Курс ***«Биология опухолевой клетки»***
(2019 г.)

Н.Л. Лазаревич

Лекция 11

Новые методы профилактики, диагностики и лечения рака, основанные на знаниях о молекулярных механизмах развития опухолей

Что дают знания о механизмах канцерогенеза для профилактики, диагностики и лечения злокачественных опухолей?

Традиционные методы:

Профилактика **–**

- **уменьшение контактов с химическими канцерогенами (отказ от курения и др.)**
- **вакцинация против гепатита В (с 1970 г.)**

Диагностика **–**

- **систематическое обследование**
- **опухолевые маркеры**
- **систематический скрининг групп риска**

Лечение **–**

- **хирургическое**
- **цитотоксическая химиотерапия**
- **радиотерапия**

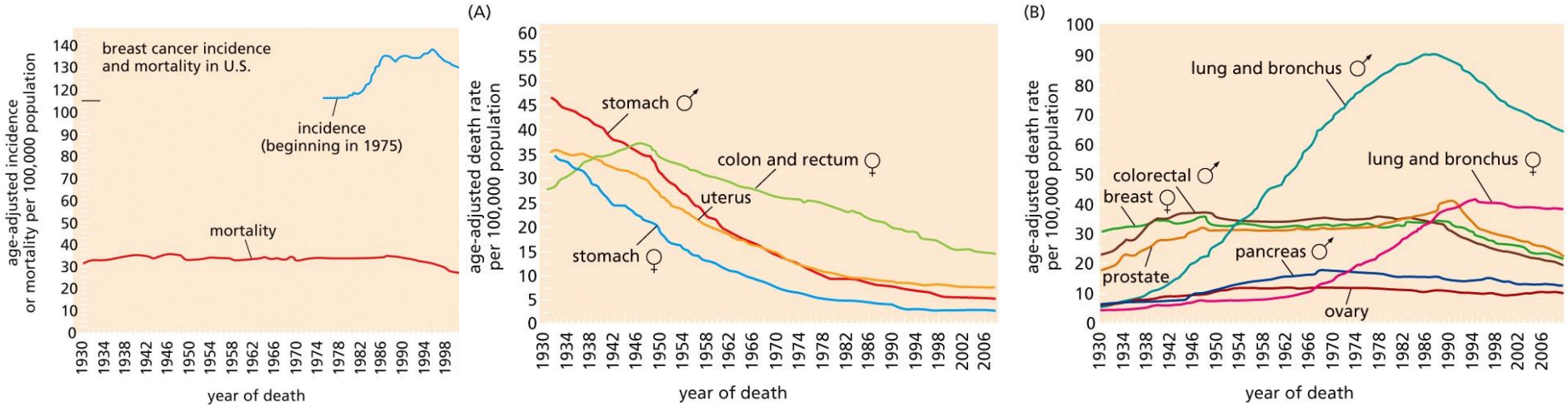


Figure 16.3 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Figure 16.1 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Adapted from *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Новые методы

Профилактика:

- **анти-HPV вакцины: профилактика рака шейки матки и некоторых др. опухолей**

Продемонстрирована высокая эффективность поливалентных превентивных вакцин против:

а) HPV 16 и 18 типов (*Церварикс)*

(*16 и 18 типы ответственны за 70% случаев рака шейки матки*

б) HPV 16, 18, 11 и 6-го типов *(Гардасил)*

***(70-80% раков шейки матки, 90% вагинальных бородавок*)**

В ряде стран начата массовая вакцинация девочек (и мальчиков)

Значение в предотвращении рака шейки матки станет ясным через 10-15 лет (время между инфицированием HPV и развитием рака – 15-25 лет (Zur Hausen, Biochemistry, 2008, 73:619-625)

- **анти-HCV терапия*** **(при отсутствии опухоли)**
- **эрадикация *H. Pylori* и других патогенных микроорганизмов**

Новые методы

Профилактика:

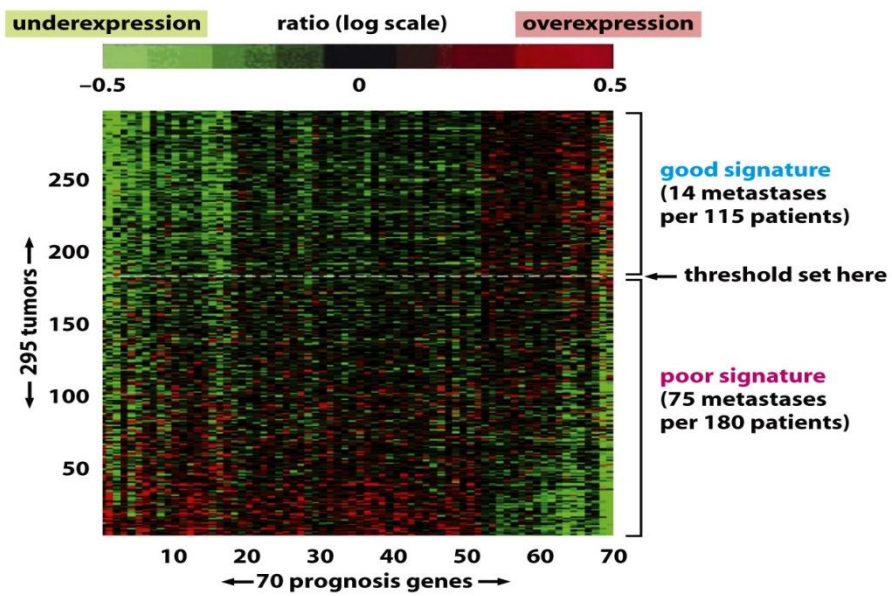
- анти-HPV вакцины
- эрадикация *H. pylori*
- анти-HCV терапия

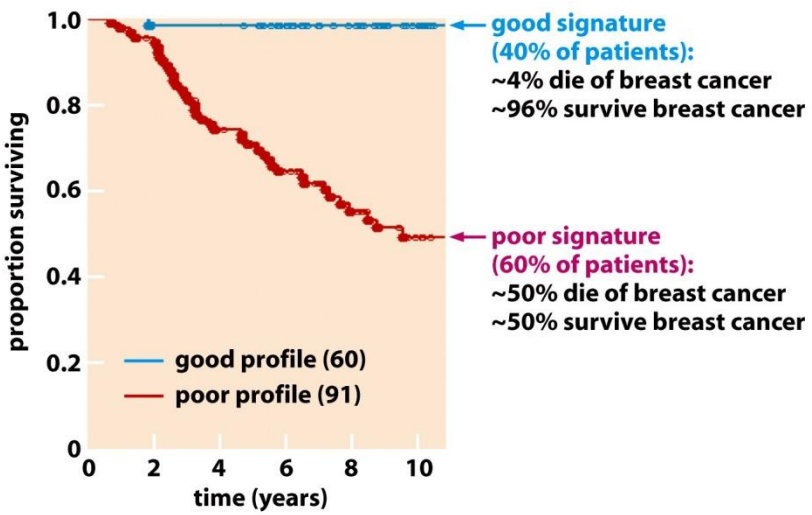
Диагностика:

- ПЦР-детекция химерных генов (*BCR/ABL, PML/RARα, EWS/ETS* и др.)
- пренатальная диагностика синдрома Ли-Фраумени (мутации p53) и других наследственных форм опухолей

Прогноз течения и выбор лечения:

- предсказание токсичности и эффективности определенных цитостатиков (полиморфизм *DPD* – 5-ФУ, *MTHFR* – метотрексат и т.д.)
- предсказание поведения опухоли на основе изучения профиля экспрессии группы генов





From *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Новые методы

Профилактика:

- анти-HPV вакцины
- эрадикация *H. pylori*
- анти-HCV терапия

Диагностика:

- ПЦР-детекция химерных генов (*BCR/ABL, PML/RARα, EWS/ETS* и др.)
- пренатальная диагностика синдрома Ли-Фраумени (мутации p53) и других наследственных форм опухолей

Прогноз течения и выбор лечения:

- предсказание токсичности и эффективности определенных цитостатиков (полиморфизм *DPD* – 5-ФУ, *MTHFR* – метотрексат и т.д.)
- предсказание агрессивности опухоли на основе изучения профиля экспрессии группы генов

Лечение:

- дифференцировочная терапия острого промиелоцитарного лейкоза
- специфические ингибиторы онкогенных тирозинкиназ и другие таргетные препараты
- антиангиогенная терапия
- вакцинотерапия (ДНК вакцины и др.)

Мониторинг результатов:

- жидкостная биопсия

Выяснение молекулярного механизма развития острого промиелоцитарного лейкоза (APL) привело к разработке эффективного метода лечения этого заболевания за счет индукции дифференцировки с помощью *транс*-ретиноевой кислоты

Ретиноевая кислота

↓

RARα/RXRα

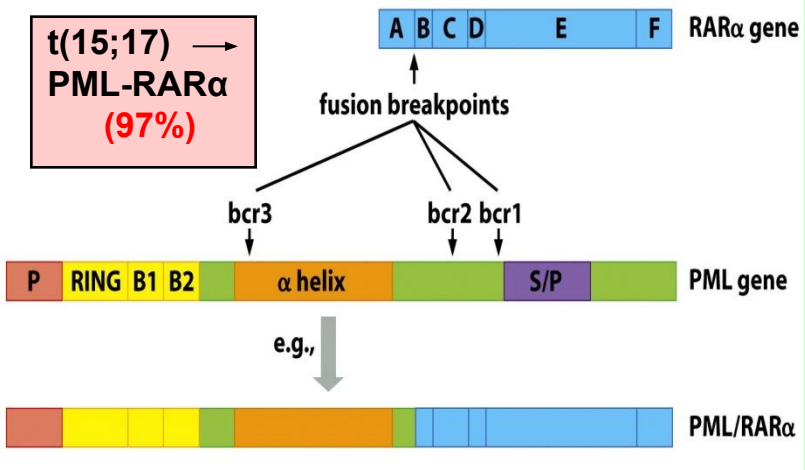
C/EBPα

C/EBPε

G-CSF, IL-6, первичные гранулярные белки и др.

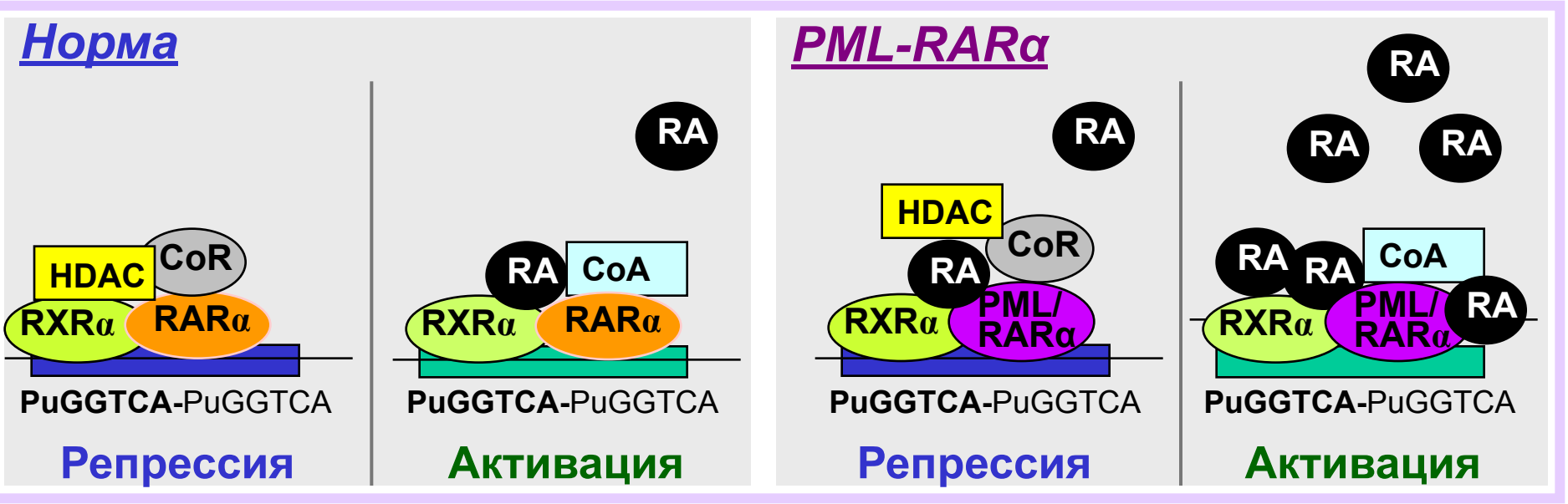
лактоферрин, желатиназа, коллагеназа, липокалин и др. вторичные гранулярные белки

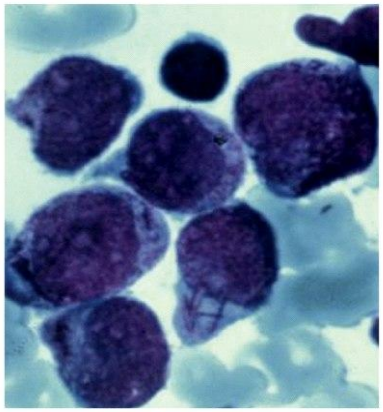
~~***Гранулоцитарная дифференцировка***~~



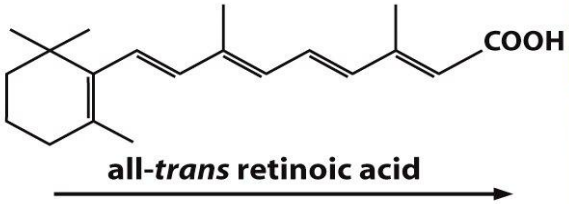
острый промиелоцитарный лейкоз

Выяснение молекулярного механизма развития острого промиелоцитарного лейкоза привело к разработке эффективного метода лечения этого заболевания с помощью высоких доз *транс*-ретиноевой кислоты



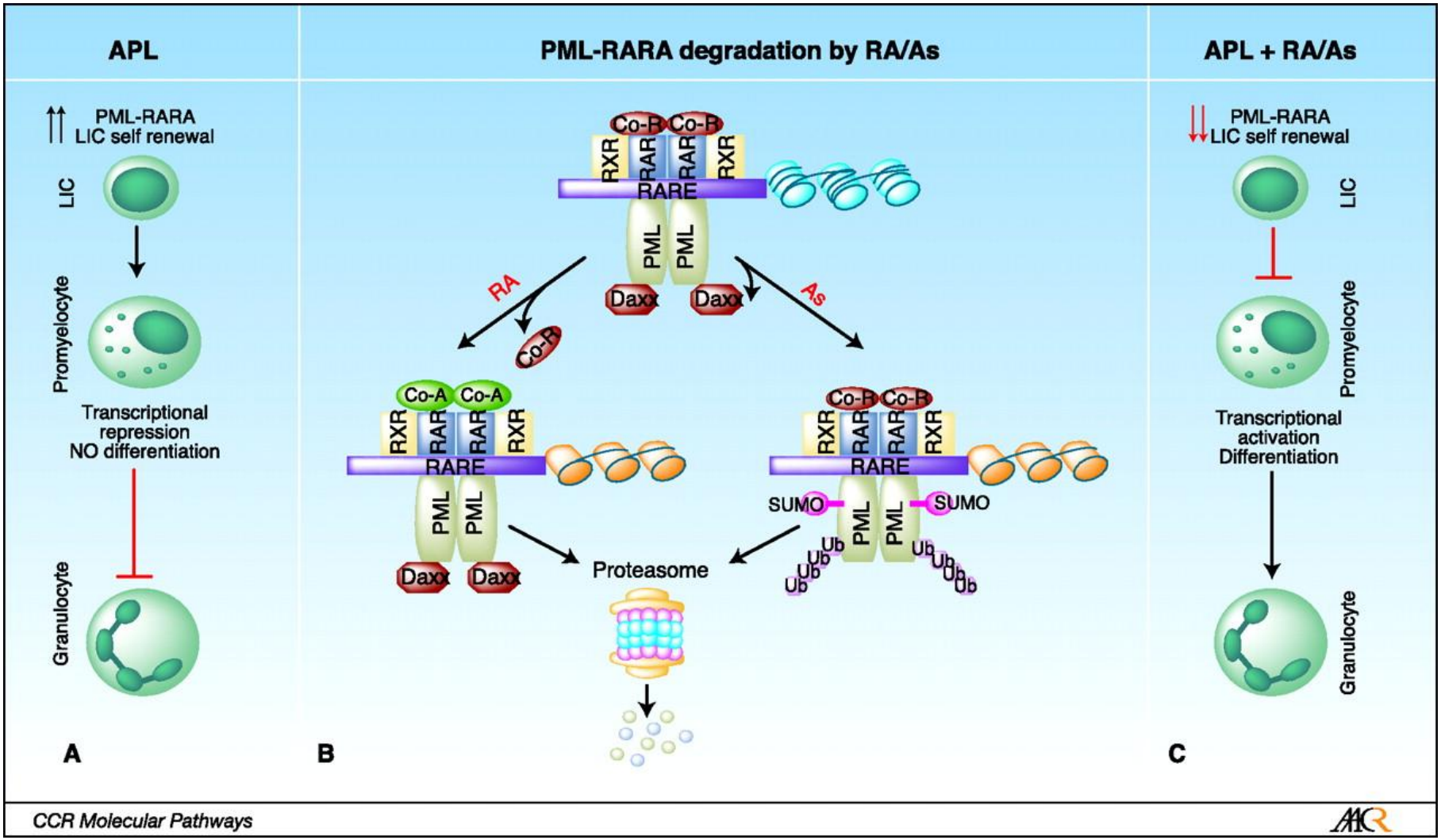


promyelocytes



polymorphonuclear cells (neutrophils)

Совместное действие транс-ретиноевой кислоты и триоксида мышьяка As_2O_3 не только индуцирует дифференцировку, но и элиминирует лейкемия-индуцирующие клетки (LIC)



Nasr et al., Clin Cancer Res, 2009, 15(20): 6321-6.

Новые методы

Профилактика:

- анти-HPV вакцины
- эрадикация *H. pylori*
- анти-HCV терапия

Диагностика:

- ПЦР-детекция химерных генов (*BCR/ABL, PML/RARα, EWS/ETS* и др.)
- пренатальная диагностика синдрома Ли-Фраумени (мутации p53) и других наследственных форм опухолей

Прогноз течения и выбор лечения:

- предсказание токсичности и эффективности определенных цитостатиков (полиморфизм *DPD* – 5-ФУ, *MTHFR* – метотрексат и т.д.)
- предсказание агрессивности опухоли на основе изучения профиля экспрессии группы генов

Лечение:

- дифференцировочная терапия острого промиелоцитарного лейкоза
- специфические ингибиторы онкогенных тирозинкиназ и другие таргетные препараты
- антиангиогенная терапия
- вакцинотерапия (ДНК вакцины и др.)

Мониторинг результатов:

- жидкостная биопсия

Основные принципы разработки противоопухолевых препаратов направленного действия

Таргетные препараты действуют на активированные или гиперэкспрессированные онкогены или их действие обусловлено отсутствием в опухолевой клетке супрессорных генов. Чаще всего вызывают апоптоз или арест клеточного цикла.

- **Выбор мишени (druggable genes)**

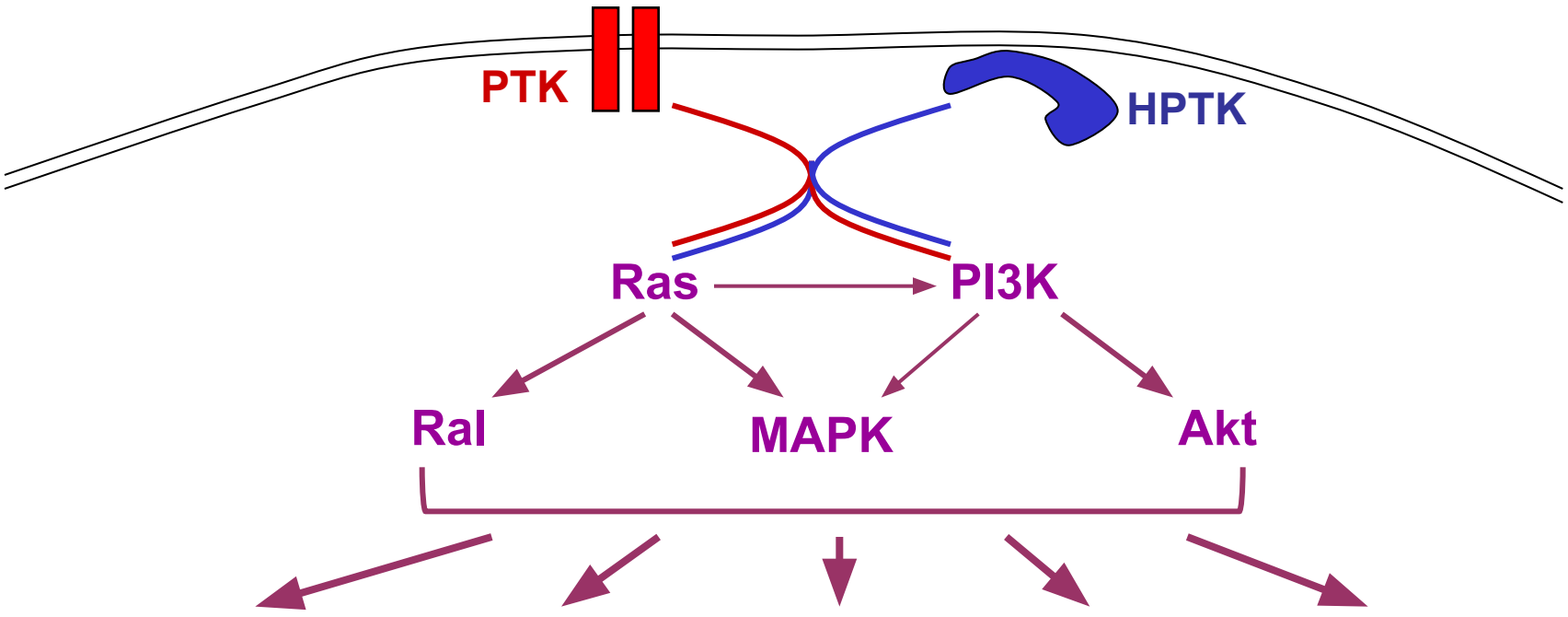
- Белки, локализованные на поверхности клетки и обладающие ферментативной активностью, которая может быть специфично заблокирована (киназы предпочтительнее, чем транскрипционные факторы)
- Драйверы канцерогенеза (онкогены, опухолевые супрессоры) или их прямые мишени

Инактивация онкобелков E6 и E7 в HPV18+ линии HeLa вызывает реактивацию p53 (индукция апоптоза) и pRb (cell senescence), соответственно.

- **Классы действующих веществ**

- моноклональные антитела к мутантным белкам
- малые молекулы (ингибиторы тирозинкиназ)
- малые интерферирующие РНК, аптамеры, экспрессирующие вектора, вещества, восстанавливающие функцию мутантного белка (реактивация p53)

Характерные для опухолевых клеток мутации/перестройки генов рецепторных (*EGFR, HER2, c-Kit и др.*) и нерецепторных (*BCR/ABL, c-Src и др.*) тирозинкиназ ведут к конститутивной активации ряда сигнальных путей (Ras-MAPK, PI3K-Akt и др.), что вызывает приобретение клеткой набора онкогенных свойств



Постоянная инициация митотических циклов

Инактивация чекпойнтов клеточного цикла

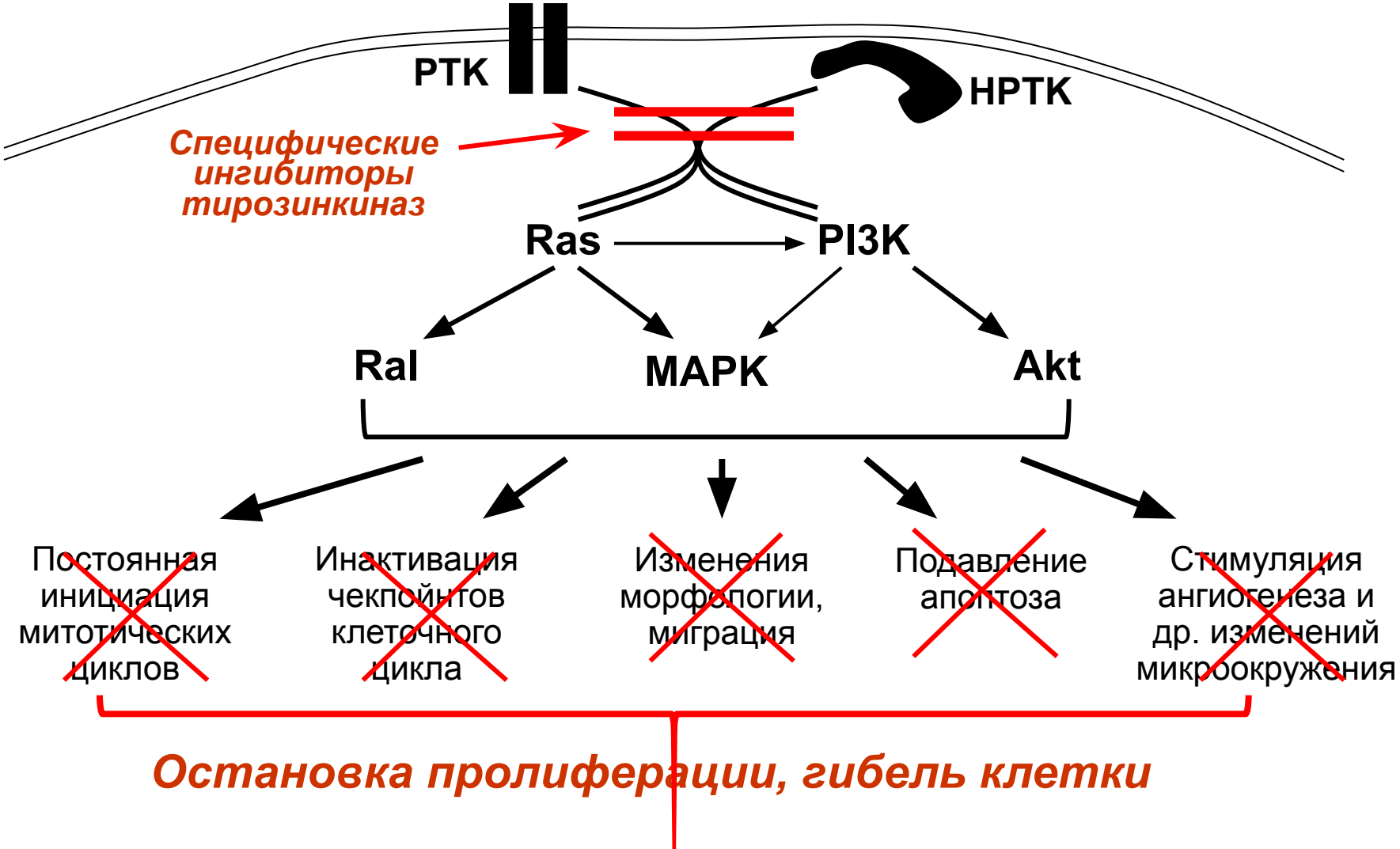
Изменения морфологии, миграция

Подавление апоптоза

Стимуляция ангиогенеза и др. изменений микроокружения

Характерные для опухолевых клеток мутации/перестройки генов рецепторных (*EGFR, HER2, c-Kit и др.*) и нерецепторных (*BCR/ABL, c-Src и др.*) тирозинкиназ ведут к конституативной активации ряда сигнальных путей (Ras-MAPK, PI3K-Akt и др.), что вызывает приобретение клеткой набора онкогенных свойств

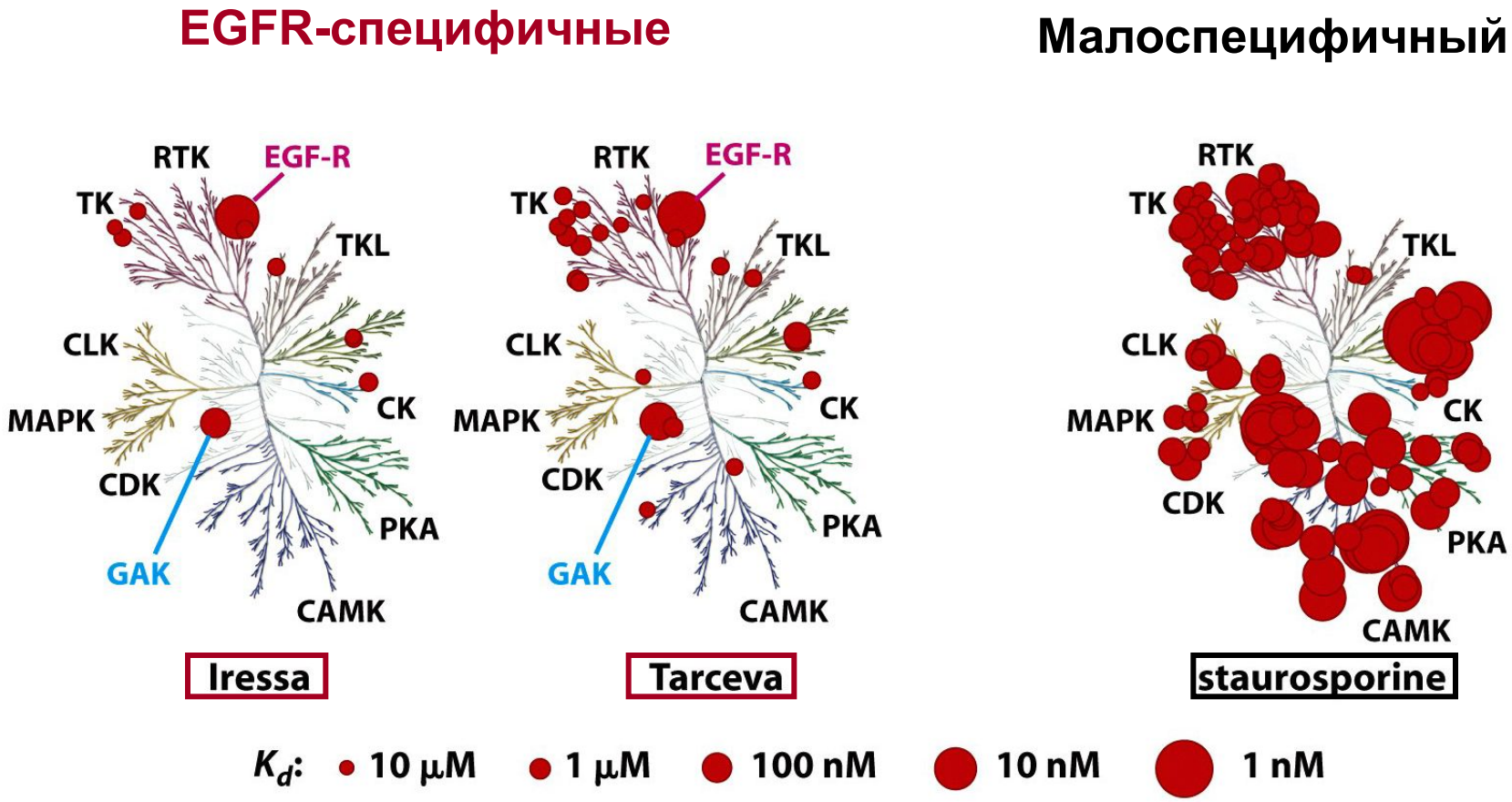
Блокирование этой сигнализации вызывает гибель клеток



Ключевую роль в развитии ряда новообразований человека играют мутации/перестройки генов рецепторных и нерецепторных тирозинкиназ. Созданы ингибиторы таких киназ, демонстрирующие высокую терапевтическую активность при лечении определенных заболеваний.

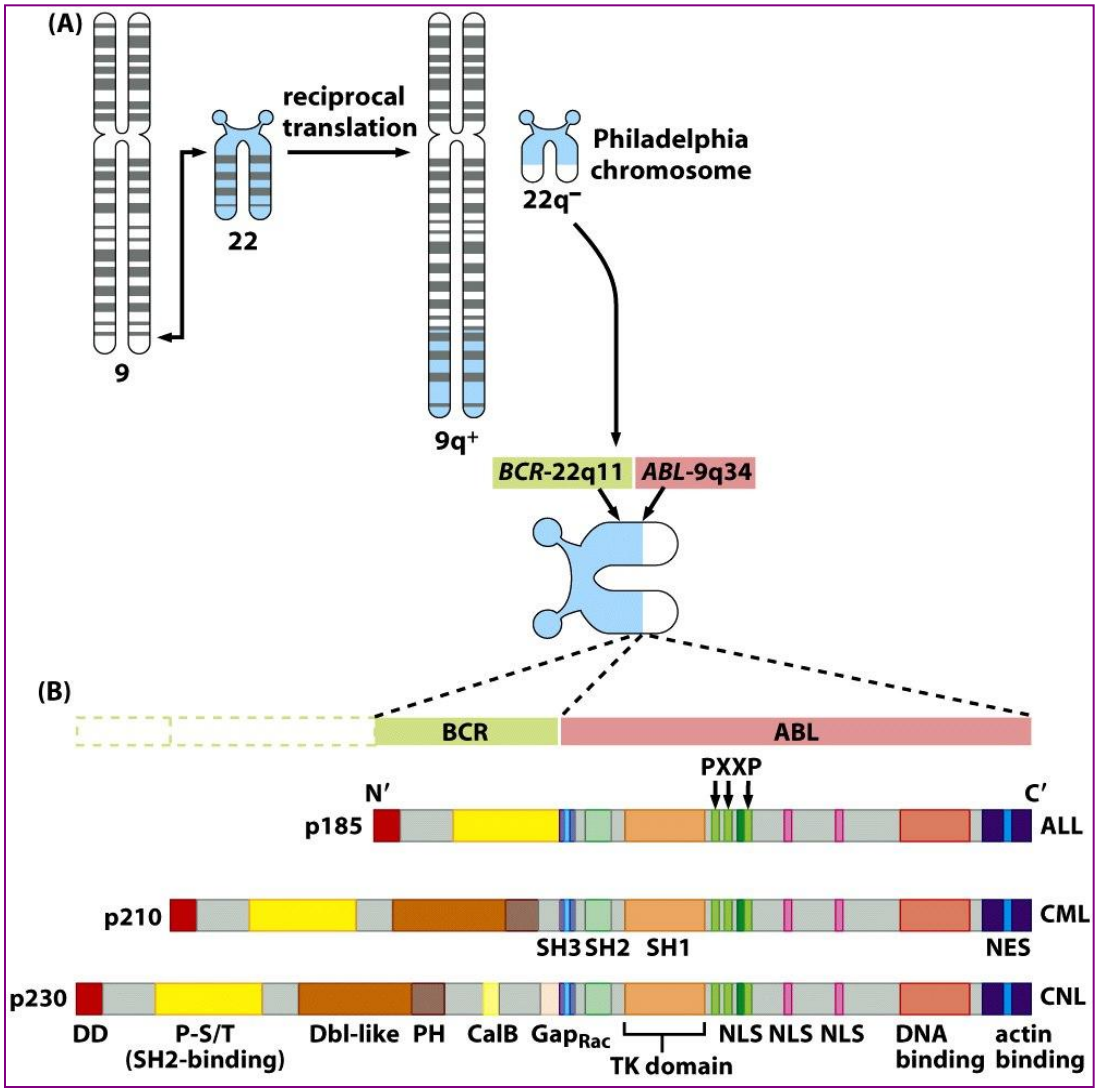
Ингибитор	*Мишень*	*Заболевания*
иматиниб (*STI1571, Gleevec*)	Bcr/Abl PDGFR c-Kit	ХМЛ (95%) ХММЛ, ГЭС Кишечные саркомы
эрлотиниб, гефинитиб (*Tarceva, Iressa*)	EGFR/ ERBB1	Рак легкого с мутациями EGFR (~10%)
вемурафениб	B-Raf	Меланома мутацией V600 B-Raf (40-60%)
трастузумаб (*Herceptin*) (~30%)	ERBB2/ HER2	Рак молочной железы с гиперэкспрессией HER2
сорафениб, сунитиниб	B-Raf, VEGFR, PDGFR, c-Kit, Flt-3	Рак печени, почки
бевацизумаб (*Avastin*)	VEGF-A	Метастатический рак толстой кишки

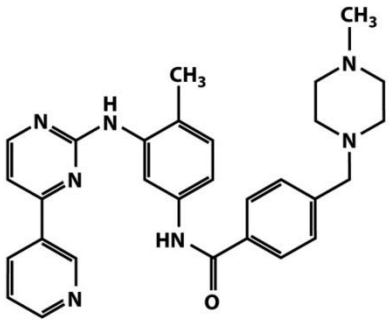
Используемые для терапии ингибиторы являются относительно специфичными



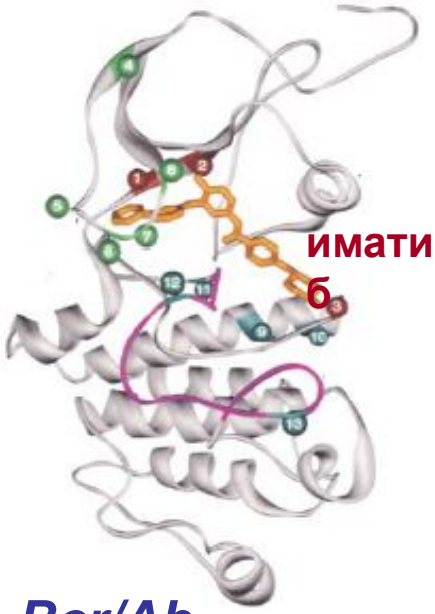
Adapted from *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Иматиниб (Gleevec) связывает и инактивирует химерную тирозинкиназу Bcr/Abl, возникающую в результате t(9;22) при хроническом миелоидном лейкозе и ряде других опухолей





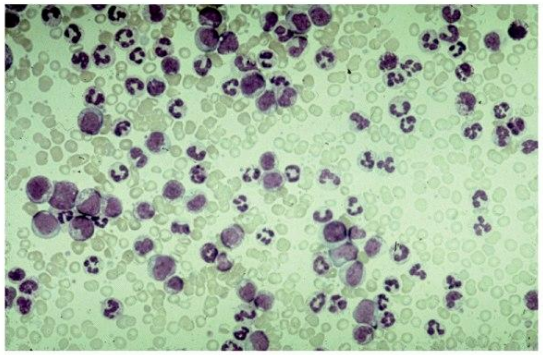
Gleevec®
(imatinib mesylate)



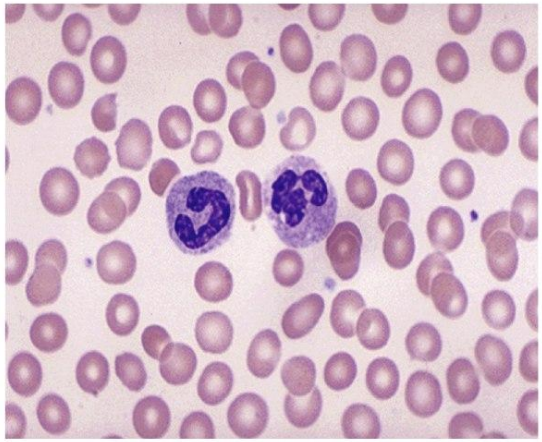
Активация сигнальных каскадов PI3K-Akt/PKB, Jak/STAT, Jun, Myc, NF-kB, Rac

Созданы ингибиторы тирозинкиназ, демонстрирующие высокую терапевтическую активность

Хронический миелолейкоз с t(9;22) → *BCR/ABL*



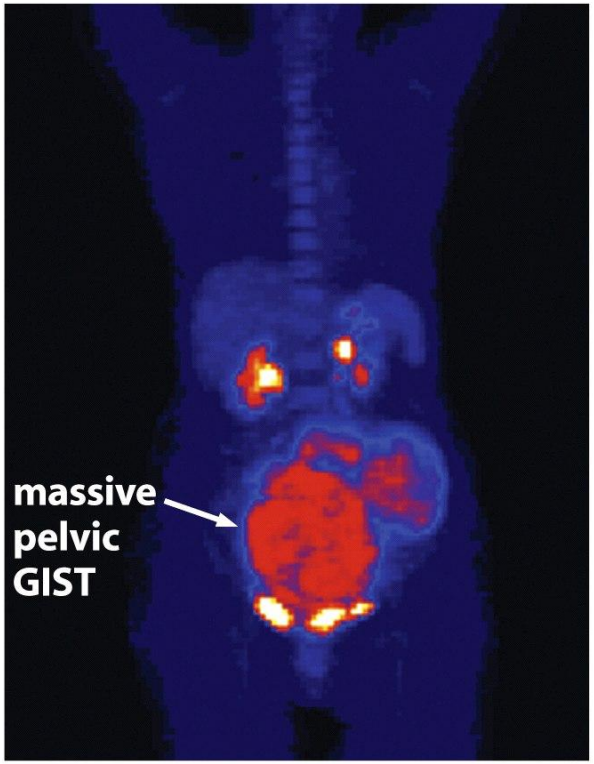
before treatment



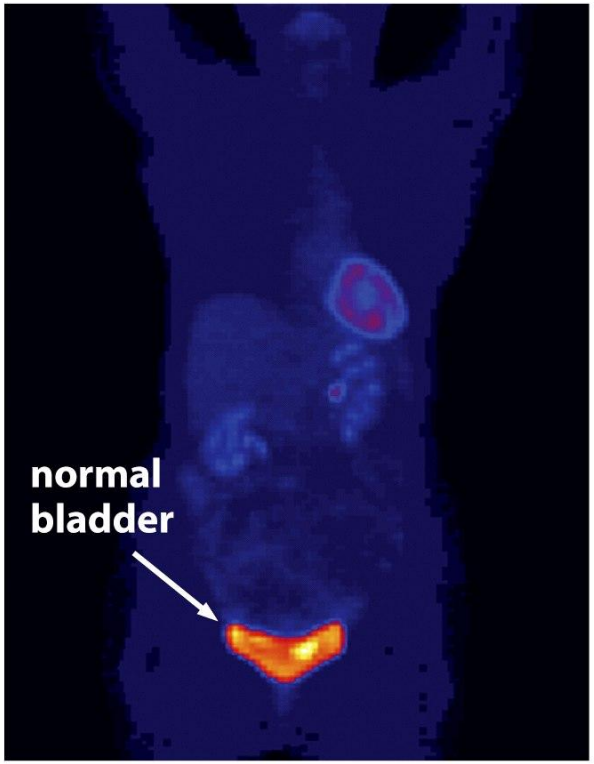
after treatment

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST), экспрессирующие мутантный c-Kit

before Gleevec



1 month later



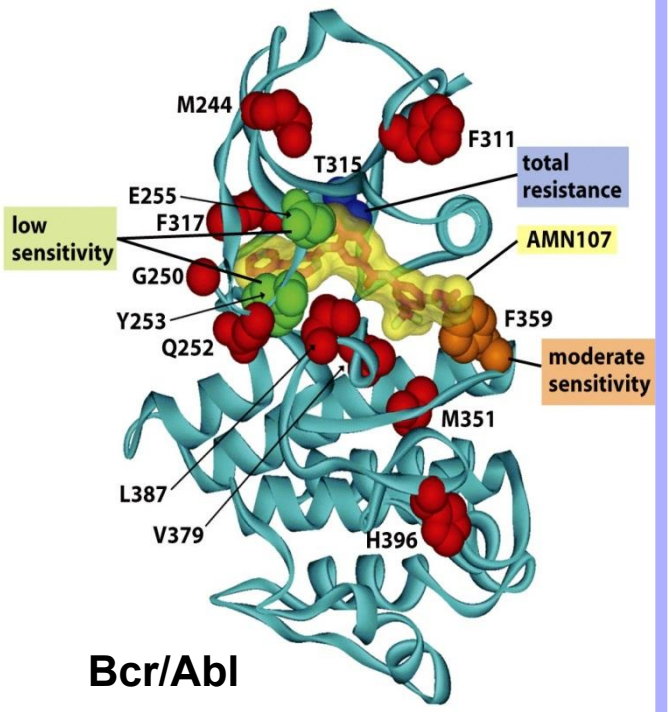
Adapted from *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Созданы ингибиторы тирозинкиназ, демонстрирующие высокую терапевтическую активность

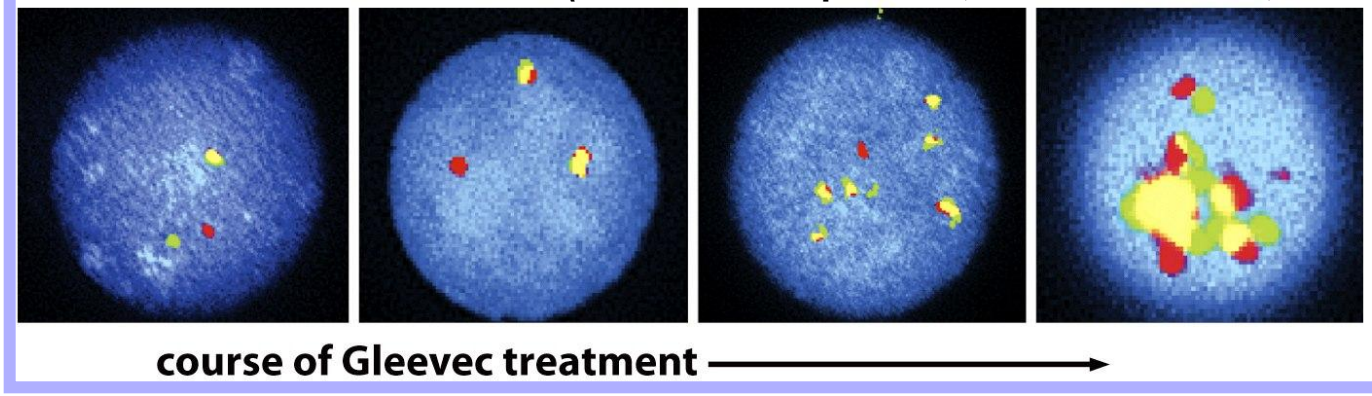
Ингибитор	*Мишень*	*Заболевания*
иматиниб (*STI1571, Gleevec*)	Bcr/Abl PDGF-R c-Kit	ХМЛ ХММЛ, ГЭС Кишечные саркомы

Проблема: появление и отбор опухолевых клеток с амплифицированными/мутантными тирозинкиназами, что позволяет избежать их ингибирования *(избыток белка-мишени или он перестает связывать ингибитор)*

Решение проблемы (частичное): созданы ингибиторы 2-го поколения (AMN107 и др.), связывающие мутантные белки.



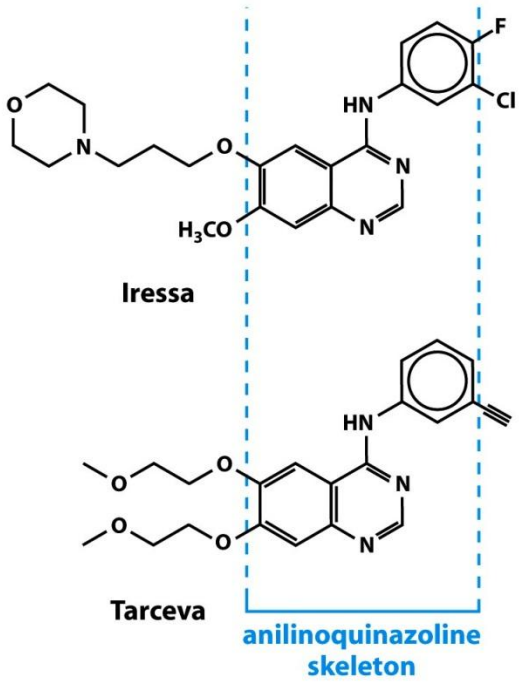
Число копий генов *BCR/ABL (FISH: ABL* – красный, *BCR* – зеленый, колокализация – желтый)

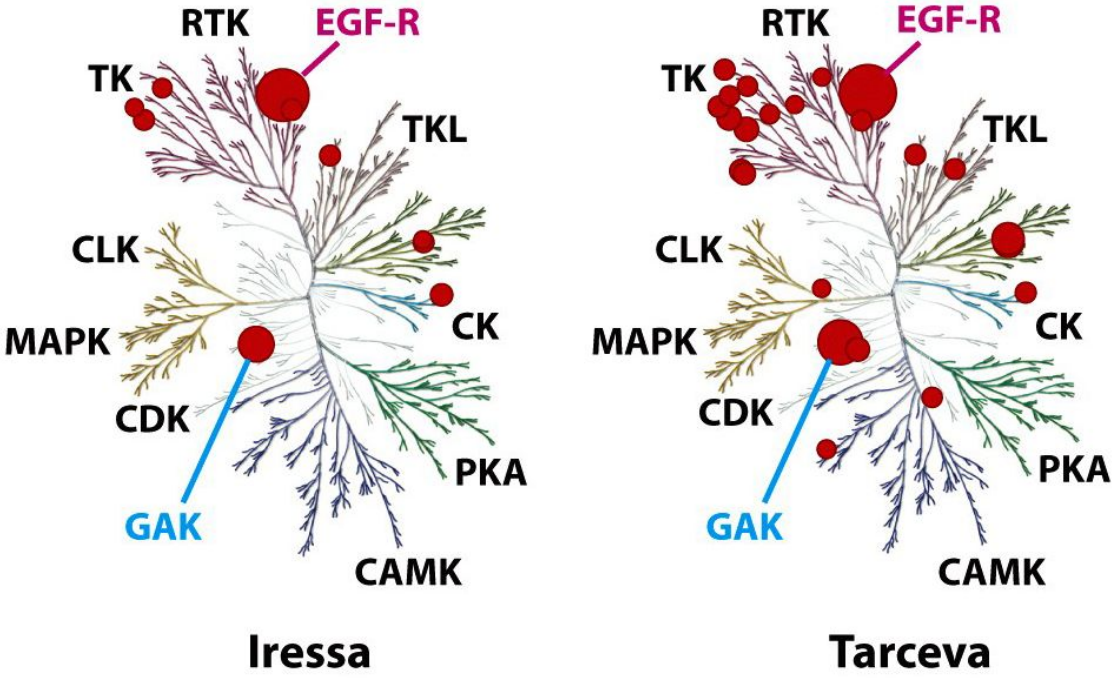


Adapted from *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Созданы ингибиторы тирозинкиназ, демонстрирующие высокую терапевтическую активность

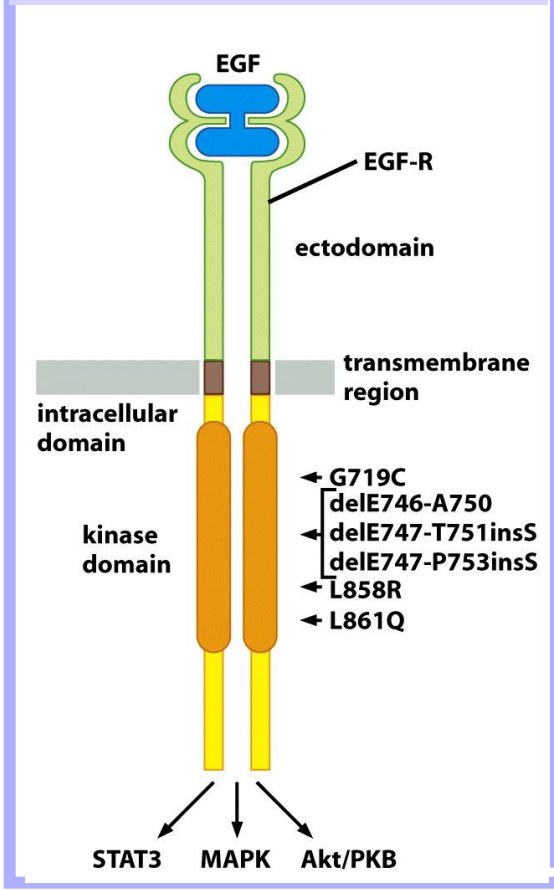
Ингибитор	*Мишень*	*Заболевания*
иматиниб (*STI1571, Gleevec*)	Bcr/Abl PDGF-R c-Kit	ХМЛ ХММЛ, ГЭС Кишечные саркомы
эрлотиниб, гефинитиб (*Tarceva, Iressa*)	**EGFR/ ERBB1**	**Рак легкого (с мутациями EGFR)**

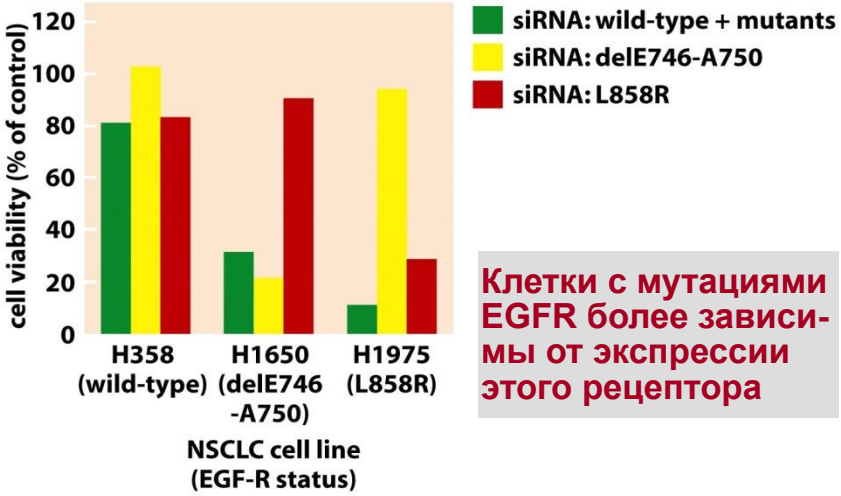




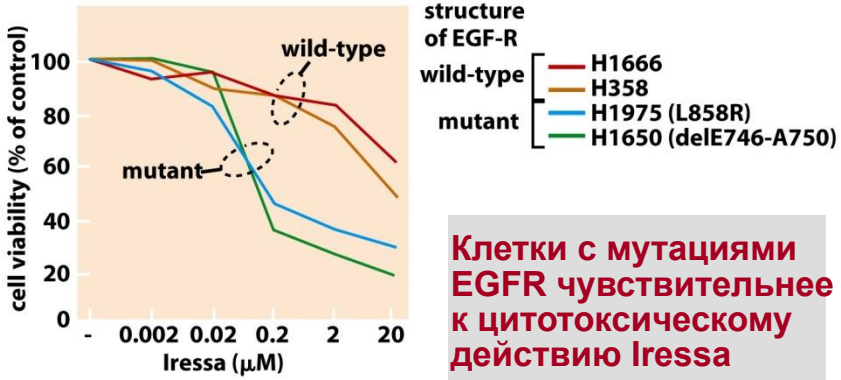
Ингибиторы EGFR эффективны при терапии подгруппы немелкоклеточных раков легкого с мутациями EGFR

Для ~10% раков легкого характерны мутации EGFR в 18-21 экзонах

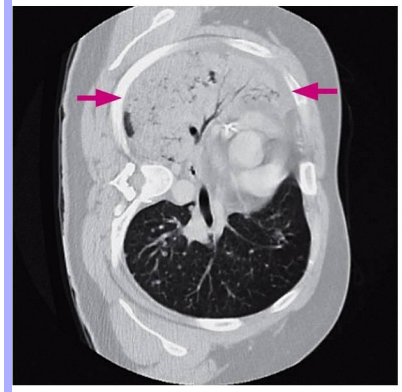




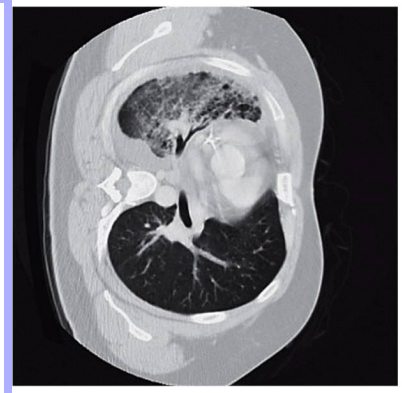
Клетки с мутациями EGFR более зависимы от экспрессии этого рецептора



Клетки с мутациями EGFR чувствительнее к цитотоксическому действию Iressa



Iressa, 6 мес.



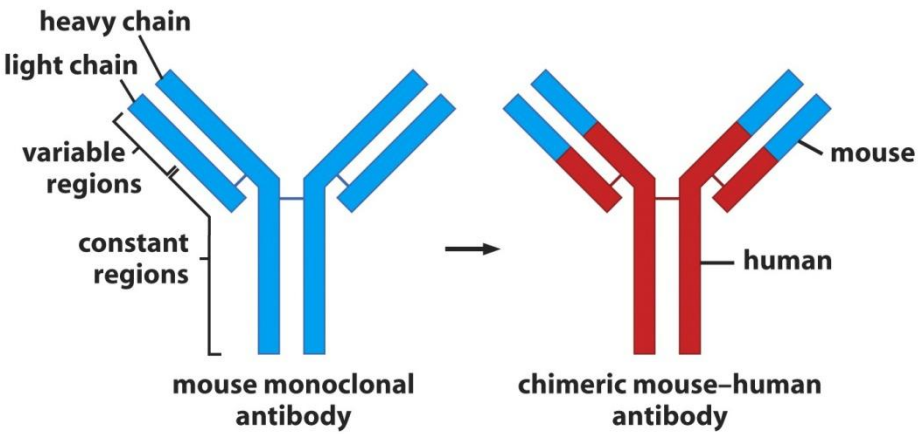
Adapted from *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

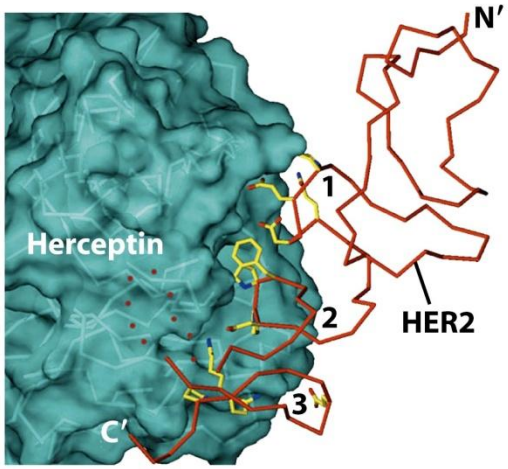
Развитие устойчивости к препаратам связано с возникновением новых мутаций.
Мутация **T790M EGFR** недостаточна для развития устойчивости, однако в сочетании с **L858R** или **del746–75**0 вызывает гиперактивацию EGFR.
Амплификация MET – за счет ERBB3 (HER3)–зависимой активации PI3K сигнализации.

Созданы ингибиторы тирозинкиназ, демонстрирующие высокую терапевтическую активность

Ингибитор	*Мишень*	*Заболевания*
иматиниб	Bcr/Abl	ХМЛ
	PDGFR	ХММЛ, ГЭС
(*STI1571, Gleevec*)	c-Kit	Кишечные саркомы
эрлотиниб, гефинитиб (*Tarceva, Iressa*)	EGFR/ HER1	Рак легкого (с мутациями EGFR)
трастузумаб (*Herceptin*)	**ERBB2/ HER2**	**Рак молочной железы (с гиперэкспрессией ERBB2 ~30%)**

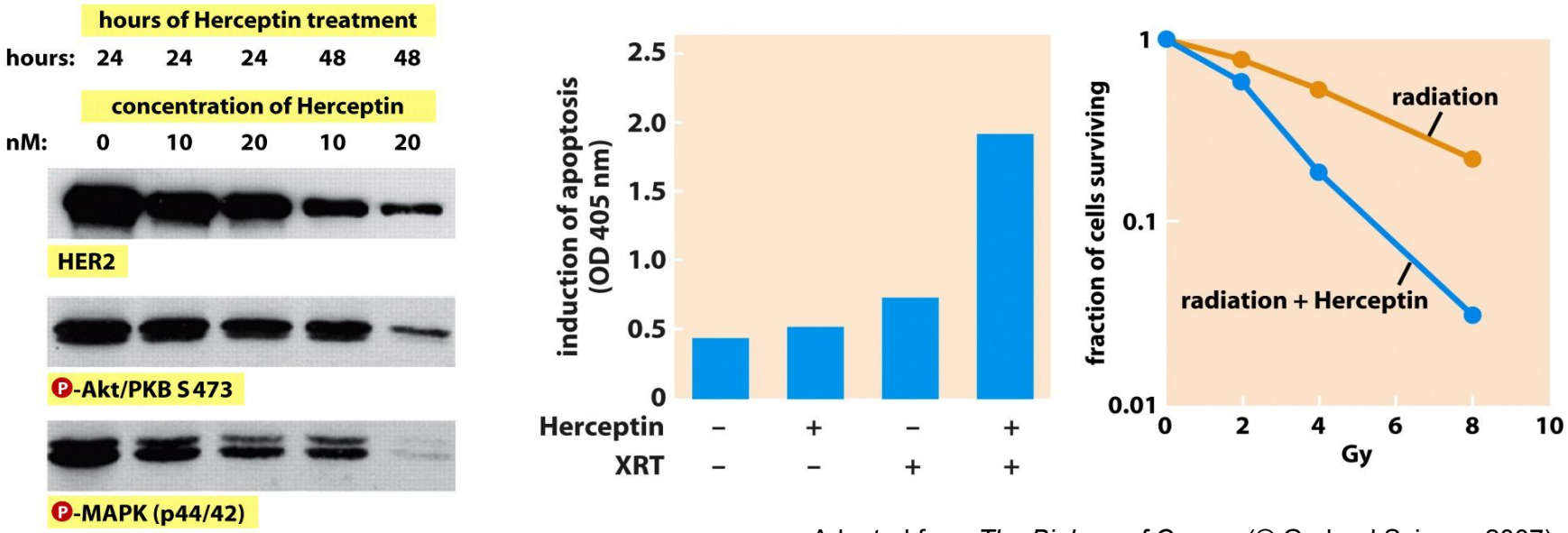
Трастузумаб (Herceptin) – ”гуманизированное” мышиное антитело к HER2





Adapted from *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Трастузумаб оказывает комбинированный цитотоксический эффект:
<u>основной</u> – через ингибирование функции HER2,
<u>дополнительный</u> – через иммунологические реакции.
Особенно эффективен при комбинации с другими воздействиями, индуцирующими апоптоз в опухолевых клетках



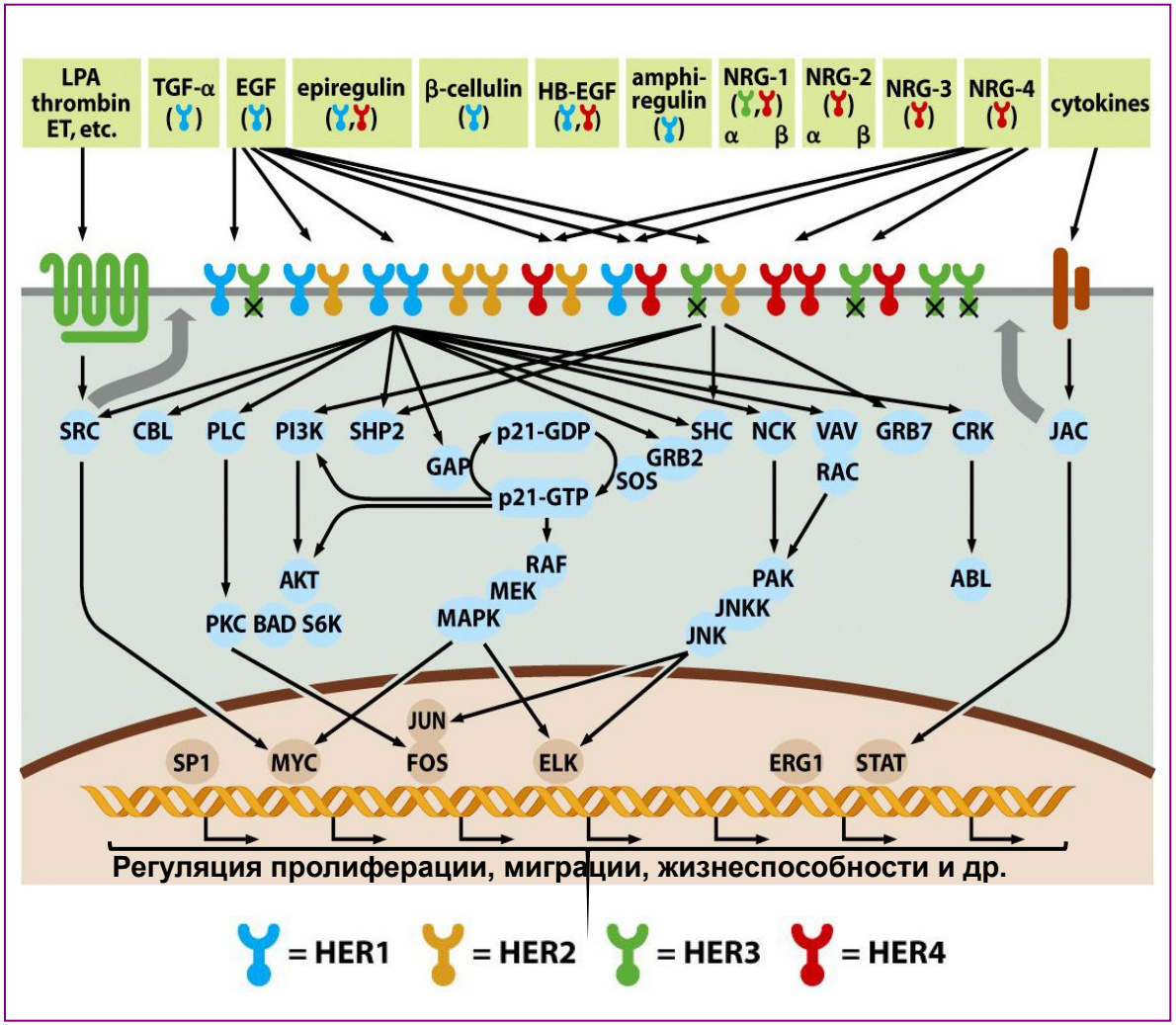
Adapted from *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

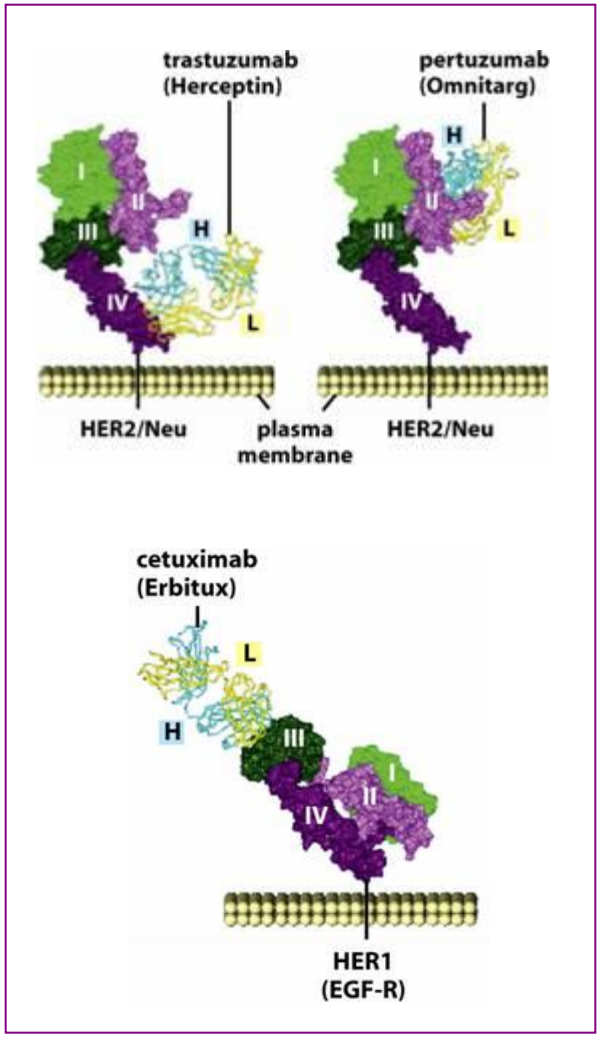
Эффект у пациентов с метастатическим раком молочной железы и гиперэкспрессией HER2

Treatment	Number of patients	Objective response rate, %	Median overall survival, months
Paclitaxel	68	17	17.9
Docetaxel	94	34	22.7
Trastuzumab	111	35	24.4
Docetaxel + trastuzumab	92	61	31.2

Adapted from *Zhukov and Tjulandin, Biochemistry,* 2008, 73(5):605-618

Разрабатываются и апробируются новые “гуманизированные” антитела к рецепторам семейства EGFR/ERBB





Adapted from *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Антиангиогенная терапия:

Создано >500 потенциальных антиангиогенных препаратов

Бевасизумаб (Avastin) – “гуманизированное” антитело к VEGF-A – применяется при лечении метастатического рака прямой и ободочной кишки.

Оказывает противоопухолевое действие, воздействуя не только на ангиогенез, но и на жизнеспособность самих неопластических клеток, экспрессирующих VEGFR2, VEGFR1. Возможно, подавляет также образование метастатических ниш, блокируя миграцию из костного мозга VEGFR1+ клеток.

Применяется в комбинации с другими химиопрепаратами.

Многие другие препараты проходят разные фазы клинических испытаний:

Эндостатин (EntreMed) - **III фаза – ингибирует пролиферацию и миграцию эндотелиоцитов, воздействуя на $\alpha_V\beta_1$ интегрин**

Angiozyme (Rybozyme Pharm) - **III фаза – подавляет функцию VEGF-A**

Неблагоприятные последствия антиангиогенной терапии: стимуляция метастазирования

Cancer Cell 15, 220–231, March 3, 2009 ©2009 Elsevier Inc.

Antiangiogenic Therapy Elicits Malignant Progression of Tumors to Increased Local Invasion and Distant Metastasis

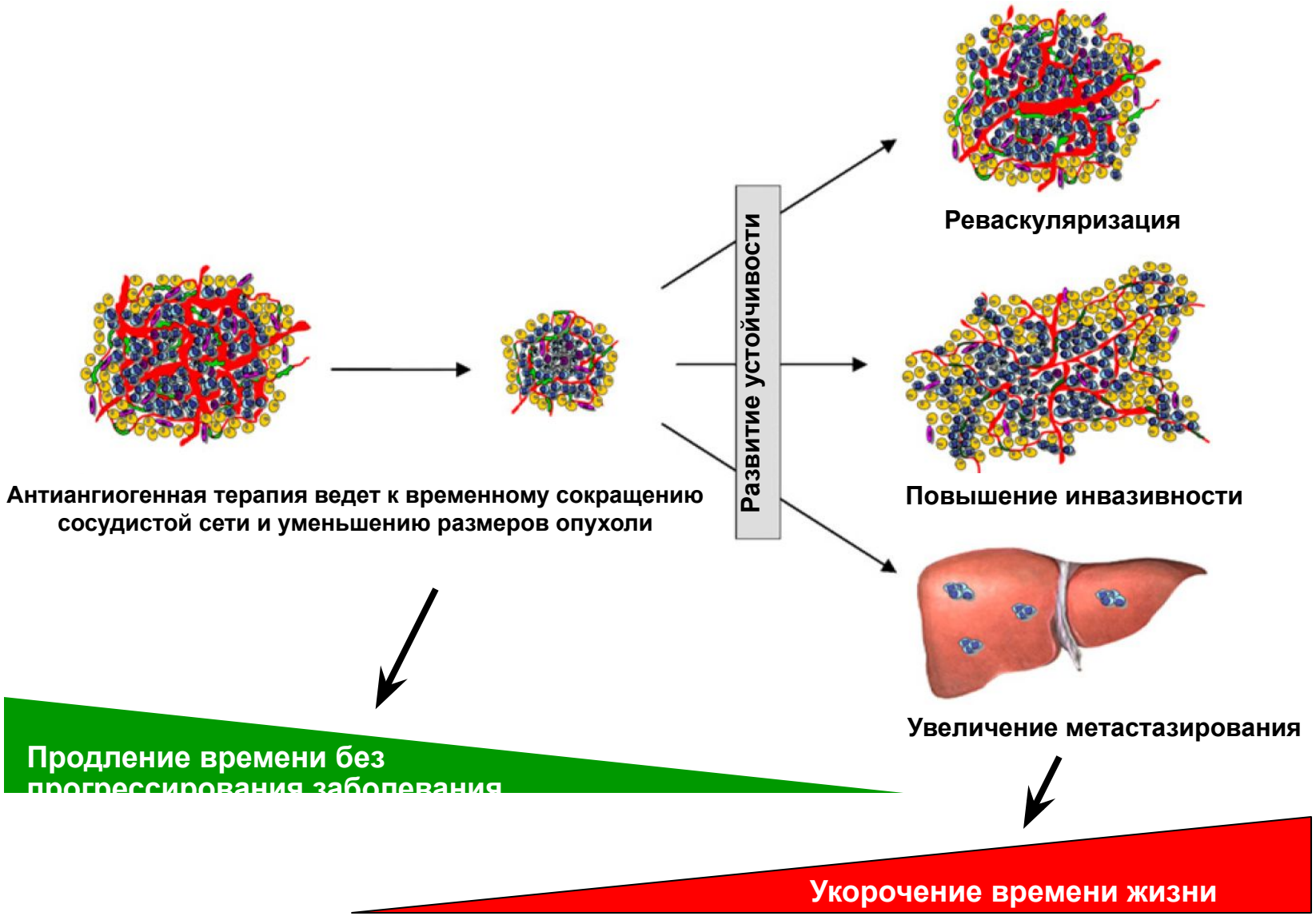
Marta Pàez-Ribes,[1,6] Elizabeth Allen,[2,6] James Hudock,[3] Takaaki Takeda,[4] Hiroaki Okuyama,[4] Francesc Viñals,[1,5] Masahiro Inoue,[4] Gabriele Bergers,[3] Douglas Hanahan,[2,*] and Oriol Casanovas[1,*]
[1]Translational Research Laboratory, Catalan Institute of Oncology, IDIBELL, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Spain
[2]Department of Biochemistry & Biophysics, Diabetes Center, and Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center
[3]Department of Neurosurgery and Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center
University of California, San Francisco, San Francisco, CA 94143, USA
[4]Department of Biochemistry, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka 537-8511, Japan
[5]Departament de Ciències Fisiològiques II, Universitat de Barcelona, IDIBELL, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Spain

Cancer Cell 15, 232–239, March 3, 2009 ©2009 Elsevier Inc.

Accelerated Metastasis after Short-Term Treatment with a Potent Inhibitor of Tumor Angiogenesis

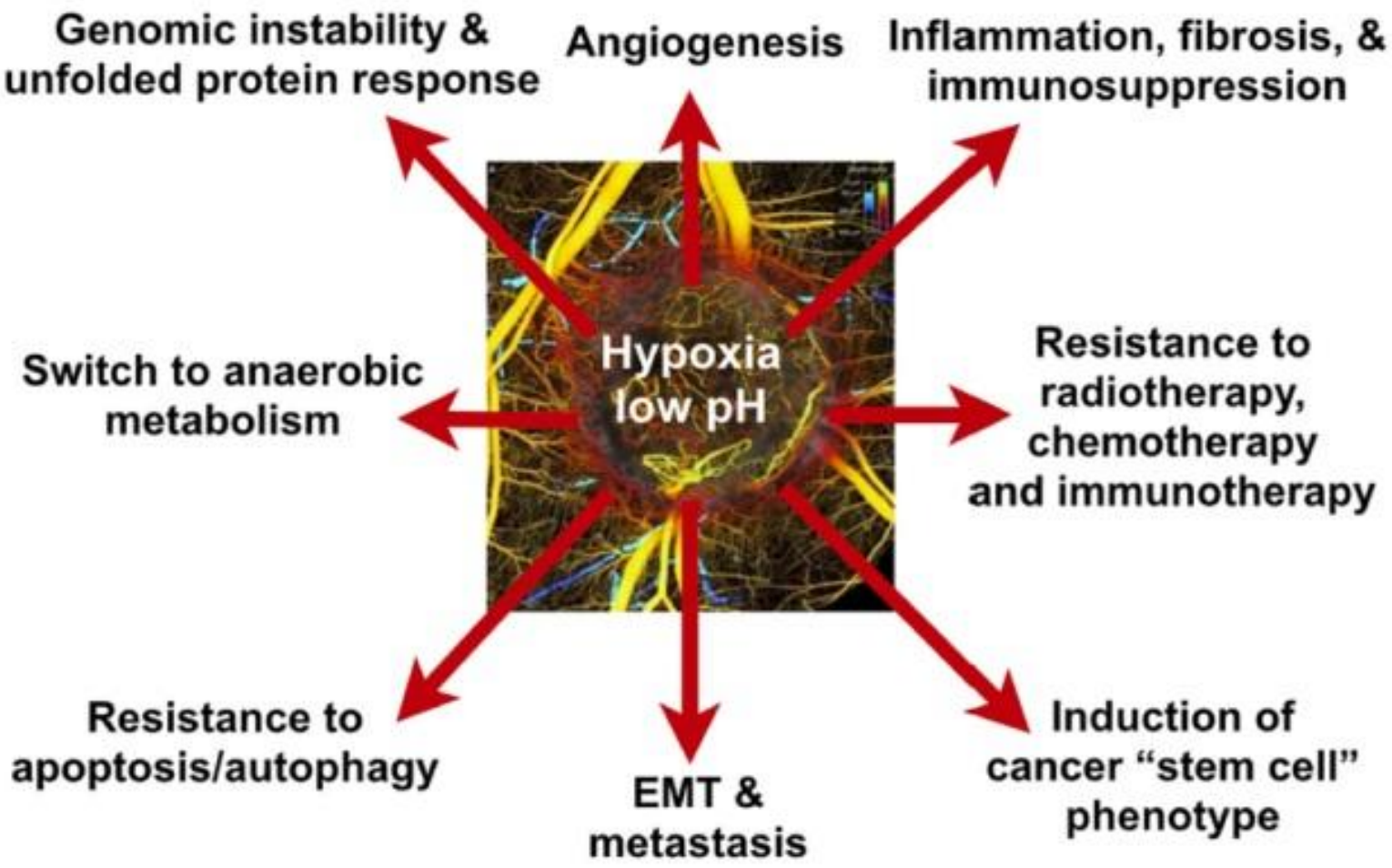
John M.L. Ebos,[1,2] Christina R. Lee,[1] William Cruz-Munoz,[1] Georg A. Bjarnason,[3] James G. Christensen,[4] and Robert S. Kerbel[1,2,*]
[1]Molecular and Cellular Biology Research, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, ON M4N 3M5, Canada
[2]Department of Medical Biophysics, University of Toronto, Toronto, ON M5G 2M9, Canada
[3]Sunnybrook Odette Cancer Centre, Toronto, ON M5G 2M9, Canada
[4]Pfizer Global Research and Development, La Jolla Labs, La Jolla, CA 92121, USA

Повышение инвазивности и метастазирования опухолей при ингибировании VEGF-A-сигнализации



Loges et al., Cancer Cell, 2009, 15(3):167-170; Paez-Ribes et al., Cancer Cell, 2009, 15(3):220-231

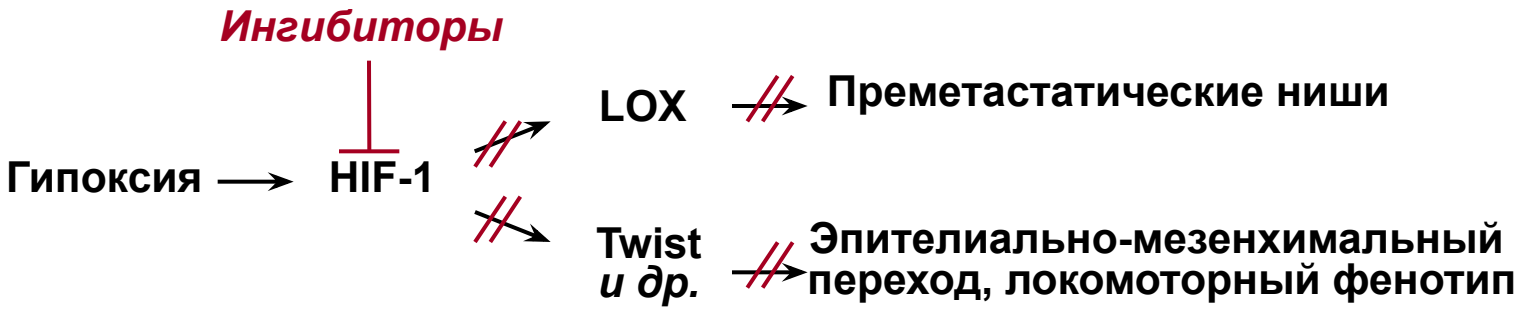
Вероятные механизмы повышения инвазивности и метастазирования опухолей при VEGF-A-направленной антиангиогенной терапии



Jain RK, Cancer Cell. 2014; 26(5): 605-22

Пути совершенствования противоопухолевой антиангиогенной терапии

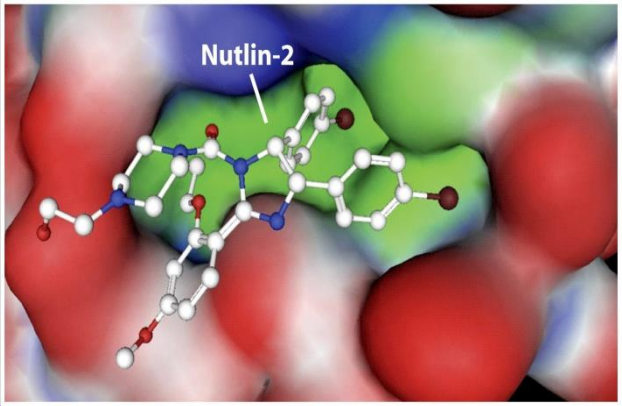
1) Подавление неблагоприятных последствий возникающей гипоксии неопластических клеток (использование ингибиторов HIF-1 и др.)



2) Подавление опухолевого лимфангиогенеза (ингибирование секреции/активности VEGF-C и др.)

Терапевтические пептиды:

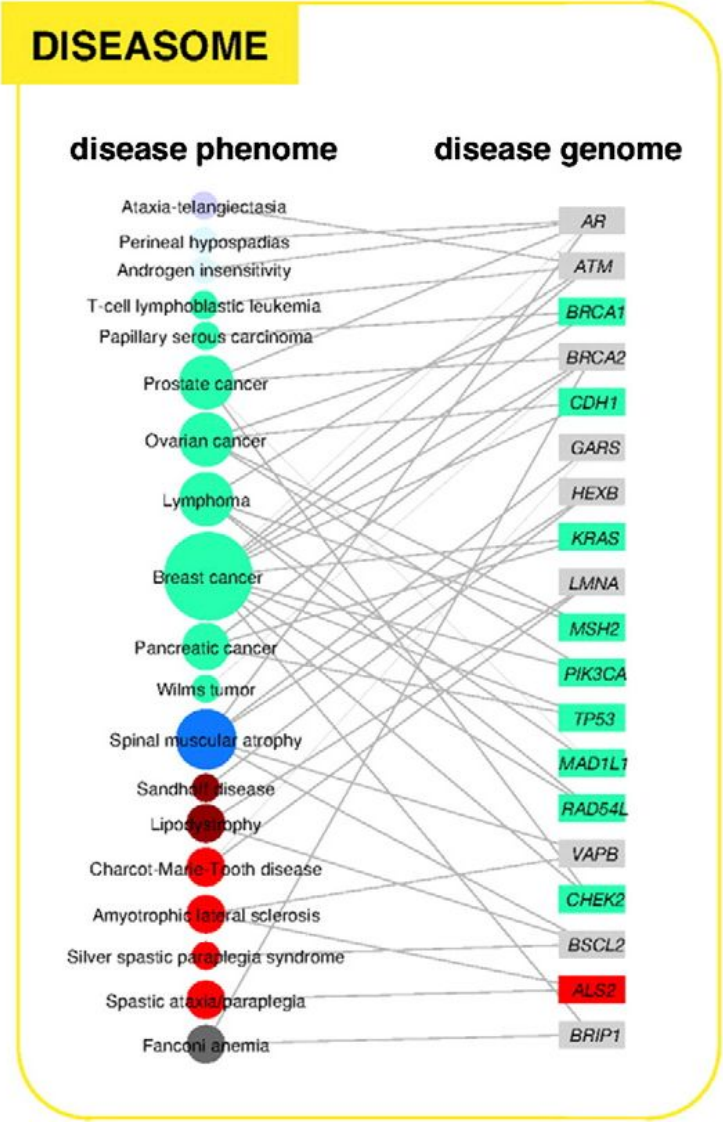
Nutlin, связываясь с Mdm2, нарушает его взаимодействие с p53. Вызывает апоптоз в клетках с p53 дикого типа.
Проходит клинические испытания.



Подробнее о разных стратегиях нормализации функции p53 *- Khoo KH, Verma CS, Lane DP. Nat Rev Drug Discov. 2014*

Сложности и ограничения таргетной терапии

- Не все гены одинаково важны в разных типах опухолей
- Гетерогенность опухолей внутри одного типа
- Возникновение механизмов развития устойчивости к лекарству в ходе терапии



Персонализированная терапия

Для того, чтобы попасть в мишень, хорошо бы знать о её существовании

Традиционные методы:

- анализ хромосомных перестроек и количества копий хромосом и отдельных генов
- изменение уровней транскрипции отдельных генов и их сочетаний
- иммуногистохимия
- секвенирование отдельных генов и «горячих точек» мутаций

Высокопроизводительное секвенирование в онкологии

- **Полногеномные исследования**
- **Направленное секвенирование** - отбор конкретных фрагментов

-секвенирование отдельных генов и их участков (Foundation One, Illumina, Qiagen и др.)

-экзомное секвенирование

- **Секвенирование РНК** (транскриптомное секвенирование, малые РНК, некодирующие РНК)

-изменение уровней экспрессии

-представленность изоформ

-слитные белки

- **Определение эпигенетических вариантов**

-метилирование ДНК, структурные варианты хроматина, пост-трансляционные модификации гистонов

- Исследование **циркулирующих нуклеиновых кислот** в плазме и сыворотке крови
- **Комплексный** анализ данных

Что секвенировать?

	Whole genome	Whole exome	Targeted panel (500kb)
Target size (bp)	3×10^9	5×10^7	500,000
Sample/sequencing run	6	120	1536
Depth of Coverage	x30	x100	>500
Data analysis time/sample	>48 hrs	3 hrs	<1 hr

Экзом составляет 1.5% генома человека и содержит 85% мутаций, ассоциированных с развитием заболеваний

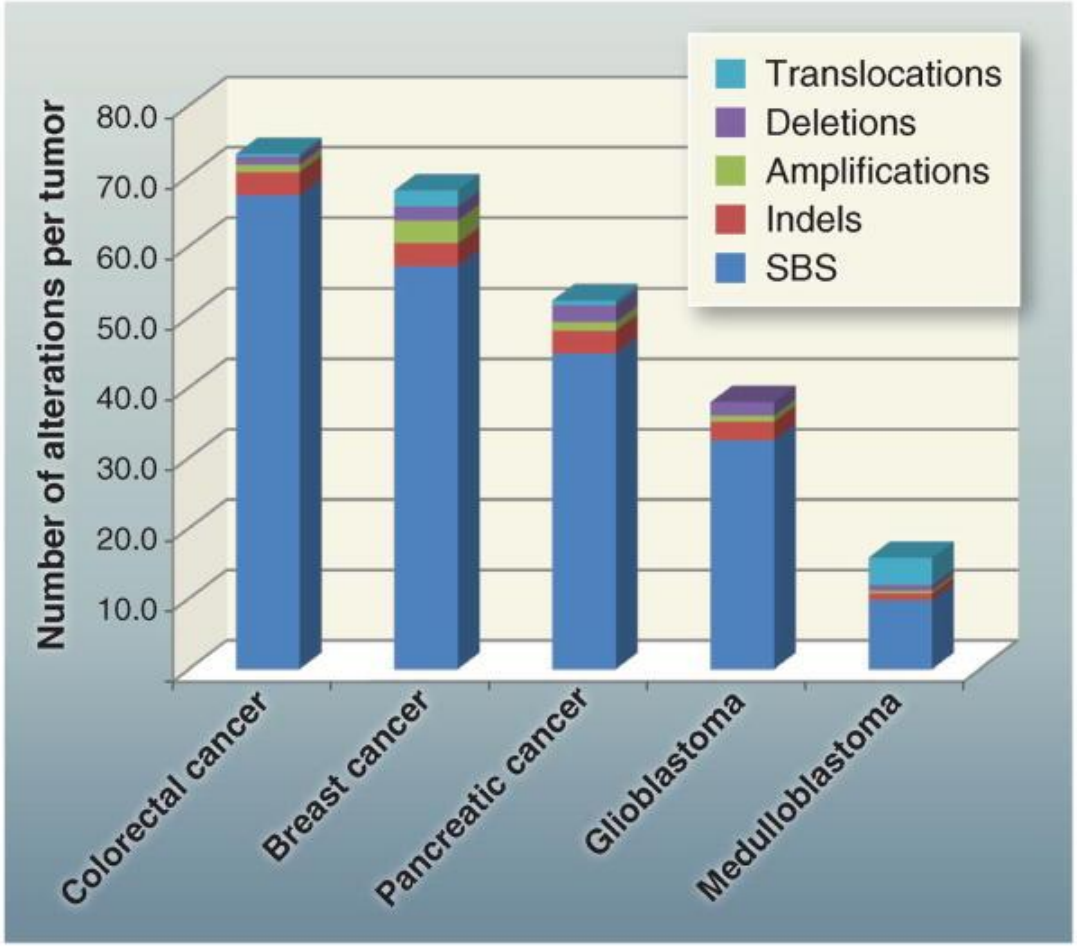
Выявление мутаций онкогенов и опухолевых супрессоров - секвенирование отдельных генов и их участков

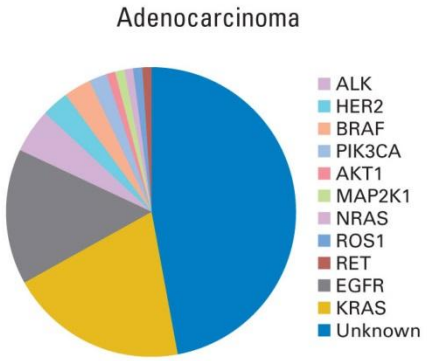
- **Преимущества панельного секвенирования:**

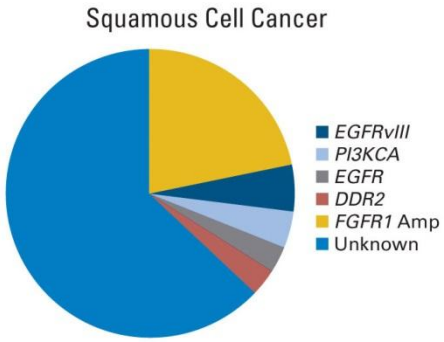
- Можно выбрать набор генов под конкретную задачу
- Покрытие, а, значит, точность -> селективность и специфичность
- ДНК из фиксированного или замороженного материала, можно использовать небольшие количества
- Можно исследовать большее количество образцов за прогон прибора
- Простота и скорость анализа данных
- Цена, производительность, воспроизводимость
- Возможность клинической сертификации

Уже в клинике

Количество и спектр геномных нарушений в разных типах опухолей отличается





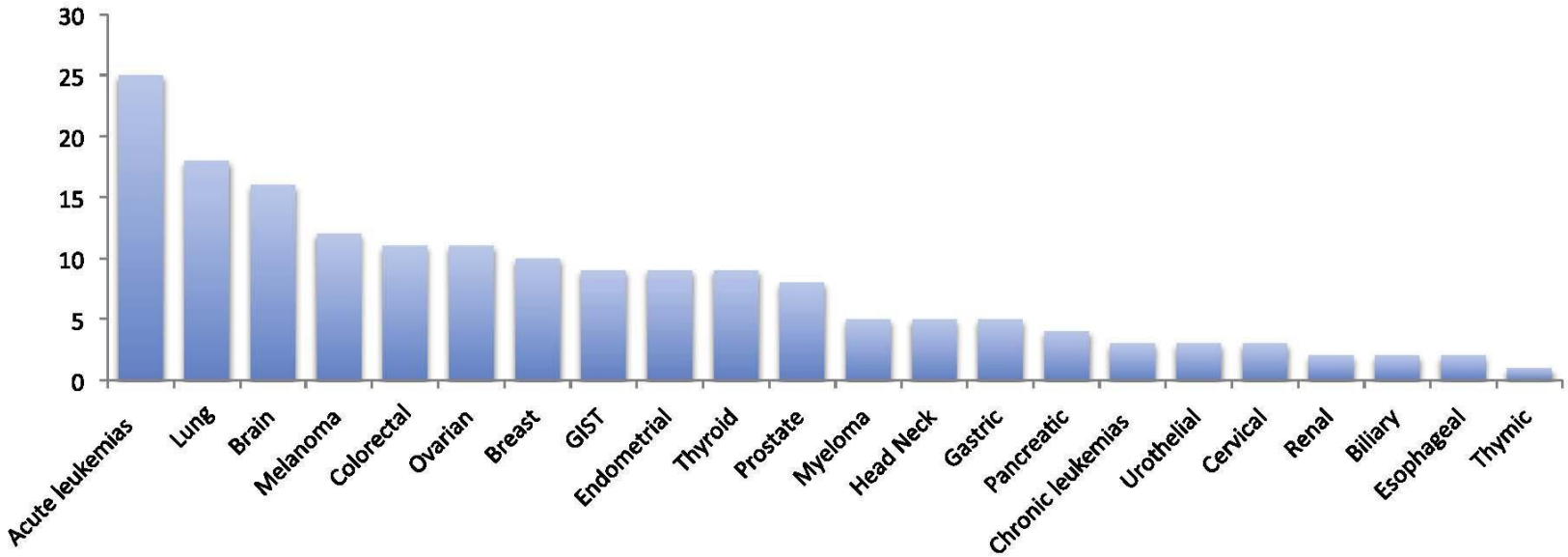


Примерно у 1/3 пациентов с аденокарциномой легкого выявляются терапевтически значимые онкогенные мутации или перестройки, для которых утверждены (ингибиторы EGFR при мутациях в 18-21 экзонах, кризотиниб при перестройках ALK) или находятся в испытаниях конкретные схемы таргетной терапии

Li et al., J Clin Oncol. 2013; 31(8):1039-49

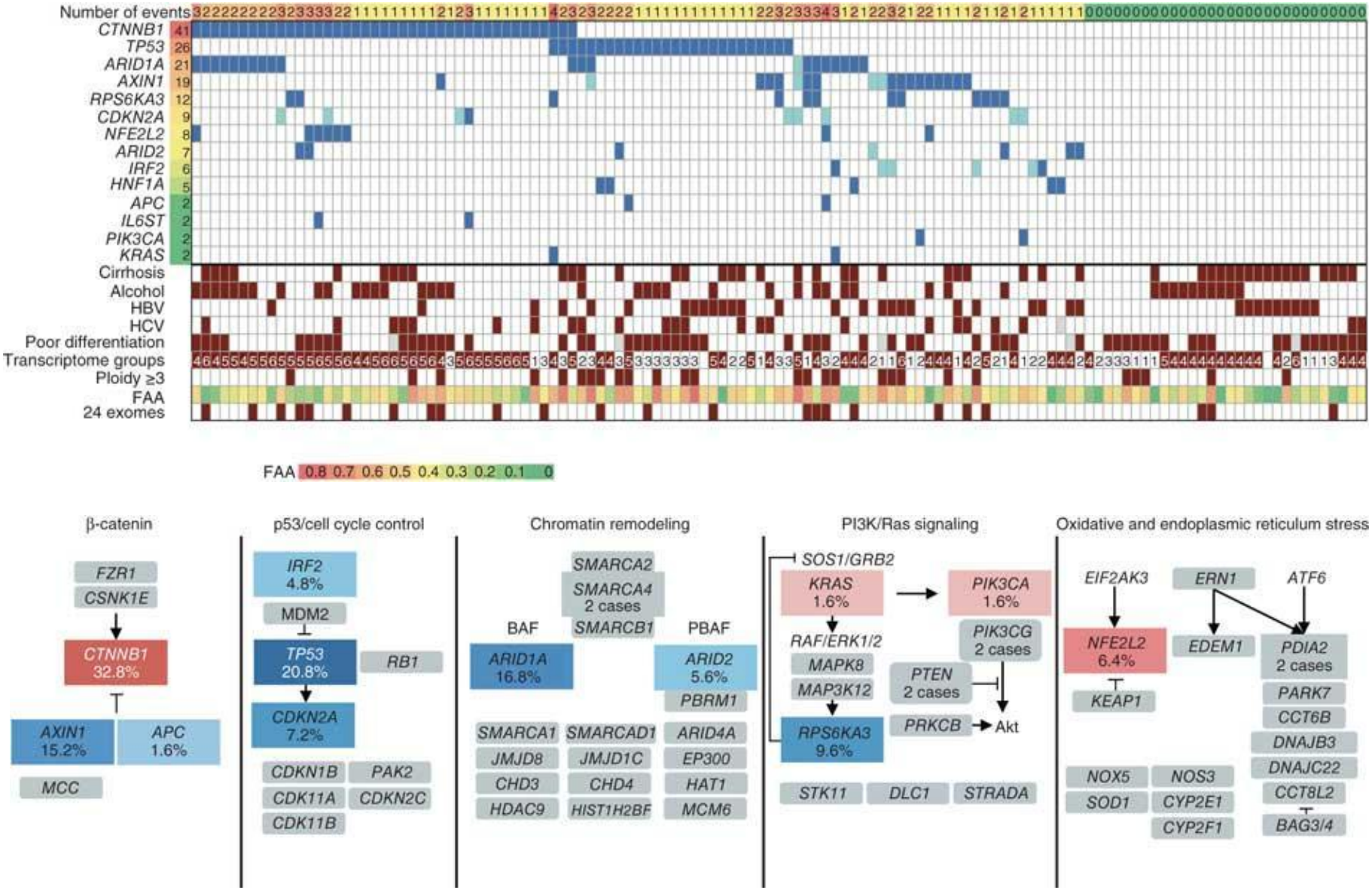
Количество генов с предсказательными ассоциациями для разных типов опухолей

Механизмы возникновения каждой конкретной опухоли определяются уникальной комбинацией различных генетических и эпигенетических изменений (драйверных и пассажирских).
Эти изменения могут определять:
- прогноз течения заболевания
- чувствительность опухоли к терапии



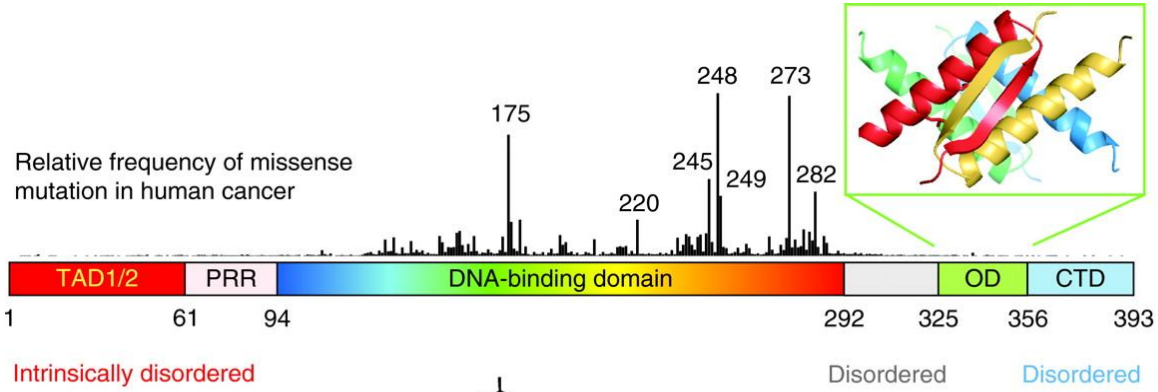
Dienstmann et al., Mol Oncol. 2014;8(5):859-73

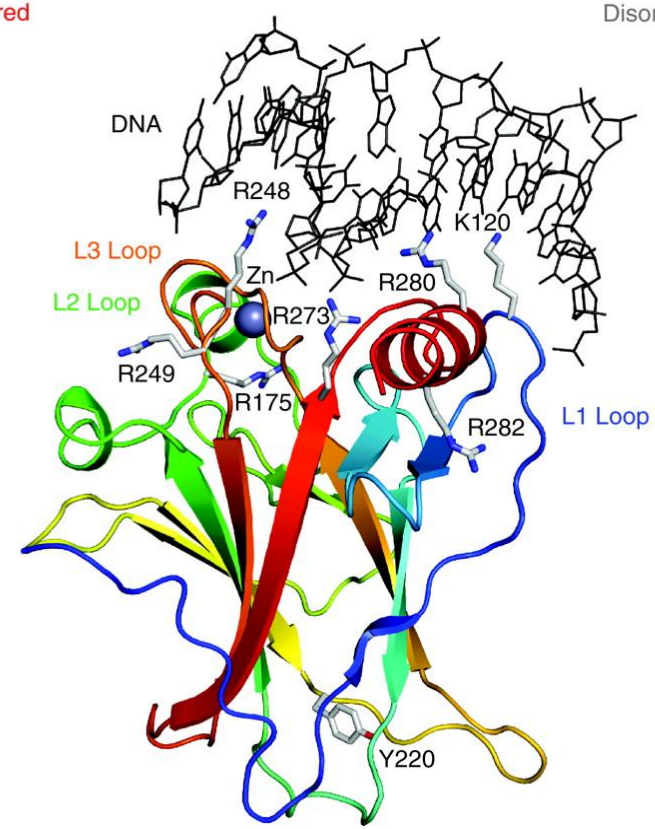
Генетическое профилирование опухолей



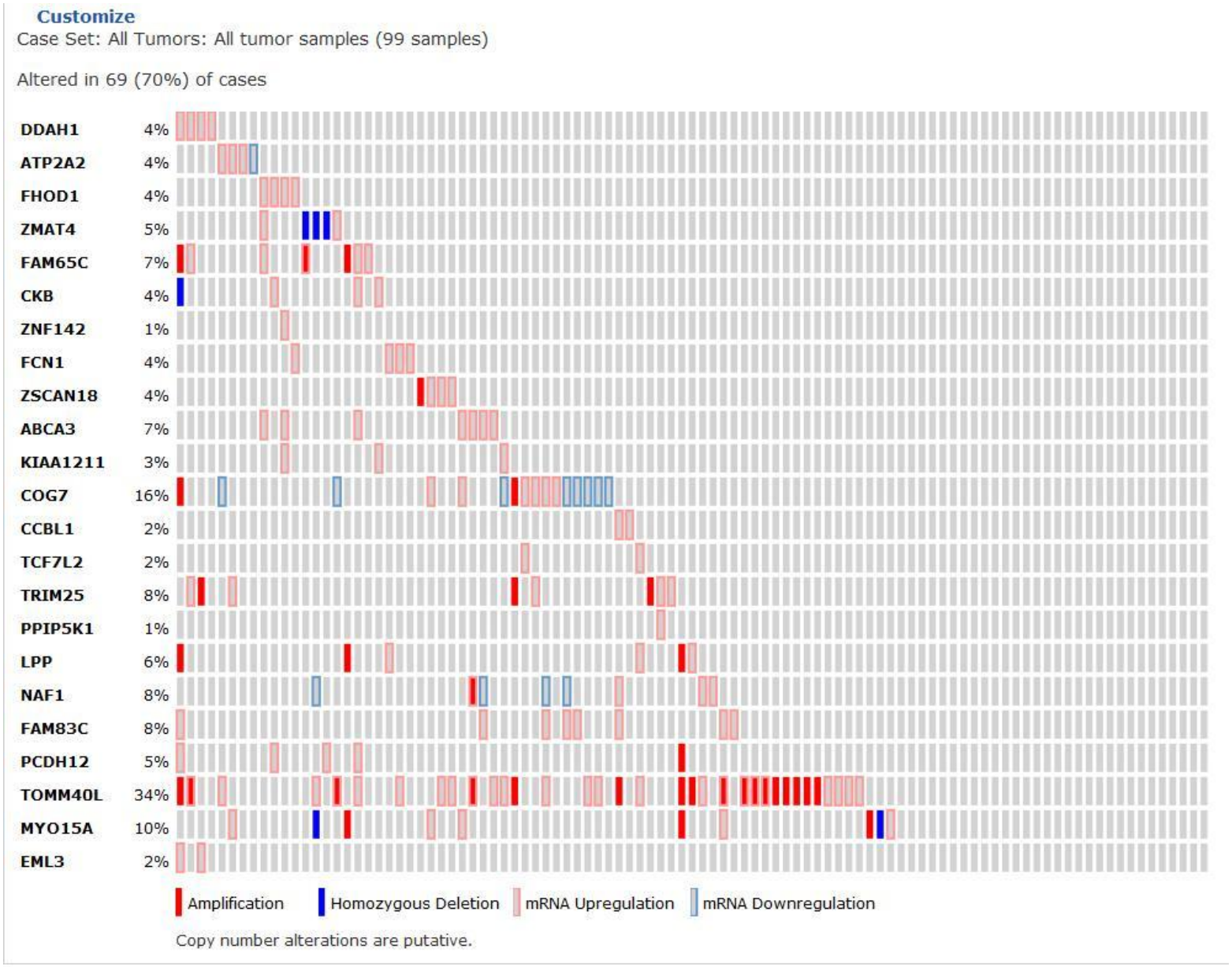
Guichard et al., Nat Genet. 2012;44(6):694-8

Функциональность мутаций

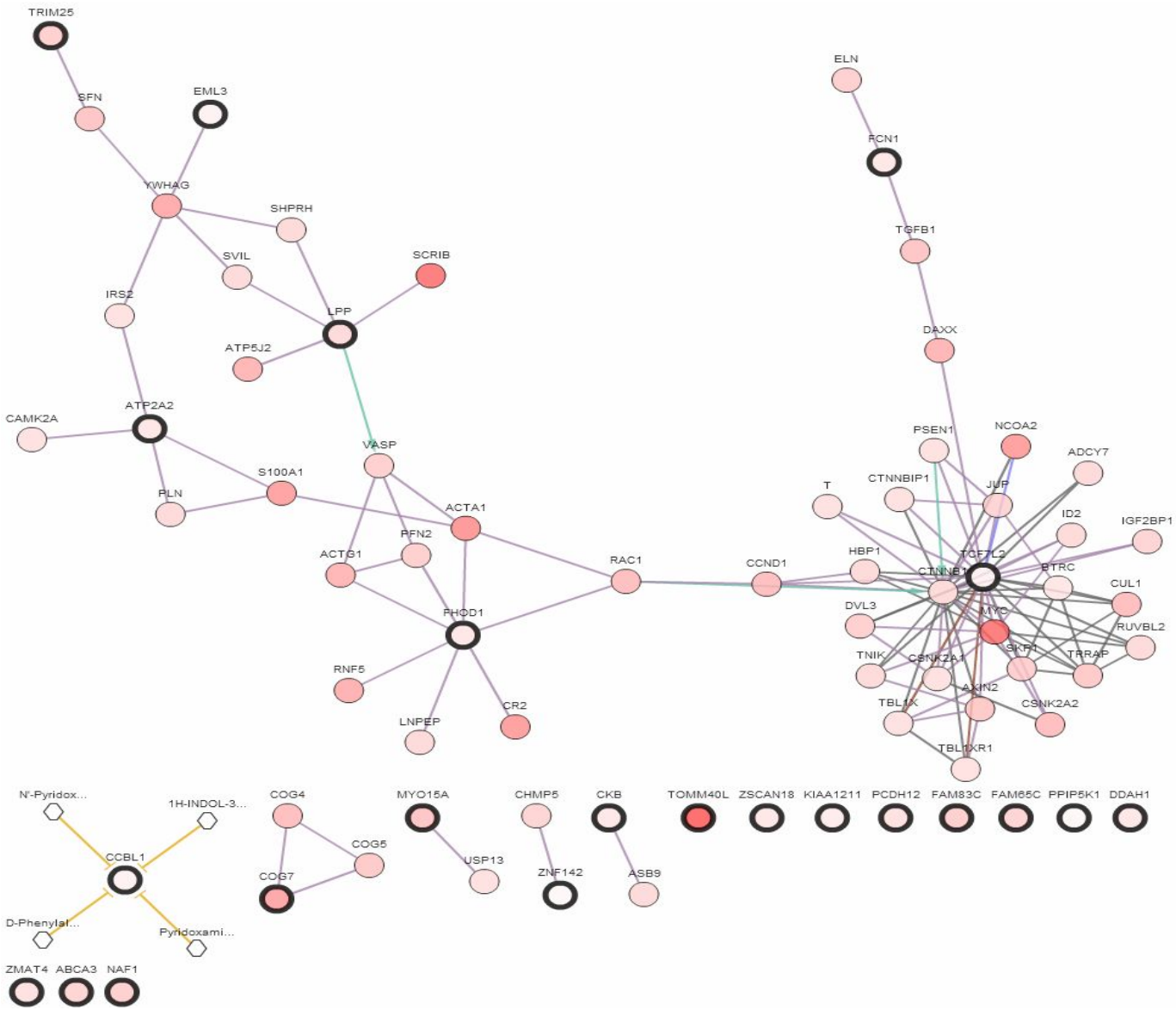




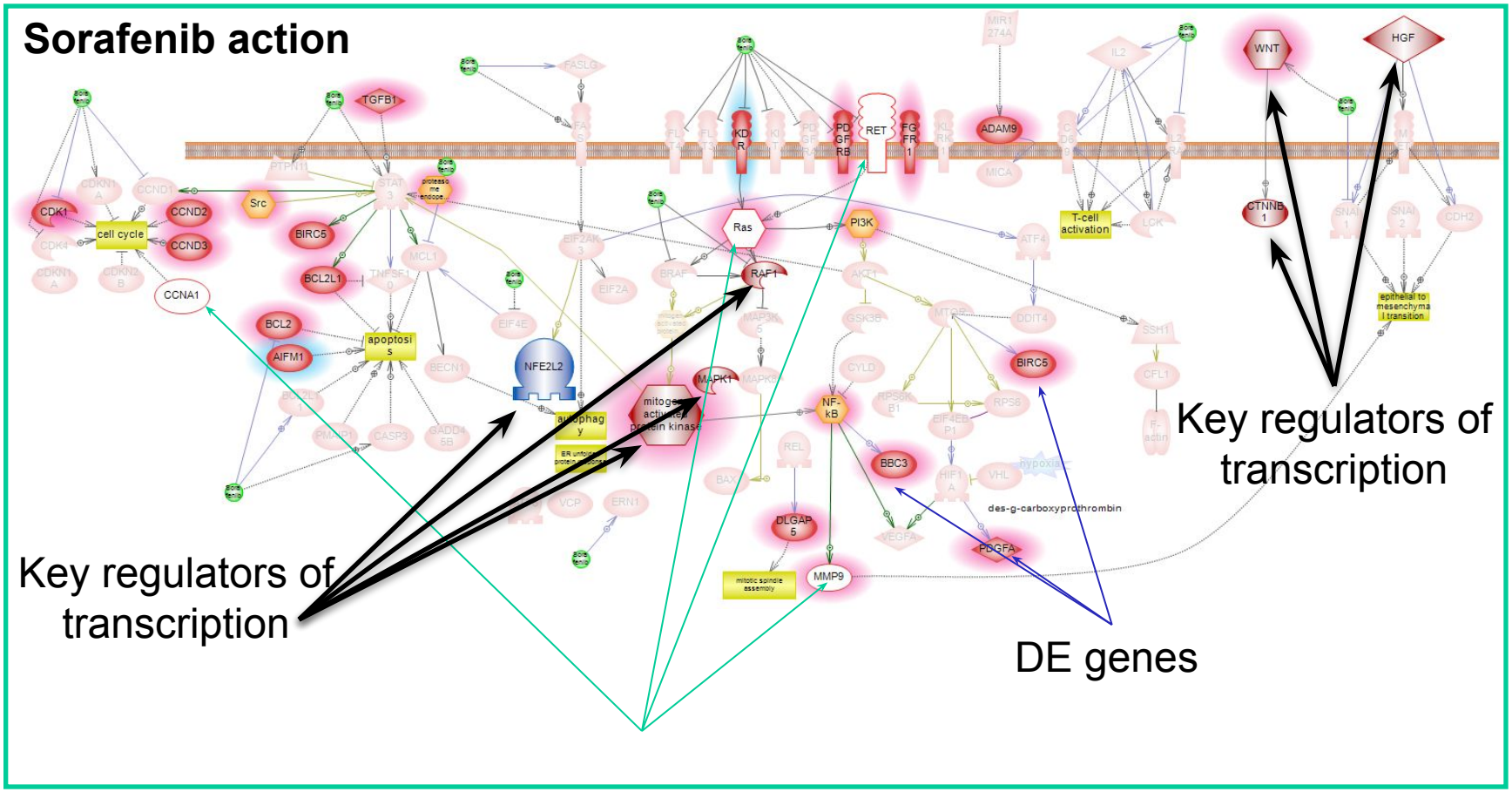
Анализ частоты встречаемости в опухолях



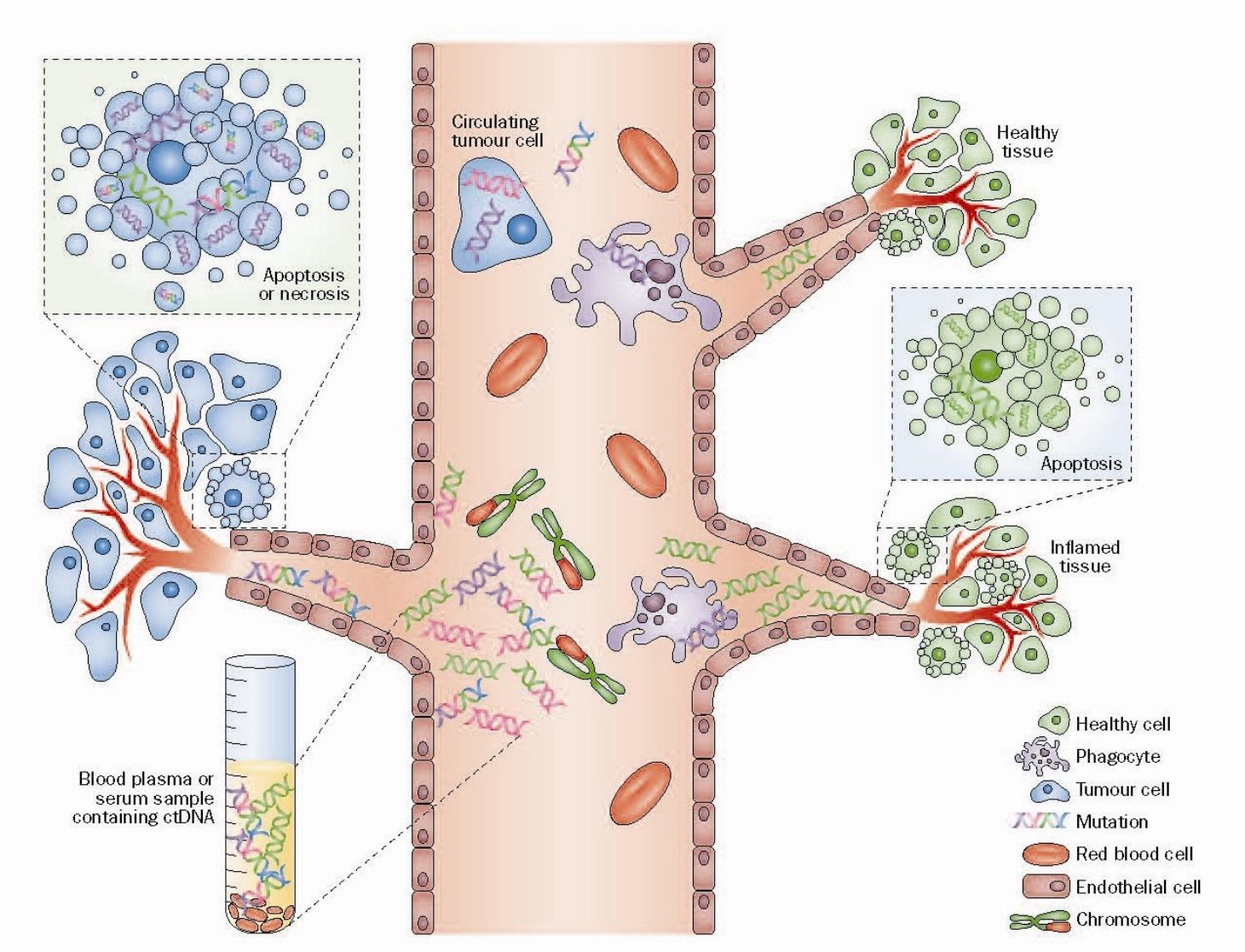
Анализ регуляторных связей и поиск возможных лекарств



Персонализированная терапия - предсказание чувствительности конкретной опухоли к таргетному препарату, выбор оптимальной тактики лечения



Опухоль-ассоциированные изменения в плазме и сыворотке крови



Crowley et al., Nat Rev Clin Oncol. 2013;10(8):472-84

Опухоль-ассоциированные изменения в плазме и сыворотке крови

- - белки и их детерминанты (в том числе углеводные)
- - циркулирующие нуклеиновые кислоты
- - микровезикулы, экзосомы и другие микрочастицы

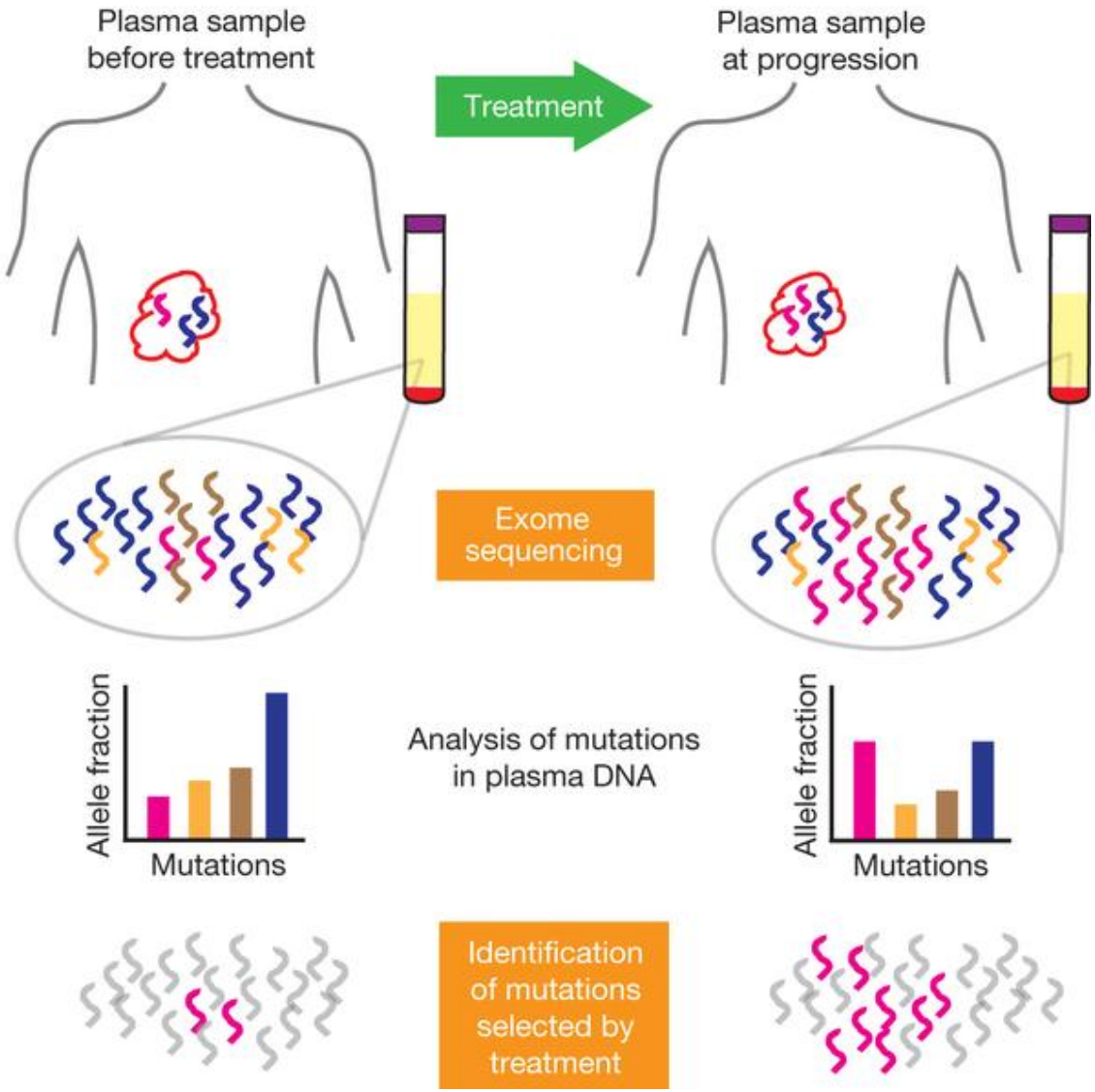
Внеклеточные нуклеиновые кислоты

- - продукты распада клеток. Ежедневно в организме человека распадается 10^{11} клеток
- - специализированные частицы или направленная секреция.

"Жидкостная биопсия"

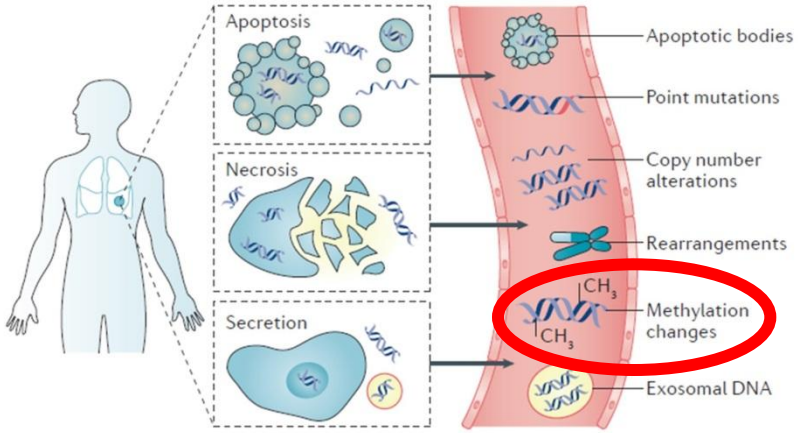
- - мутации онкогенов и опухолевых супрессоров
- - аномально метилированные ДНК
- - вирусные последовательности
- - циркулирующие мРНК
- - микроРНК

Идентификация вторичных мутаций, обеспечивающих устойчивость к лечению



Murtaza et al., Nature, 2013;497(7447):108-12

Идентификация маркерных сайтов метилирования для диагностики опухолей методом жидкостной биопсии



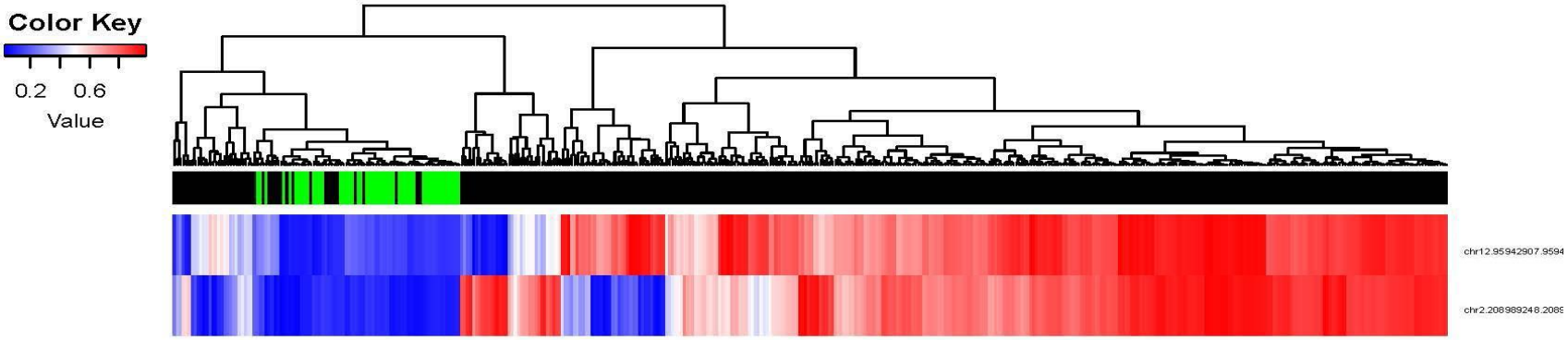
- Стабильность ДНК в биологических жидкостях
- Для одного гена достаточно одной «горячей точки» метилирования
- Универсальность метилирования маркерных сайтов по сравнению с соматическими мутациями
- Ранние изменения, общие для клонов внутри опухоли
- Особенно важно для опухолей с гетерогенным профилем генетических нарушений

цоДНК 1-100 нг/мл плазмы крови

Менее 10% цДНК – опухолевая

Средняя длина – 140-170 п.н.

Высокая стабильность (6-24 ч)



TCGA-LIHC – 50 образцов неопухолевой ткани печени, 380 образцов гепатоцеллюлярной карциномы

Вакцинотерапия:

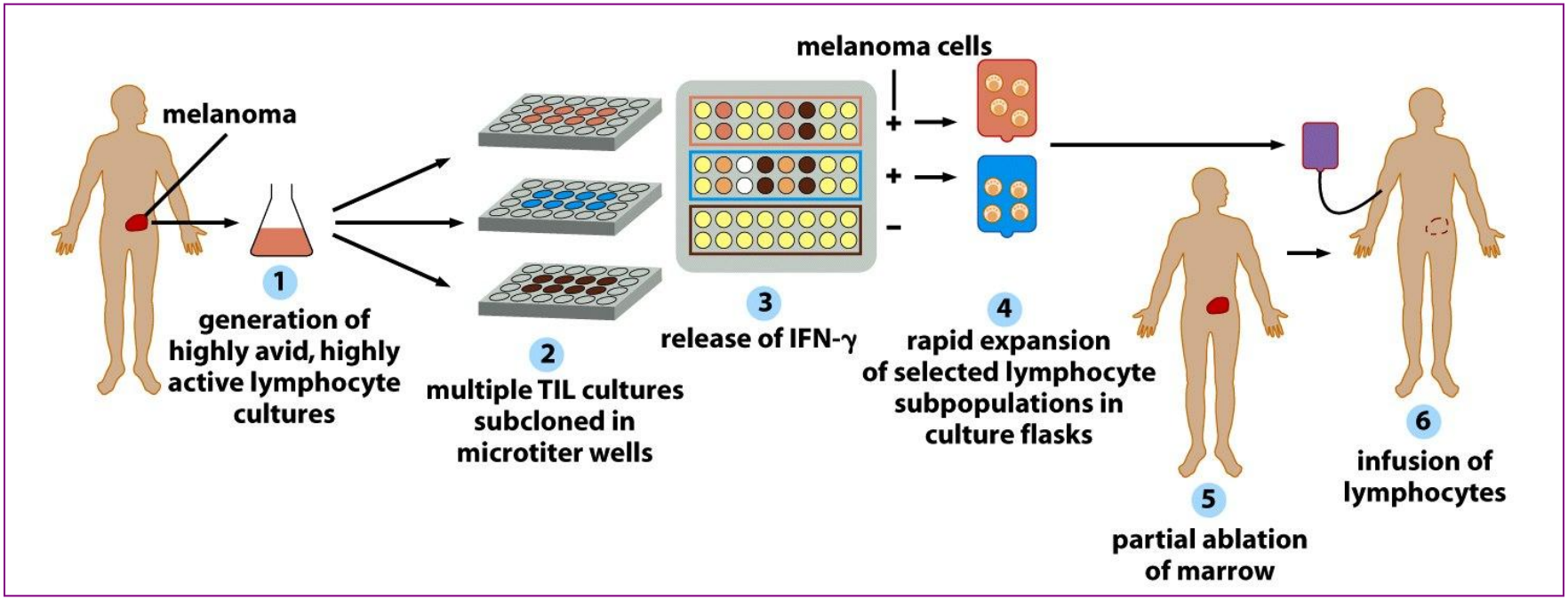
При *пассивной иммунизации* антителами к белкам, гипер-экспрессируемым в определенных опухолевых клетках (*HER2 – Herceptin, CD20* (В-клеточные опухоли) – *Rituxan*), иммунные реакции играют лишь вспомогательную роль.

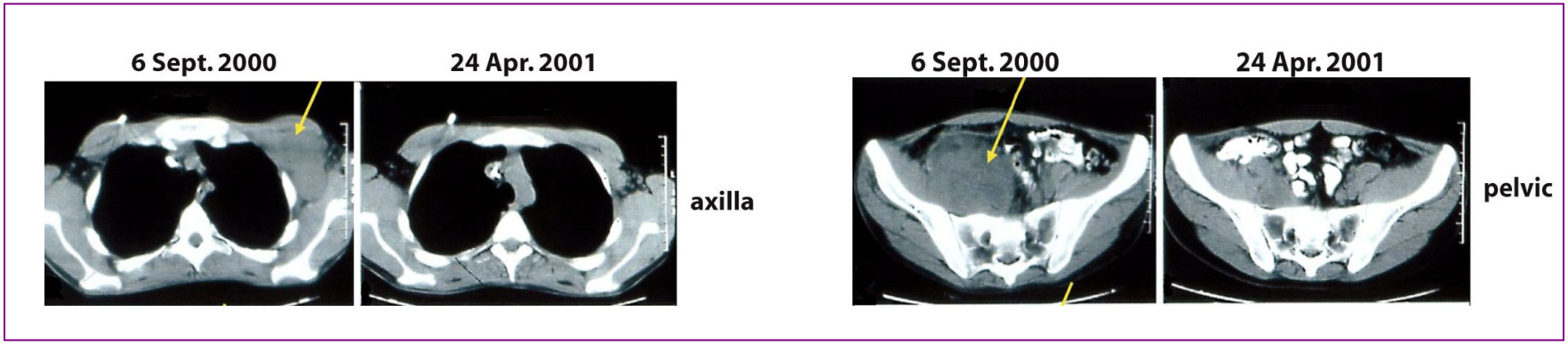
Различные способы *активной иммунизации* – пока больше область экспериментирования, чем стандартный метод клинической практики. Успех - в некоторых случаях меланомы, В-лейкозов *(CTL019)*, метастатического рака простаты *(Provenge).*

Способы активной иммунизации:

1. Введение активированных лимфоцитов (TILs);
2. Инфузия дендритных клеток с введенными опухоль-специфичными олигопептидными антигенами;
3. Добавление ко-активирующего рецептора B7 к введенному опухоль-специфичному антигену;
4. Ингибирование «иммунных чекпоинтов» - блокирование функции CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4), **PD-1**(programmed cell death protein)**/PD-L1;**
5. Ингибирование регуляторных Tregs клеток

Введение лимфоцитов из опухоли ведет к регрессии метастазов некоторых меланом





Adapted from *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

CAR-T терапия В-клеточных лейкозов и лимфом

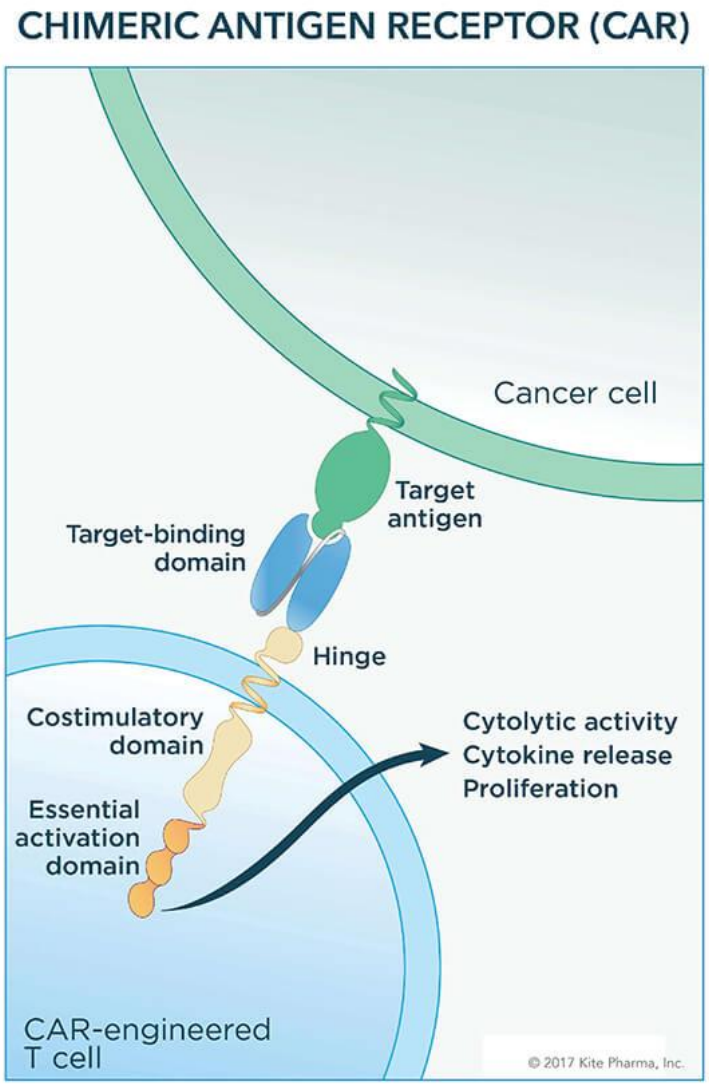
Модифицированные *ex vivo* Т-лимфоциты пациента, экспрес-сирующие химерный рецептор против нового антигена конкретной опухоли

2 одобренных препарата (2017 г.)

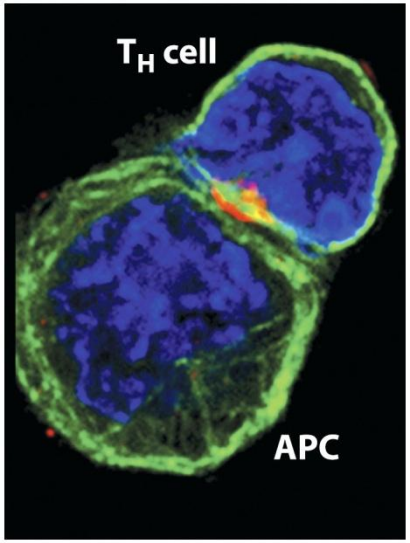
- Tisagenlecleucel (Kymriah)
- Axicabtagene ciloleucel (Yescarta)

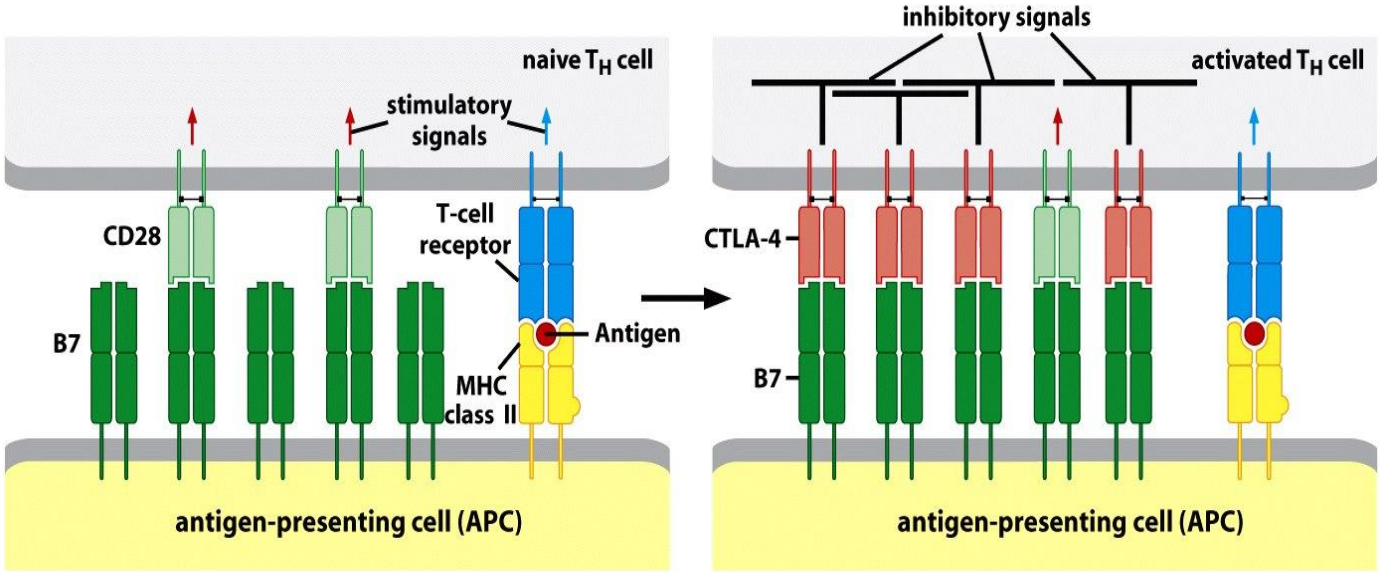
CAR-T терапия осложняется синдромом высвобождения цитокинов, который корректируется ингибитором IL-6

1 исследование (Juno) закрыто из-за нейротоксичности с отеком головного мозга

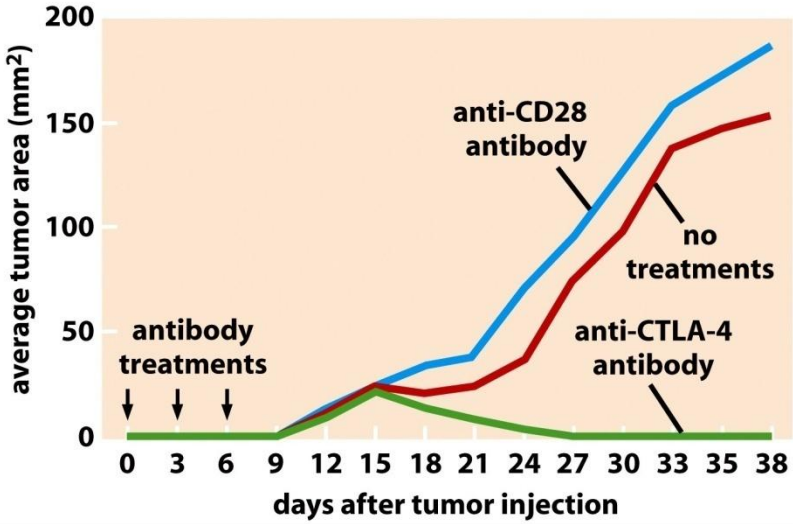


Подавление функции CTLA-4 ведет к активации Т-хэлперов и регрессии некоторых меланом

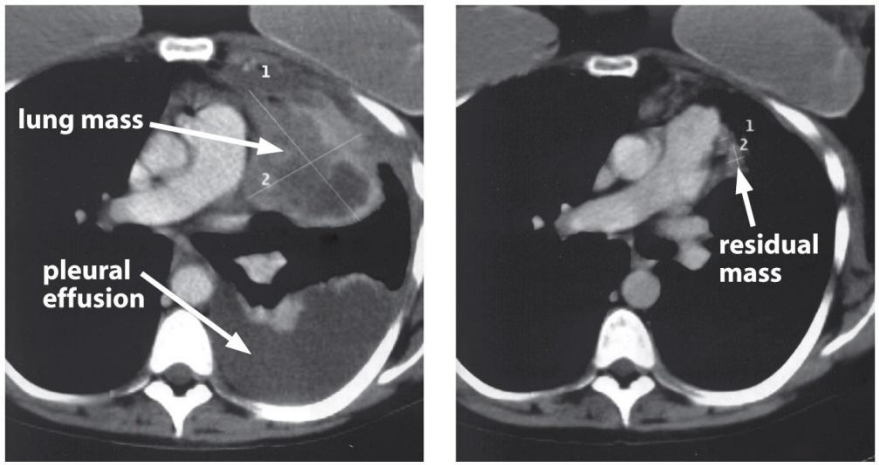




Перевиваемая меланома у мышей



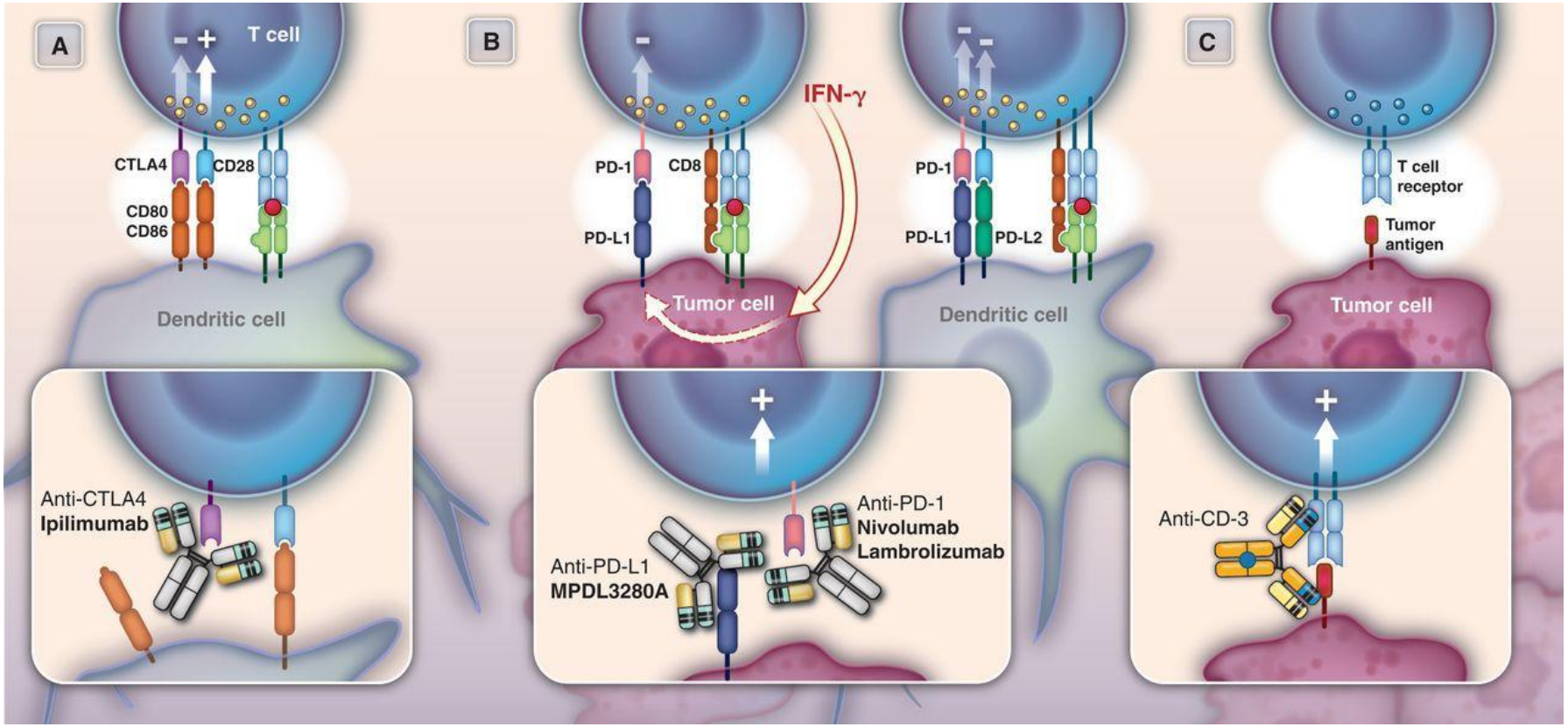
Эффект анти-CTLA-4 (MDX-010) на метастаз меланомы



pre-treatment | 5 months post-treatment

Adapted from *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Антитела, используемые для иммунотерапии опухолей



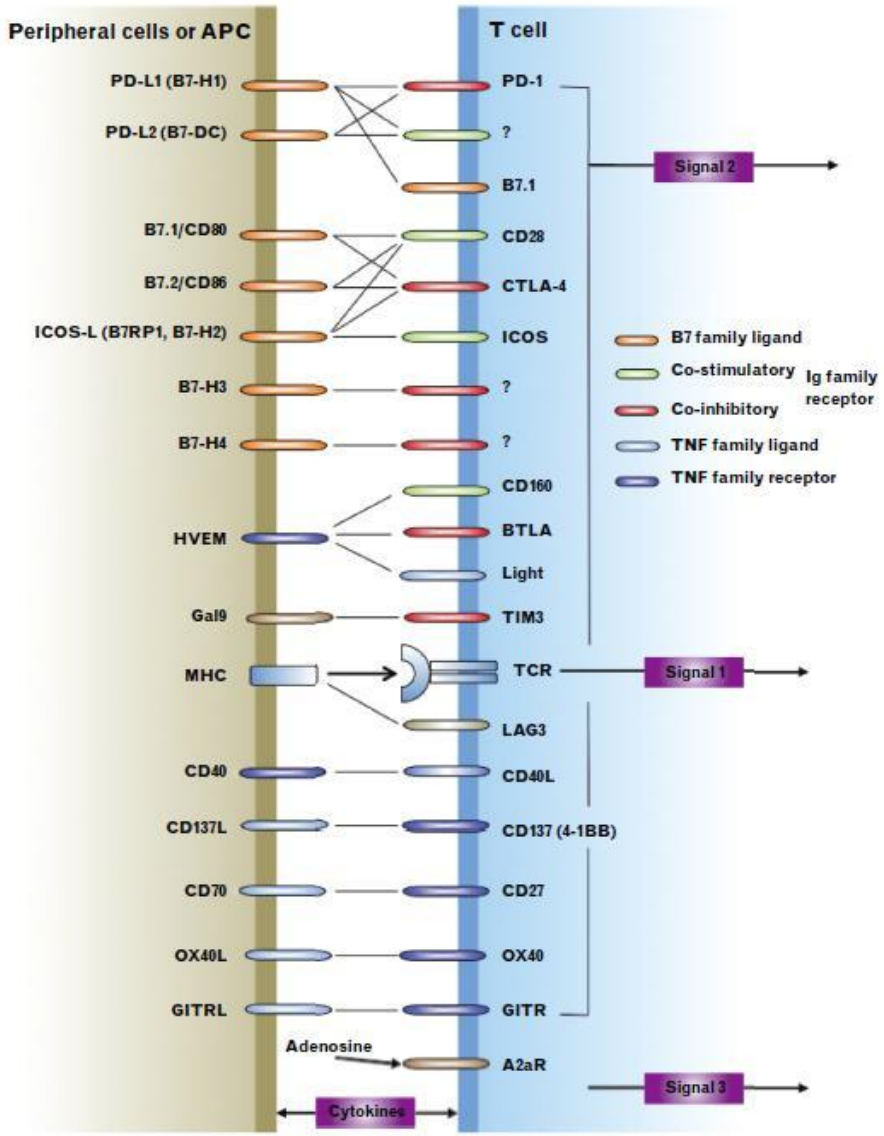
Возможность применения модуляторов иммунных чекпоинтов описана более чем для 20 нозологий, для некоторых форм эффективность - до 50-60 % (меланома, лимфома Ходжкина, колоректальный рак с микросателлитной нестабильностью).

2017 г. – Ингибитор PD-1 Keytruda (lambrolizumab) утвержден для терапии солидных опухолей с микросателлитной нестабильностью (MSI-H) или нарушением систем репарации ДНК (dMMR) независимо от тканевого происхождения.

Sliwkowski and Mellman, Science 341, 1192 (2013)

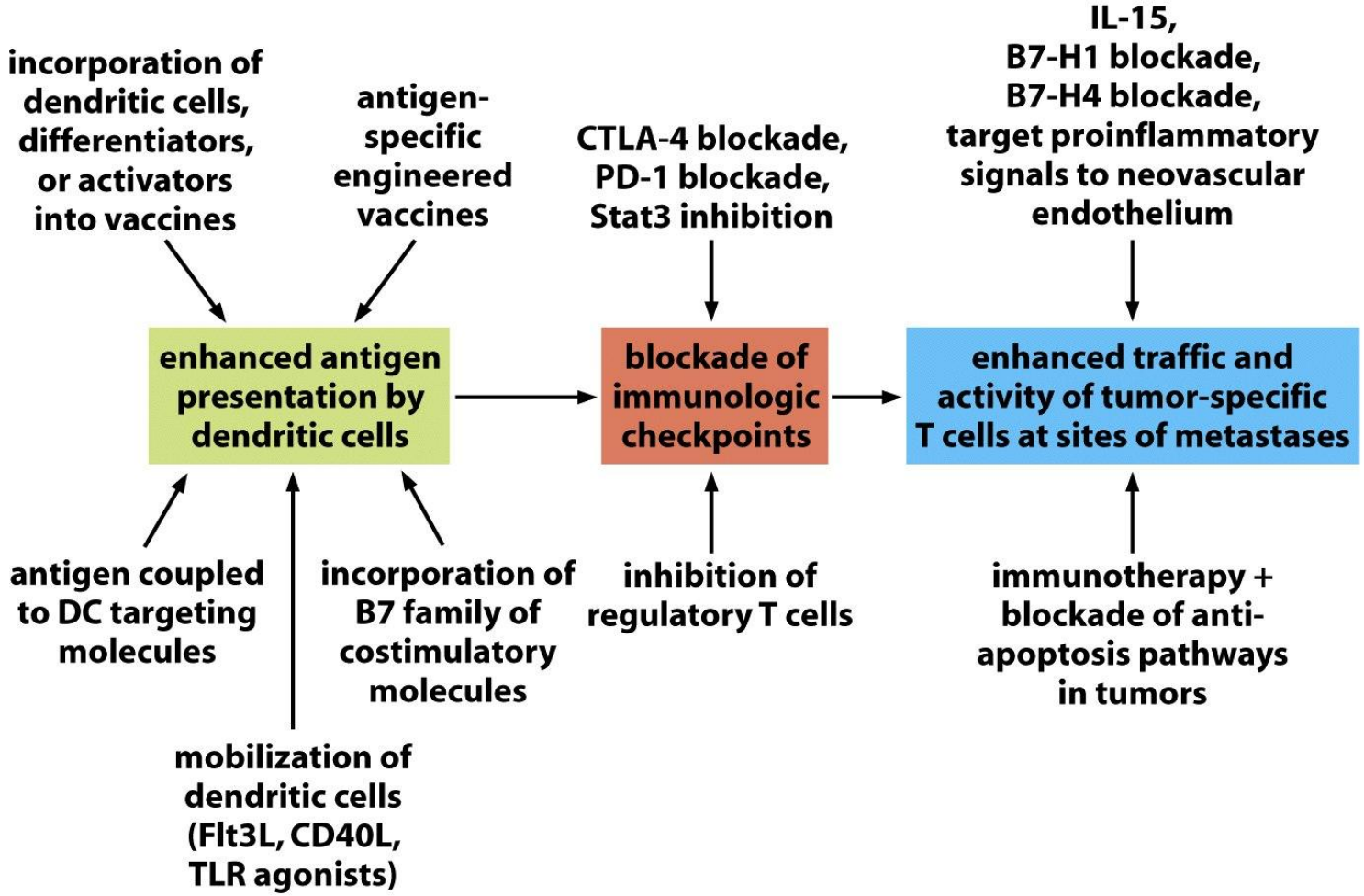
Что определяет разный ответ опухолей на иммунотерапию?

- Эффективность использования антител зависит от экспрессии их мишеней
- Взаимодействия между клетками определяются широким спектром рецепторов и их лигандов
- Реализация противоопухолевого эффекта требует не только активности механизма блокировки на опухолевых клетках, но и присутствия активированных против опухолевых клеток Т-лимфоцитов
- Влияние других компонентов микроокружения
- В отдельных случаях описана стимуляция опухолевого роста



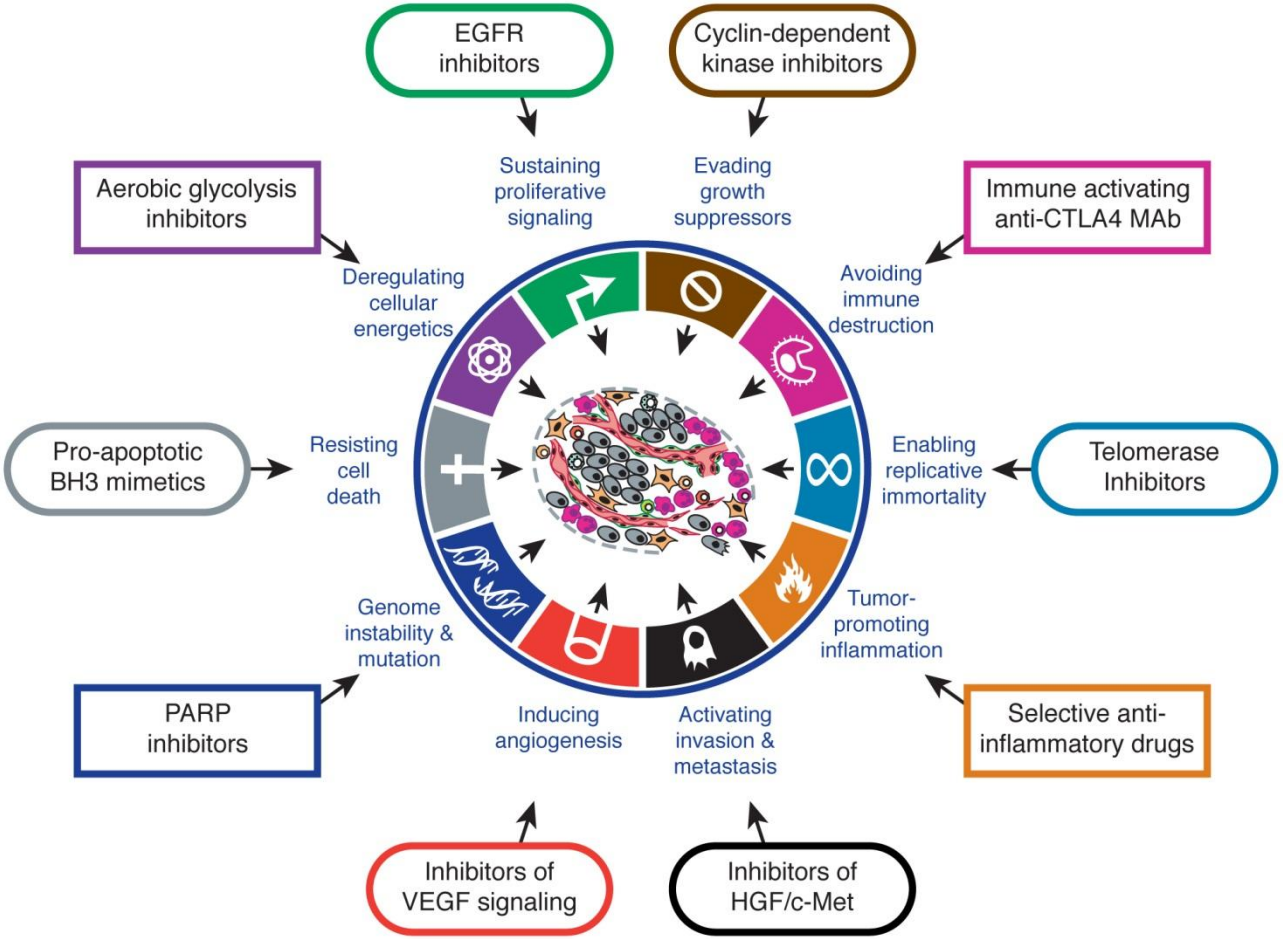
Blank CU, Curr Opin Oncol. 2014

Разрабатываемые стратегии вакцинотерапии опухолей



Adapted from *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Стратегии терапевтического подавления основных свойств опухолевых клеток



Hanahan and Weinberg, 2011

Cell PRESS

Курс ***«Биология опухолевой клетки»***
(2019 г.)

Н.Л. Лазаревич

Конец !