иммунологической толерантности при опухолях

**Рудольф Вирхов – связь хронического воспаления и опухолей (19 век)**

- Среди причин хронического вялотекущего воспаления – особенности образа жизни, в частности, диета с повышенным соотношением омега 6 / омега 3



Воспаление

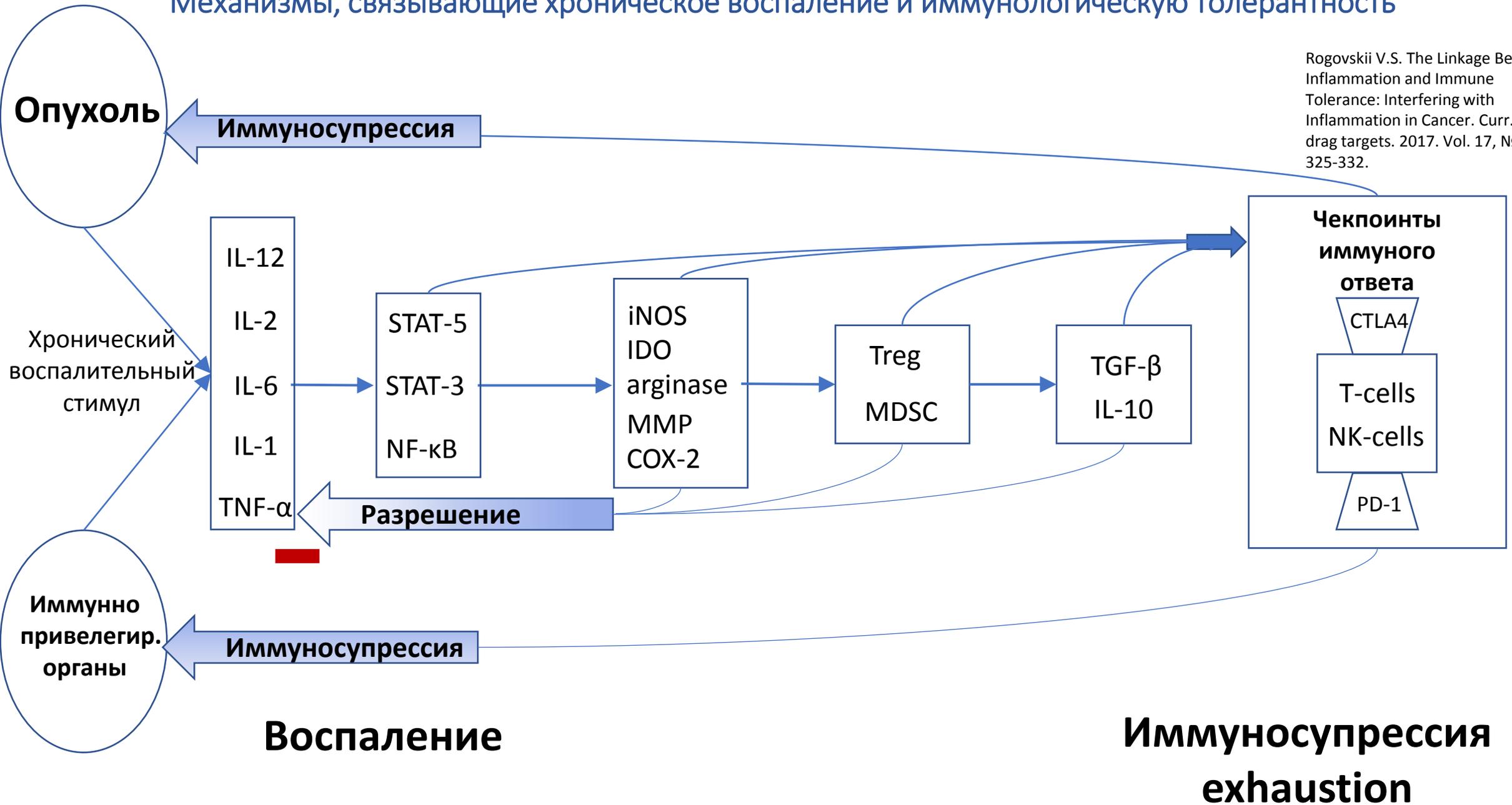


Разрешение

Переход к разрешению  
через иммуносупрессию.  
Это постоянное состояние  
в иммунопривелегированных  
органах и опухолях

# Механизмы, связывающие хроническое воспаление и иммунологическую толерантность

Rogovskii V.S. The Linkage Between Inflammation and Immune Tolerance: Interfering with Inflammation in Cancer. Curr.cancer drag targets. 2017. Vol. 17, № 4. P. 325-332.



## Иммунотерапия опухолей. История и современность.

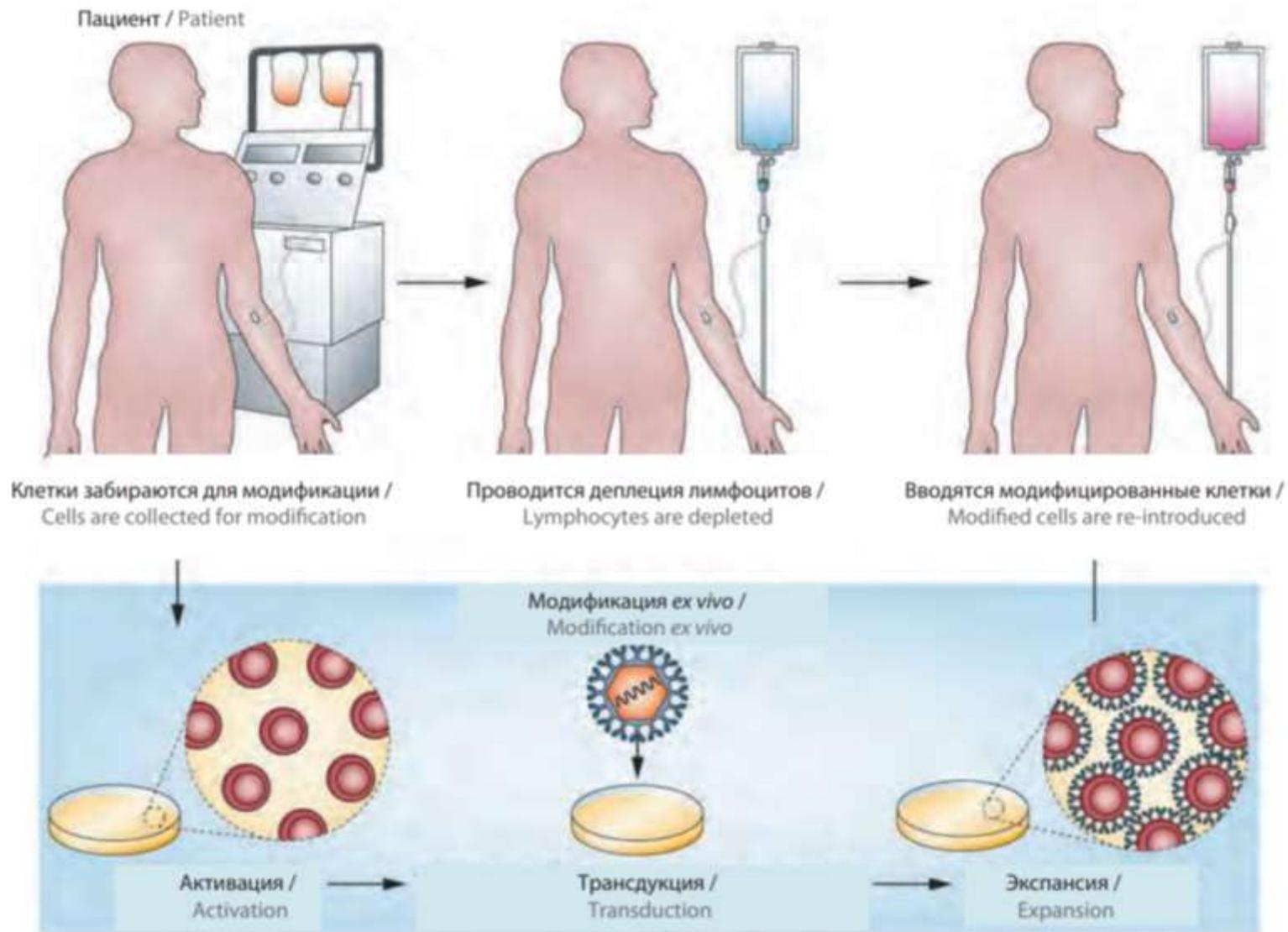
- 1891 - William B. Coley - введение препаратов на основе стептококков
- 1931 Роскин Г. и Экземплярская Е. – введение препаратов на основе *Trypanosoma cruzi* - круцин
- Цитокины (ИЛ-2 и другие)
- Вакцины, в т.ч. на основе дендритных клеток
- Онколитические вирусы
- Клеточная терапия

# Основные современные пути иммунотерапии опухолей

## CAR T-клетки

- Модифицированные Т-лимфоциты, экспрессирующие химерные антигенные рецепторы – FDA 2017
- тисагенлеклусел (Kymriah)
- Yescarta
- Сочетают преимущества антител (не нужен МНС) и Т-клеточных рецепторов. Но АГ должен быть поверхностным – поэтому в основном для В-клеточных опухолей (CD19). Вероятность ремиссии для ОЛЛ – 67-90%. (Павлова А. А. и др., 2017)

# Технология производства модифицированных Т-клеток



Павлова А. А. и др. Адоптивная иммунотерапия генетически модифицированными Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы //Онкогематология. – 2017. – №. 1.  
Kochenderfer J. N., Rosenberg S. A. Treating B-cell cancer with T cells expressing anti-CD19 chimeric antigen receptors //Nature reviews Clinical oncology. – 2013. – Т. 10. – №. 5. – С. 267.

## Основные побочные эффекты терапии CAR T-клетками

- В-лимфопения – закономерный эффект, купируется заместительной терапией антителами
- Синдром цитокинового шторма (СЦШ) – острое системное воспаление, в частности, ИЛ-6↑, жизнеугрожающее. Купирование: анти-ИЛ-6R – тоцилизумаб и/или кортикостероиды (но при этом негативное влияние на CAR T-клетки)
- Нейротоксичность – делирий, афазия, спутанность сознания, судороги и т.д. Механизм не установлен.

# Основные современные пути иммунотерапии опухолей

## Чекпоинт-ингибиторы

- **CTLA4** – ипилимумаб (ервой) - 2011
- **PD-1** – пембролизумаб (кейтруда), ниволумаб (опдиво) - 2014
- **PD-L1** – атезолизумаб (тецентрик) – 2016

### Примеры клинической эффективности

Для немелкоклеточного рака легкого 1-летняя выживаемость составила 42.6% на фоне комбинации ипилимумаба с ниволюмабом и 13.2% на фоне химиотерапии (различные препараты) (Hellmann M. D. et al., 2018).

Для метастатической меланомы 1-летняя выживаемость 72.9% на фоне ниволюмаба и 42.1% на фоне химиотерапии (дакарбазин) (Robert C. et al., 2015).

Отношение шансов на лучший общий ответ при меланоме – 4.48 в пользу чекпоинт-ингибиторов по сравнению с химиотерапией (Karlsson A. K., Saleh S. N., 2017).

# Чекпоинт-ингибиторы

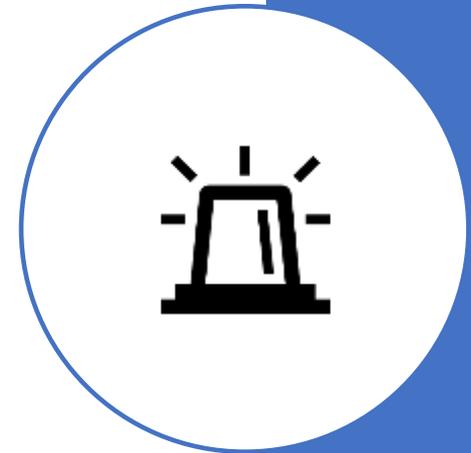
## опухоль-неспецифичный механизм действия

- Пембролизумаб (кейтруда) – первый препарат, одобренный FDA для лечения любой солидной опухоли при наличии определенных генетических биомаркеров – вне зависимости от локализации
- При нерезектабельных или метастатических солидных опухолях, характеризующимися высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) и нарушениями в системе репарации ДНК (dMMR).
- препарат Пембролизумаб, ингибитор PD-1, одобрен Минздравом РФ в 2016 году для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, а также для лечения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого, у которых подтверждена экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками
- PD-1 терапия (пембролизумаб, ниволумаб и пр.), предположительно, более эффективна и безопасна чем CTLA-4 (ниволумаб и пр.). Н-р, 2-летняя выживаемость при меланоме на фоне пембролизумаба – 55%; на фоне ипилимумаба – 43%. (Schachter J. et al., 2017)

# Ограничения иммунотерапии

**Ответ на чекпоинт-ингибиторы на текущий момент редко превышает 40%. Возможные причины:**

- Предварительное лечение более традиционными видами терапии с последующей эволюцией опухолей в сторону большей агрессивности
- Стабильная эпигенетическая программа, предотвращающая долговременную эффекторную функцию или развитие Т-клеточной памяти. Например, деметилирование промотора PD-1 управляет экспрессией PD-1 (предположительно в сторону увеличения PD-1 и нарушения пролиферации клеток памяти)
- Неудовлетворительная эффективность предикативных маркеров



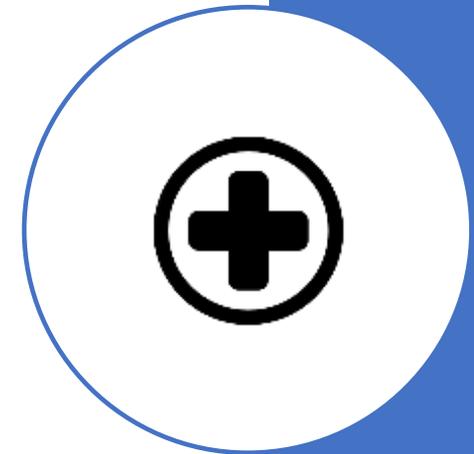
# Перспективы иммунотерапии опухолей

- Разработка новых маркеров эффективности иммунотерапии
- Неселективные бета-блокаторы в совместной терапии с ИКТИ
- Новые препараты, комплексно воздействующие на механизмы ухода опухолей от иммунного ответа, в т.ч. для совместной терапии с ИКТИ
- К таким веществам могут относиться различные полифенолы (дигидрокверцетин, куркумин, катехины, ресвератрол и пр.)

# Роль хронического вялотекущего воспаления

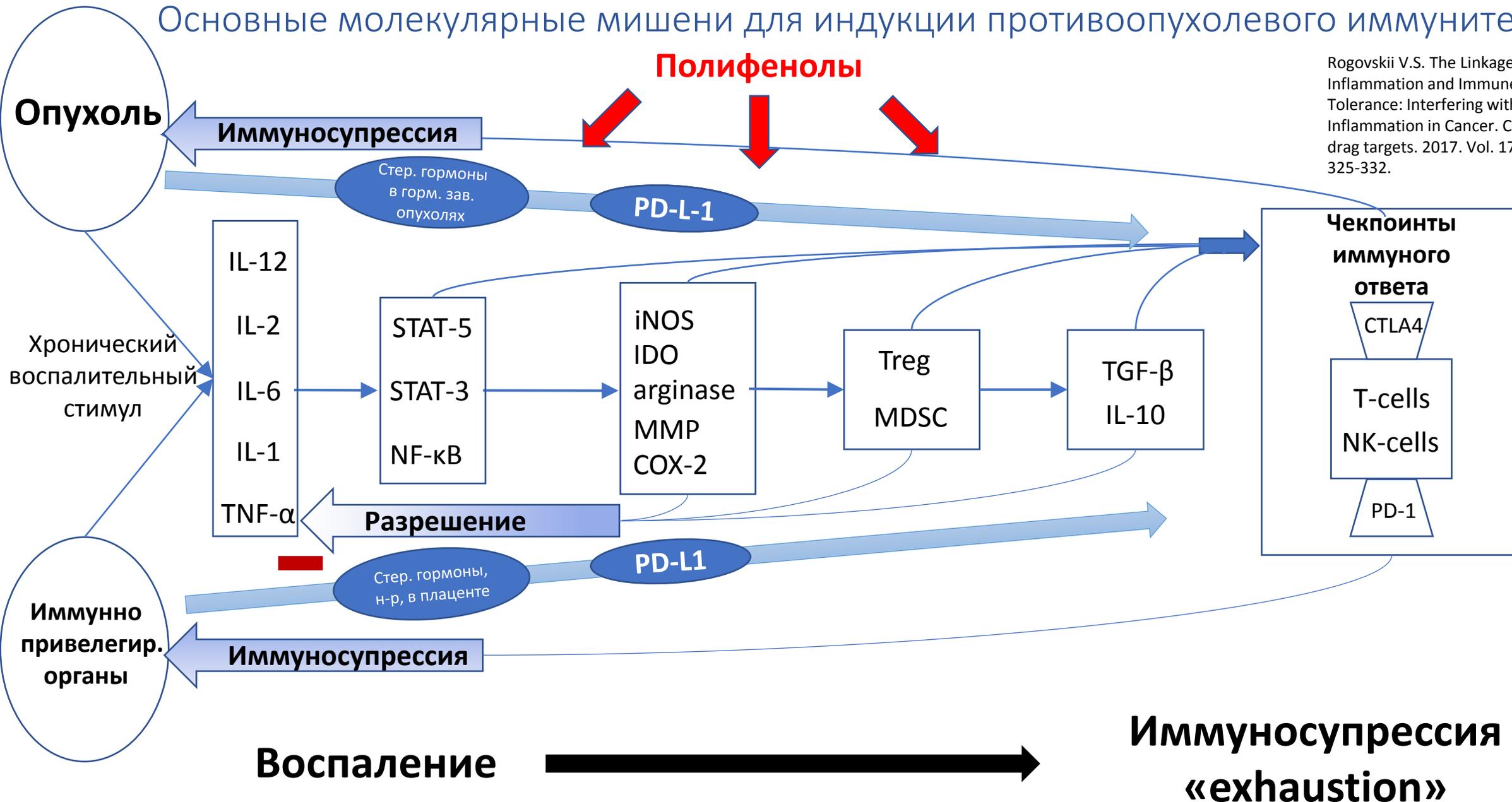
Учитывая, что хроническое воспаление может являться ключевым механизмом формирования иммунологической толерантности, может существовать два пути ее устранения:

- **Интенсификация воспаления**  
(чекпоинт-ингибиторы, CAR-T и пр.)
- **Снижение воспаления**  
(флавоноиды, НПВС и пр.)



# Основные молекулярные мишени для индукции противоопухолевого иммунитета

Rogovskii V.S. The Linkage Between Inflammation and Immune Tolerance: Interfering with Inflammation in Cancer. Curr.cancer drag targets. 2017. Vol. 17, № 4. P. 325-332.



**Иммуносупрессия «exhaustion»**

Дигидрокверцетин и его производные обладают прямым избирательным цитотоксическим действием на опухолевые клетки

- **Стимулируют апоптоз опухолевых клеток**
- **Антиангиогенный эффект**

Возможные механизмы:

Влияние на пути передачи сигнала, измененные в опухолевых клетках

Увеличение экспрессии PTEN (фосфатаза, дефосфорилирует PIP3)

Блокирование сигнальных путей, стимулирующих гликолиз

# Заключение

- Значительное продвижение в области иммунотерапии опухолей. Нобелевская премия за открытие механизмов регуляции иммунного ответа – 2018. Джеймс Эллисон – CTLA4; Тасюку Хондзё – PD1.
- Среди проблем использования иммунотерапии – низкий уровень ответа (хотя и выше для ряда опухолей, чем у классической противоопухолевой терапии), а также затратность, например, десятки и сотни тысяч долларов для генной терапии
- Перспективно мягкое и многостороннее (в т.ч. параллельно ИКТИ) воздействие на иммунно-воспалительный ответ с целью онкопрофилактики, а также редукции патологической толерантности и терапии опухолей – например, вещества из семейства флавоноидов, модификация питания

# Спасибо за внимание!

- Роскин Г. И., Экземплярская Е. В. Протозойная инфекция и экспериментальный рак // Журн. микробиологии, эпидемиологии и экспер. иммунобиологии. 1932. Т. 9. № 3. С. 339–341.
- McCarthy E. F. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas //The Iowa orthopaedic journal. – 2006. – Т. 26. – С. 154.
- Kochenderfer J. N., Rosenberg S. A. Treating B-cell cancer with T cells expressing anti-CD19 chimeric antigen receptors //Nature reviews Clinical oncology. – 2013. – Т. 10. – №. 5. – С. 267.
- Robert C. et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation //New England journal of medicine. – 2015. – Т. 372. – №. 4. – С. 320-330.
- Maciejko L., Smalley M., Goldman A. Cancer Immunotherapy and Personalized Medicine: Emerging Technologies and Biomarker-Based Approaches //Journal of molecular biomarkers & diagnosis. – 2017. – Т. 8. – №. 5.
- Sultan A. S. et al. Quercetin induces apoptosis in triple-negative breast cancer cells via inhibiting fatty acid synthase and  $\beta$ -catenin //Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2017. – Т. 10. – С. 156-172.
- Ventola C. L. Cancer Immunotherapy, Part 1: Current Strategies and Agents //Pharmacy and Therapeutics. – 2017. – Т. 42. – №. 6. – С. 375.
- Павлова А. А. и др. //Адоптивная иммунотерапия генетически модифицированными Т-лимфоцитами, экспрессирующими химерные антигенные рецепторы онкогематология. – 2017. – №. 1.
- [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=88450c76-24e5-43ee-bbd3-afd10dc1e7c8&t](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=88450c76-24e5-43ee-bbd3-afd10dc1e7c8&t)
- <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm581216.htm>
- Karlsson A. K., Saleh S. N. Checkpoint inhibitors for malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis //Clinical, cosmetic and investigational dermatology. – 2017. – Т. 10. – С. 325.
- Schachter J. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006) //The Lancet. – 2017. – Т. 390. – №. 10105. – С. 1853-1862.
- Rogovskii V.S. The linkage between inflammation and immune tolerance: interfering with inflammation in cancer //Current cancer drug targets. – 2017. – Т. 17. – №. 4. – С. 325-332.
- Hellmann M. D. et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden //New England Journal of Medicine. – 2018.
- Kokolus K. M. et al. Beta blocker use correlates with better overall survival in metastatic melanoma patients and improves the efficacy of immunotherapies in mice //Oncolimmunology. – 2018. – Т. 7. – №. 3. – С. e1405205.
- Hargadon K. M., Johnson C. E., Williams C. J. Immune checkpoint blockade therapy for cancer: an overview of FDA-approved immune checkpoint inhibitors //International immunopharmacology. – 2018. – Т. 62. – С. 29-39.