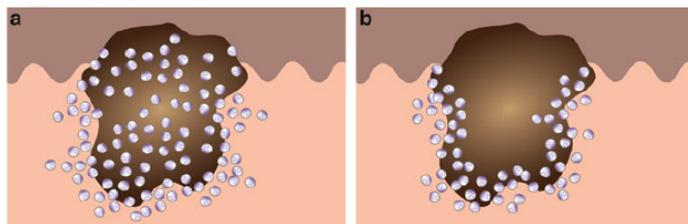


# Имунология на меланом – механизми и таргети

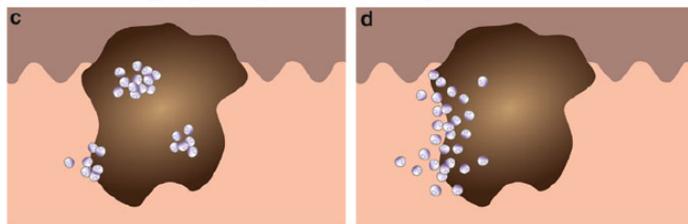
*Милчо Минчев – НСБАЛХЗ  
Красимир Киров – СБАЛО*

# Меланомът е антигенен и предизвиква имунна реакция

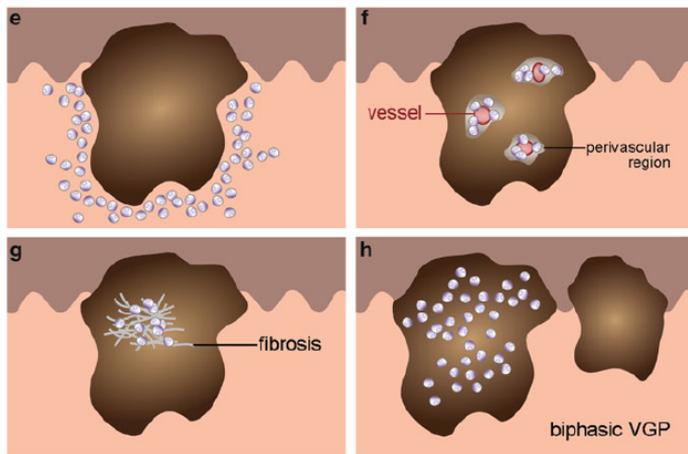
## Brisk lymphocytic infiltrate patterns



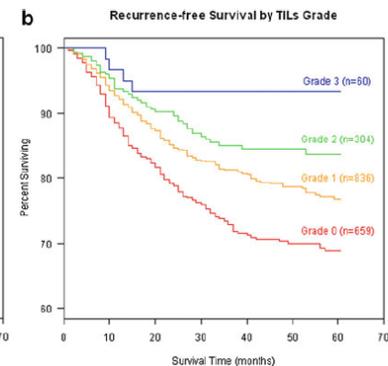
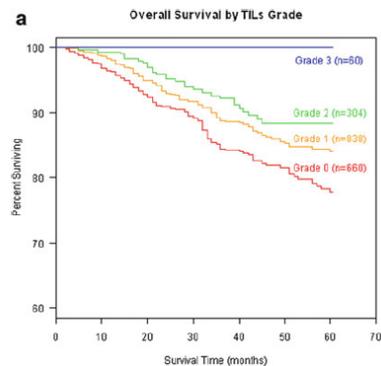
## Non-brisk lymphocytic infiltrate patterns



## Absent lymphocytic infiltrate patterns

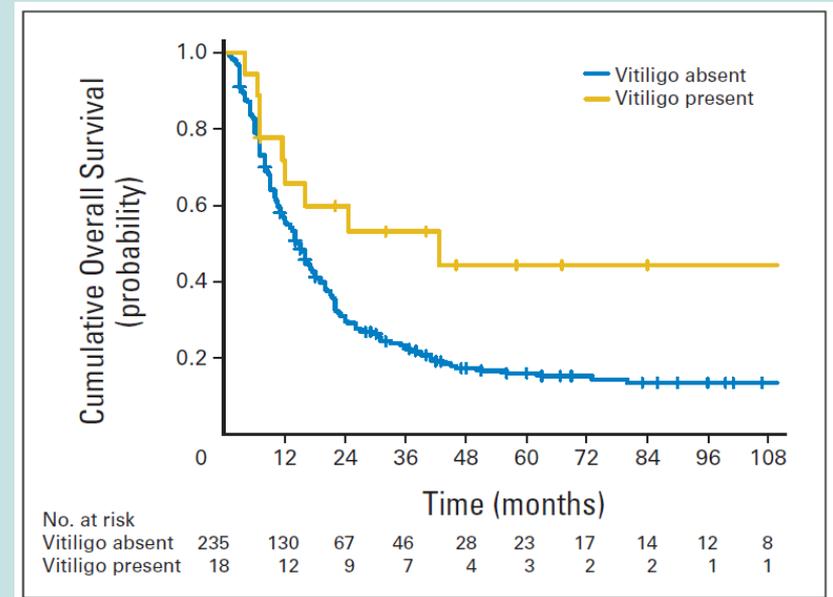
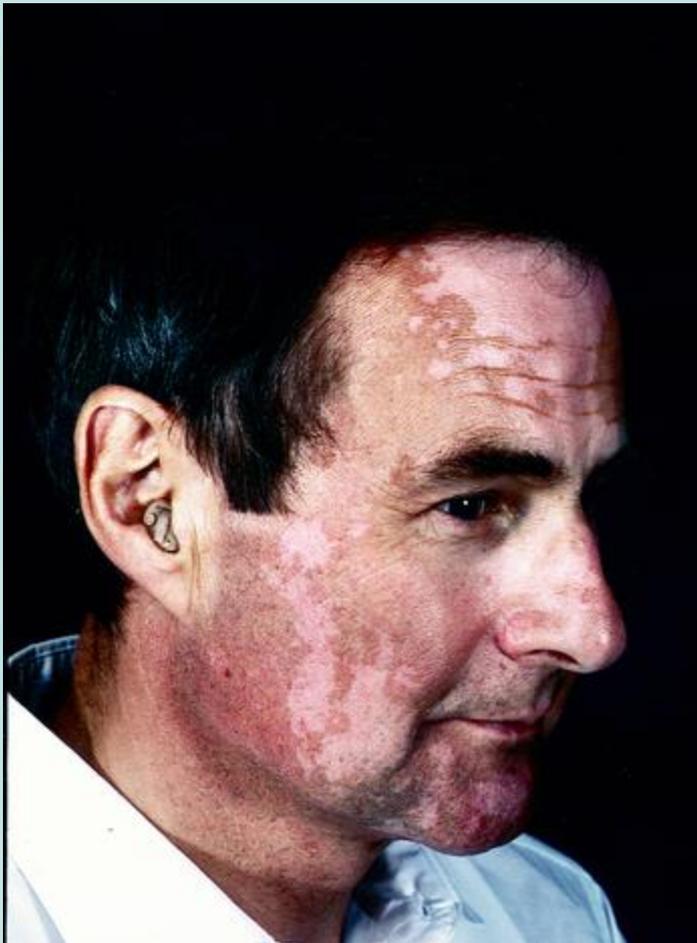


VGP melanoma  
  lymphocytes  
  epidermis  
  dermis



**Доказателство за това е наличието на лимфоцитна инфилтрация и свързаната с нея по-добра обща преживяемост**

# Освен това появата на витилиго след имунотерапия корелира с общата преживяемост



## Основна функция на имунната система е да разпознава и разрушава неопластични клетки



At least once a day your  
immune system destroys a  
cell that would have  
become cancer if it lived.

След аутопсия при 45% от 280 пациенти над 75 години, починали от неракови заболявания, се откриват малигнени образувания.



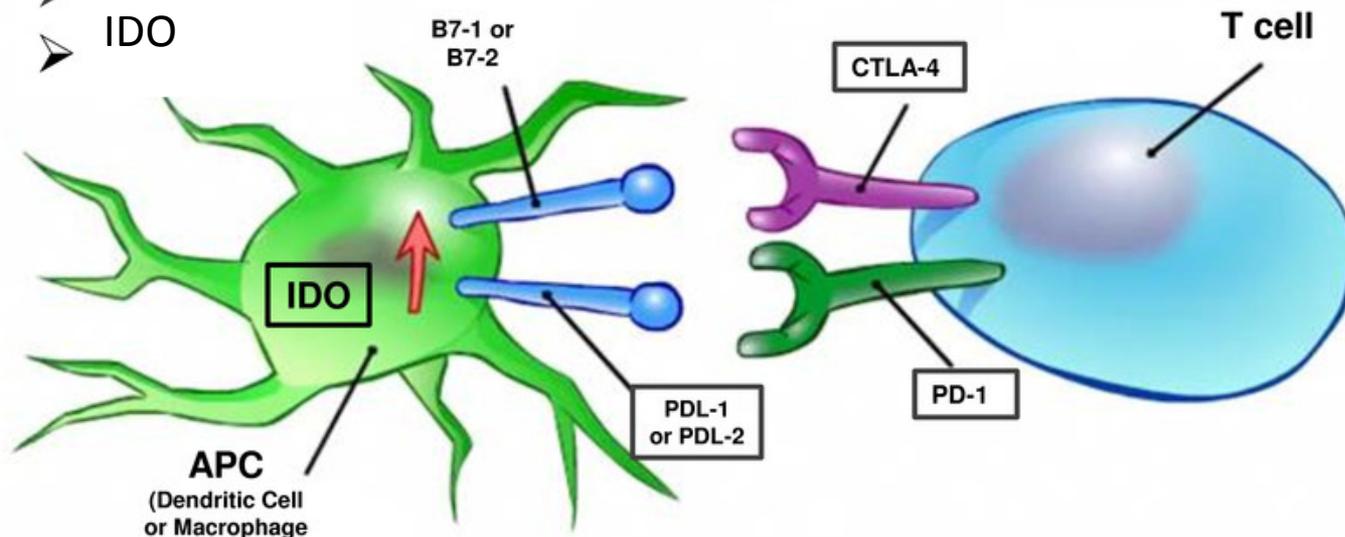
## Имунни дефекти в Т клетките при неоплазии

- Нарушения в експресията на молекули, участващи в сигналната трандукция
- Загуба на CD3 $\xi$  веригата на Т клетъчния рецептор
- Рецептор медирана апоптоза на Т клетки
- **Потискането на пълноценното Т-клетъчно стимулиране от туморните клетки води до тяхното изтощаване**

# Тумор-обусловена имуносупресия

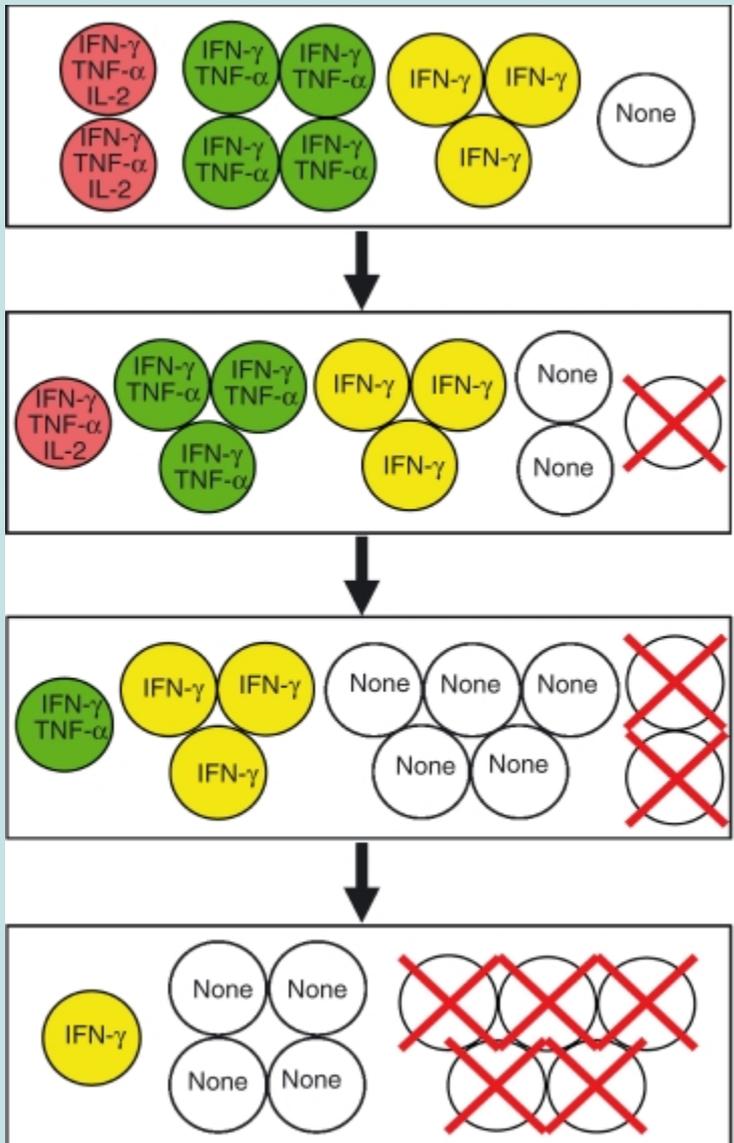
## Три “check point” мишени в регулацията на Т-клетъчния отговор

- CTLA4
- PD-1
- IDO



Нормално, при ликвидиране на инфекциозния агент, Т клетъчния отговор се потиска от дендритните клетки чрез т.н. “check point” молекули. Туморните клетки използват този физиологичен механизъм за избягване от имунологичния контрол

# По аналогия с хроничните вирусни инфекции при неоплазии Т-клетъчното изтощаване се развива прогресивно и стъпкообразно



Туморен товар

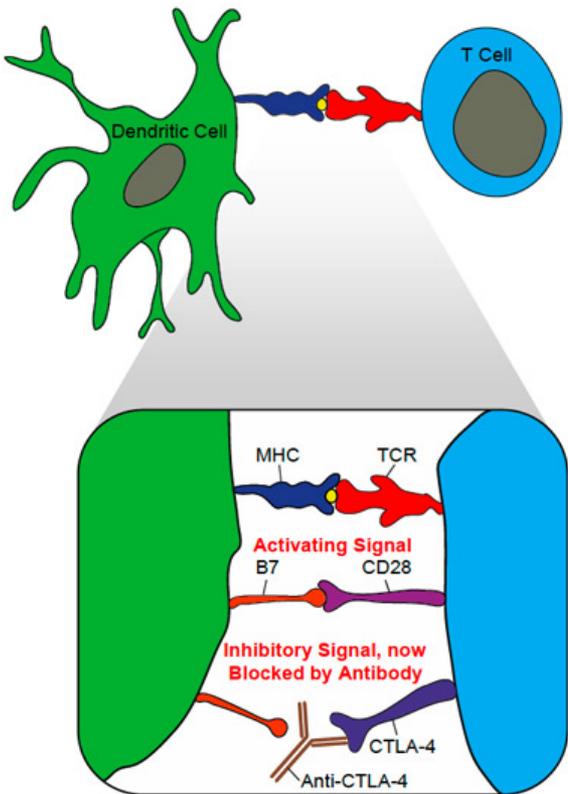
При появата на ‘escape’ варианти заболяването прогресира и се увеличава туморния товар.

Непълноценното стимулиране на Т клетките води до тяхната парализа и феномена известен като “изтощаване”

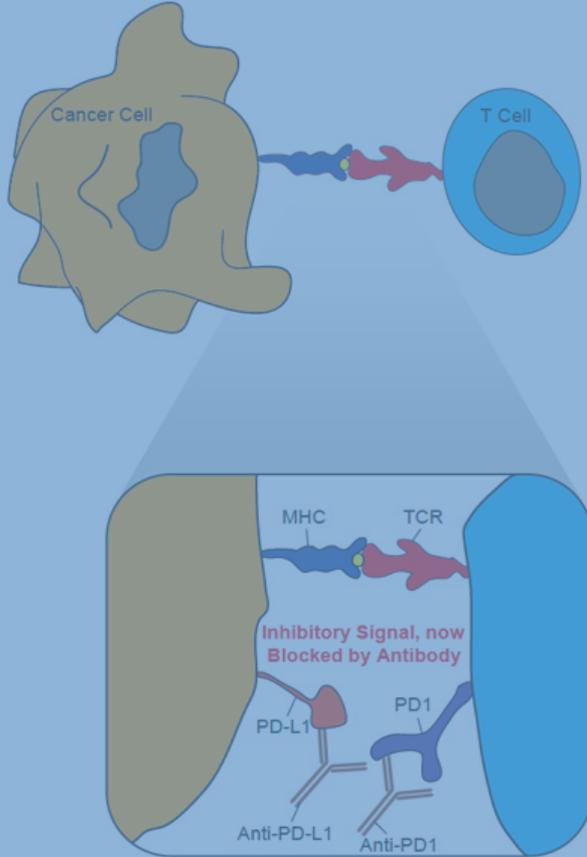
Възможно е такива тумор-реактивни изтощени Т клетки евентуално да апоптозират.



Lymph Node:  
Priming Phase



Tumor:  
Effector Phase



**Начална фаза на имунно  
разпознаване - инхибиране на  
CTLA-4 (MDX-010-Ipilimumab;  
CP-675-Tremelimumab  
Комбинация с активна  
имунизация!!!**

Фаза на имунна атака  
инхибиране на PD-1 - PD-L взаимодействие;  
**Anti-PD1** – MK-3745(Pemprolizumab);  
MDX1106 (Nivolumab); CT-011-  
Pidilizumab)  
**Anti-PD L1** – BMS 986559; MPDL3280A и  
MEDI4736.2.4.1.; MEDI4736;

# CTLA-4 инхибитори в клиничната практика:

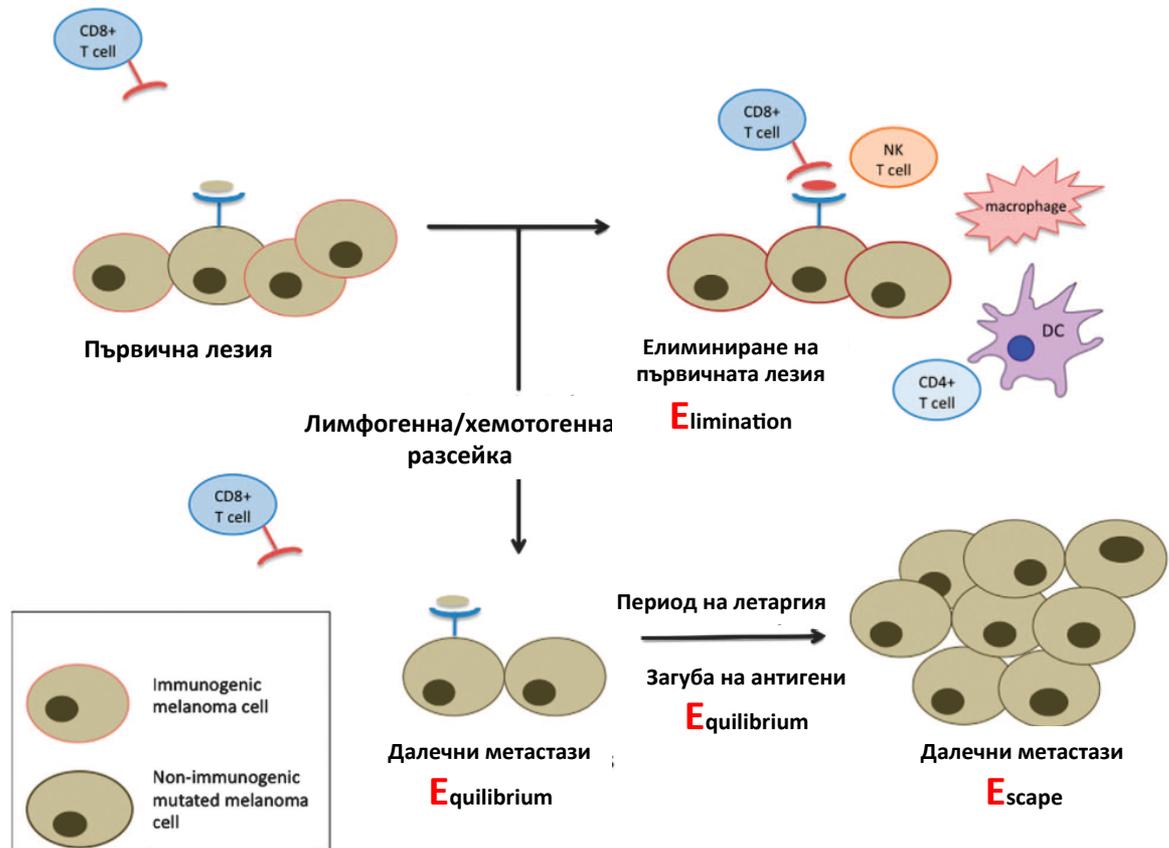
## **Ipilimumab**

- Изцяло човешко IgG1-капа моноклонално антитяло
- Селективно свързва CTLA-4 върху активирани Т клетки
- Одобрено за клинично приложение

## **Tremelimumab**

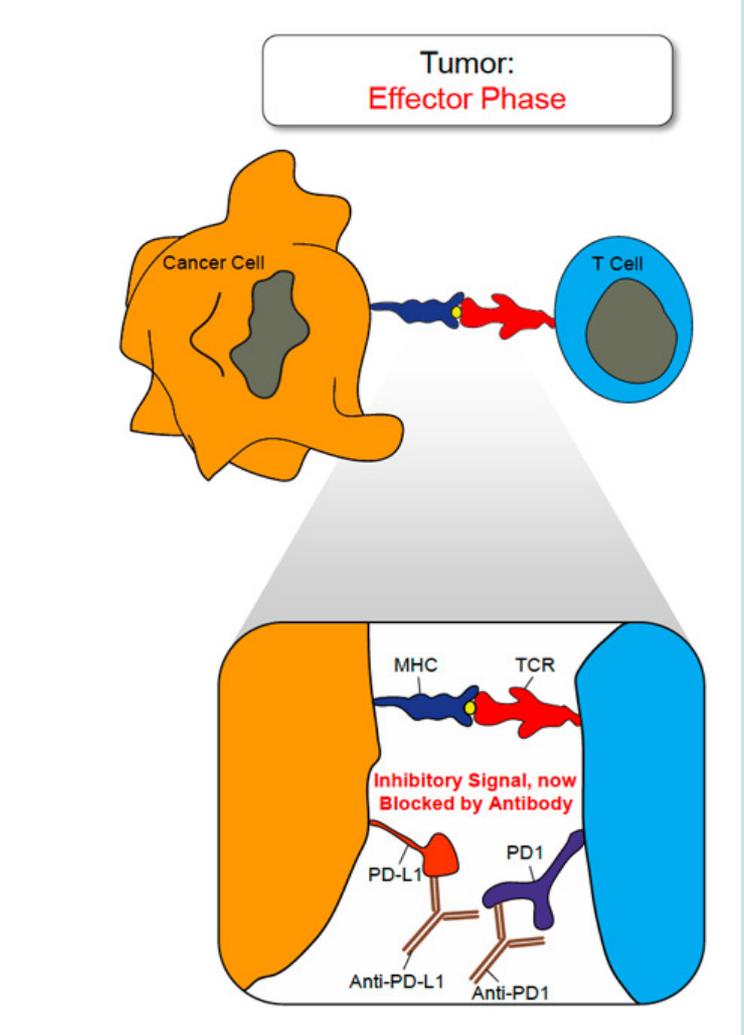
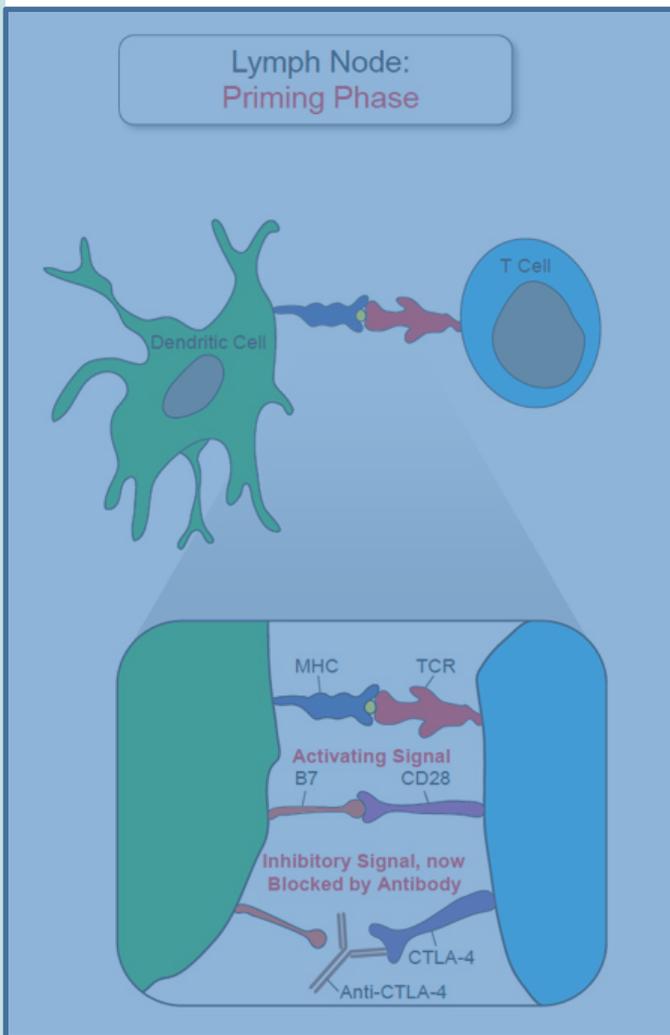
- Изцяло човешко IgG2 моноклонално антитяло
- Селективно свързва CTLA-4 върху активирани Т клетки
- Във фаза 2 клинично проучване ефектът подобен на Ipilimumab
- Във фаза 3 клинично проучване по-лоши резултати в сравнение с дакарбазин

# Ако туморът е имуногенен и предизвиква имунна реакция то защо се стига до заболяване? Генетична нестабилност и селекция на туморни клетки: теорията за трите E-та на имунния отговор – **E**limination, **E**quilibrium, **E**scape



# Механизми на “Escape”, присъщи на туморните клетки

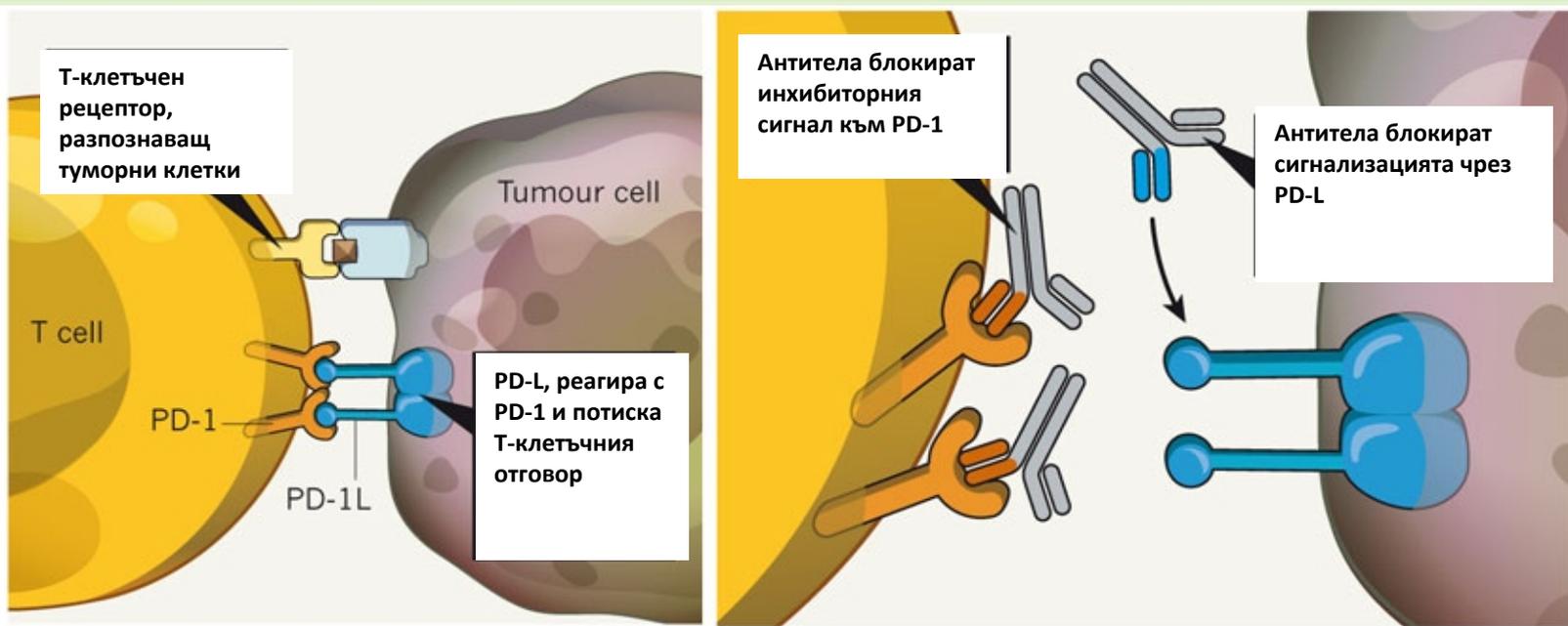
1. Нарушена на антигенна характеристика на тумора
  - Загуба на клас I молекули
  - Мутация или загуба на туморни антигени
2. Потискане на имунния отговор
  - Неефективна сигнализация към T лимфоцитите
  - Нарушения в рецепторите за програмирана клетъчна смърт
  - Секреция на имуносупресивни цитокини
3. Прекомерна пролиферация на туморните клетки  
имунната система не може да се справи с  
бързината, с която туморните клетки се делят



Начална фаза на имунно разпознаване  
инхибиране на CTLA-4 (MDX-010-  
Ipilimumab; CP-675-Tremelimumab

Фаза на имунна атака  
инхибиране на PD-1 - PD-L взаимодействие;  
**Anti-PD1** – MK-3745(Pemprolizumab);  
MDX1106 (Nivolumab); CT-011-  
Pidilizumab)  
**Anti-PD L1** – BMS 986559; MPDL3280A и  
MEDI4736.2.4.1.; MEDI4736;

- PD-1 е коинхибиторен рецептор върху T и други имунни клетки
- PD-L1 and PD-L2 са лиганди за PD-1
- PD-1 свързване води до нарушена T-клетъчна функция при неоплазии и хронични вирусни инфекции
- Блокиране на PD-1 и/или PD-L1 води до благоприятно повлияване на хода на неопластични заболявания при човек
- Блокиране на PD-1 лекува хронични вирусни инфекции



**Анти PD-1 агенти** – хуманизирани човешки моноклонални антитела, свързващи PD-1 рецептора върху мембраната на TILs и Tregs. Сред тях са:

**Ниволумаб (Opdivo); пембролизумаб (Keytruda) и пидилизумаб?? (CT-011); MEDI0680**

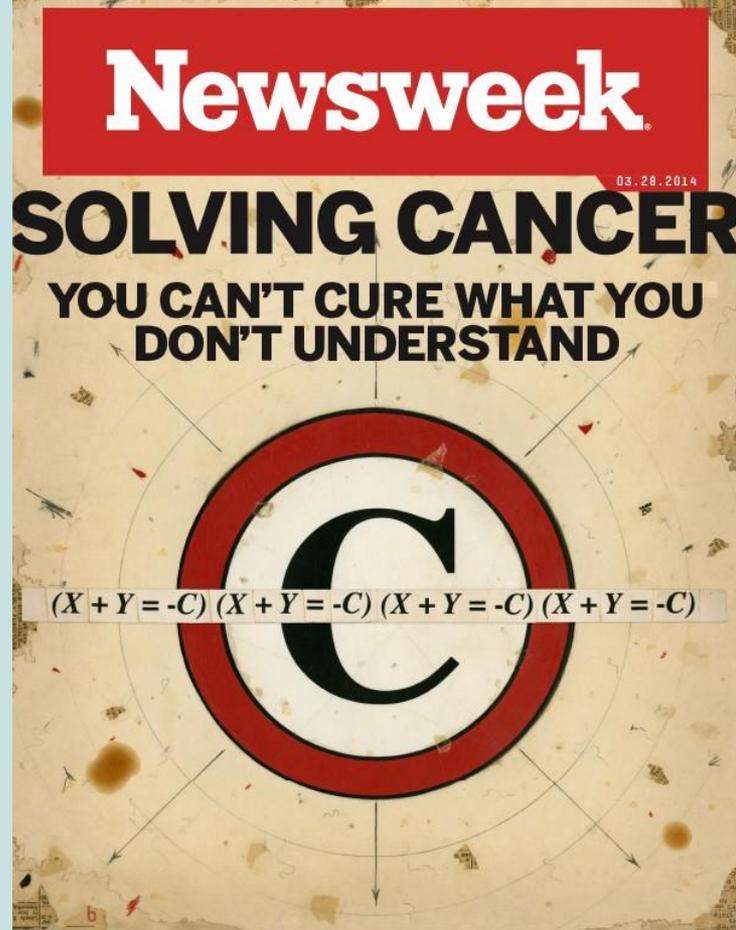
**Анти PD-L1 агенти** – моноклонални антитела блокиращи PD-L1 като:

**BMS 936559; MPDL3280A и MEDI4736.2.4.1.**

Антитела срещу PD-1 блокират взаимодействието на на този рецептор както с PD-L1, така и с PD-L2. На теория това би довело до по-силен клиничен отговор, но и до увеличена токсичност.

Обратно, агенти, които блокират само PD-L1, би трябвало да са с по-ниска противотуморна активност и токсичност.

Засега клиничната активност на анти- PD-1 и анти- PD-L1 антитела е сравнима (въпроси, които ще се разгледат от следващи лектори на тази среща).

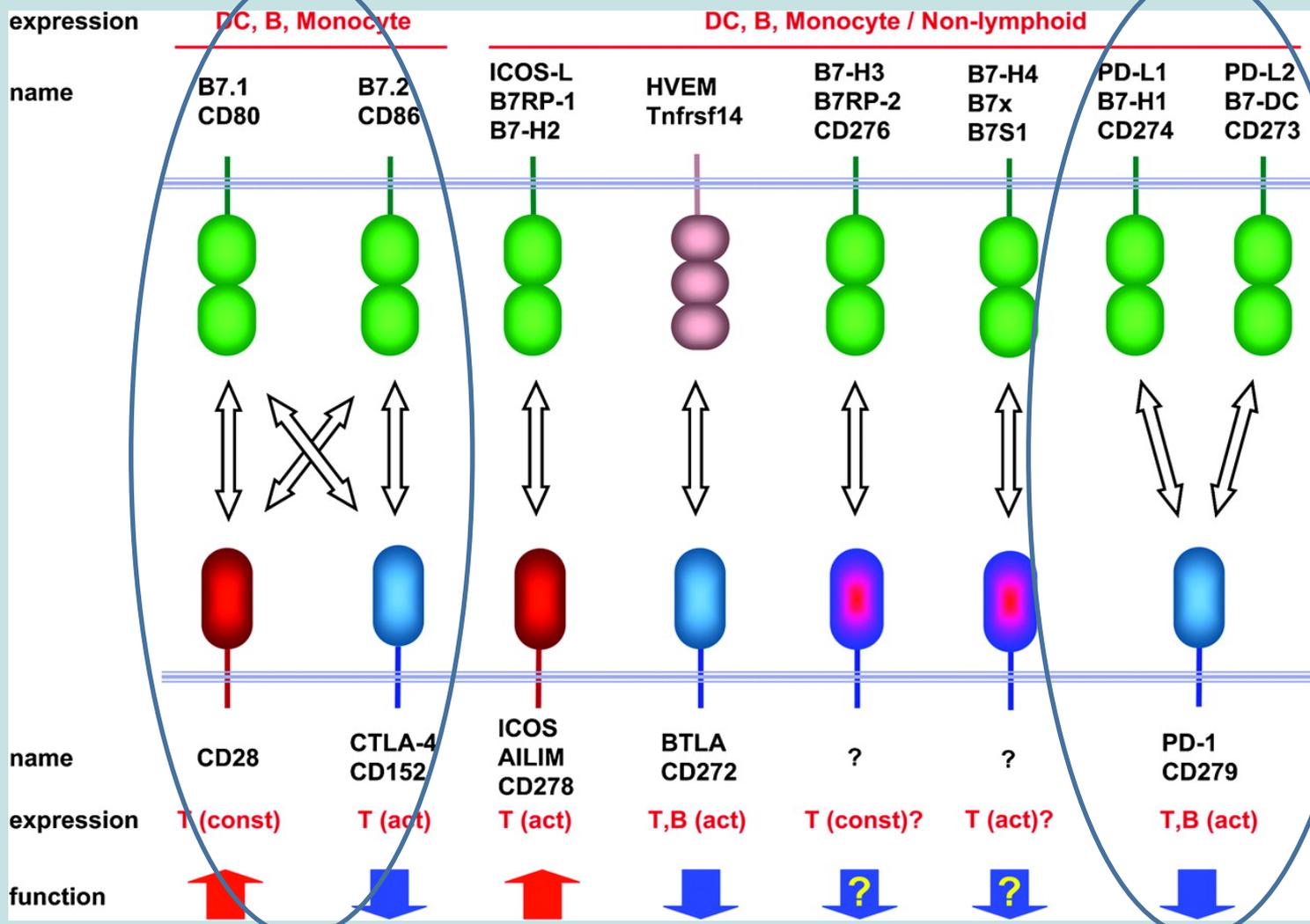


**STAGE 4  
CANCER GONE  
WITH  
BAKING SODA  
TREATMENT**

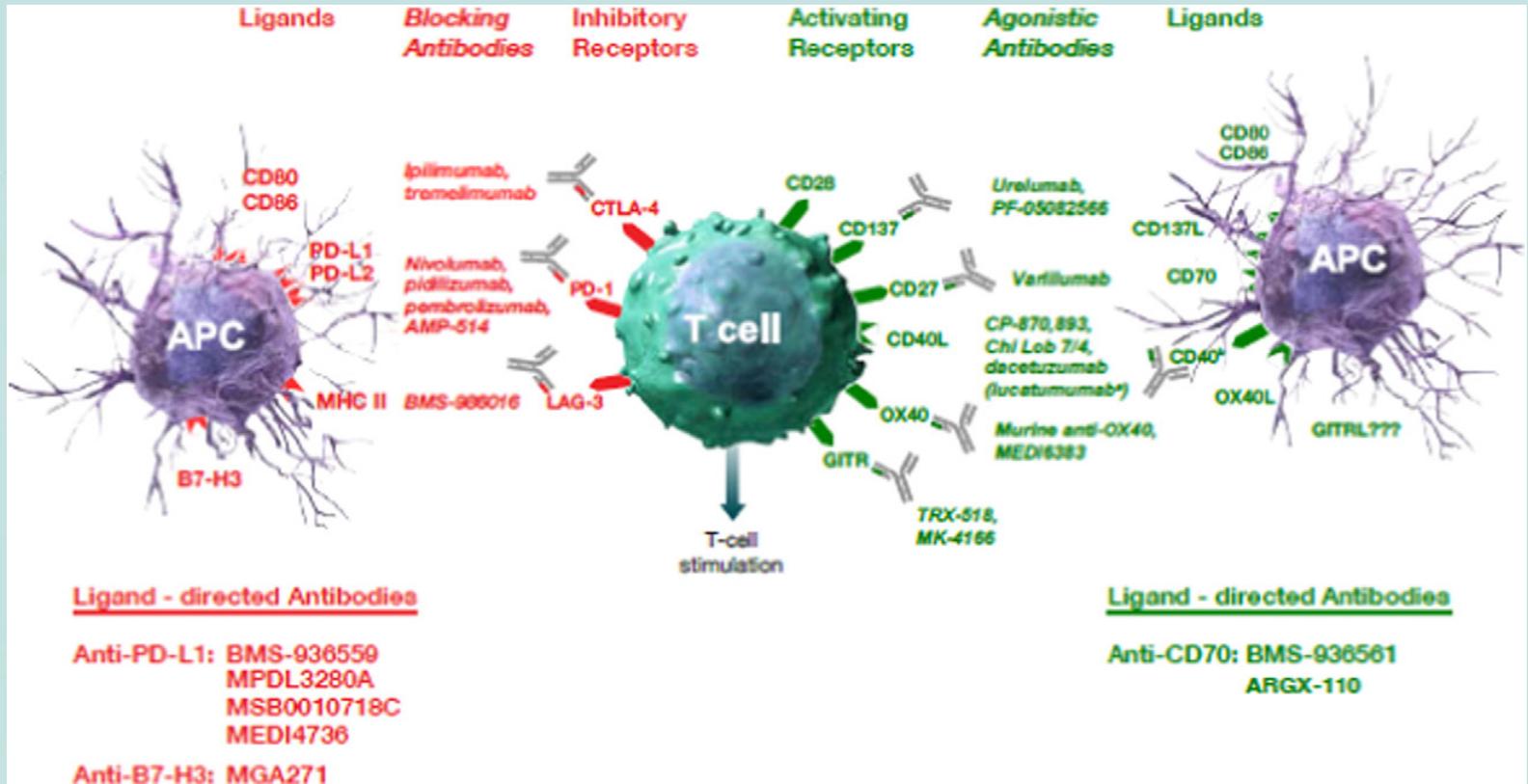


**Kim Jong-un Assembles New 'Pleasure Squad' of Young Women**

# Семейството на CD28 рецепторите и ТЯХНИТЕ ЛИГАНДИ



# Big pharma in attack



Блокиращи антители за:

Лиганди върху АПК:  
Анти-PD-L1  
Анти-B7-H3

Рецептори (Т клетки)  
CTLA-4  
PD-1  
LAG-3

Агонистични антители за:

Рецептори (Т клетки)  
CD137  
CD27  
OX40  
GITR

Лиганди върху АПК  
CD40  
GITR-L???



Treatment strategy	Examples of agents in clinical development
<b>Reversing the inhibition of adaptive immunity (blocking T-cell checkpoint pathways)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibiting the CTLA-4 checkpoint molecule<sup>a</sup></li> </ul>	<p>Ipilimumab: approved for melanoma            Tremelimumab: phase II for malignant mesothelioma, HCC, melanoma</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibiting the interaction between PD-1 checkpoint and its ligands<sup>a</sup></li> </ul>	<p>Nivolumab (anti-PD-1): phase III for melanoma, NSCLC, RCC            Pembrolizumab (MK-3475; anti-PD-1): phase III for NSCLC, melanoma            MPDL3280A (RG7446; anti-PD-L1): phase III for NSCLC            Pidilizumab (CT-011; anti-PD-1): phase II for FL, prostate, pancreatic, melanoma            AMP-514 (MEDI0680; anti-PD-1): phase I for solid tumors            MEDI4736 (anti-PD-L1): phase I for solid tumors            AMP-224 (recombinant PD-L-Fc fusion protein): phase I for solid tumors            rHIgM12B7 (anti-PD-L2): phase I for melanoma</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibiting the LAG-3 checkpoint molecule</li> </ul>	<p>IMP321: phase I for breast, RCC; phase II for melanoma            BMS-986016: phase I for solid tumors</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibiting the TIM-3 checkpoint</li> </ul>	<p>No agent undergoing clinical evaluation</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibiting the adenosine A2A receptor</li> </ul>	<p>No agent undergoing clinical evaluation</p>
<b>Switching on adaptive immunity (promoting T-cell costimulatory receptor signalling using agonist antibodies)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Promoting CD137 signalling</li> </ul>	<p>Urelumab: phase I for B-cell NHL, CLL, solid tumors            PF-05082566: phase I for NHL</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Enhancing OX-40 signalling</li> </ul>	<p>MEDI6469: phase II for breast, prostate, solid tumors</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Promoting GITR signalling</li> </ul>	<p>TRX518: phase I for melanoma, solid tumors</p>



**Selected clinical trials of immunotherapies**

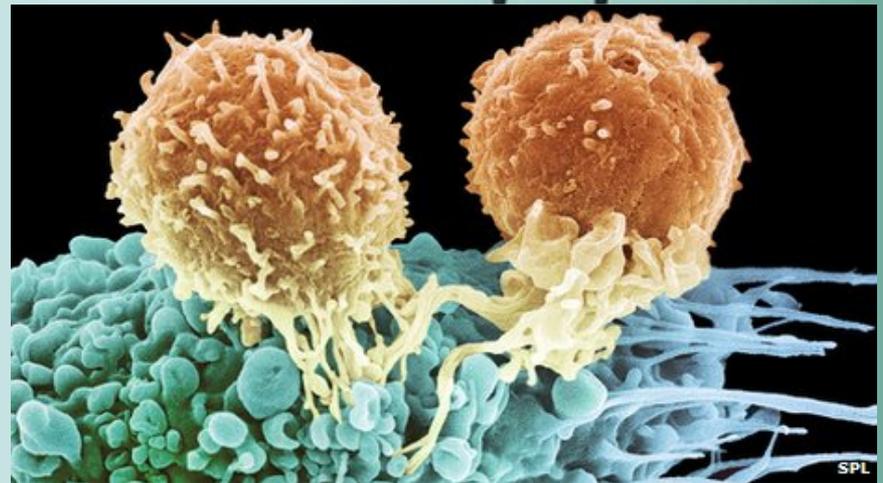
Drugs	Target	Development phase/tumor type
<b>Dual T-cell checkpoint blockade</b>		
Ipilimumab + nivolumab	CTLA-4 + PD-1	Phase III: melanoma; Phase I/II: RCC, colon, NSCLC, triple-negative breast cancer, gastric cancer pancreatic cancer and small cell lung cancer
Ipilimumab + pembrolizumab	CTLA-4 + PD-1	Phase I: melanoma, RCC and NSCLC
Tremelimumab + MEDI4736	CTLA-4 + PD-L1	Phase I: NSCLC, solid tumors
Nivolumab + BMS-986016	PD-1 + LAG-3	Phase I: solid tumors
<b>T-cell blockade + costimulatory receptor agonists</b>		
CP-870,893 + tremelimumab	CTLA -4 + CD40	Phase I: metastatic melanoma
<b>T-cell blockade + improving the function of innate immune cells</b>		
Lirilumab + ipilimumab	CTLA-4 + KIR	Phase I: solid tumors
Lirilumab + nivolumab	PD-1 + KIR	Phase I: solid tumors
<b>T-cell blockade + other immune system activators</b>		
Denenicokin + ipilimumab	CTLA-4 + IL-21	Phase I: melanoma
Denenicokin + nivolumab	PD-1 + IL-21	Phase I: solid tumors
INCB024360 + ipilimumab	CTLA-4 + IDO	Phase I: melanoma
Indoximod + sipuleucel-T	IDO + vaccine	Phase II: prostate
Nivolumab + gp100, NY-ESO-1	PD-1 + vaccine	Phase I: melanoma
Ipilimumab + sipuleucel-T	CTLA-4 + vaccine	Phase II: prostate cancer
Ipilimumab + TriMix-DC	CTLA-4 + vaccine	Phase II: melanoma
Ipilimumab + NY-ESO-1 vaccine	CTLA-4 + vaccine	Phase I: melanoma
Ipilimumab + adoptive cell transfer	CTLA-4 + passive immunotherapy	Phase I/II: melanoma

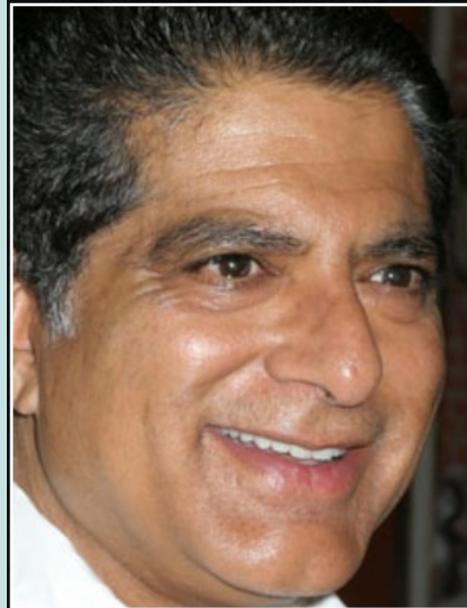


**Selected clinical trials of immunotherapies (excluding ipilimumab) in combination with other treatment modalities**

Drugs	Target	Combination treatment modality	Development phase/tumor type
Tremelimumab	CTLA-4	Gefitinib	Phase I: NSCLC
Nivolumab	PD-1	Chemotherapy <sup>a</sup>	Phase I: NSCLC
		Dasatinib	Phase I: CML
		Bevacizumab	Phase I: NSCLC
		Erlotinib	Phase I: NSCLC
		Sunitinib or pazopanib	Phase II: RCC
Pembrolizumab (MK-3475)	PD-1	Pazopanib, Lenalidomide + dexamethasone	Phase I: RCC Phase I: multiple myeloma
MPDL3280A (RG7446)	PD-L1	Bevcizumab	Phase II: RCC
		Erlotinib	Phase I: NSCLC
MEDI14736	PD-L1	Vemurafenib	Phase I: melanoma
		Trametinib ± dabrafenib	Phase I/II: melanoma
Pidilizumab (CT-011)	PD-1	Rituximab	Phase II: FL
		Gemcitabine	Phase II: pancreatic
		FOLFOX	Phase II: CRC [completed]
		Sipuleucil-T + cyclophosphamide	Phase II: prostate cancer
IMP321	LAG-3	Paclitaxel	Phase I: breast [completed]
Urelumab	CD137	Rituximab	Phase I: NHL
		Chemotherapy	Phase I: solid tumors
PF-05082566	CD137	Rituximab	Phase I: NHL
CP-870,893	CD40	Paclitaxel/carboplatin	Phase I: solid tumors [completed]
Denenicokin	IL-21	Sunitinib	Phase I/II: RCC
		Sorafenib	Phase I/II: RCC
		Rituximab	Phase I: NHL
Indoximod	IDO	Docetaxel	Phase II: breast

БЛАГОДАРЯ





Разликата между  
разрушаването на имунната  
система и стимулирането ѝ е  
само интерпретация

Дийпак Чопра, носител на **анти-**  
Нобелова награда по физика за 1998 г.

AZ QUOTES

