



# Ингибирование обратного захвата серотонина в тканях как стратегия повышения эффективности неoadъювантной иммунотерапии при меланоме. Обзор механизмов, предклинических данных и перспектив клинического применения

А.О. Кузьменко, М.С. Чепорова, О.О. Коляго, к.м.н.,  
И.В. Самойленко, к.м.н., С.А. Тюляндин, д.м.н.

Адрес для переписки: Игорь Вячеславович Самойленко, i.samoylenko@ronc.ru

Для цитирования: Кузьменко А.О., Чепорова М.С., Коляго О.О. и др. Ингибирование обратного захвата серотонина в тканях как стратегия повышения эффективности неoadъювантной иммунотерапии при меланоме. Обзор механизмов, предклинических данных и перспектив клинического применения. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (10): 62–70.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-10-62-70

*Транспортер серотонина (SERT) в последние годы рассматривается как потенциальный неканонический регулятор противоопухолевого иммунного ответа. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что серотонинергическая сигнальная ось участвует в регуляции функции опухоль-инфильтрирующих CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, а ее фармакологическая модуляция может усиливать эффективность иммунотерапии. В связи с этим ингибирование обратного захвата серотонина представляет интерес как возможная стратегия повышения эффективности неoadъювантной иммунотерапии при меланоме.*

**Цель.** Систематизировать и критически оценить современные доклинические и трансляционные данные о роли транспортера серотонина в регуляции противоопухолевого иммунного ответа при меланоме, а также обосновать перспективность его фармакологической блокады в комбинации с ингибиторами PD-1 как стратегии усиления эффективности иммунотерапии.

**Задачи.** Проанализировать современные данные о роли серотонинергической системы и транспортера SERT в регуляции функции CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в опухолевом микроокружении; обобщить результаты доклинических исследований, посвященных влиянию ингибирования SERT, в том числе с использованием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), на противоопухолевый иммунный ответ и рост опухоли; оценить имеющиеся данные о потенциальной синергии блокады SERT с ингибиторами PD-1 в экспериментальных моделях; определить ограничения существующих данных и обосновать направления клинической трансляции, включая использование неoadъювантной модели и ключевые параметры дизайна клинических исследований.

**Результаты.** Анализ 42 публикаций показал, что экспрессия SERT в опухоль-инфильтрирующих CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитах ассоциирована со снижением их эффекторной функции за счет уменьшения внеклеточного серотонина и ограничения аутокринной активации. В доклинических исследованиях на сингенных моделях опухолей, включая B16F10, MC38 и 4T1, фармакологическая блокада SERT с использованием СИОЗС сопровождалась замедлением опухолевого роста, увеличением инфильтрации CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и усилением признаков их функциональной активности. В ряде моделей показана потенциальная синергия между ингибированием SERT и блокадой PD-1, что проявлялось более выраженным противоопухолевым эффектом по сравнению с монотерапией. Вместе с тем имеющаяся доказательная база носит преимущественно доклинический характер, а клиническая значимость выявленных механизмов остается недостаточно подтвержденной.

**Выводы.** Транспортёр серотонина представляет собой перспективную неканоническую мишень иммуномодуляции в опухолевом микроокружении меланомы. Современные доклинические данные свидетельствуют о том, что его блокада способна усиливать противоопухолевую активность CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и потенциально повышать эффективность ингибиторов PD-1. Неoadъювантная модель резектабельной меланомы представляется рациональной платформой для ранней клинической оценки данной гипотезы. Для клинической трансляции необходимы дальнейшие проспективные исследования, направленные на уточнение оптимального препарата, режима применения, биомаркеров отбора пациентов и профиля безопасности комбинации СИОЗС с ингибиторами PD-1.

**Ключевые слова:** серотонин, транспортёр серотонина (SERT), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRIs), иммунотерапия, ингибиторы PD-1, неoadъювантная терапия, меланома

## Введение

Злокачественные новообразования остаются одной из ведущих причин смерти во всем мире, несмотря на стремительное развитие молекулярной онкологии и таргетной терапии. За последние десятилетия успехи в понимании генетических и иммунных механизмов опухолевого роста позволили перейти от эмпирического лечения к персонализированным стратегиям, ориентированным на конкретные биологические пути. Однако даже при всей точности современной терапии ключевая проблема онкологии остается прежней – способность опухоли избегать иммунного надзора.

В норме иммунная система обеспечивает распознавание и элиминацию злокачественно трансформированных клеток. Однако в опухолевом микроокружении ее функции подавляются комплексом регуляторных механизмов. Данная индуцированная иммунологическая толерантность позволяет опухоли уклоняться от защитных сил организма. Стремление преодолеть толерантность и восстановить иммунный контроль привело к революции в онкологии – появлению ингибиторов иммунных контрольных точек, блокирующих рецепторы PD-1, PD-L1, CTLA-4 и LAG-3.

Современная иммуноонкология перешла к фазе поиска «мягких» иммуномодуляторов – факторов, способных восстанавливать иммунный надзор не путем тотальной активации, а посредством тонкой настройки межклеточных взаимодействий и метаболических сигналов. Среди таких нетипичных медиаторов особое внимание привлекают аденозин, дофамин, короткоцепочечные жирные кислоты и серотонин – молекулы, чья роль в модуляции иммунной пластичности лишь начинает раскрываться онкологами [1].

Серотонин, долгое время рассматривавшийся исключительно как нейромедиатор, оказался важным регулятором межклеточной коммуникации в опухолевой нише. Он модулирует активность Т-лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток, влияет на экспрессию контрольных точек и маркеров истощения, а также изменяет цитокиновый баланс. Транспортёр серотонина SERT совместно с ферментами биосинтеза и катаболизма формирует целостную серотонинергическую ось, интегрирующую нервную, эндокринную и иммунную системы в единую регуляторную сеть. Изучение транспортёра серотонина SERT и его фар-

макологической блокады с помощью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина создает предпосылки для разработки новых подходов к иммунотерапии [2].

## Современная иммунотерапия

Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек (ИКТ) стала поворотным пунктом в лечении онкологических заболеваний, впервые доказав возможность достижения длительных ремиссий даже при метастатических формах злокачественных опухолей за счет реактивации адаптивного иммунитета. Утверждение анти-CTLA-4 (ипилимумаб) и последующее доминирование анти-PD-1/PD-L1 препаратов кардинально изменили прогноз для пациентов с меланомой, раком легкого и другими опухолями, установив новую терапевтическую парадигму [3–7].

Однако ключевые проблемы остаются нерешенными: первичная резистентность отмечается у значительной части пациентов, а у ответивших со временем может развиться вторичная резистентность. Это подчеркивает необходимость поиска стратегий, выходящих за рамки блокады классических осей PD-1 и CTLA-4. Продолжаются исследования других ИКТ (таких как LAG-3, TIGIT, TIM-3), но их клинический успех неоднозначен, а трансляция доклинических данных в эффективные терапии остается сложной задачей [8–10].

Данный контекст стимулирует интерес к «мягким», нетрадиционным иммуномодуляторам – агентам, способным тонко настраивать иммунный ответ через метаболические, эндокринные и нейромедиаторные пути, не вызывая генерализованной гиперактивации иммунной системы. В этом свете особое внимание привлекает серотонин (5-НТ). Классический нейромедиатор, как выяснилось, играет ключевую роль в межклеточной коммуникации внутри опухолевого микроокружения. Через различные рецепторы и свой транспортёр SERT серотонин влияет на функциональное состояние Т-лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток, модулирует экспрессию маркеров истощения и баланс цитокинов. Таким образом, серотонинергическая система функционирует как своеобразный неканонический чек-пойнт, что делает ее перспективной мишенью для преодоления резистентности к стандартной иммунотерапии.

### **Серотонин и иммунитет: от нейромедиатора к иммуномодулятору**

Серотонин был впервые выделен в 1937 г. Витторио Эспамером из слизистой оболочки желудка кролика и первоначально обозначен как «энтерамин». Спустя десятилетие это соединение повторно идентифицировали в бычьей сыворотке, присвоив ему название «серотонин», отражающее его вазоконстрикторные свойства. Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) синтезируется из незаменимой аминокислоты триптофана, поступающей исключительно с пищей. Его биосинтез происходит как на периферии, так и в структурах центральной нервной системы. Молекула участвует в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета. Взаимодействие 5-НТ с рецептором 5-НТ<sub>2A</sub> на гладкой мускулатуре сосудов индуцирует синтез интерлейкина (ИЛ) 6, запуская атерогенез [11], тогда как в гладкомышечных клетках аорты активация того же рецептора подавляет провоспалительные эффекты фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) [12]. Серотонин также модулирует секрецию цитокинов моноцитами и лимфоцитами.

T-лимфоциты экспрессируют рецепторы 5-НТ, TRH1, SERT и MAO. Серотонин тучных клеток через 5-НТ<sub>2</sub>-рецепторы инициирует гиперчувствительность замедленного типа [13], а тромбоцитарный серотонин – IgE-зависимую контактную гиперчувствительность.

В наивных T-клетках базальный уровень мРНК TRH1 минимален, но после активации возрастает в 30 раз; TRH2 не детектируется, что свидетельствует о синтезе 5-НТ *de novo*. Отсутствие SERT исключает захват экзогенного серотонина, а внутриклеточное накопление 5-НТ подтверждено конфокальной микроскопией.

Экзогенный 5-НТ индуцирует фосфорилирование ERK1/2 и IκBα в наивных T-клетках; эффект блокируется антагонистом 5-НТ<sub>7</sub>. Ингибирование синтеза 5-НТ парахлорфенилаланином (PCPA) нарушает активацию лимфоцитов, снижая экспрессию CD25.

Активация 5-НТ<sub>7</sub> усиливает сигнальные пути MAPK/ERK и NF-κB, способствуя экспрессии ИЛ-2 и CD25 – ключевых молекул для пролиферации и функции T-клеток. Серотонин синергично с TCR потенцирует активацию лимфоцитов.

Таким образом, данные подтверждают аутокринную петлю, в которой синтезированный T-клеткой серотонин через рецептор 5-НТ<sub>7</sub> усиливает собственную активацию и пролиферацию [12].

### **SERT и серотонин в опухолевом микроокружении**

Серотонин (5-НТ) и его регуляторы – транспортер серотонина SERT (ген SLC6A4), фермент синтеза триптофангидроксилаза 1 (TRH1) и фермент деградации моноаминоксидаза А (MAO-A) – формируют локальную «серотониновую ось» в опухоль-ассоциированной иммунной среде. Накопленные в последние годы доклинические и клинические данные свидетельствуют о том, что серотонинергическая ось оказывает комплексное влияние как на опухолевые клетки, так и на противоопухолевый иммунный ответ, прежде всего на CD8<sup>+</sup> T-лимфоциты. Ниже обобщены результаты исследований, формирующие представление о роли серотонина в опухолевом микроокружении.

### **Клиническая значимость SERT в опухолях**

В ряде исследований продемонстрирована повышенная экспрессия транспортера серотонина (SERT) в тканях меланомы, рака молочной железы и глиомы по сравнению с нормальными образцами. Анализ данных The Cancer Genome Atlas для меланомы показал, что приблизительно у 35% пациентов экспрессия мРНК гена SLC6A4 увеличена более чем в два раза [14, 15]. Более того, при глиобластоме SERT экспрессируется не только опухолевыми клетками, но и клетками микроокружения, включая тромбоциты и иммунные клетки, в частности макрофаги [15, 16]. В работе X. Wang и соавт. высокая экспрессия SERT была ассоциирована с ухудшением прогноза: медиана общей выживаемости (ОВ) в одной из когорт составляла 22 месяца против 45 месяцев при низкой экспрессии (отношение рисков (ОР) 1,85; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,32–2,58; *p* = 0,002). Механистически данный эффект связывают с подавлением TCR-зависимой активации T-клеток, нарушением кальциевого сигналинга и усилением оксидативного стресса на фоне снижения внутриклеточного уровня серотонина, что ведет к митохондриальной дисфункции и энергетическому истощению лимфоцитов [16, 17].

### **Двойственная роль серотонина в биологии опухолевых клеток**

Экспрессия рецепторов серотонина (5-НTR) и компонентов его метаболизма в опухолевых клетках свидетельствует о том, что 5-НТ способен оказывать разнонаправленные эффекты – от стимуляции пролиферации до индукции апоптоза – в зависимости от типа опухоли, рецепторного профиля, уровня синтеза и деградации, а также взаимодействия с клетками микроокружения. В частности, при гепатоцеллюлярной карциноме описаны противоположные эффекты: от ингибирования аутофагии до ее активации с участием LC3β, Beclin1 и ATG-белков, что отражает зависимость результатов от экспериментальной модели [18, 19]. В клеточных моделях рака предстательной железы серотонин модулирует митогенные сигнальные каскады MAPK/ERK и PI3K/Akt, сопровождающиеся фосфорилированием ERK1/2, вероятно, через рецепторы 5-НТ<sub>1A</sub> и родственные подтипы. При этом блокада серотониновых рецепторов приводила к снижению пролиферации и индукции апоптоза [20]. При раке толстой кишки было показано, что дефицит периферического серотонина подавляет рост опухоли у мышей. Данный эффект опосредован увеличением экспрессии матриксной металлопротеиназы (ММП) 12 в макрофагах, что приводит к повышению уровня ангиостатина – эндогенного ингибитора ангиогенеза. Введенный экзогенно серотонин полностью нивелировал данное влияние [21, 22]. В случае рака молочной железы высокий уровень TRH1 и экспрессия рецепторов 5-НTR<sub>2A/3A</sub> в клеточных линиях MCF7 и T47D ассоциировалась с усиленным синтезом серотонина и подавлением апоптоза. Блокирование рецепторов, в свою очередь, снижало пролиферацию и стимулировало гибель злокачественных клеток [23]. В контексте рака легкого S. Liu и соавт. выявили отрицательную корреляцию между экспрессией 5-НТ<sub>1A</sub> и 5-НТ<sub>1B</sub> в образцах опухолей пациен-



тов с депрессией и количеством опухолеспецифических CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, а также соотношением CD8/CD4. Авторы обнаружили, что у данных пациентов высокая экспрессия 5-HT<sub>1A</sub> и 5-HT<sub>1B</sub> в опухолевой ткани обратно коррелирует с количеством опухолеспецифических CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. Более того, повышенный уровень данных рецепторов сопровождается увеличением числа Т-регуляторных клеток (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>) и усилением экспрессии PD-L1 и pSTAT3 в опухолевом микроокружении [24].

Совокупность данных свидетельствует, что дефицит серотонина в опухолевой ткани способствует формированию иммуносупрессивного микроокружения опухоли. Это проявляется усилением высвобождения цитокинов, поддерживающих рост опухоли, и перепрограммированием эффекторных Т-клеток в регуляторный фенотип, что снижает противоопухолевую активность иммунной системы. Таким образом, серотонин вовлечен не только в пролиферацию опухолевых клеток, но и в иммунную модуляцию опухолевого микроокружения.

### Моноаминоксидаза А и другие регуляторы серотонинового сигнального пути

Открытие моноаминоксидаз (MAO) и разработка ингибиторов MAO дали мощный толчок психиатрии, первые MAO использовались для лечения депрессии [25]. В последние годы интерес к моноаминоксидазе А вышел далеко за рамки психиатрии и сосредоточился на опухолевой биологии и иммунологии. MAO-A также рассматривается как важный регулятор серотонинергической оси в опухолевом микроокружении. Показано, что повышенная интратуморальная экспрессия MAO-A ассоциирована с иммуносупрессивным фенотипом опухоль-ассоциированных макрофагов и неблагоприятным прогнозом при ряде опухолей. Фармакологическое или генетическое ингибирование MAO-A способствует репрограммированию макрофагов в сторону менее иммуносупрессивного состояния и усиливает противоопухолевую активность CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов [16]. Эти данные позволяют рассматривать компоненты серотонинергической оси, включая SERT и MAO-A, как потенциальные мишени для иммуномодулирующей терапии.

### Механизм внутриопухолевой серотониновой оси

При антигенной активации опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) среди них запускается собственная серотонинергическая программа: индуцируются TRH1, MAO-A, повышается экспрессия SERT и увеличивается количество 5-HT-рецепторов на поверхности лимфоцита. В таком контексте CD8<sup>+</sup> Т-клетка способна синтезировать и секретировать 5-HT, стимулируя себя и соседей через 5-HT-рецепторы – образуется позитивная аутокринно-паракринная петля. Индукция SERT обеспечивает отрицательную обратную связь за счет обратного захвата внеклеточного 5-HT и его последующей деградации MAO-A. При активном SERT внеклеточный серотонинергический сигнал быстро ослабевает, что ограничивает продолжительность и интенсивность активации Т-клеток. Отключение гена SERT генетически (Sert-KO) или фармакологически удлиняет время действия внеклеточно-

го 5-HT, поддерживает рецепторную активацию и, как следствие, усиливает антиген-зависимую активацию CD8<sup>+</sup> Т-клеток. При таком механизме повышается синтез и секреция ИЛ-2, интерферона гамма (IFN-γ), TNF-α, гранзима В и перфорина, тем самым усиливается пролиферация и увеличивается митохондриальная активность. Данный механизм опосредован 5-HT-рецепторами на самих Т-клетках, поскольку блокада 5-HTR отменяет усиление передачи сигнала и функциональные эффекты, наблюдаемые при ингибировании SERT [26]. Подобный ауторегуляторный дизайн серотониновой оси в опухолевом микроокружении подразумевает аутокринную генерацию 5-HT самой Т-клеткой, сопряженную с одновременной возможностью быстрого клиренса медиатора посредством обратного захвата. Таким образом, транспортер SERT функционально выступает в роли «молекулярного тормоза», активность которого может модулироваться доступными фармакологическими агентами. Данная концептуальная модель объясняет, как таргетное воздействие на уровень транспортера способно оказывать существенное влияние на функциональную пластичность и эффекторный статус CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов.

### Доклинические данные: SERT-блокада как иммуноактиватор

За последние годы накоплен значительный массив доклинических исследований, непосредственно тестирующих гипотезу о том, что блокада SERT усиливает противоопухолевый иммунный ответ. Часть этих работ возникла как развитие наблюдений о роли MAO-A в опухоль-ассоциированных макрофагах и предположения о терапевтическом потенциале воздействия на другие звенья моноаминовой оси [16].

В серии экспериментов на сингенных мышинных моделях опухолей, включая B16F10 и B16-OVA (меланома), MC38 и CT26 (колоректальный рак), MB49 (рак мочевого пузыря) и 4T1 (рак молочной железы), показано, что применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) приводит к замедлению роста опухолей и увеличению выживаемости независимо от генетического фона животных [27–31].

В моделях B16-OVA и MC38 терапия СИОЗС сопровождалась увеличением инфильтрации CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, ростом доли IFN-γ<sup>+</sup> и гранзим В<sup>+</sup> клеток, а также расширением пула TCF1<sup>+</sup> стволоподобных CD8<sup>+</sup> Т-клеток [16, 17]. При этом противоопухолевый эффект носил CD8<sup>+</sup>-зависимый характер: деплеция CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов полностью нивелировала эффект флуоксетина в моделях дикого типа [17].

Однако, несмотря на воспроизводимость эффектов, существующие доклинические исследования имеют ряд ограничений. В ряде работ применялись дозы СИОЗС, превышающие клинически релевантные эквиваленты (например, 20 мг/кг флуоксетина у мышей соответствует дозам выше стандартных терапевтических у человека) [26].

Кроме того, длительность терапии в экспериментальных моделях, как правило, составляла 2–4 недели, тогда как в клинической практике СИОЗС применяются длитель-

но, что может существенно влиять на нейропластические и иммунные эффекты.

Отсутствуют систематические сравнительные исследования различных СИОЗС (флуоксетин, сертралин, циталопрам) в онкологических моделях, что ограничивает возможность выбора оптимального препарата. Наконец, наблюдается гетерогенность противоопухолевого ответа между моделями: в ряде опухолевых линий (например, 4T1) эффект выражен слабее, чем в B16-OVA, что указывает на возможные механизмы резистентности и необходимость их дальнейшего изучения.

### **Изменение фенотипа TIL: данные РНК-секвенирования отдельных клеток**

Для оценки влияния блокады SERT на иммунный инфильтрат был проведен анализ транскриптома отдельных клеток (single-cell RNA-seq) опухоль-инфильтрирующих Т-лимфоцитов в модели B16-OVA при различных схемах терапии.

Полученные данные показали, что ингибирование SERT приводит к перераспределению субпопуляций CD8<sup>+</sup>CD44<sup>+</sup> Т-клеток: увеличивается доля эффекторно-пролиферирующих клеток (кластер 1) при одновременном снижении доли клеток-предшественников истощения и терминально истощенных клеток (кластеры 2 и 3). Лечение флуоксетином сопровождалось активацией транскрипционных программ, связанных с пролиферацией, а также расширением пула TCF1<sup>+</sup> стволоподобных CD8<sup>+</sup> Т-клеток памяти [16, 17]. В целом блокада SERT смещала траектории дифференцировки в сторону накопления эффекторно-пролиферирующих состояний. В отличие от этого терапия анти-PD-1 преимущественно снижала долю клеток-предшественников истощения. При этом перекрытие индуцированных генов между флуоксетином и анти-PD-1 было минимальным, что указывает на различие их молекулярных механизмов действия [33].

Таким образом, блокада SERT влияет не только на количественные параметры иммунного инфильтрата, но и на функциональное состояние Т-клеток, изменяя их транскриптомный и метаболический профили в сторону усиления цитотоксической активности.

### **Синергия СИОЗС и анти-PD-1: доклинические основания для клинической трансляции**

Доклинические исследования непосредственно тестировали гипотезу о синергии между блокадой SERT и ингибированием PD-1. В модели B16-OVA монотерапия флуоксетином или анти-PD-1 обеспечивала сопоставимое умеренное подавление роста опухоли, тогда как их комбинация приводила к значительно более выраженному противоопухолевому эффекту.

В модели MC38, характеризующейся высокой чувствительностью к анти-PD-1-терапии, добавление флуоксетина также обеспечивало дополнительное подавление опухолевого роста [27]. При этом использованные дозы флуоксетина соответствовали клинически релевантным концентрациям в сыворотке человека.

Полученные данные свидетельствуют о комплементарности механизмов действия: блокада PD-1 снимает пря-

мой ингибирующий сигнал в Т-лимфоцитах, тогда как ингибирование SERT модулирует серотонинергическую регуляцию в опухолевом микроокружении, усиливая функциональную активность иммунных клеток.

В совокупности это укладывается в модель, согласно которой комбинированное воздействие устраняет как рецепторно-опосредованные, так и метаболично-медиаторные механизмы иммунного подавления, поддерживая эффективную активацию CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов.

Таким образом, комбинация СИОЗС с ингибиторами PD-1 имеет обоснование для клинической оценки, особенно в контексте стратегий, направленных на усиление качества и устойчивости CD8<sup>+</sup> противоопухолевого ответа.

### **Клинические перспективы и ограничения**

В клиническом контексте активно изучается связь между депрессивными расстройствами и онкологической патологией. Совокупность современных эпидемиологических, клинических и экспериментальных данных указывает на сложный и неоднозначный характер этой ассоциации, включая возможное влияние на риск развития и течение злокачественных новообразований, в том числе меланомы.

Метаанализ 51 когортного исследования с общей выборкой около 2,6 млн человек и медианой наблюдения 10,3 года показал статистически значимое увеличение общего риска злокачественных новообразований у пациентов с депрессией или тревожными расстройствами, включая опухоли кожи. Кроме того, наличие депрессии ассоциировано с повышенной летальностью при различных типах рака. Однако при анализе отдельных локализаций, включая меланому, статистически значимая связь не подтверждена [34]. В то же время небольшие исследования демонстрировали ассоциацию депрессии с риском меланомы (ОР ≈ 5,72; 95% ДИ 1,38–23,73), что, вероятно, отражает влияние поведенческих факторов и возможное смещение отбора [35].

Несмотря на ценность этих данных, их интерпретация ограничена рядом методологических факторов. Большинство исследований не учитывают длительность и тяжесть депрессивных симптомов, наличие коморбидных тревожных расстройств, а также прием СИОЗС, что принципиально важно для оценки роли SERT. Кроме того, значительная часть когорт была сформирована до внедрения современной иммунотерапии, включая ингибиторы контрольных точек, что ограничивает экстраполяцию результатов на текущую клиническую практику. Наконец, возможны неконтролируемые конфаундеры, такие как курение, ожирение и уровень физической активности.

С биологической точки зрения депрессия сопровождается активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, повышением уровня кортизола, нарушением глюкокортикоидной регуляции и развитием системного воспаления, включая повышение ИЛ-6, ИЛ-1β и TNF-α. Эти изменения ассоциированы со снижением противоопухолевого иммунного надзора. В экспериментальных моделях показано, что депрессивные состояния сопровождаются снижением инфильтрации CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>



T-лимфоцитов и ухудшением ответа на блокаду PD-1/PD-L1, тогда как фармакологическая модуляция нейроэндокринных механизмов частично восстанавливает эффективность иммунотерапии [36, 37].

Взаимосвязь носит двунаправленный характер: опухолевый процесс, в свою очередь, может влиять на психоэмоциональное состояние пациента через воспалительные и нейроэндокринные механизмы, а также эффекты противоопухолевого лечения [38].

В этом контексте особый интерес представляет серотонинергическая регуляция иммунного ответа. В опухолеинфильтрирующих CD8<sup>+</sup> T-лимфоцитах экспрессируется SERT, который, обеспечивая захват серотонина, ограничивает аутокринную активацию и снижает эффекторную функцию клеток. Доклинические исследования показали, что ингибирование SERT с использованием СИОЗС усиливает активацию CD8<sup>+</sup> T-лимфоцитов, подавляет рост опухолей и повышает эффективность анти-PD-1-терапии в ряде моделей, включая меланому, что указывает на потенциальную синергию [39].

Вместе с тем вклад кратковременных депрессивных эпизодов в канцерогенез оценить затруднительно из-за длительных латентных периодов опухолевого роста и особенностей дизайна когортных исследований.

Таким образом, несмотря на наличие биологических предпосылок и доклинических данных, клиническая значимость серотонинергической модуляции в онкологии остается неопределенной. Для ее уточнения необходимы крупные проспективные и интервенционные исследования, оценивающие влияние СИОЗС и других стратегий модуляции серотонинергической оси в сочетании с ингибиторами контрольных точек [40].

### Неoadъювантная модель как платформа для клинической трансляции

Неoadъювантная терапия резектабельной меланомы представляет собой быстрый и информативный подход для проверки новых терапевтических гипотез.

Ключевым преимуществом неoadъювантной модели является возможность прямой и быстрой оценки биологического эффекта изучаемой терапии *in vivo*. Применение исследуемых препаратов на фоне наличия интактной опухолевой массы позволяет активировать системный и интратуморальный иммунный ответ в физиологических условиях. Последующая хирургическая резекция, обычно выполняемая через несколько недель, предоставляет уникальный материал для детального патогистологического анализа. Основные критерии эффективности: частота основного патологического ответа (MPR) и полного патологического ответа (pCR), служат основными конечными точками, которые строго коррелируют с долгосрочной выживаемостью без событий (EFS) и общей выживаемостью. Таким образом, модель позволяет получить предварительные доказательства эффективности новой комбинации в сжатые сроки по сравнению с адъювантными или паллиативными исследованиями.

Однако данная модель имеет и существенные ограничения, которые необходимо учитывать при планировании исследований. Наиболее критичной для гипотезы о си-

нергизме СИОЗС и иммунотерапии является проблема краткости терапевтической экспозиции. Стандартный неoadъювантный курс иммунотерапии при меланоме длится всего 1–3 месяца до операции. За этот ограниченный период может не успеть развиваться полноценный модулирующий эффект СИОЗС на синаптический клиренс серотонина, нейропластичность и, как следствие, на функциональное состояние иммунокомпетентных клеток в опухолевом микроокружении. Вопрос о том, достаточно ли этого времени для реализации гипотетического иммунопотенцирующего действия, остается открытым и требует тщательного биомаркерного сопровождения в клинических протоколах.

Тем не менее успехи неoadъювантной иммунотерапии, продемонстрированные в исследованиях SWOG S1801 (пембролизумаб) и NADINA (ипилимумаб + ниволумаб), подтвердили высокую чувствительность этой модели. Регистрация значительного улучшения EFS и высоких показателей pCR (11 и 47% соответственно) в исторически короткие сроки установила новый стандарт лечения и доказала адекватность платформы для испытаний новых комбинаций [41, 42].

### Практические и научные вопросы для клинических исследований

Клиническая трансляция гипотезы о потенцирующем действии СИОЗС требует решения ряда ключевых задач. Во-первых, необходимо определить оптимальную когорту пациентов. Наиболее обоснованной представляется группа больных с резектабельной меланомой в неoadъювантном режиме, что позволяет в короткие сроки оценить патологический ответ на комбинацию с анти-PD-1-терапией.

Во-вторых, требуется выбор конкретного препарата из группы СИОЗС (например, флуоксетин, циталопрам), а также оптимизация его дозировки и режима применения с учетом достижения терапевтически релевантных концентраций. Это должно сопровождаться анализом фармакокинетики и потенциальных межлекарственных взаимодействий в онкологической популяции.

В-третьих, критически важна разработка панели биомаркеров, включающей уровни интратуморального серотонина, экспрессию генов серотонинергической оси (SLC6A4, MAO-A, TRH1), профиль рецепторов 5-HT<sub>2A</sub>, а также одноклеточные транскриптомные характеристики CD8<sup>+</sup> T-лимфоцитов и системные иммунные маркеры. В-четвертых, особое внимание должно быть уделено оценке безопасности, включая мониторинг нейропсихиатрических нежелательных явлений и иммуноопосредованной токсичности, которая потенциально может усиливаться при комбинированном воздействии.

Наконец, требуется дальнейшее изучение вклада различных иммунных и стромальных компонентов опухолевого микроокружения для понимания интегрального эффекта серотонинергической модуляции.

### Концептуальный дизайн исследования SERTi-NEO-MEL

Исследование SERTi-NEO-MEL представляет собой одnogрупповое открытое исследование с использованием исторического контроля, направленное на оценку без-

опасности и выявление сигнала клинической активности неoadъювантной комбинации пролголимаба с эсциталопрамом у пациентов с резектабельной меланомой кожи стадий IIIВ–IIIД.

Основная статистическая гипотеза заключается в том, что добавление эсциталопрама к неoadъювантной анти-PD-1-терапии может быть ассоциировано с увеличением частоты патологического ответа по сравнению с историческими данными, при этом исследование не предназначено для формального подтверждения превосходства. Первичной конечной точкой является частота достижения крупного патологического ответа, определяемого как  $\leq 10\%$  жизнеспособных опухолевых клеток, включая полный патологический ответ.

Ключевые вторичные конечные точки включают безопасность (СТСАЕ v5.0), выживаемость без событий, безрецидивную выживаемость, а также динамику метаболического ответа по (im)PERCIST. Дополнительно оцениваются психометрические показатели и качество жизни пациентов.

Исследование включает трансляционный блок, направленный на изучение фармакодинамических маркеров ингибирования SERT, характеристик серотонинергической оси и параметров опухолевого микроокружения, с последующим интегративным анализом их ассоциаций с клиническими исходами.

Дизайн предусматривает проведение последовательных промежуточных анализов с целью адаптивной оценки безопасности и признаков эффективности.

Критерии включения предусматривают подтвержденную резектабельность заболевания и адекватный соматический и психиатрический статусы. Исключаются пациенты с противопоказаниями к терапии СИОЗС или иммунотерапии, удлинением интервала QTc и приемом потенциально несовместимых лекарственных препаратов. Исследование реализуется в соответствии с действующими нормативными требованиями. Результаты данного исследования на момент подготовки настоящей публикации отсутствуют и в настоящей статье не анализируются. Данная идея клинической трансляции была предложена С.А. Тюляндиным. Настоящая обзорная статья обобщает существующие экспериментальные и трансляционные данные, послужившие научным обоснованием данного направления.

## Выводы

Транспортер серотонина SERT представляет собой перспективную неканоническую мишень иммуно-

модуляции в опухолевом микроокружении меланомы. Современные доклинические данные свидетельствуют о том, что его фармакологическая или генетическая блокада усиливает эффекторную функцию CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, способствует перестройке иммунного инфильтрата в сторону более активного противоопухолевого фенотипа и может потенцировать эффективность ингибиторов PD-1. Имеющиеся результаты позволяют рассматривать ингибирование SERT с использованием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина как потенциальную стратегию повышения эффективности иммунотерапии, прежде всего в комбинации с блокадой контрольных точек. При этом существующая доказательная база остается преимущественно доклинической, а клиническая значимость выявленных механизмов требует дальнейшего подтверждения. Неoadъювантная модель резектабельной меланомы представляет собой наиболее рациональную платформу для ранней клинической оценки данной гипотезы, поскольку позволяет в короткие сроки оценить патологический ответ и провести углубленный биомаркерный анализ ткани опухоли.

Вместе с тем для клинической трансляции необходимы дальнейшие исследования, направленные на уточнение оптимального препарата, режима применения, биомаркеров отбора пациентов, длительности экспозиции и профиля безопасности комбинации СИОЗС с ингибиторами PD-1.

В целом представленные данные формируют научное обоснование для дальнейшего изучения серотонинергической регуляции как нового направления комбинированной иммунотерапии меланомы. ☺

**Финансирование исследования**  
Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов**  
Авторы данной работы сообщают, что участвуют в проведении проспективного клинического исследования, посвященного оценке ингибирования транспортера серотонина в комбинации с иммунотерапией. Настоящая публикация носит обзорно-концептуальный характер и не содержит анализа или интерпретации клинических данных указанного исследования.

## Литература

1. Wu H., Denna T.H., Storkersen J.N., Gerriets V.A. Beyond a neurotransmitter: The role of serotonin in inflammation and immunity. *Pharmacol. Res.* 2019; 140: 100–114.
2. Roumier A., Pilowsky P.M. Serotonin and the immune system. *Serotonin: The mediator that spans evolution.* Elsevier, 2019: 181–196.
3. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (8): 711–723.
4. Robert C., Schachter J., Long G.V., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372 (26): 2521–2532.

5. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (14): 1345–1356.
6. Reck M., Rodriguez-Abreu D., Robinson A.G., et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (19): 1823–1833.
7. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J., et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (14): 1277–1290.
8. Tawbi H.A., Schadendorf D., Sampson J.H., et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2022; 386 (1): 24–34.
9. Cho B.C., Abreu D.R., Hussein M., et al. Tiragolumab plus atezolizumab versus placebo plus atezolizumab as a first-line treatment for PD-L1-selected non-small-cell lung cancer (CITYSCAPE): primary and follow-up analyses of a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022; 23 (6): 781–792.
10. A phase 1 dose escalation and cohort expansion study of TSR-022, an anti-TIM-3 monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors (AMBER). NCT02817633.
11. Ito T., Ikeda U., Shimpo M., et al. Serotonin increases interleukin-6 synthesis in human vascular smooth muscle cells. *Circulation.* 2000; 102 (20): 2522–2527.
12. Yu B., Becnel J., Zerfaoui M., et al. Serotonin 5-hydroxytryptamine (2A) receptor activation suppresses tumor necrosis factor-alpha-induced inflammation with extraordinary potency. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008; 327 (2): 316–323.
13. Askenase P.W., Herzog W.R., Millet I., et al. Serotonin initiation of delayed-type hypersensitivity: mediation by a primitive Thy-1+ antigen-specific clone or by specific monoclonal IgE antibody. *Skin Pharmacol.* 1991; 4 (1): 25–42.
14. De Fazio E., Pittarello M., Gans A., et al. Intrinsic and microenvironmental drivers of glioblastoma invasion. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (5): 2563.
15. Ma Y., Zhang L., Liu W., et al. Immunosuppressive tumor microenvironment and advance in immunotherapy in melanoma bone metastasis. *Front. Immunol.* 2025; 16: 1608215.
16. Wang X., Li B., Kim Y.J., et al. Targeting monoamine oxidase A for T cell-based cancer immunotherapy. *Sci. Immunol.* 2021; 6 (59): eabh2383.
17. Li B., Elsten-Brown J., Miao L., et al. Serotonin transporter inhibits antitumor immunity through regulating the intratumoral serotonin axis. *Cell.* 2025; 188 (14): 3823–3842.
18. Soll C., Jang J.H., Riener M.O., et al. Serotonin promotes tumor growth in human hepatocellular cancer. *Hepatology.* 2010; 51 (4): 1244–1254.
19. Niture S., Gyamfi M.A., Kedir H., et al. Serotonin induced hepatic steatosis is associated with modulation of autophagy and notch signaling pathway. *Cell. Commun. Signal.* 2018; 16 (1): 78.
20. Dizeyi N., Bjartell A., Nilsson E., et al. Expression of serotonin receptors and role of serotonin in human prostate cancer tissue and cell lines. *Prostate.* 2004; 59 (3): 328–336.
21. Nocito A., Dahm F., Jochum W., et al. Serotonin regulates macrophage-mediated angiogenesis in a mouse model of colon cancer allografts. *Cancer Res.* 2008; 68 (13): 5152–5158.
22. Kannen V., Hintzsche H., Zanette D.L., et al. Antiproliferative effects of fluoxetine on colon cancer cells and in a colonic carcinogen mouse model. *PLoS One.* 2012; 7 (11): e50043.
23. Hejazi S.H., Ahangari G., Deezagi A., et al. Alternative viewpoint against breast cancer based on selective serotonin receptors 5-HTR3A and 5-HTR2A antagonists that can mediate apoptosis in MCF-7 cell line. *Curr. Drug Discov. Technol.* 2015; 12 (4): 240–249.
24. Liu S., He M., Sun H., et al. 5-Hydroxytryptamine G-protein-coupled receptor family genes: Key players in cancer prognosis, immune regulation, and therapeutic response. *Genes.* 2024; 15 (12): 1541.
25. Yeung A.W.K., Georgieva M.G., Atanasov A.G., et al. Monoamine oxidases (MAOs) as privileged molecular targets in neuroscience: Research literature analysis. *Front. Mol. Neurosci.* 2019; 12: 143.
26. Reagan-Shaw S., Nihal M., Ahmad N., et al. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J.* 2008; 22 (3): 659–661.
27. Jin Z.L., Chen X.F., Ran Y.H., et al. Mouse strain differences in SSRI sensitivity correlate with serotonin transporter binding and function. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 8631.
28. Mombereau C., Gur T.L., Onksen J., et al. Differential effects of acute and repeated citalopram in mouse models of anxiety and depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2010; 13 (3): 321–334.
29. Navailles S., Hof P.R., Schmauss C., et al. Antidepressant drug-induced stimulation of mouse hippocampal neurogenesis is age-dependent and altered by early life stress. *J. Comp. Neurol.* 2008; 509 (4): 372–381.
30. Brown J., Li B., Yang L., et al. MAOI antidepressants: Could they be a next-generation ICB therapy? *Front. Immunol.* 2022; 13: 853624.
31. Reading J.L., Gálvez-Cancino F., Swanton C., et al. The function and dysfunction of memory CD8+ T cells in tumor immunity. *Immunol. Rev.* 2018; 283 (1): 194–212.
32. Zhou S., Ye D., Xia H., et al. Sertraline inhibits stress-induced tumor growth through regulating CD8 + T cell-mediated anti-tumor immunity. *Anticancer Drugs.* 2022; 33 (9): 935–942.
33. Dulawa S.C., Holick K.A., Gundersen B., et al. Effects of chronic fluoxetine in animal models of anxiety and depression. *Neuropsychopharmacology.* 2004; 29 (7): 1321–1330.

34. Wang Y.H., Li J.Q., Shi J.F., et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol. Psychiatry*. 2020; 25 (7): 1487–1499.
35. Gogas H.J., Karalexi M.A., Dessypris N., et al. The role of depression and personality traits in patients with melanoma: a South-European study. *Melanoma Res*. 2017; 27 (6): 625–631.
36. Lamers F., Vogelzangs N., Merikangas K.R., et al. Evidence for a differential role of HPA-axis function, inflammation and metabolic syndrome in melancholic versus atypical depression. *Mol. Psychiatry*. 2013; 18 (6): 692–699.
37. Yu S., Gan C., Li W., et al. Depression decreases immunity and PD-L1 inhibitor efficacy via the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in triple-negative breast cancer. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis*. 2025; 1871 (2): 167581.
38. Ahmad M.H., Rizvi M.A., Fatima M., et al. Pathophysiological implications of neuroinflammation mediated HPA axis dysregulation in the prognosis of cancer and depression. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2021; 520: 111093.
39. Liu Y., Zhang H., Wang Z., et al. 5-hydroxytryptamine<sub>1a</sub> receptors on tumour cells induce immune evasion in lung adenocarcinoma patients with depression via autophagy/pSTAT3. *Eur. J. Cancer*. 2019; 114: 8–24.
40. Van Tuijl L.A., Basten M., Pan K.Y., et al. Depression, anxiety, and the risk of cancer: An individual participant data meta-analysis. *Cancer*. 2023; 129 (20): 3287–3299.
41. Patel S. LBA6 Neoadjuvant versus adjuvant pembrolizumab for resected stage III-IV melanoma (SWOG S1801). *Ann. Oncol*. 2022; 33: S1408.
42. Blank C.U., Lucas M.W., Scolyer R.A., et al. Neoadjuvant nivolumab and ipilimumab in resectable stage III melanoma. *N. Engl. J. Med*. 2024; 391 (18): 1696–1708.

### Inhibition of Serotonin Reuptake in Tissues as a Strategy to Increase the Effectiveness of Neoadjuvant Immunotherapy in Melanoma: a Review of Mechanisms, Preclinical Data and Prospects for Clinical Use

A.O. Kuzmenko, M.S. Cheporova, O.O. Kolyago, PhD, I.V. Samoylenko, PhD, S.A. Tyulandin, PhD  
 N.N. Blokhin National Medical Cancer Research Center, Moscow

Contact person: Igor V. Samoylenko, i.samoylenko@ronc.ru

*In recent years, the serotonin transporter (SERT) has been considered as a potential non-canonical regulator of the antitumor immune response. Experimental data indicate that the serotonergic signaling axis is involved in regulating the function of tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> T-lymphocytes and its pharmacological modulation may enhance the efficacy of immunotherapy. In this context, inhibition of serotonin reuptake is of interest as a possible strategy to increase the effectiveness of neoadjuvant immunotherapy in melanoma.*

**Objective.** *To systematize and critically evaluate current preclinical and translational data on the role of the serotonin transporter in the regulation of the antitumor immune response in melanoma and to substantiate the prospects of its pharmacological blockade in combination with PD-1 inhibitors as a strategy to enhance immunotherapy efficacy.*

**Tasks.** *To analyze current data on the role of the serotonergic system and the SERT transporter in regulating the function of CD8<sup>+</sup> T-lymphocytes within the tumor microenvironment; to summarize the results of preclinical studies on the impact of SERT inhibition, including the use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), on the antitumor immune response and tumor growth; to evaluate available data on the potential synergy of SERT blockade with PD-1 inhibitors in experimental models; to identify limitations of existing data and substantiate directions for clinical translation.*

**Results.** *The analysis of 42 publications showed that SERT expression in tumor-infiltrating CD8<sup>+</sup> T-lymphocytes is associated with a reduction in their effector function due to decreased extracellular serotonin and limited autocrine activation. In preclinical studies using syngeneic tumor models including B16F10, MC38 and 4T1, pharmacological blockade of SERT with SSRIs was accompanied by delayed tumor growth, increased infiltration of CD8<sup>+</sup> T-lymphocytes and enhanced signs of their functional activity. In several models, potential synergy between SERT inhibition and PD-1 blockade was demonstrated, manifested by a more pronounced antitumor effect compared to monotherapy. However, the existing evidence base is predominantly preclinical and the clinical significance of the identified mechanisms remains insufficiently validated.*

**Conclusions.** *The serotonin transporter SERT represents a promising non-canonical target for immunomodulation within the melanoma tumor microenvironment. Current preclinical data suggest that its blockade can enhance the antitumor activity of CD8<sup>+</sup> T-lymphocytes and potentially increase the efficacy of PD-1 inhibitors. The neoadjuvant model of resectable melanoma appears to be a rational platform for early clinical evaluation of this hypothesis. Further prospective studies are needed for translation, aimed at clarifying the optimal agent, regimen, patient selection biomarkers and safety profile of combining SSRIs with PD-1 inhibitors.*

**Keywords:** *serotonin, serotonin transporter (SERT), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), immunotherapy, PD-1 inhibitors, neoadjuvant therapy, melanoma*