

БАЛДУЕВА И. А., НОВИК А. В., НЕХАЕВА Т. Л., КАРИЦКИЙ А. П., ПРОЦЕНКО С. А., СЕМЁНОВА А. И.,  
СЕМИЛЕТОВА Ю. В., ДАНИЛОВА А. Б., КОМАРОВ Ю. И., ПИПИА Н. П., АНИСИМОВ В. В., ГАФТОН Г. И., БЕЛЯЕВ А. М.  
BALDUEVA I. A., NOVIK A. V., NEKHAEVA T. L., KARITSKII A. P., PROTSENKO S. A., SEMENOVA A. I.,  
SEMILETOVA Y. V., DANILOVA A. B., KOMAROV Y. I., PIPIA N. P., ANISIMOV V. V., GAFTON G. I., BELYAEV A. M.

## Успехи и перспективы клеточной иммунотерапии метастатической меланомы

**Цитирование:** Балдуева И. А., Новик А. В., Нехаева Т. Л., Карицкий А. П., Проценко С. А., Семёнова А. И. и соавт. Успехи и перспективы клеточной иммунотерапии метастатической меланомы // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск 2. С. – 16–19.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2015-4s2-16-19

В обзоре освещаются ключевые элементы клеточной иммунотерапии в онкологии на примере меланомы кожи как одной из наиболее иммуногенных и изученных в этом направлении опухолей. Приведена схема анализа иммунологических данных для выбора оптимальной стратегии модуляции иммунного ответа. Представлены основные концепции в разработке клеточной иммунотерапии, механизмы резистентности к данному лечебному подходу и современные способы их преодоления. Освещены принципы иммунотерапии на основе дендритных клеток, опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL) и концепция иммунологической инженерии. Отмечена важность иммуногенетических подходов для дальнейшего развития клеточной иммуноонкологии

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

иммуноонкология, клеточная терапия, меланома кожи

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Балдуева Ирина Александровна** – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, ГБОУ ВПО СЗ ГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, e-mail: biahome@mail.ru

**Новик Алексей Викторович** – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России, e-mail: anovik@list.ru

**Нехаева Татьяна Леонидовна** – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, ГБОУ ВПО СЗ ГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, e-mail: nehaevat151274@mail.ru

**Карицкий Андрей Петрович** – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, e-mail: 9512351@mail.ru

**Проценко Светлана Анатольевна** – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, e-mail: s.protsenko@list.ru

**Семёнова Анна Игоревна** – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, e-mail: mirannia@yandex.ru

**Семилетова Юлия Вадимовна** – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, ГБОУ ВПО СЗ ГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, e-mail: ssemiletov@mail.ru

**Данилова Анна Борисовна** – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, e-mail: anna\_danilova@bk.ru

**Комаров Юрий Игоревич** – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, e-mail: md.komarov@gmail.com

**Пипиа Нино Петровна** – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, e-mail: ninomedicinct@yahoo.com

**Анисимов Валентин Вадимович** – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, e-mail: anisimov.doctor@gmail.com

**Гафтон Георгий Иванович** – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, e-mail: doc-tor@mail.ru

**Беляев Алексей Михайлович** – ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, ГБОУ ВПО СЗ ГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, e-mail: oncl@rion.spb.ru

Меланома – особая форма злокачественного новообразования. Для нее часто могут быть характерными крайняя злокачественность и относительная резистентность к химиотерапии [3]. Меланома может быть легко доступной для лечения в местах ее основной локализации. Однако меланома иногда имеет непредсказуемую эволюцию, и хорошо известно, что в некоторых случаях происходит «спонтанное» излечение. Если представить себе огромную силу и разрушительные способности системы иммунитета на примере отторжения трансплантированных органов, реакции трансплантат против хозяина, системной красной волчанки и т.п., придется признать, что для поддержания здоровья иммунные механизмы должны быть тонко скоординированы.

В результате исследований в области противоопухолевого иммунитета намечены пути изменения или восстановления иммунного ответа, чтобы таким образом воздействовать на развитие опухоли [4]. Необозримое количество работ свидетельствует о существенном прогрессе в изучении иммунной системы больных меланомой кожи и его изменений в период клинического течения болезни [29].

Чтобы оценить и рационально использовать иммунный ответ на метастатическую меланому, положив его в основу клеточной иммунотерапии, следует проанализировать основные данные, касающиеся противоопухолевого иммунитета. Произвольно выбранная схема анализа выглядит следующим образом:

#### I. Иммунный ответ на опухоль

1. Иммунногенность меланома-ассоциированных антигенов (МАО)
2. Системы, определяющие иммунный ответ
  - а) клеточно-опосредованные механизмы
  - б) гуморальные механизмы

#### II. Влияние метастатической меланомы на иммунный ответ

1. Иммуннокомпетентность как показатель прогноза
2. Подавление специфического иммунного ответа

#### III. Использование клеточной иммунотерапии с целью изменения иммунного ответа на опухоль

1. Восстановление неадекватных иммунных механизмов
2. Активная специфическая иммунотерапия
3. Адоптивная специфическая иммунотерапия.

Интерес представляют манипуляции (иммунологическая инженерия) со стволовыми гемопоэтическими клетками, моноцитами, дендритными клетками (ДК), натуральными киллерами (НК), Т-лимфоцитами *in vitro*. Примером иммунологической инженерии могут служить исследования A.M. Scott et al. (2012) [27]; M.A. Swartz et al. (2012) [28]; K.E. Healy et al. (2013) [15]. Этот подход привлекателен благодаря возможности применения его для иммунотерапии метастатической меланомы, а также в связи с результатами некоторых исследований, а именно: клеточно-опосредованный лизис, осуществляемый лимфоцитами, сенсibilизированными *in vitro*, в 7–10 раз выше, чем при сенсibilизации их *in vivo*; слабые иммуногены могут сенсibilизировать клетки-эффекторы *in vitro*, но этого не происходит *in vivo*; лимфоциты могут быть сенсibilизированы *in vitro* против аутологичных дифференцировочных антигенов. Более того, лимфоциты, сенсibilизированные *in vitro*, могут после введения пациенту вовлекать в реакции эффекторных клетки. Привлекают интерес экспериментальные данные о том, что рост опухоли ингибируется, если опухолевые клетки вводят подкожно с сенсibilизированными лимфоцитами.

Концепция о «переносе иммунитета» лимфоидными клетками была сформулирована К. Landsteiner и М. Chase (1942)

[21] получила развитие во многих исследованиях [8, 18, 22]. Однако, трансплантация иммунокомпетентных клеток, в том числе идентичных по HLA, не всегда бывает эффективной, например, донор может оказаться неиммуногенным, в сыворотке реципиента могут находиться иммуносупрессирующие (блокирующие) факторы, предотвращающие межклеточные взаимодействия и, кроме того, опухоль реципиента может быть слишком большой [17].

Специфическая активная иммунотерапия (противоопухолевая вакциноterapia) привлекает внимание ученых со времен новаторских экспериментальных работ W. Coley [11]. Обобщениями в этих исследованиях становятся данные, указывающие на то, что пациенты с опухолями могут быть неиммуногенными или слабоиммуногенными к опухоли [1, 2, 5, 6, 10, 13]. Отсутствие адекватного противоопухолевого иммунного ответа может объясняться рядом причин, включая иммуногенетически обусловленную анергию, периферическую толерантность, иммуносупрессирующие сывороточные факторы, «истощение» Т-лимфоцитов (уменьшение числа Т-лимфоцитов с высокоаффинным Т-клеточным рецептором), обусловленное, в том числе, увеличением метастатических очагов меланомы [29]. Одной из дополнительных и очень значимых причин, является недостаточный контакт или его отсутствие с поверхностными белками опухоли (контакт молекул в иммунологическом синапсе).

Это может произойти, если

- 1) поверхность опухолевых клеток маскируется антителами, иммунными комплексами или защитными веществами как, например, кислотными радикалами [20];
- 2) происходит утрата иммуногенных МАО в контексте экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости MHC I и II класса на этапе дисрегуляции JAK/STAT сигнального пути при вертикальном росте первичной меланомы и ее метастазировании [24];
- 3) подавление активности эффекторных CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов в опухолевом микроокружении, в том числе, вследствие низкого содержания глюкозы [16, 30];
- 4) Received 2014 Nov 25; Accepted 2015 Feb 11.

Copyright© 2015 by the authors; licensee MDPI, Basel, Switzerland.

This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

эффекторные опухолеспецифические Т-лимфоциты удерживаются ингибиторными рецепторами и лигандами (иммунные контрольные точки) [19, 25].

В последние десятилетия внимание привлечено к инфильтрирующим опухоль лимфоцитам, поскольку было отмечено, что их наличие является признаком благоприятного течения болезни [12, 26].

Установлено, что лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, TILs (от англ. Tumor-infiltrating Lymphocytes) состоят из разных групп иммунокомпетентных клеток, главным образом цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих Т-клеточные рецепторы, направленные против уникального спектра специфических антигенов опухоли (установленных и неизвестных). Особый интерес представляют исследования, позволившие обнаружить, что внутриопухолевые TILs, не проявляющие цитотоксические эффекты *in situ*, выделенные *ex tempore* восстанавливают цитотоксический потенциал [8]. Это свидетельствует о том, что опухолевое микроокружение создает «функциональный барьер», препятствующий реализации эф-

факторной функции опухоль-специфических CD8+ Т-клеток. Подход, основанный на TILs, заключается в производстве большого количества аутологичных опухолеассоциированных CD8+ Т-лимфоцитов *in vitro*, реинфузии после предшествующей селективной деплеции лимфоцитов и последующего введения интерлейкина-2 (IL-2).

В клинических исследованиях адаптивной клеточной иммунотерапии TILs зарегистрирована очень высокая частота объективных ответов (RRs, 40–72%) и полные длительные ответы (CRs, ~20%), по сравнению с другими высокоэффективными препаратами, такими как ипилимумаб (RR, 11%; CR, 1,2%), анти-PD-1 (RR, 35–40%; CR, 16%), BRAF ингибиторы (RR, 50%; обычно непродолжительные CR, 6%), IL-2 (RR, 16%; CR, 5–6%) и стандартная химиотерапия (RR < 15%; редко CR) [8]. Вместе с тем, несмотря на клиническую эффективность адаптивной иммунотерапии TILs, этот метод не входит в стандарты лечения метастатической меланомы, вероятно, из-за ограничений, которые связаны с получением TILs из образца опухоли, наращиванием большого количества TILs *in vitro*,

высокой токсичностью на этапе селективной лимфодеплеции. В настоящее время интерес исследователей привлечен к получению аутологичных Т-лимфоцитов с химерным Т-клеточным рецептором (хТКР), распознающих «измененное свое» на примере экспрессии раково-тестикулярного антигена NY-ESO-1 и регистрации объективных клинических ответов у пациентов метастатической меланомой и синовиальной саркомой, 58 и 56% соответственно [9].

Недавние иммунологические исследования показали, что способность иммунной системы отвечать на некоторые антигенные детерминанты, в том числе, распознающие «измененное свое», контролируется генами иммунного ответа [7, 14, 23].

Таким образом, применение клеточной иммунотерапии является перспективным направлением лечения меланомы кожи. Изучение иммуногенетики и индивидуализация подходов к применению данной группы методов с учетом особенностей конкретной опухоли позволяет рассчитывать на максимальную эффективность такого лечебного подхода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Балдуева И. А. Разработка, обоснование и оценка современной биотерапии у больных солидными опухолями: диссертация на соискание ученой степени д-ра мед. наук: СПб, 2008. – 275 с.
2. Барышников А. Ю. Биотерапия опухолей: неудачи и перспективы //Маммология. – 2007. – № 1. – С. 13–16.
3. Демидов Л. В., Поддубная И. В., Харкевич Г. Ю. и др. Адьювантное лечение меланомы кожи: российские клинические рекомендации, основанные на принципах доказательной медицины и мнении экспертов //Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2011. – т. 22, № 2. – С. 1–11.
4. Кадагидзе З. Г., Черткова А. И., Заботина Т. Н. и др. Новые возможности регуляции противоопухолевого иммунного ответа //Ж-л Злокачественные опухоли. – 2015. – № 1. – С. 24–30.
5. Михайлова И. Н. Стратегия создания цельноклеточных антимеланомных вакцин: диссертация на соискание ученой степени д-ра мед. наук: Москва, 2012. – 223 с.
6. Моисеенко В. М., Балдуева И. А. Принципы создания и использования лечебных вакцин в онкологии //Рос. онкол. ж-л. – 2011. – С. 49–53.
7. Baldueva I. A., Novik A. V. Prognostic and predictive significance of HLA expression in patients with melanoma receiving immunotherapy //J DDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. – 2013. – Vol. 11. – Suppl. s7. – P. 71.
8. Ben-Ami E., Schachter J. Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes for melanoma: new players, old game //Immunother. – 2015. – Vol. 7, No. 5. – P. 477–479.
9. Bot A., Brewer J. E., Eshhar Z. et al. Target discovery for T cell therapy: next steps to advance immunotherapies //J. Immunother. Cancer. – 2015. – Vol. 3. P. 31.
10. Carreno V. M., Magrini V., Becker-Hapak M. et al. Cancer immunotherapy. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells //Science. – 2015. – Vol. 348. – P. 803–808.
11. Coley W. B. Annals of surgery. – 1891. – Vol. 14. – P. 199–200.
12. Darcy P. K., Neeson P. J. Adoptive immunotherapy: a new era for the treatment of cancer //Immunother. – 2015. – Vol. 7, No. 5. – P. 469–471.
13. Delamarre L., Mellman I., Yadav M. Cancer immunotherapy. Neo approaches to cancer vaccines //Science. – 2015. – Vol. 348. – P. 760–761.
14. Douglas B. J. Therapeutic advances and treatment options in metastatic melanoma //JAMA Oncol. – 2015. – Vol. 1(3). – P. 380–386.
15. Healy K. E., McDevitt T. C., Murphy W. L., Nerem R. M. Engineering the emergence of stem cell therapeutics //Sci. Transl. Med. – 2013. – Vol. 5. – P. 207.
16. Ho P. C., Bihuniak J. D., Macintyre A. N. et al. Phosphoenolpyruvate is a metabolic checkpoint of anti-tumor T cell responses // Cell. – 2015. – Vol. 162. – P. 1217–1228.
17. Jones B. Clinical genetics. Sequencing for tailored melanoma immunotherapy //Nat. Rev. Genet. – 2015. – Vol. 16. – P. 259.
18. Kalos M., June C. H. Adoptive T cell transfer for cancer immunotherapy in the era of synthetic biology //Immunity. – 2013. – Vol. 39. – P. 49–60.
19. Khan H., Gucalp R., Shapira I. Evolving concepts: Immunity in oncology from targets to treatments // J. Oncol. – 2015. – Vol. 2015. – Article ID847383, 15 pages.
20. Khansari N., Shakiba Y., Mahmoudi M. Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer //Recent patents on inflammation and allergy drug discovery. – 2009. – Vol. 3. – P. 73–80.
21. Landsteiner K., Chase M. W. Experimental on transfer of cutaneous sensitivity to simple chemical compounds //Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1942. – Vol. 48. – P. 688.

22. Macary P. A., Too C. T., Dai X. Targeting tumours by adoptive transfer of immune cells // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2006. – Vol. 33. – P. 569–574.
23. Niezgoda A., Niezgoda P., Czajkowski R. Novel approaches to treatment of advanced melanoma: a review on targeted therapy and immunotherapy // *BioMed Res. International.* – 2015. – Vol. 2015. – 16 pages.
24. Osborn J. L., Greer S. F. Metastatic melanoma cells evade immune detection by silencing STAT1 // *J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16. – P. 4343–4361.
25. Postow M. A., Callahan M. K., Wolchok J. D. Immune checkpoint blockade in cancer therapy // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 1974–1982.
26. Rao U. N. M., Lee S. J., Luo W. et al. Presence of tumor-infiltrating lymphocytes and a dominant nodule within primary melanoma are prognostic nodule within primary melanoma are prognostic factors for relapse-free survival of patients with thick (T4) primary melanoma // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2010. – Vol. 133. – P. 646–653.
27. Scott A. M., Wolchok J. D. Old L. J. Antibody therapy of cancer // *Nat. Rev. Cancer.* – 2012. – Vol. 12. – P. 278–287.
28. Swartz M. A., Hirose S., Hubbell J. A. Engineering approaches to immunotherapy // *Sci. Transl. Med.* – 2012. – Vol. 4. – P. 148.
29. Tarhini A. A. Adjuvant therapy for high-risk melanoma // *Am. J. Hematol. Oncol.* – 2014. – Vol. 10, No 5. – P. 10–19.
30. Wong W. Metabolic competition between tumors and T cells // *Cancer Immunother.* – 2015. – Vol. 8. – Issue 397. – P. ec281.