

# Молекулярно-генетические исследования при меланоме

Демидова И.А.  
ГБУЗ «МГОб №62 ДЗМ»

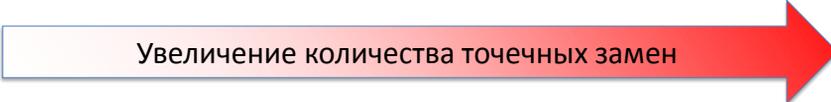
## Что мы знаем о клинической и генетической гетерогенности меланомы

Вид меланомы	%	Основные мутации-двигатели онкогенеза	
Кожные формы меланомы (участки кожи без хронического солнечного повреждения и участки с хроническим солнечным повреждением)	70-80%	> 50% BRAF 20% NRAS	0% KIT
	10-20%	10% BRAF 10% NRAS	2% KIT
Меланома слизистых	1-4%	5% BRAF 15% NRAS	20% KIT
Акральная меланома	2-3%	15% BRAF 15% NRAS	15% KIT
Увеальная меланома	3-5%	25% GNAQ 55% GNA11	BAP1
Первичная меланома ЦНС	<1%	37% GNAQ 19% GNA11	2% BRAF 2% NRAS

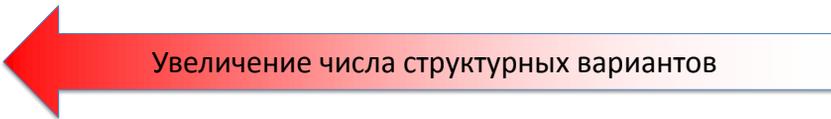
Sosman J. Educational book, ASCO 2011:67-372;  
Akbari et al., Genomic Classification of Cutaneous Melanoma, Cell 161, 1681–1696, 2015.  
Sundstrom, et al., Neuro-Oncology 2015; DOI: 10.1093/neuonc/nov040; Bryce, et al. ASCO 2915 <http://meetinglibrary.asco.org/content/148869-156>

В чем причина различной встречаемости основных мутаций? Различные типы онкогенеза, в основе которых лежат разные типы генетической нестабильности

ЦНС < увеальной < меланомы слизистых < акральной < кожной



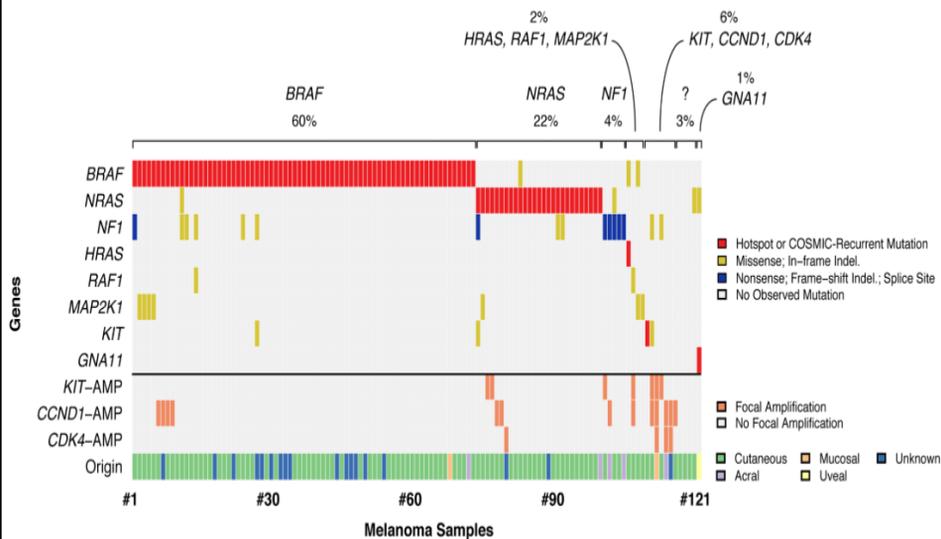
GNAQ, GNA11 > cKIT > NRASmut, BRAFmut > BRAFwt



меланомы слизистых > акральной > кожной > увеальной > ЦНС

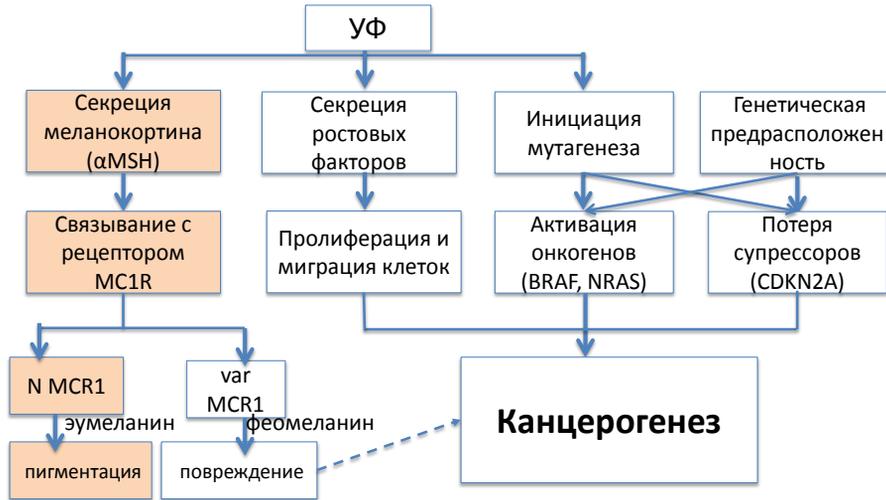
Presented By Alan Bryce at 2015 ASCO Annual Meeting

### Число мутаций-двигателей онкогенеза ограничено



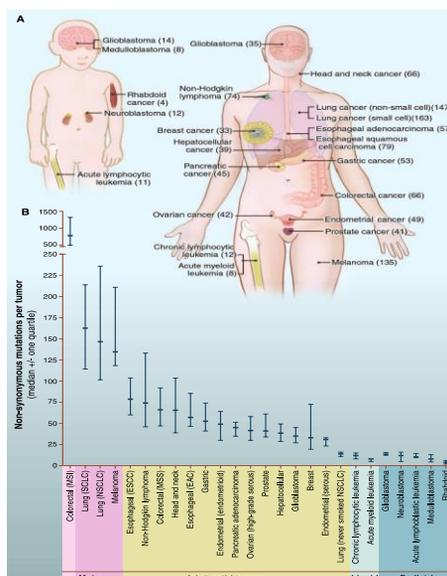
Hodis et al (TCGA) Cell 2013

## Патогенез меланомы, ассоциированной с экспозицией к УФ (кожная меланома, частично акральная, слизистых)



Wong 2013 Melanoma Pathogenesis <http://www.pathophys.org/melanoma/melanoma-pathogenesis/>

## Меланома, ассоциированная с УФ



Количество генетических нарушений огромно, как и для всех опухолей, ассоциированных с экзогенными факторами канцерогенеза (до 18/Мб). Большинство замен характерны для воздействия UVA/UVB (C>T; G>T), однако, это не почти не относится к основным двигателям онкогенеза – *BRAF* и *NRAS* – нарушения этих генов – следствие генетической нестабильности.

Vogelstein, B. et al. Science 339, 1546–1558; TCGA 2015 <http://cancerzenome.nih.gov/cancersselected/melanoma>

## Увеальная меланома и меланома ЦНС

Одной из основных причин генетической нестабильности являются мутации и потери гетерозиготности в зоне локализации гена- опухолевого супрессора VAP1 на 3 хромосоме (от 40% до 80%)

Связь с UVA/UVB практически отсутствует

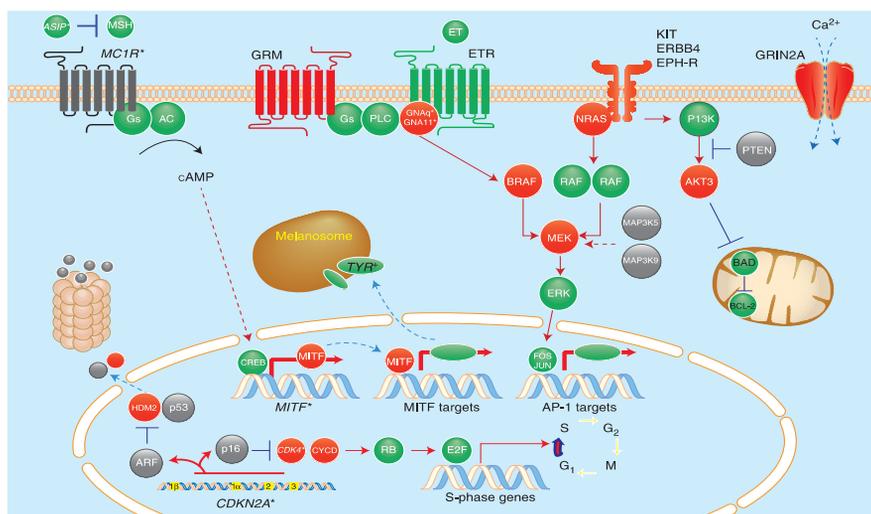
Довольно высока частота нарушений копийности и структурных вариантов, но мутационная нагрузка не так велика

Мутации NRAS, BRAF - казуистические случаи

основные мутации – в генах семейства  $\alpha$ -субъединицы G-связывающего протеина (GNAQ, GNA11)

Hawrylyuk & Tsao. 2014. Melanoma: Clinical features and genomic insights. Cold Spring Harb Perspect Med doi:10.1101/cshperspect.a015388

Что же общего между столь генетически различными опухолями? Активация сигнального пути MAPK/ERK

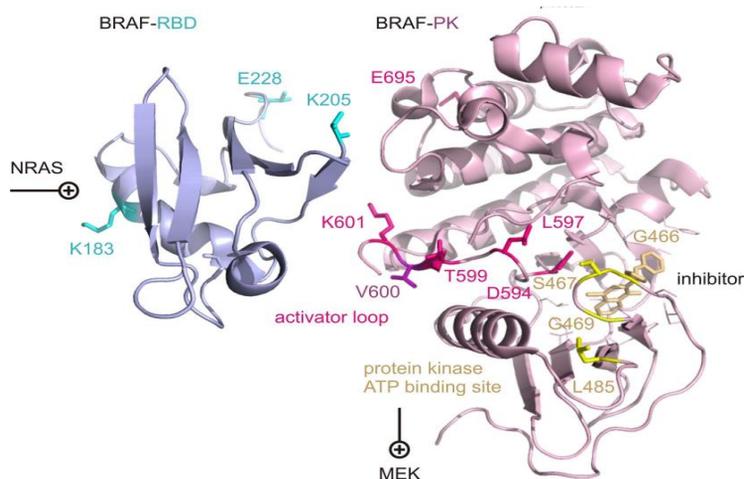


Hawrylyuk & Tsao. 2014. Melanoma: Clinical features and genomic insights. Cold Spring Harb Perspect Med doi:10.1101/cshperspect.a015388

## Возможности современной терапии как обоснование необходимости генетического анализа

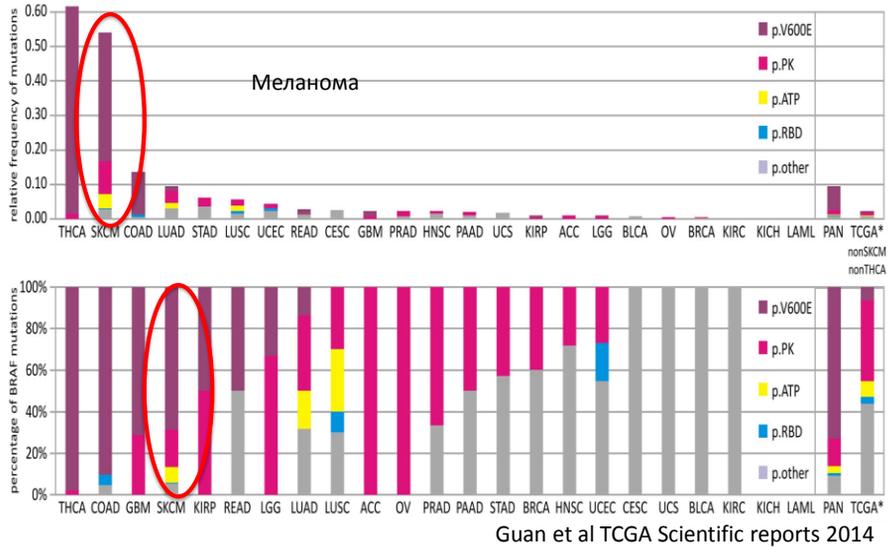
- Таргетная терапия, направленная на мутировавший BRAF, cKIT (?)
- Первичная и вторичная резистентность к таргетной терапии
- Использование новых препаратов, блокирующих дублирующие пути, интермиттирующая терапия
- Новая иммунотерапия
- Комбинированная таргетная и иммунотерапия
- Эпигенетическая и «геномная» терапия

## BRAF как один из важнейших двигателей онкогенеза (pan-cancer driver)

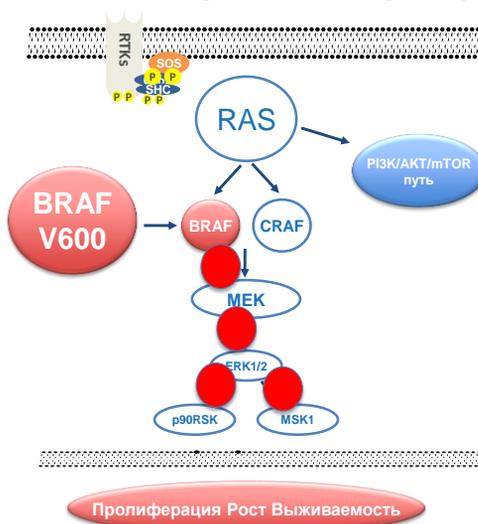


Guan et al *Scientific Reports* 5, Article number: 7857 (2015) doi:10.1038/srep07857  
<http://www.nature.com/articles/srep07857>

## Распространенность мутаций BRAF при разных нозологиях

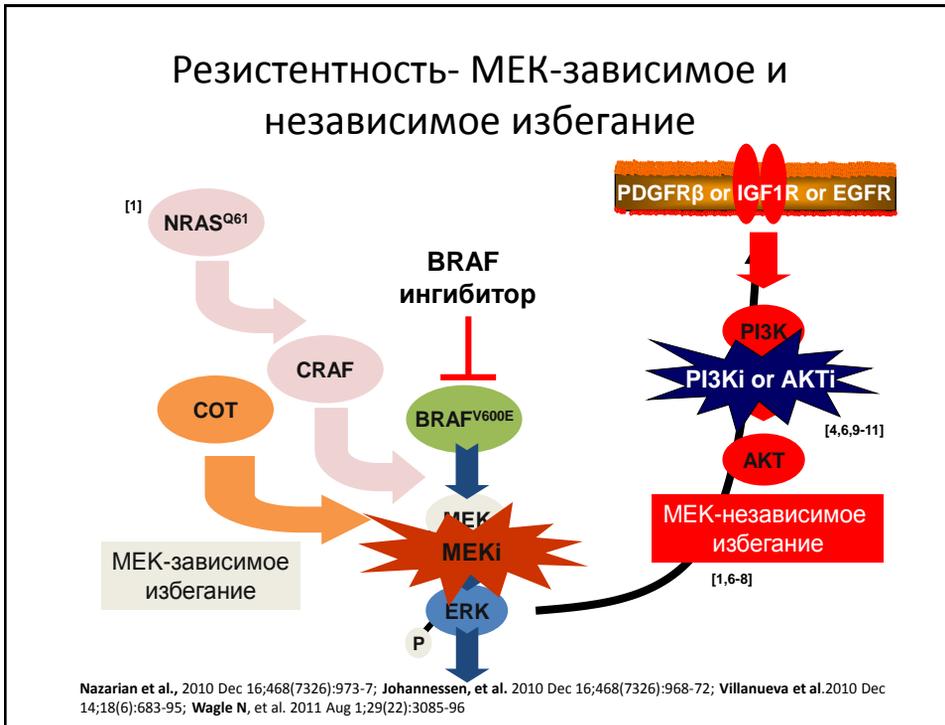


## Активация пути BRAF и его ингибция таргетными препаратами

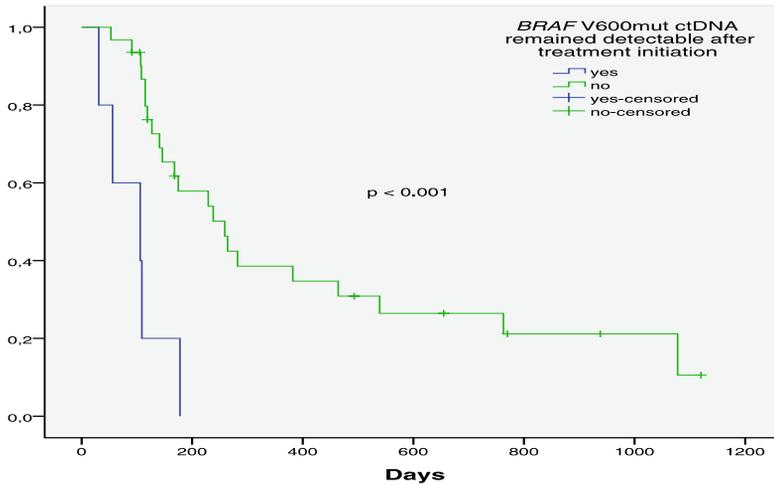


Enzyme	Status	IC <sub>50</sub> (nM)
BRAF	V600E	0.65
BRAF	V600K	0.50
BRAF	V600D	1.84
BRAF	WT	5.18

Все ингибиторы мутантного протеина BRAF – конкуренты энергетической молекулы АТФ

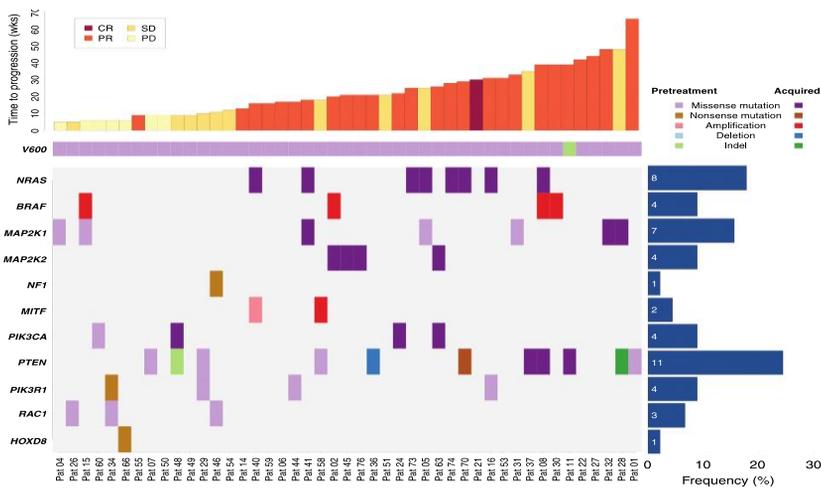


## Контроль ответа в процессе лечения: циркулирующая опухолевая ДНК



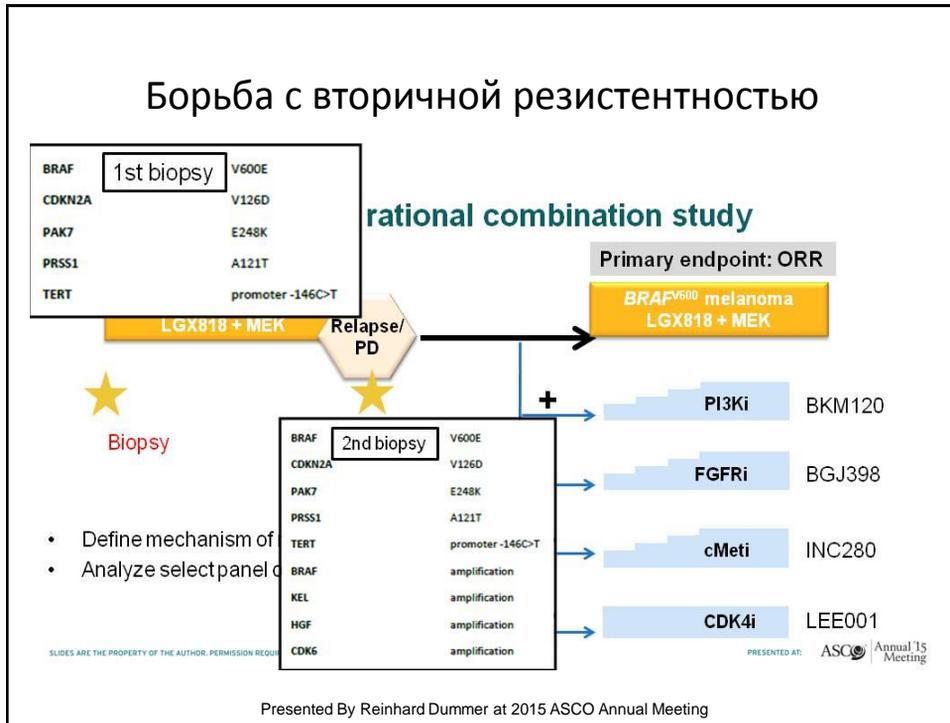
Gray et al *Oncotarget* 2015; Schreuer et al. *J Transl Med* 2016

## Многообразие причин резистентности при двойном ингибировании

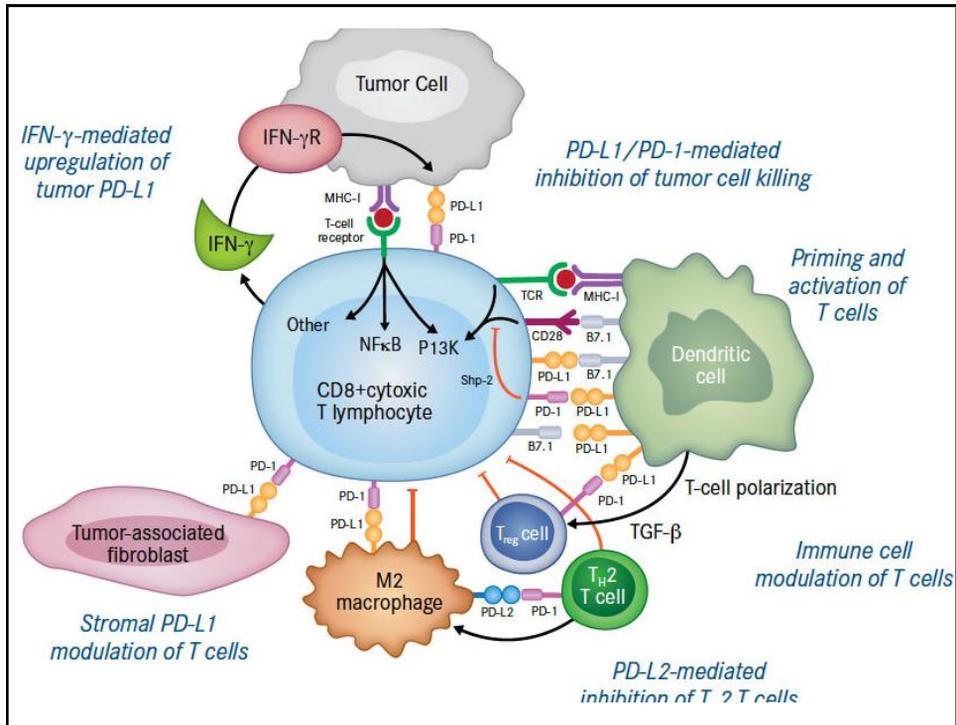


Van Allen et al, *Cancer Discovery* 2014

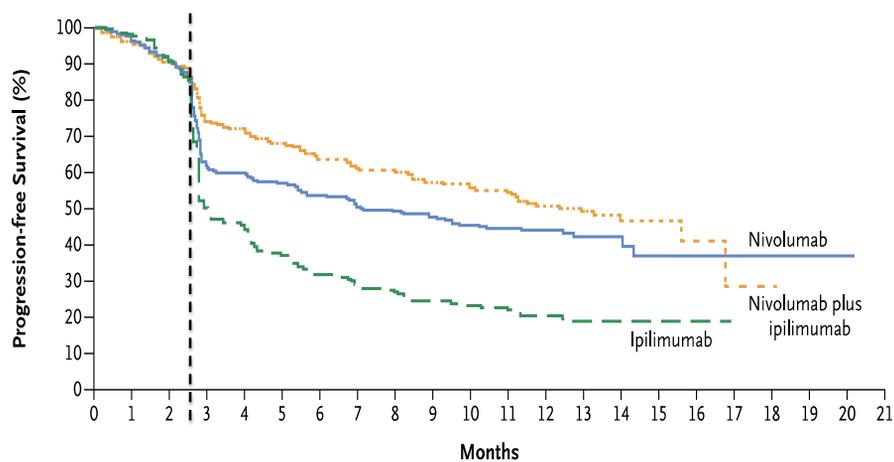
## Борьба с вторичной резистентностью



А ведь есть еще и больные без мутаций  
BRAF, с другими мутациями, не  
доступными современной таргетной  
терапии....



## Парадокс иммунотерапии – позднее «плато» – до развития эффекта нужно дожить...

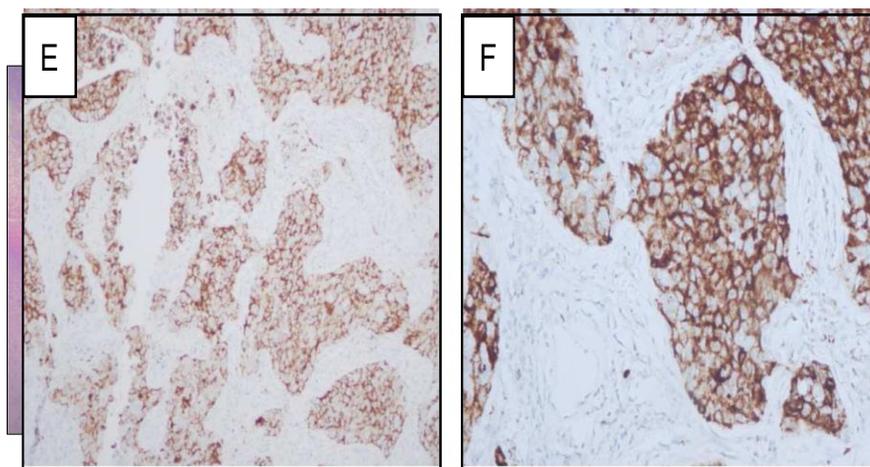


Robert et al., N Engl J Med 2015;372:320-30;  
Larkin et al., N Engl J Med 2015 Jul 2;373(1):23-34

Можем ли мы выделить группу больных, которые будут отвечать на иммунотерапию?

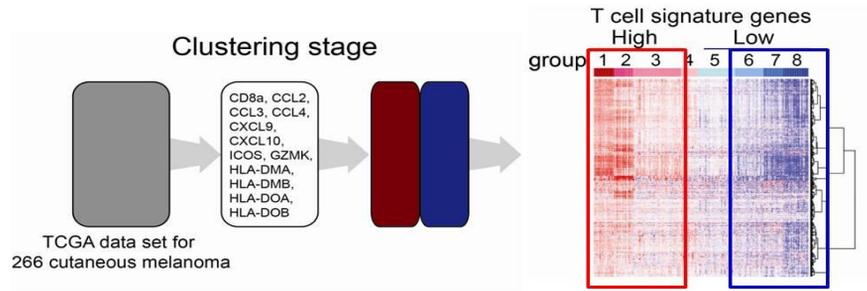
- Действительно ли PD1/PDL1 адекватный маркер ответа?
- Значение экспрессионных панелей – не лучше ли их использование?
- Высокая мутационная нагрузка + презентация определенных эпитопов мутантных протеинов
- Как этого добиться?
- Как сочетать воздействие таргетной и иммунотерапии?

ИГХ-детекция протеинов PDL/PDL1 становится основой принятия решений. Но все ли вопросы решены?



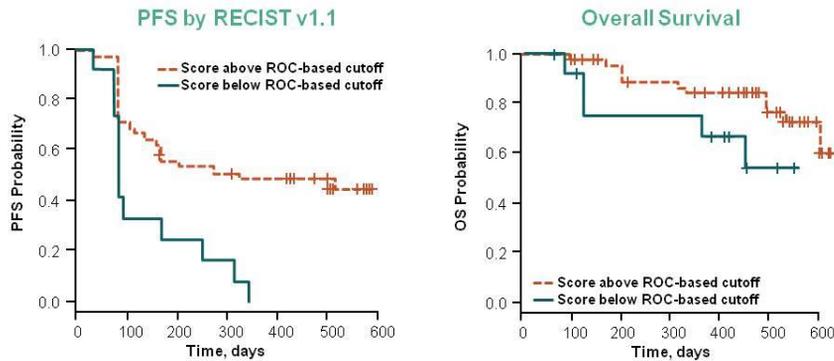
Illie et al Virchows Arch 2016

## Malignant melanoma samples from TCGA segregated based on T cell-inflamed gene signature



Presented By Thomas Gajewski at 2015 ASCO Annual Meeting

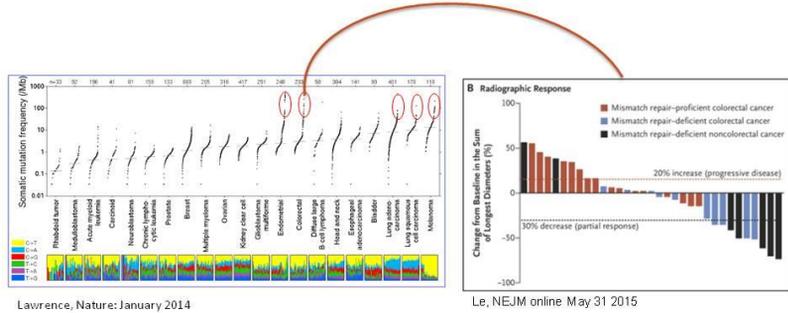
## PFS and OS in Patients With Melanoma and IFN $\gamma$ Signature Score Above and Below the Cutoff



SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION REQUIRED FOR REUSE.

PRESENTED AT: ASCO Annual Meeting

# Значение обилия неоантигенов



## Neoantigens

High mutation frequency as a likely source of neo-antigens

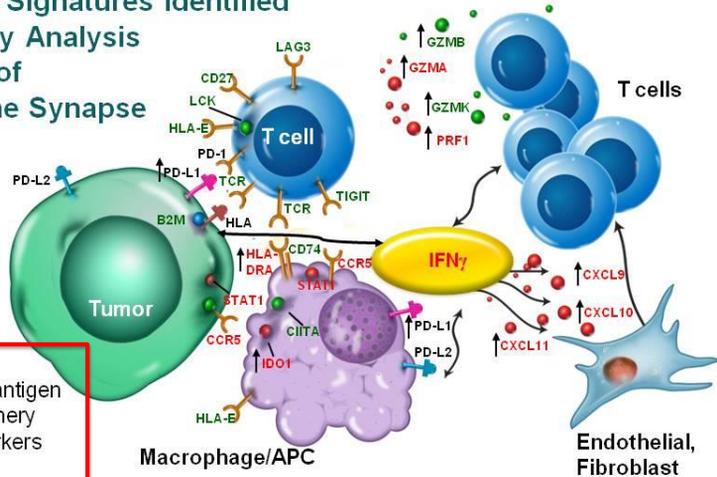
SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION REQUIRED FOR REUSE.

PRESENTED AT: ASCO Annual Meeting

## Expanded Gene Signatures Identified During Discovery Analysis Reveal Biology of Complex Immune Synapse

Discovery analysis of entire NanoString melanoma data set led to identification of new genes:

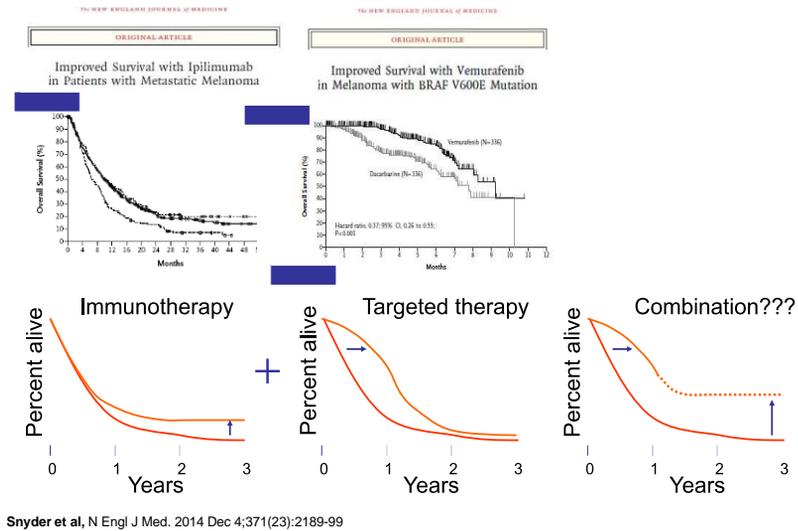
- IFN $\gamma$  signaling
- MHC class I and II antigen presentation machinery
- T-cell activation markers



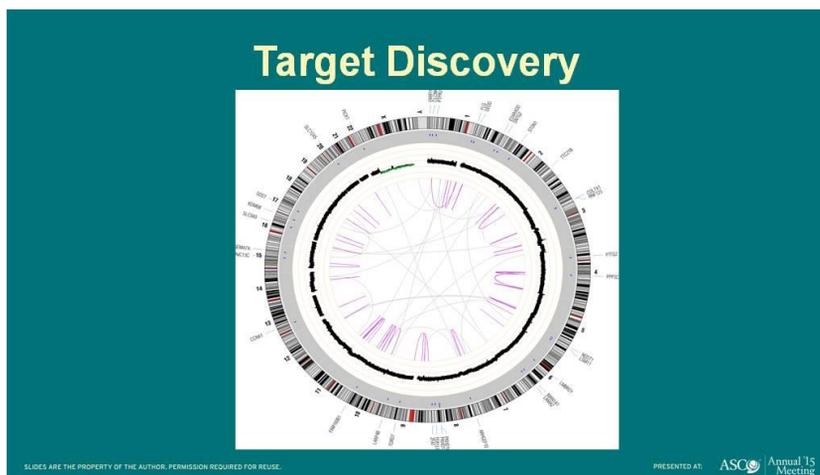
SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION REQUIRED FOR REUSE.

Presented By Antoni Ribas at 2015 ASCO Annual Meeting

## Возможно ли сочетание иммунотерапии и малых молекул?



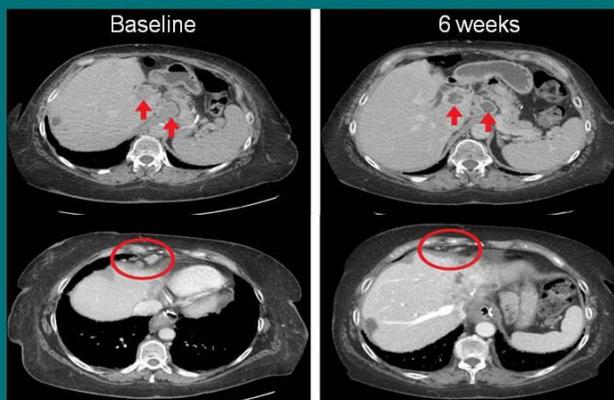
## «Геномный» подход в поиске новых целей



Bryce, et al. ASCO 2915 <http://meetinglibrary.asco.org/content/148869-156>

«Геномный» подход в поиске новых  
целей

**FGFR2:MGEA5 treated with Ponatinib**



SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION REQUIRED FOR REUSE.

PRESENTED AT: ASCO Annual Meeting 15

Bryce, et al. ASCO 2915 <http://meetinglibrary.asco.org/content/148869-156>

Спасибо за внимание!