

**Достижения в
фундаментальной онкологии
в 2015/16 годах**

**Обзор наиболее интересных
открытий**

Подготовил:

Савченко Олег Геннадьевич

субординатор-хирург

Гомель 2017 год

Preview...

- Революция иммунотерапии набирает обороты
- «Эффект присутствия»
- Экспресс тесты определения лекарственной чувствительности
- Ренессанс витамина С
- Сигареты с низким содержанием никотина
- Новое понимание механизмов метастазирования
- Новые мишени для противоопухолевой терапии

Format: Abstract

Send to

Science. 2015 Nov 27;350(6264):1084-9. doi: 10.1126/science.aac4255. Epub 2015 Nov 5.

Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy.

Sivan A¹, Corrales L¹, Hubert N², Williams JB¹, Aquino-Michaels K³, Earley ZM², Benyamin FW¹, Lei YM², Jabri B², Alegre ML², Chang EB², Gajewski TF⁴.

Author information

- Различия в скорости роста меланомы у разных колоний мышей
- Роль бифидобактерий в этом
- Синергизм с анти- PD-L1
- Роль Т-лимфоцитов

Клон меланомных клеток



Препараты бифидобактерий
либо
фекалии контрольной группы

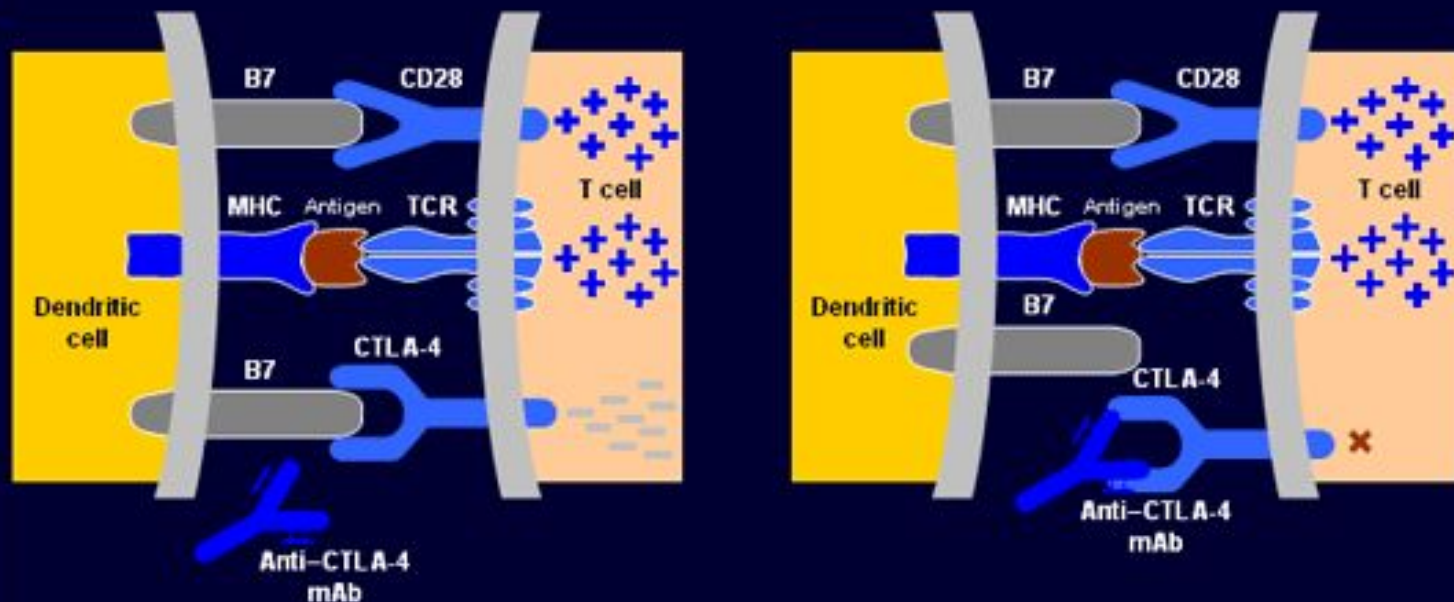
Практически полный контроль
опухолевого роста

Прогрессия,
либо худший
ответ

Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota

Marie Vétizou,^{1,2,3} Jonathan M. Pitt,^{1,2,3} Romain Daillère,^{1,2,3}
Patricia Lepage,⁴ Nadine Waldschmitt,⁵ Caroline Flament,^{1,2,6}

CTLA-4 Blockade Prevents Downregulation of T Cells





Бактероиды

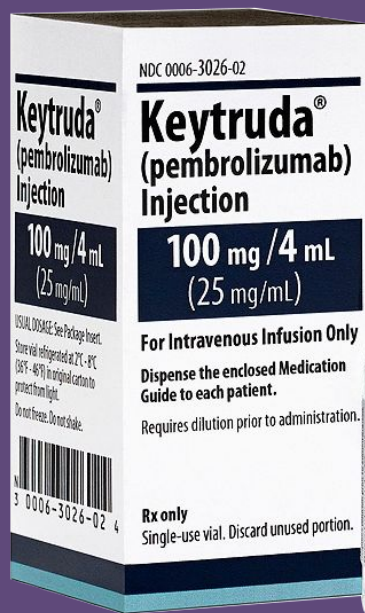
Антибиотики



**Фекалии
Иммунизированные T-cells**

ЕСТЬ ЭФФЕКТ!

**ОТСУТСТВИЕ
ЭФФЕКТА...**




Cell. 2015 Sep 10;162(6):1257-70. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.015. Epub 2015 Sep 3.

Cyclooxygenase-Dependent Tumor Growth through Evasion of Immunity.

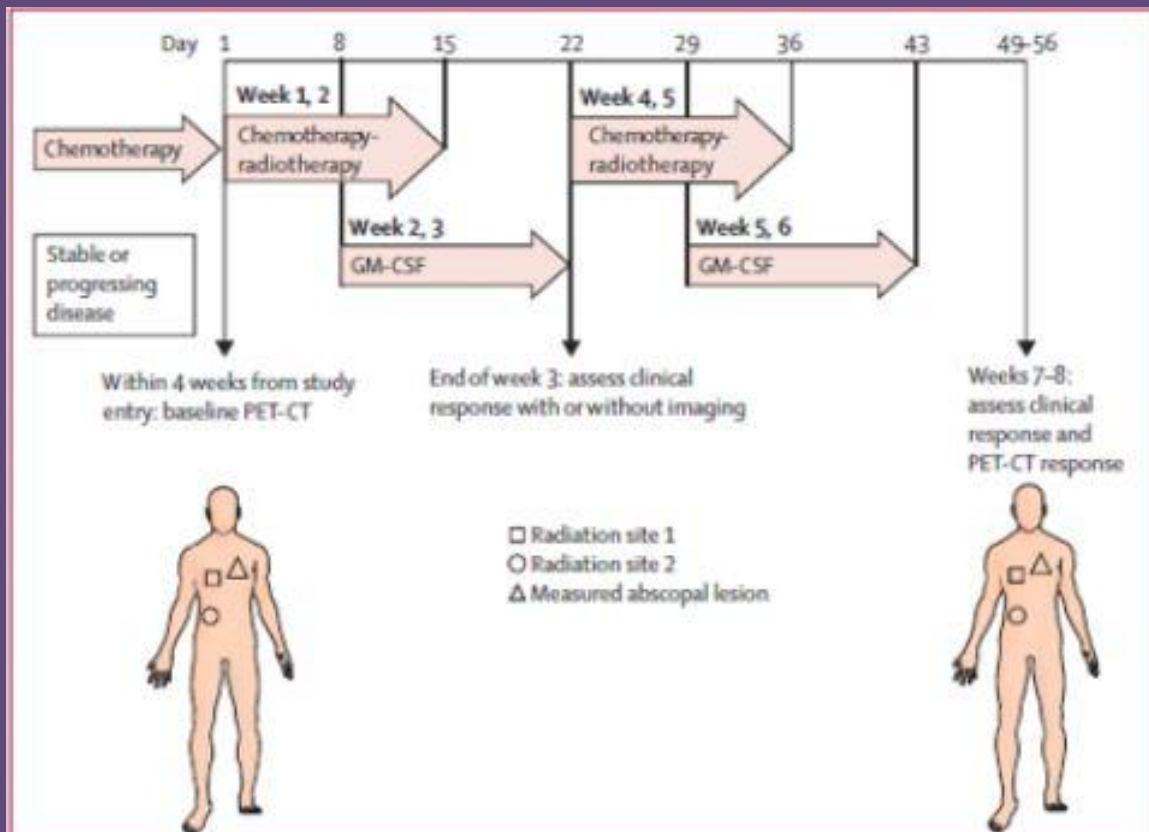
Zelenay S¹, van der Veen AG², Böttcher JP², Snelgrove KJ², Rogers N², Acton SE², Chakravarty P³, Girotti MR⁴, Marais R⁴, Quezada SA⁵, Sahai E⁶, Reis e Sousa C⁷.

Микросателлитная нестабильность (MSI-H)

- Причина- дефект репарации
- Следствие- большое количество мутаций
- Поэтому..  Иммуногенности
- Секреция локальных иммуносупрессоров
- Но...
- Лучший ответ на анти-PDL-1 и CTLA-4 препараты



АБСКОПАЛЬНЫЙ ОТВЕТ



Облучаем
один очаг-
«спонтанный»
регресс
остальных
очагов

GM-CSF

27%

Гибнущие опухолевые клетки

активно

стимулируют пролиферацию клонов,

резистентных к таргетной терапии

Устаревший постулат:

Таргетная терапия ингибиторами протеинкиназ
редко приводит к полному регрессу
новообразова-

ния. Существование остаточных неопластических

масс принято объяснять **механистическими**
при-

чинами, сопряжёнными с **быстрой селекцией**
(эво-

люцией) опухолевых клонов в процессе
лечебного

воздействия.

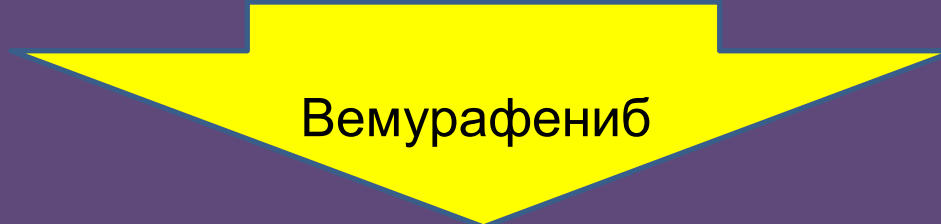
Клетки меланомы



Чувствительные
99.95%

Резистентные 0.05%

Справедливо для:
-ингибиторов мутированного BRAF
-ингибиторов EGFR (эрлотиниб)
-ALK (кризотиниб).



Вемурафениб

ГИБЕЛЬ

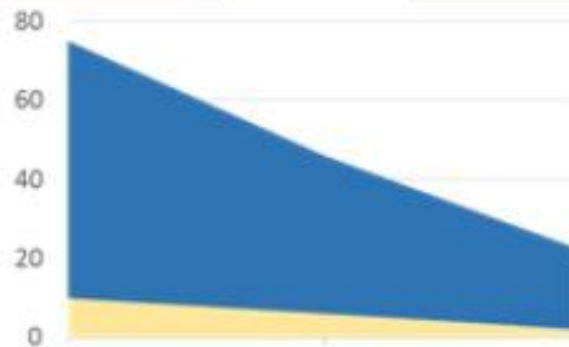
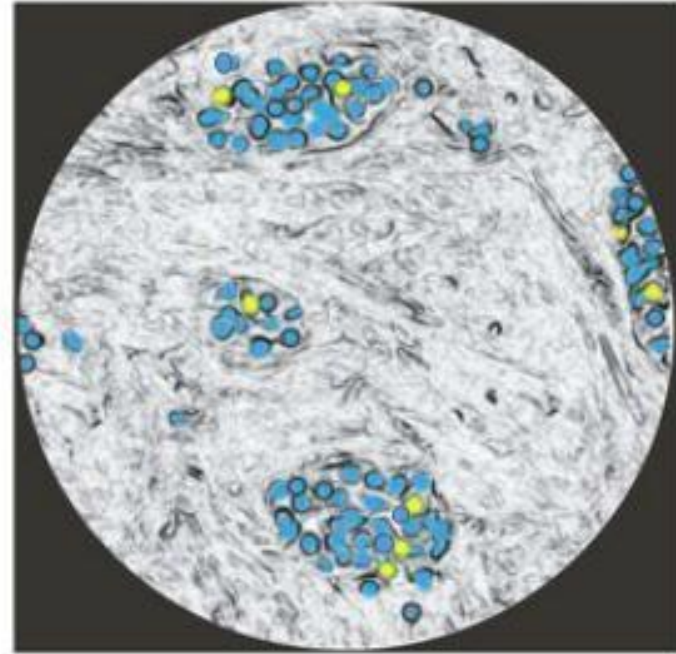
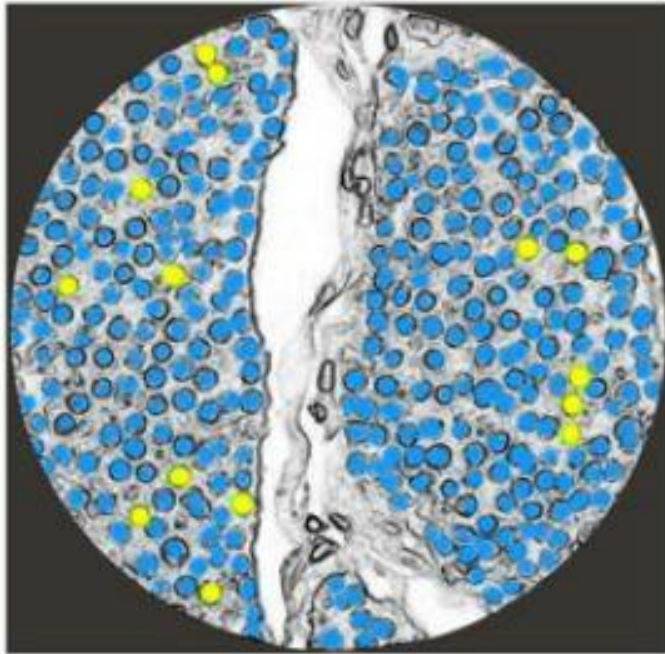


ПРОГРЕССИЯ

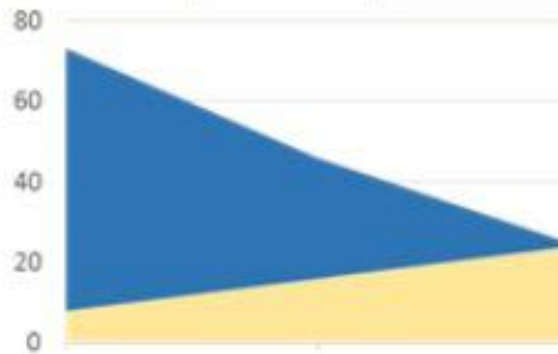
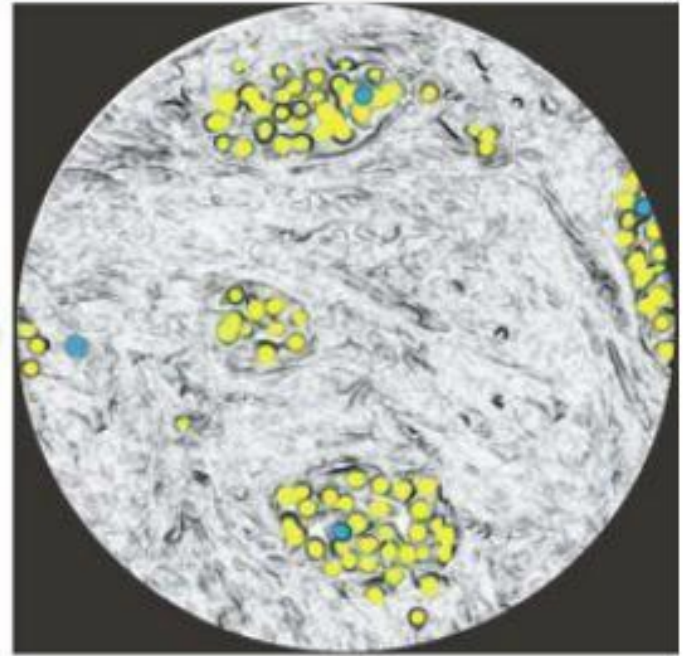
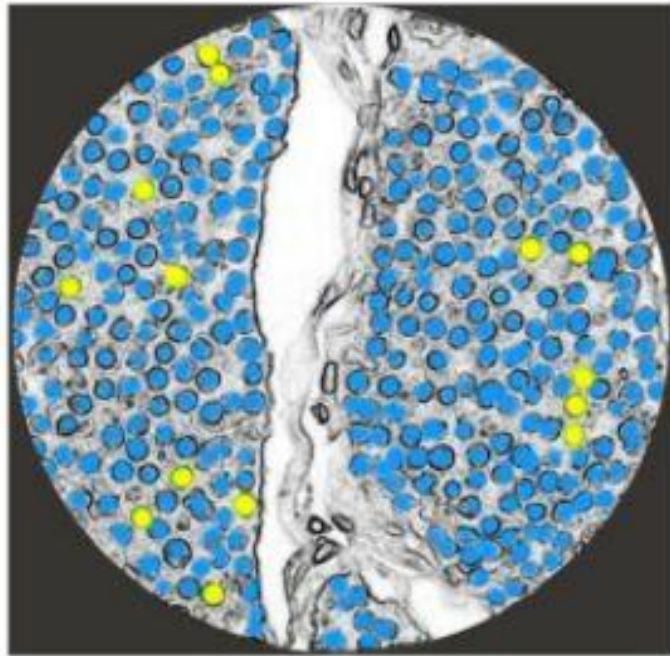
Therapy-induced tumour secretomes promote resistance and tumour progression

Anna C. Obenauf¹, Yikong Zou^{1,2*}, Andrew L. Ji^{1*}, Sakari Vanharanta^{1,3}, Weiping Shu¹, Hubing Shi⁴, Xiangju Kong⁴, Marcus C. Bosenberg^{5,6}, Thomas Wiesner⁷, Neal Rosen⁸, Roger S. Lo⁴ & Joan Massagué¹

Treatment



Treatment



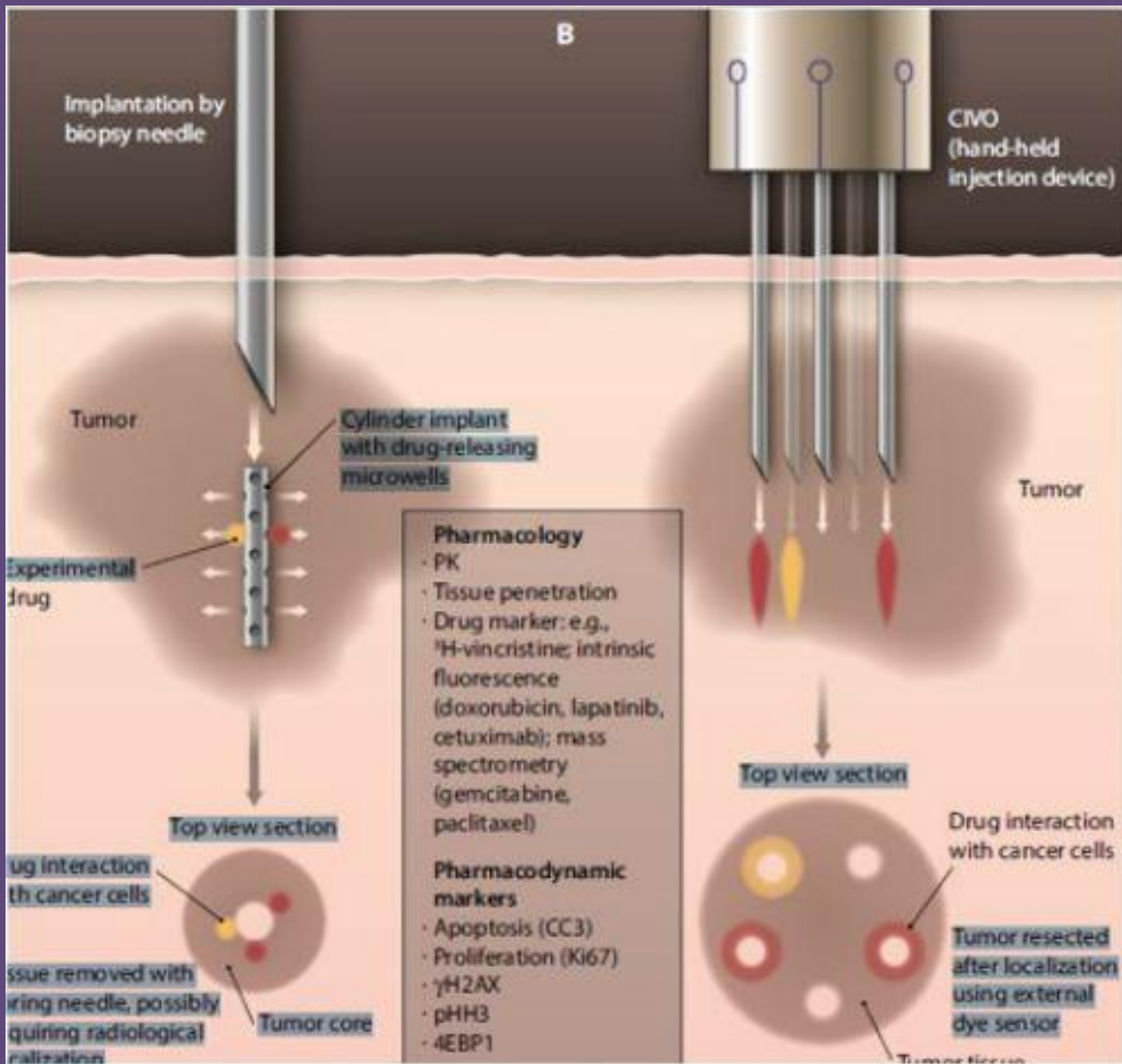
in situ Экспресс-тесты для оценки лекарственной чувствительности опухолей

An implantable microdevice to perform high-throughput
in vivo drug sensitivity testing in tumors

Oliver Jonas,¹ Heather M. Landry,¹ Jason E. Fuller,^{1,2} John T. Santini Jr.,² Jose Baselga,³
Robert I. Tepper,^{2,4} Michael J. Cima,^{1,5} Robert Langer^{1,6*}

A technology platform to assess multiple cancer agents
simultaneously within a patient's tumor

Richard A. Klinghoffer,^{1*} S. Bahram Bahrami,^{2†‡} Beryl A. Hatton,^{1‡} Jason P. Frazier,¹
Alicia Moreno-Gonzalez,¹ Andrew D. Strand,² William S. Kerwin,¹ Joseph R. Casalini,¹
Derek J. Thirstrup,¹ Sheng You,¹ Shelli M. Morris,¹ Korashon L. Watts,¹ Mandana Veisesh,^{2§}
Marc O. Grenley,¹ Ilona Tretyak,¹ Joyoti Dey,¹ Michael Carleton,¹ Emily Beirne,¹ Kyle D. Pedro,²
Sally H. Ditzler,¹ Emily J. Girard,² Thomas L. Deckwerth,¹ Jessica A. Bertout,¹ Karri A. Meleo,³
Ellen H. Filvaroff,⁴ Rajesh Chopra,⁵ Oliver W. Press,² James M. Olson^{2,6,7*}



Продолжение ренессанса витамина С?

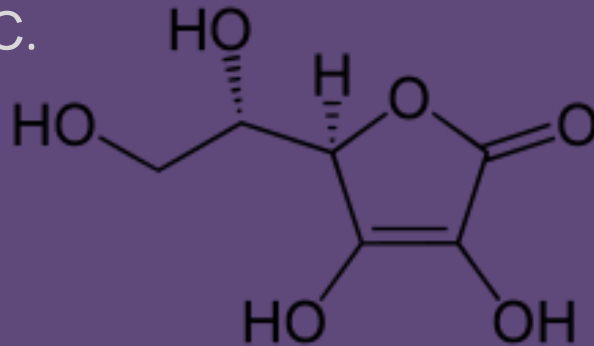
Высокодозная терапия опухолей витамином С

была предложена несколько десятилетий назад лауреатом Нобелевской премии Лайнусом Полингом, однако несколько клинических испытаний, проведённых в 70-х – 80-х гг. прошлого века, закончились неудачей.

Yun et al. изучали самую трудную для лечения разновидность опухолей – новообразования с **мутациями в гене KRAS**.

данный

эффект связан с **энергетическим стрессом** – KRAS-мутированные клетки характеризуются высоким уровнем гликолиза и не могут противостоять инактивации ряда ферментов клеточного метаболизма, вызванной воздействием витамина С.



Новые нюансы в понимании механизмов метастазирования

Наблюдения за естественным ходом течения большинства случаев рака

интуитивно согласуются с «линейной» моделью опухолевой прогрессии – действительно, как правило, вначале формируется первичный очаг опухолевого роста и только потом к этому процессу присоединяется метастатическое поражение отдаленных органов.

В линейную модель не «вписываются»

-скрининг действительно увеличивает количество онкологических больных, но практически не снижается уровень онкологической смертности.

-относительно частое образование метастазов у пациентов с неинвазивными опухолями

-существование метастатических карцином с невыясненным первичным очагом

- циркулирующие клетки рака молочной железы, являющиеся источником метастатической диссеминации, зачастую содержат меньше генетических

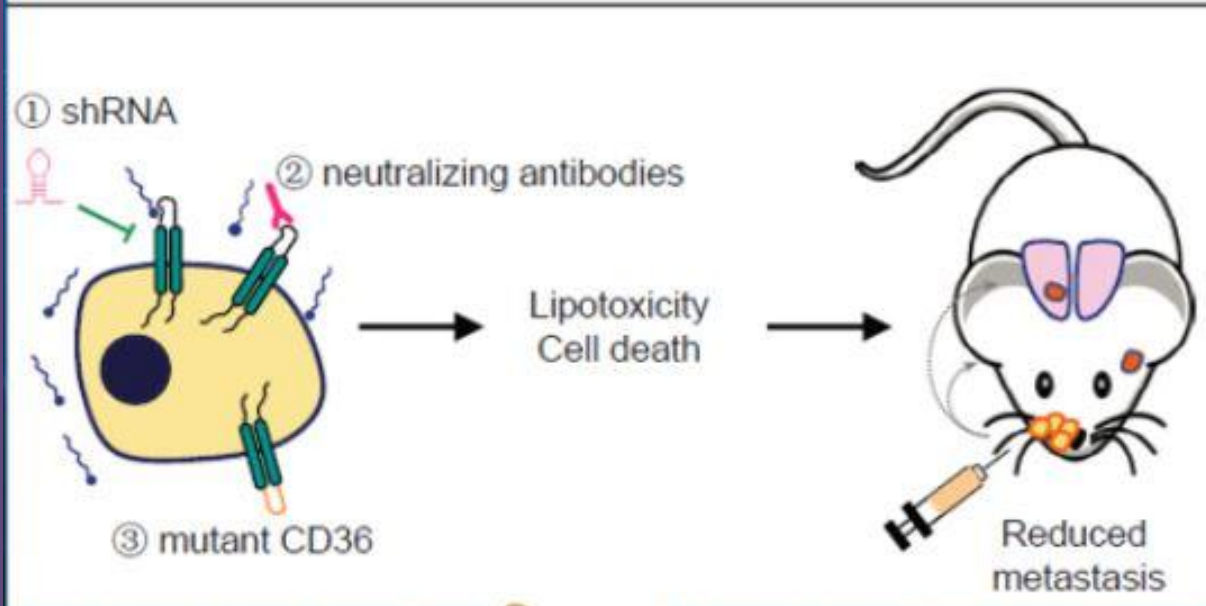
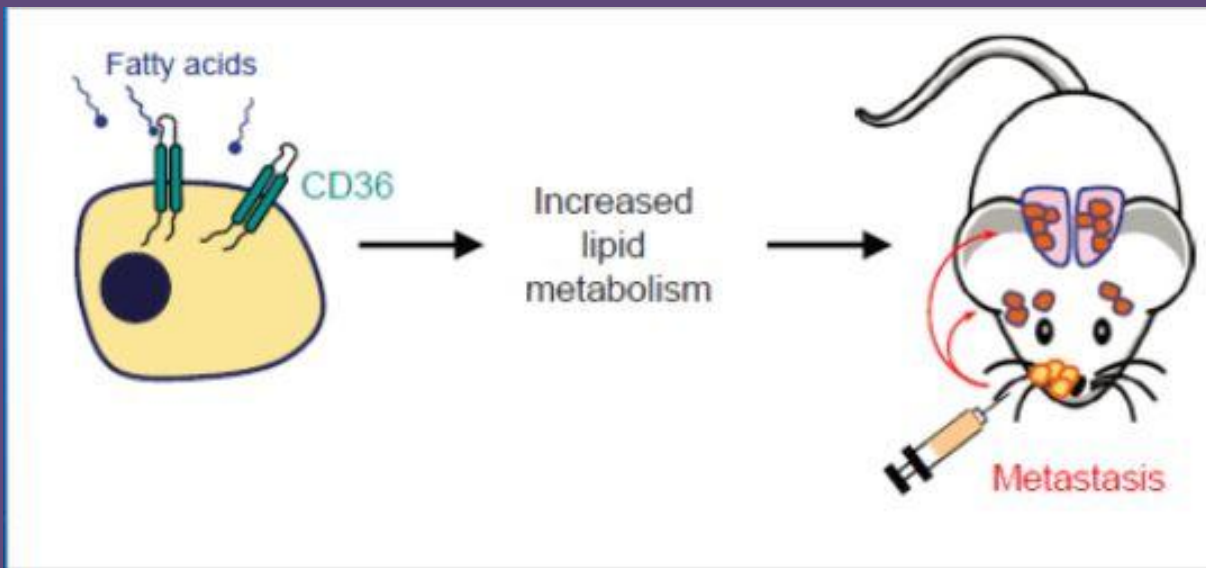
«параллельная» модель опухолевого прогрессии

- Клетки зрелых опухолей обладают меньшим mts потенциалом по сравнению с клетками «ранних» карцином
- Ранние этапы формирования карциномы: клетки склонны к миграции; поздние – к пролиферации
- Переход от миграционному к пролиферативному фенотипу осуществляется через угнетение рецептора прогестерона (микроРНК) – снижение секреции белков, способствующих миграции. Вызвано увеличением плотности клеток?

Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36

Gloria Pascual¹, Alexandra Avgustinova¹, Stefania Mejetta², Mercè Martín¹, Andrés Castellanos¹, Camille Stephan-Otto Attolini¹, Antoni Berenguer¹, Neus Prats¹, Agustí Toll³, Juan Antonio Huetos⁴, Coro Bescós⁴, Luciano Di Croce^{2,5,6} & Salvador Aznar Benitah^{1,5}

- Metastasis-initiating cells (MIC) и tumor-initiating cells (TIC) – различные клеточные популяции
- MIC характеризуются медленным делением и активным липидным метаболизмом (особые энергетические потребности)
- Роль рецептора, участвующего в регуляции метаболизма липидов – CD36 (эксперименты на мышах; гиперэкспрессия CD36 коррелирует с плохим прогнозом в опухолях у человека)



источником метастазирования может являться достаточно небольшая популяция клеток, характеризующаяся экспрессией рецептора жирных кислот CD36 и низкой скоростью пролиферации. Присутствие в рационе подопытных животных большого количества жиров провоцировало метастазирование экспериментальных карцином.

Высокая экспрессия CD36 коррелировала с плохим прогнозом заболевания у онкологических пациентов.

Новые мишени для противоопухолевой терапии

PubMed.gov

US National Library of Medicine
National Institutes of Health

PubMed

Advanced

Search

Format: Abstract

Send to

[Nat Med](#). 2016 Nov;22(11):1303-1313. doi: 10.1038/nm.4198. Epub 2016 Oct 24.

PIM1 kinase regulates cell death, tumor growth and chemotherapy response in triple-negative breast cancer.

[Brasó-Maristany F¹](#), [Filosto S¹](#), [Catchpole S¹](#), [Marlow R¹](#), [Quist J^{1,2}](#), [Francesch-Domenech E¹](#), [Plumb DA¹](#), [Zakka L¹](#), [Gazinska P¹](#), [Liccardi G³](#), [Meier P³](#), [Gris-Oliver A⁴](#), [Cheang MC³](#), [Perdrix-Rosell A¹](#), [Shafat M¹](#), [Noël E¹](#), [Patel N¹](#), [McEachern K⁵](#), [Scaltriti M^{6,7}](#), [Castel P⁶](#), [Noor F¹](#), [Buus R³](#), [Mathew S¹](#), [Watkins J¹](#), [Serra V⁴](#), [Marra P¹](#), [Griqoriadis A^{1,2}](#), [Tutt AN^{1,3}](#).

для многих новообразований данной категории характерна активация киназы PIM1

Использование PIM-ингибитора, препарата AZD1208, замедляло пролиферацию клеток рака молочной железы в условиях клеточной культуры и угнетало рост ксенографтов у мышей.

Спасибо за внимание!

