

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 –

Диагностика –

Лечение –

- уменьшение контактов с химическими канцерогенами (отказ от курения и др.)
- вакцинация против гепатита В (с 1970 г.)
- систематическое обследование
- опухолевые маркеры
- систематический скрининг групп риска
- хирургическое
- цитотоксическая химиотерапия
- радиотерапия

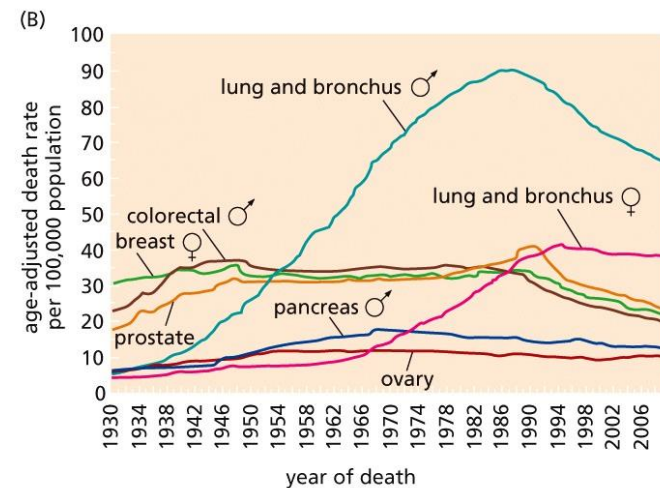
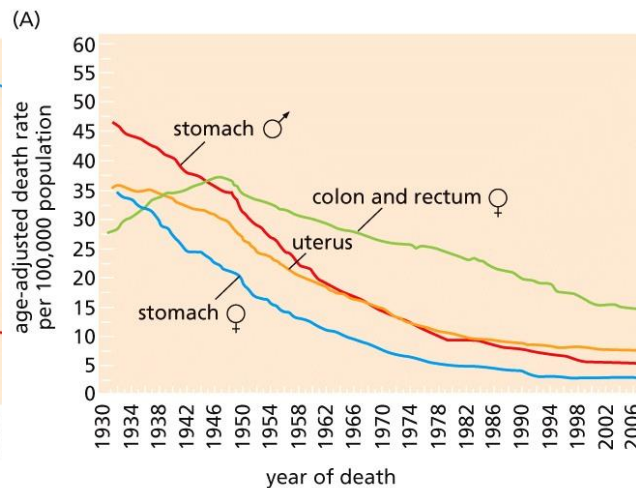
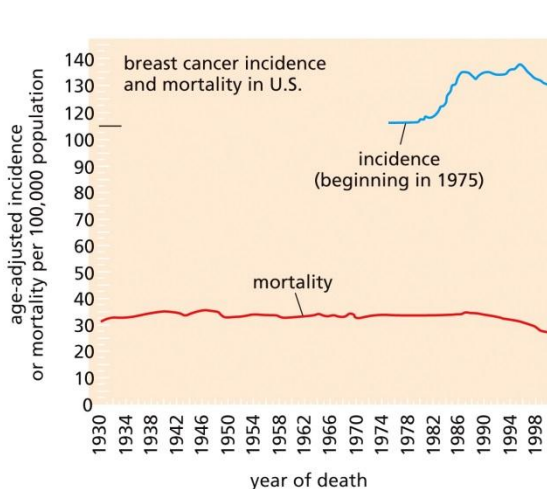


Figure 16.1 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

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

Новые методы

Профилактика:

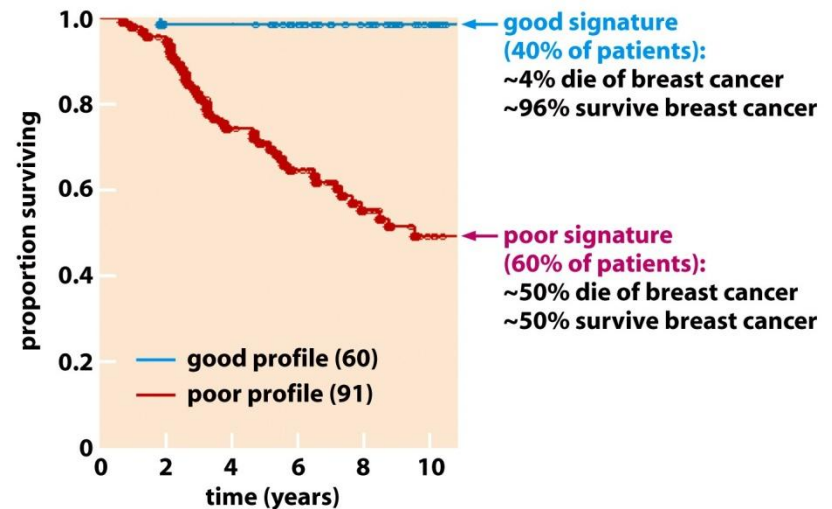
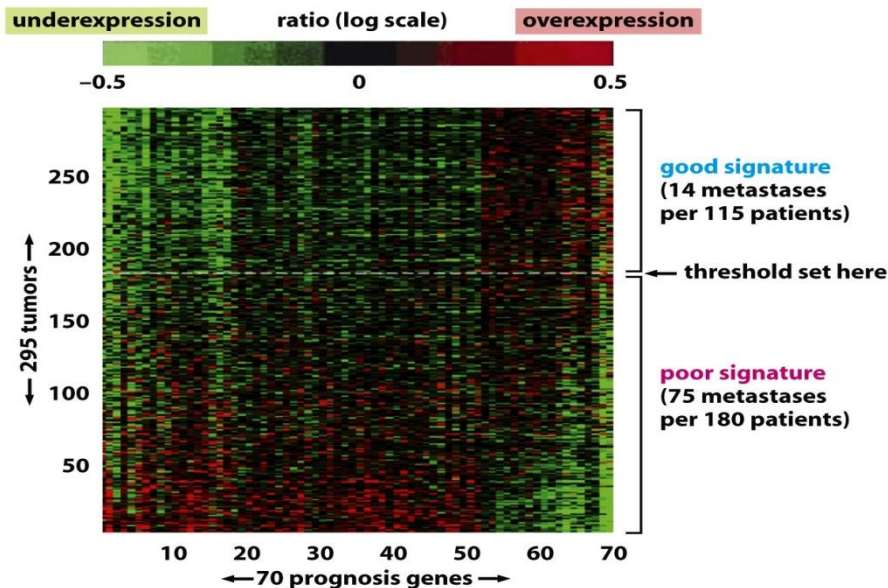
- анти-HPV вакцины
- эрадикация *H. pylori*
- анти-HCV терапия

Диагностика:

- ПЦР-детекция химерных генов (*BCR/ABL*, *PML/RAR α* , *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/RAR α* , *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

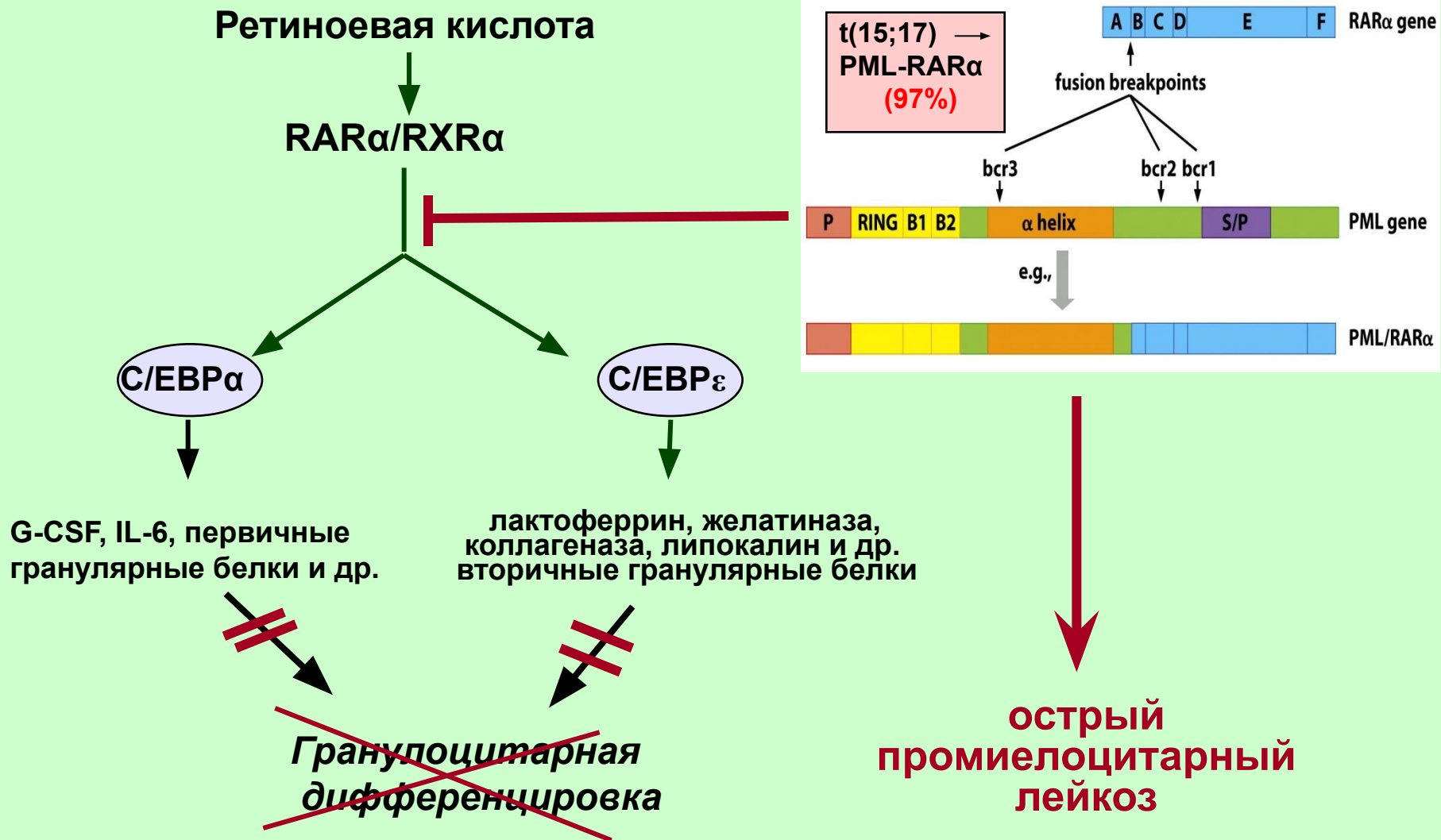
Лечение:

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

Мониторинг результатов:

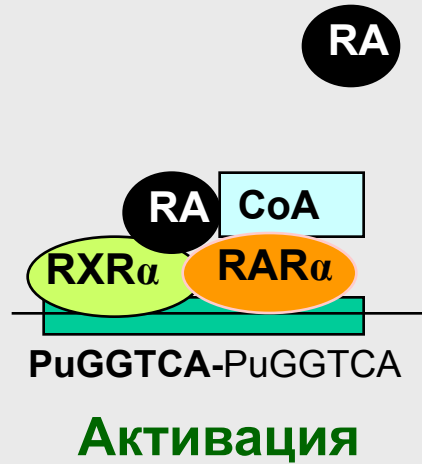
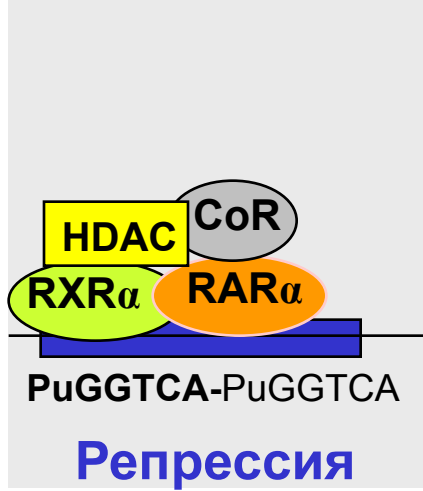
- жидкостная биопсия

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

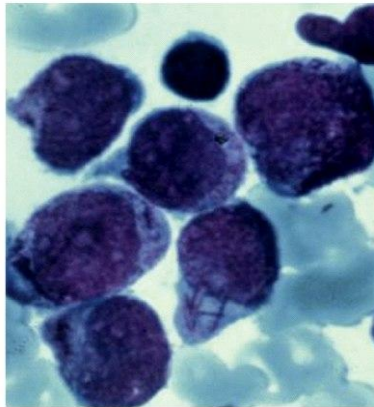
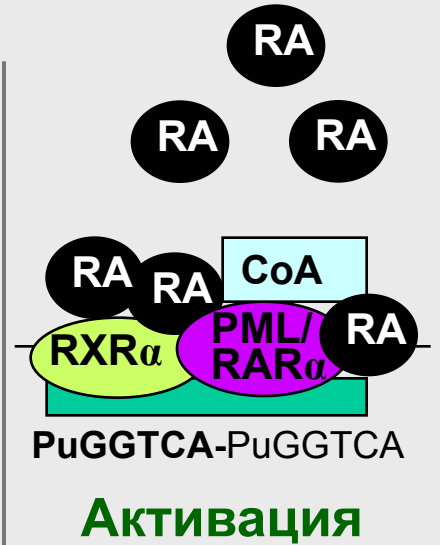
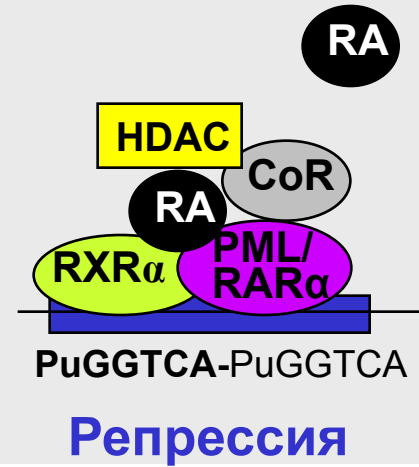


Выяснение молекулярного механизма развития острого промиелоцитарного лейкоза привело к разработке эффективного метода лечения этого заболевания с помощью высоких доз транс-ретиноевой кислоты

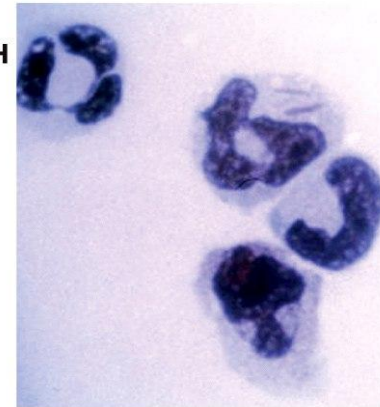
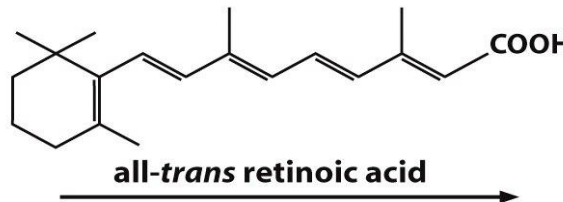
Норма



PML-RAR α

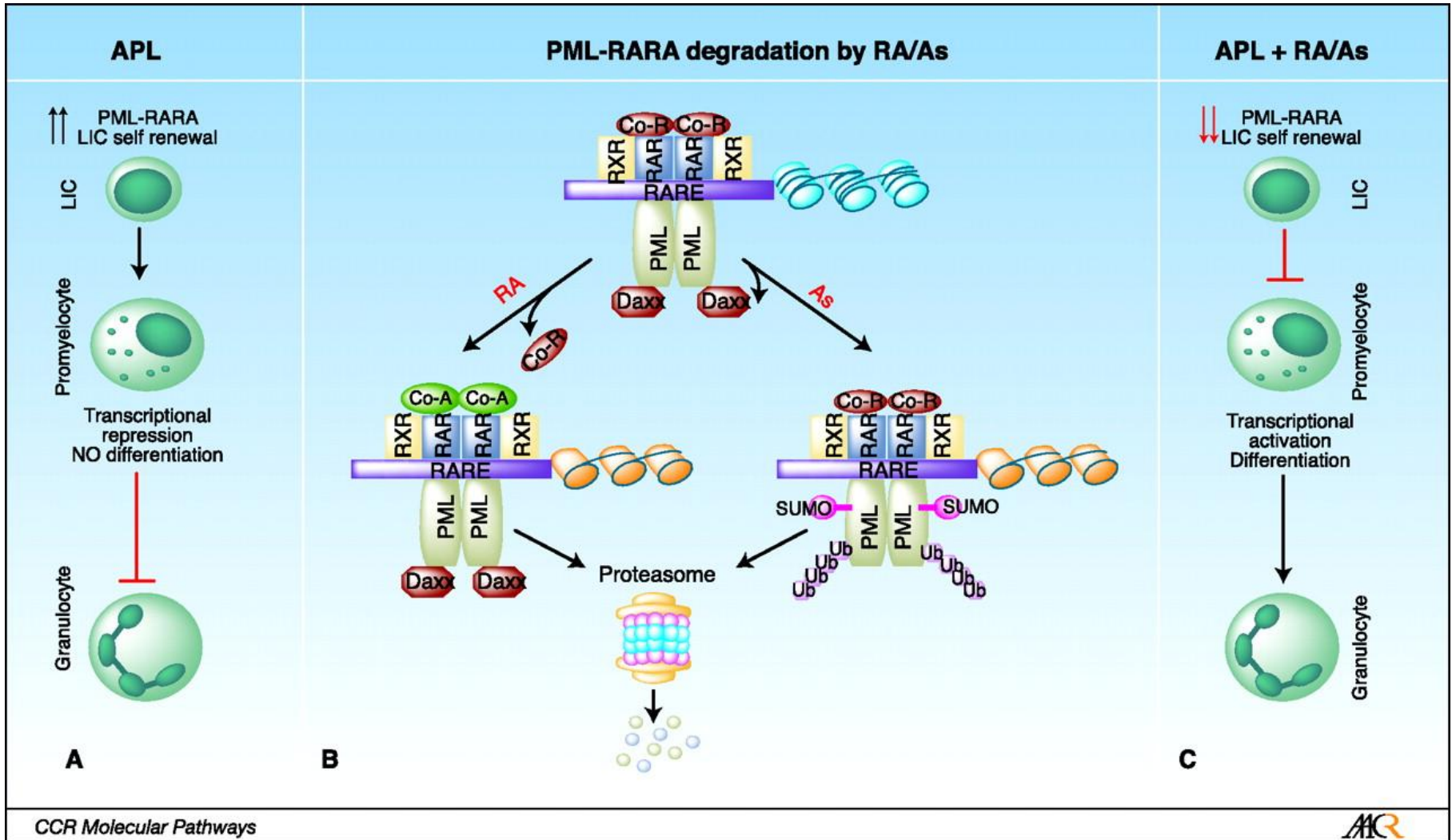


promyelocytes



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)



Новые методы

Профилактика:

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

Диагностика:

- ПЦР-детекция химерных генов (*BCR/ABL*, *PML/RAR α* , *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**
- **вакциноterapia (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)

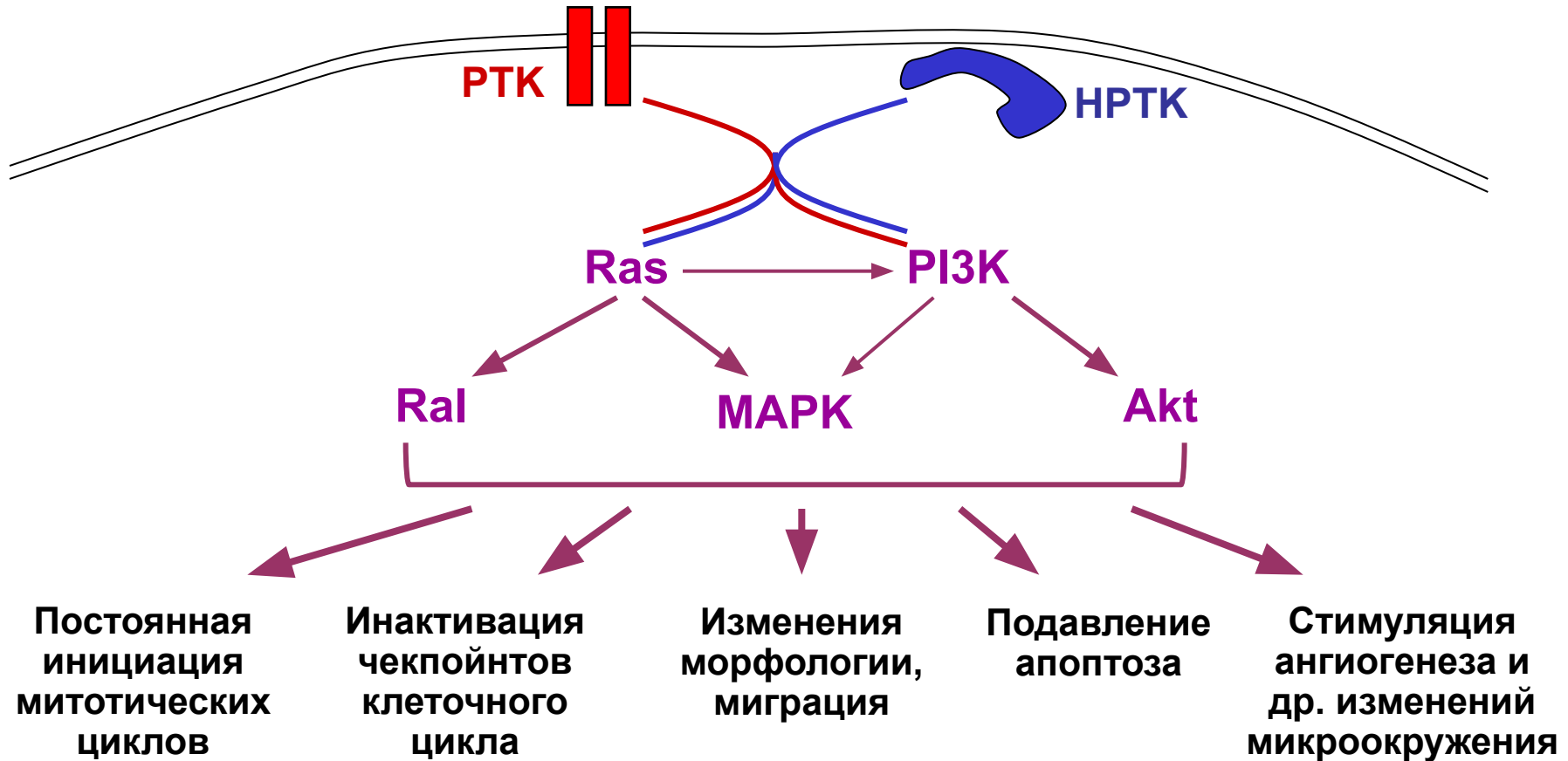
- Белки, локализованные на поверхности клетки и обладающие ферментативной активностью, которая может быть специфично заблокирована (киназы предпочтительнее, чем транскрипционные факторы)
- Драйверы канцерогенеза (онкогены, опухолевые супрессоры) или их прямые мишени

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

• Классы действующих веществ

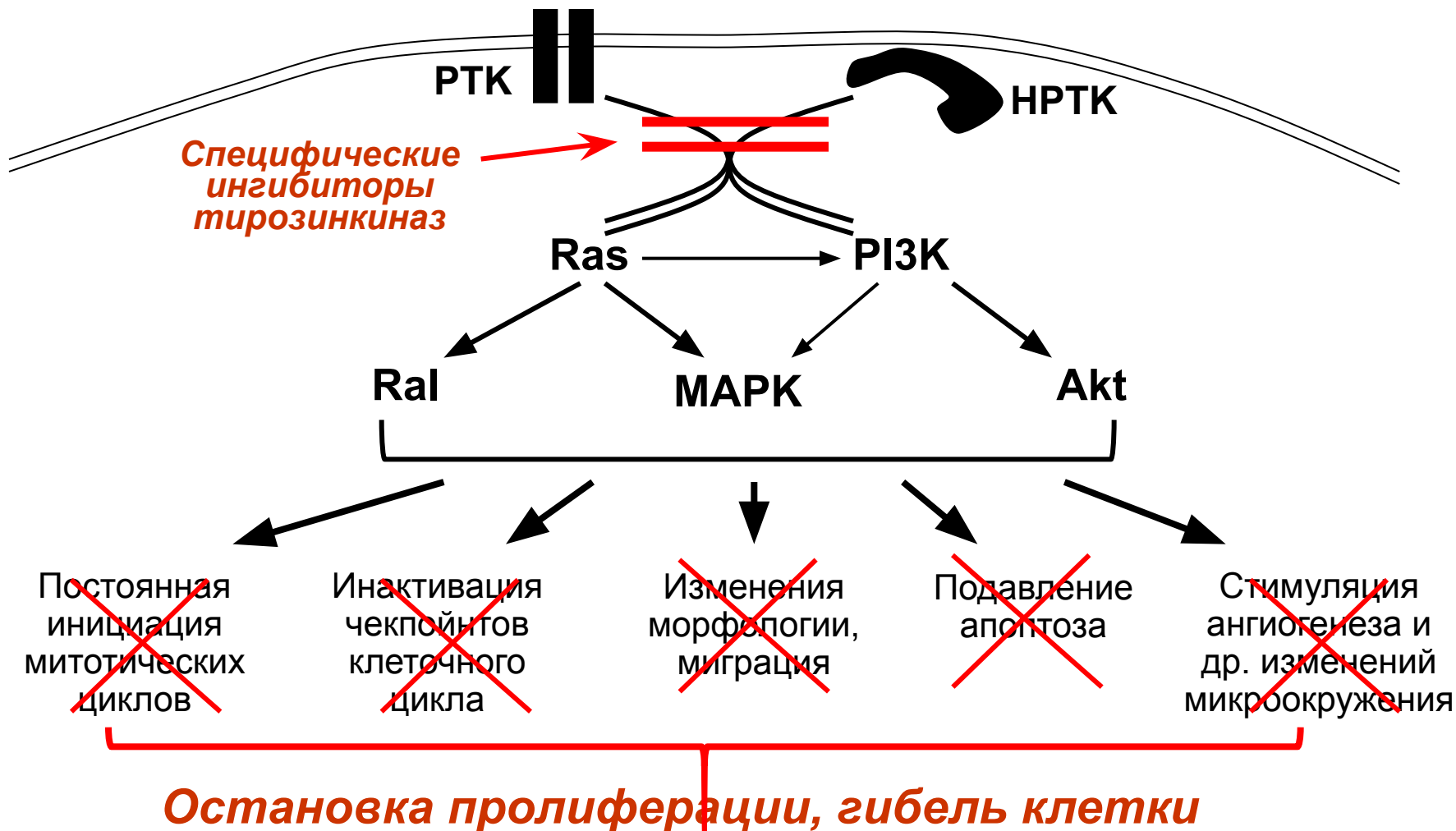
- моноклональные антитела к мутантным белкам
- малые молекулы (ингибиторы тирозинкиназ)
- малые интерферирующие РНК, аптамеры, экспрессирующие вектора, вещества, восстанавливающие функцию мутантного белка (реактивация p53)

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



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

Блокирование этой сигнализации вызывает гибель клеток



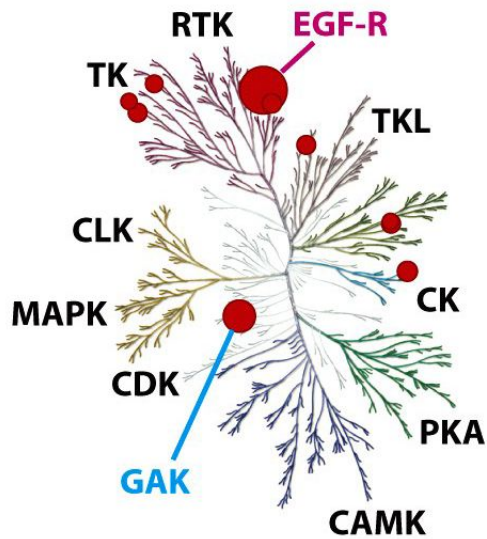
Ключевую роль в развитии ряда новообразований человека играют мутации/перестройки генов рецепторных и нерецепторных тирозинкиназ. Созданы ингибиторы таких киназ, демонстрирующие высокую терапевтическую активность при лечении определенных заболеваний.

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

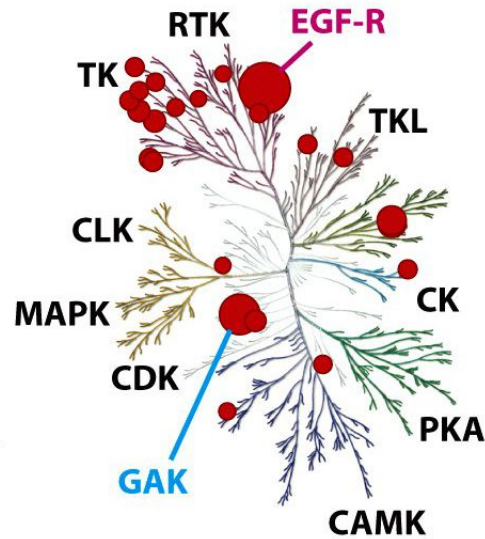
Используемые для терапии ингибиторы являются относительно специфичными

EGFR-специфичные

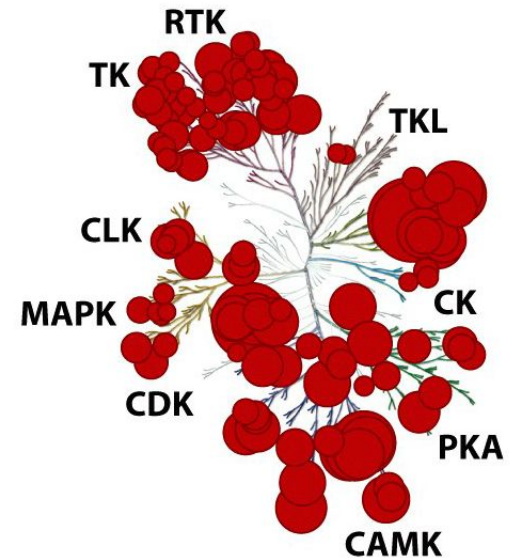
Малоспецифичный



Iressa



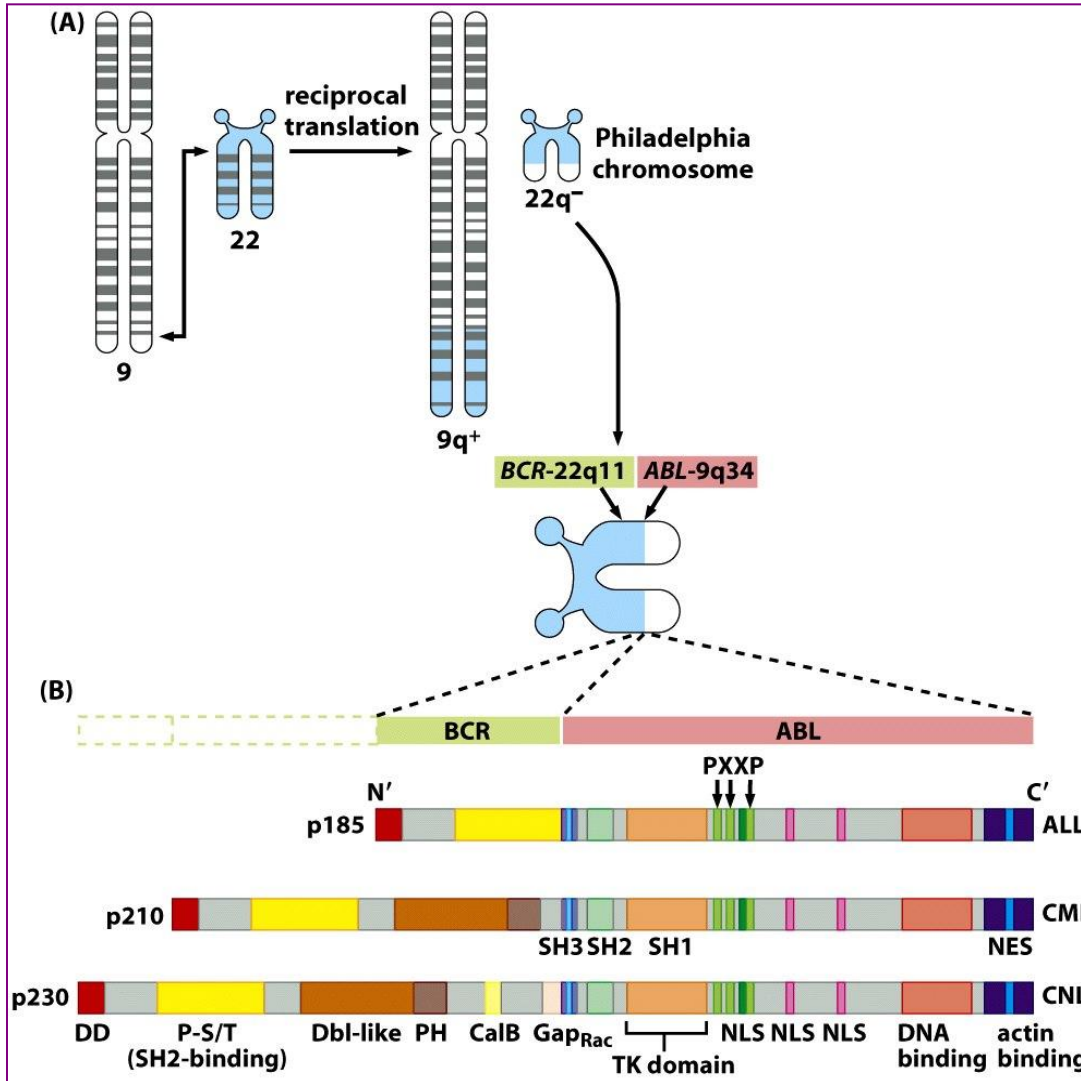
Tarceva



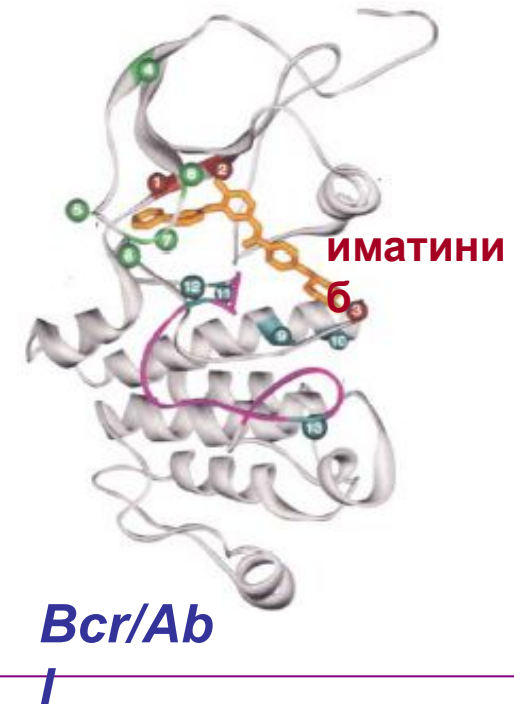
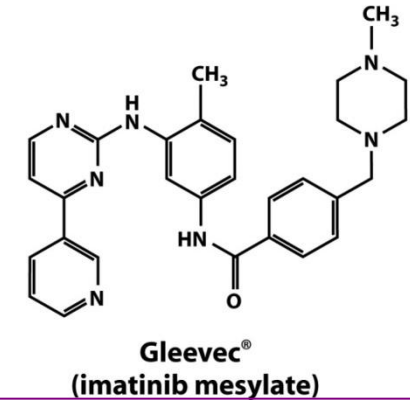
staurosporine

K_d : ● 10 μ M ● 1 μ M ● 100 nM ● 10 nM ● 1 nM

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

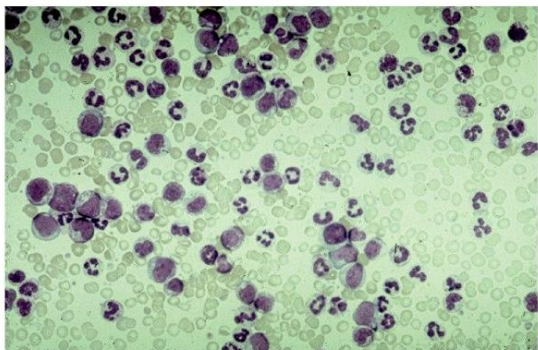


Активация сигнальных каскадов PI3K-Akt/PKB, Jak/STAT, Jun, Myc, NF-κB, Rac



Созданы ингибиторы тирозинкиназ, демонстрирующие высокую терапевтическую активность

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



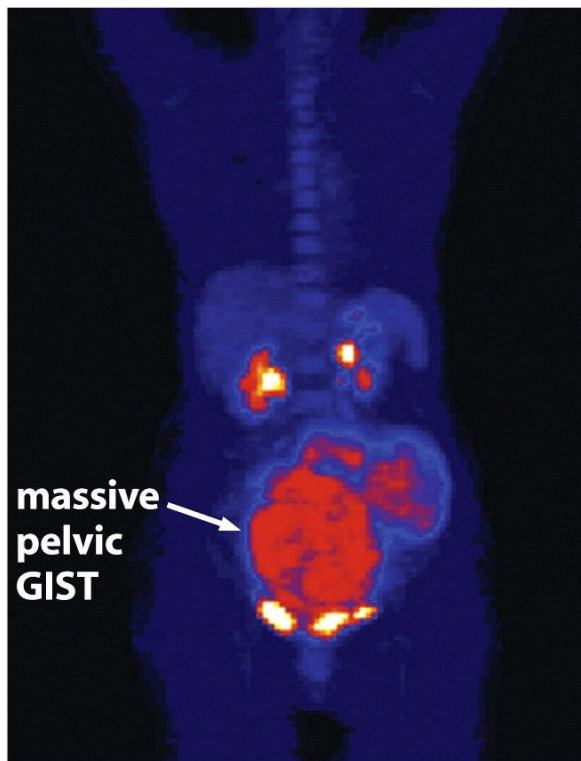
before treatment



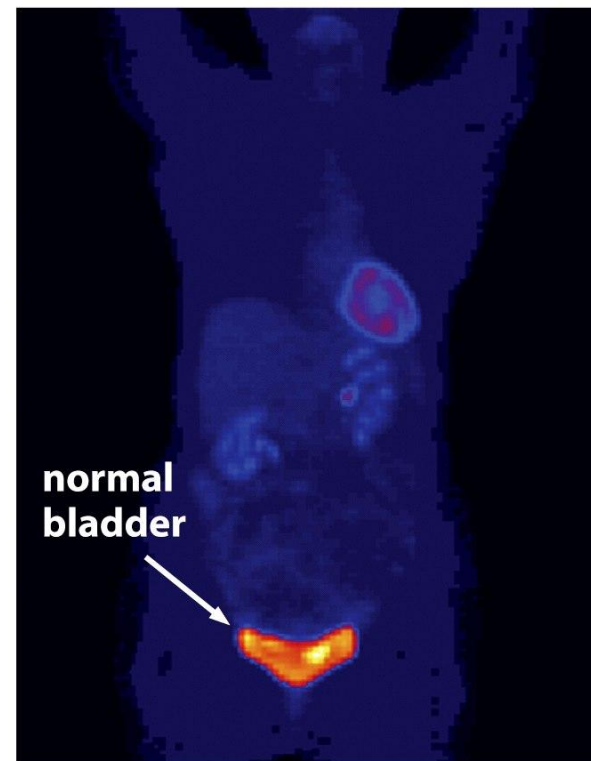
after treatment

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

before Gleevec



1 month later

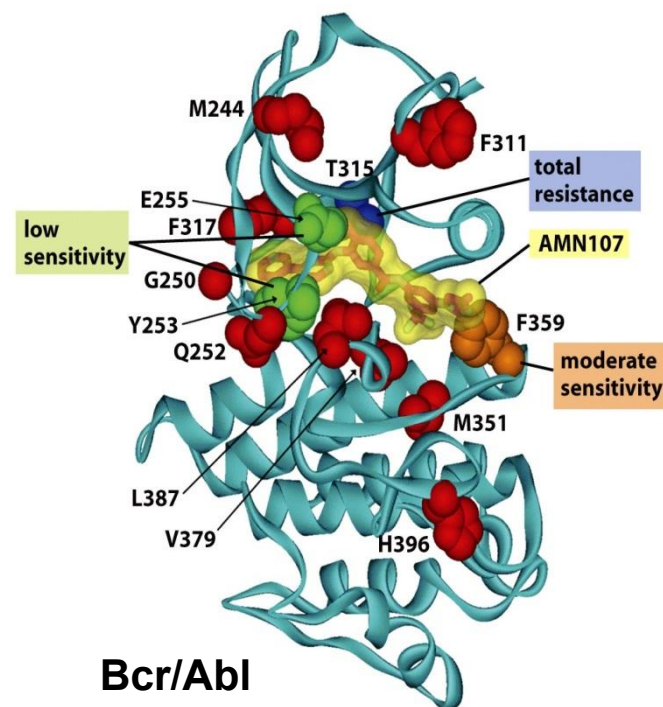


Созданы ингибиторы тирозинкиназ, демонстрирующие высокую терапевтическую активность

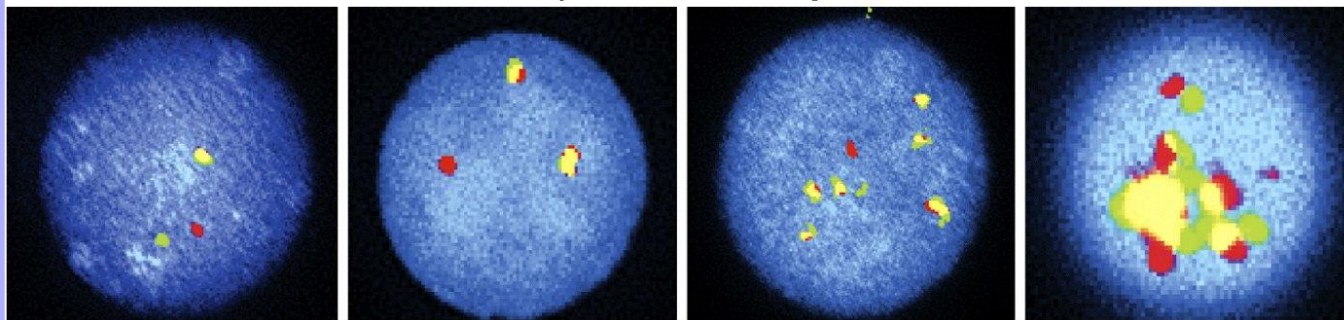
Ингибитор	Мишень	Заболевания
иматиниб (<i>STI1571, Gleevec</i>)	Bcr/Abl PDGF-R c-Kit	ХМЛ ХММЛ, ГЭС Кишечные саркомы

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)

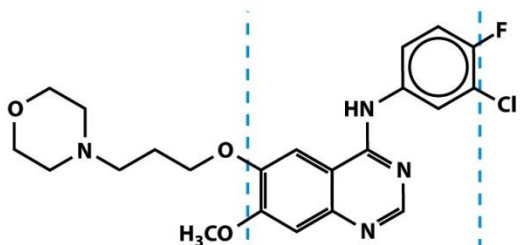


course of Gleevec treatment →

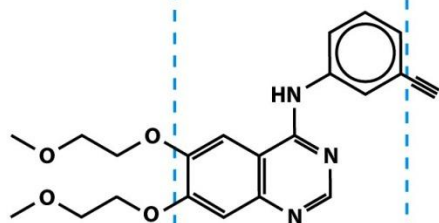
Adapted from *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

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, gefинитиб (Tarceva, Iressa)	EGFR/ ERBB1	Рак легкого (с мутациями EGFR)

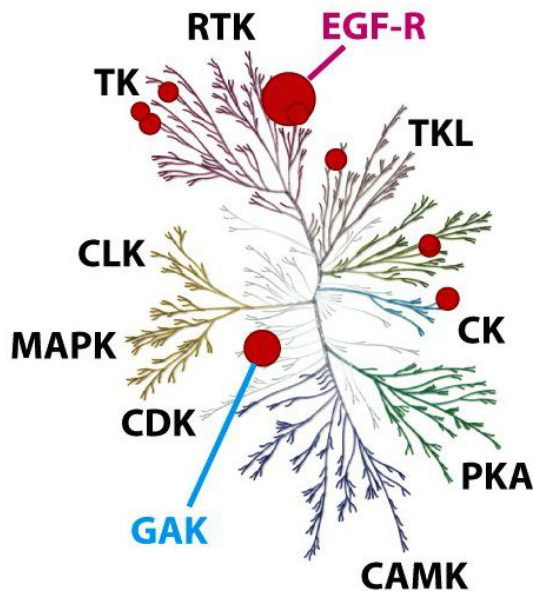


Iressa

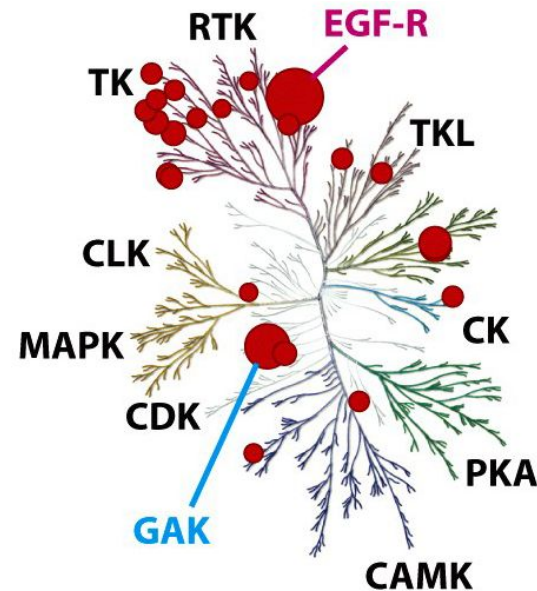


Tarceva

anilinoquinazoline skeleton



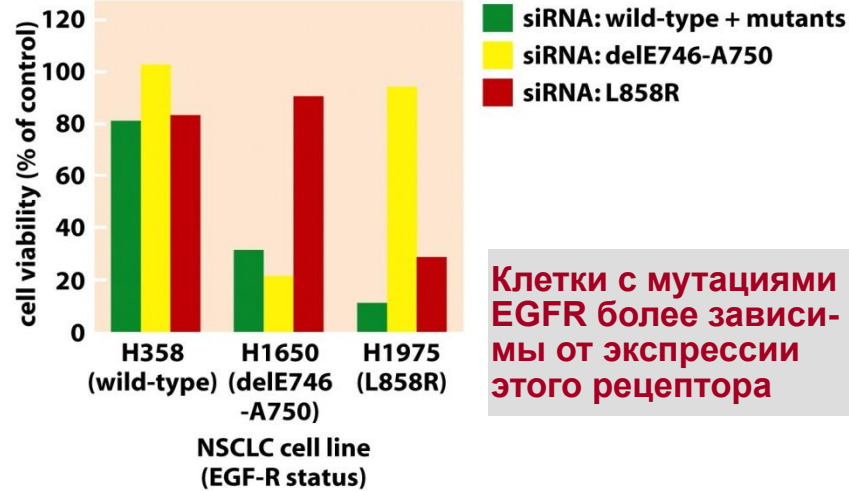
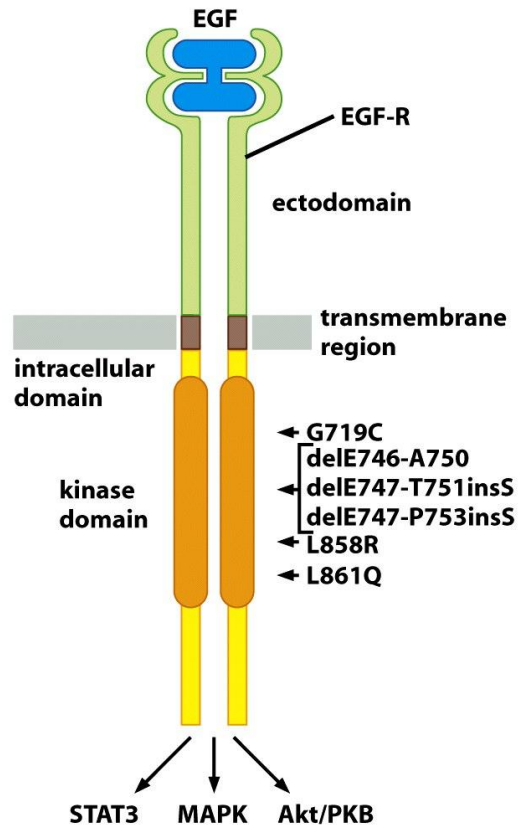
Iressa



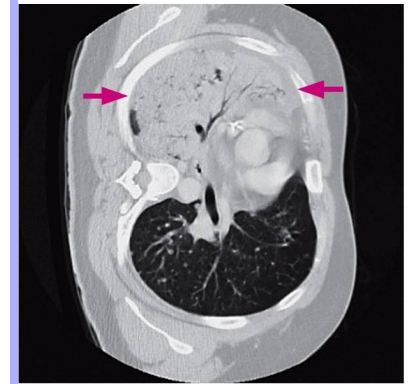
Tarceva

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

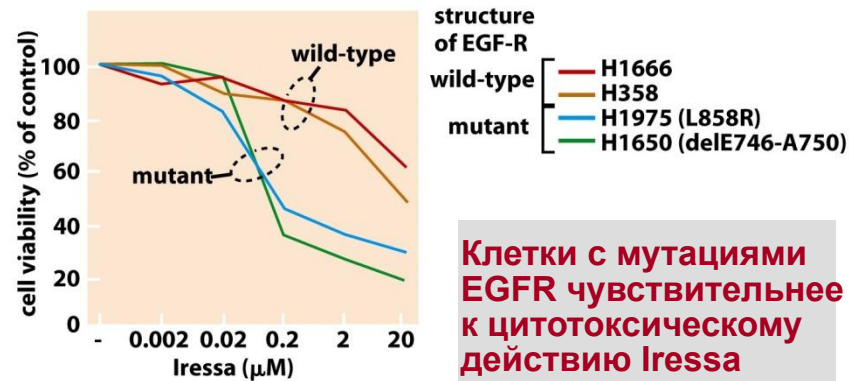
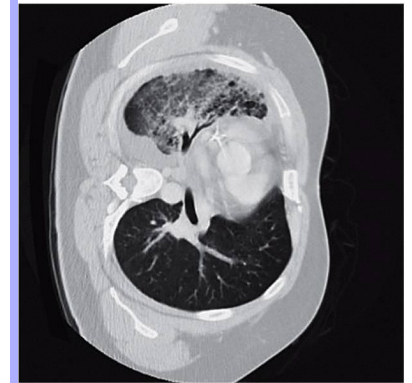
Для ~10% раков легкого характерны мутации EGFR в 18-21 экзонах



Клетки с мутациями EGFR более зависимы от экспрессии этого рецептора



Iressa, 6 мес.



Клетки с мутациями EGFR чувствительнее к цитотоксическому действию Iressa

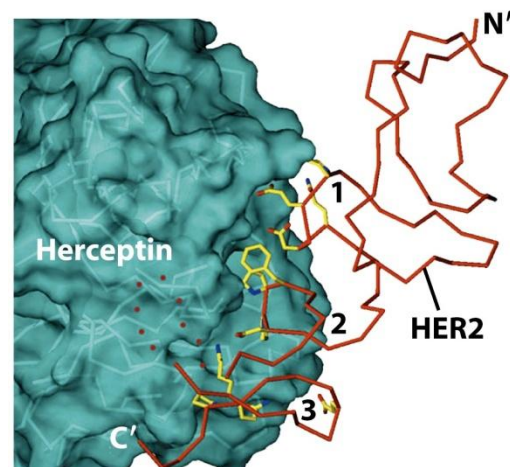
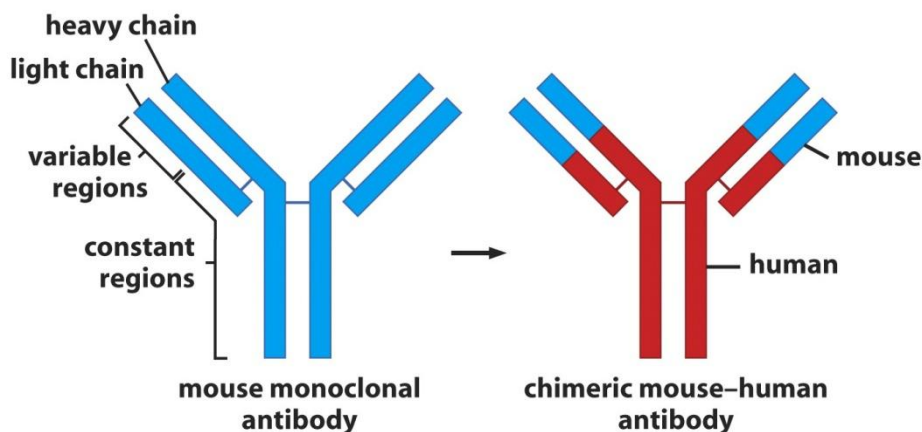
Adapted from *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Развитие устойчивости к препаратам связано с возникновением новых мутаций. Мутация T790M EGFR недостаточна для развития устойчивости, однако в сочетании с L858R или del746-750 вызывает гиперактивацию EGFR. Амплификация MET – за счет ERBB3 (HER3)-зависимой активации PI3K сигнализации.

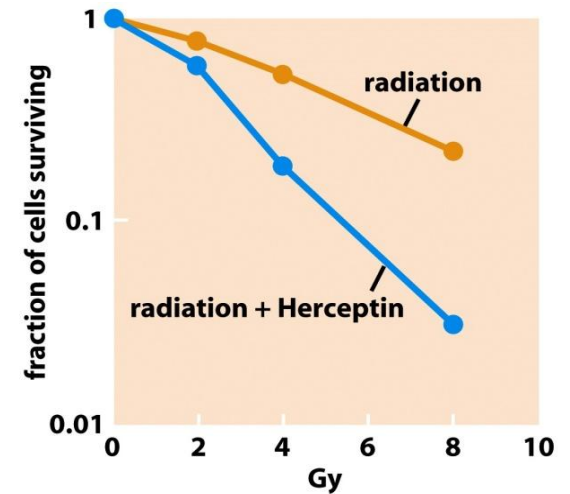
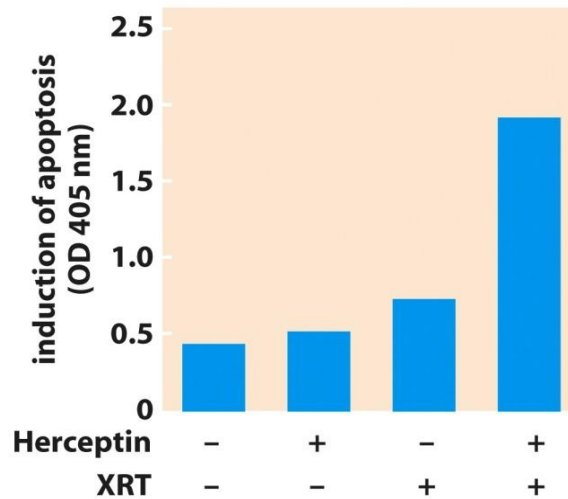
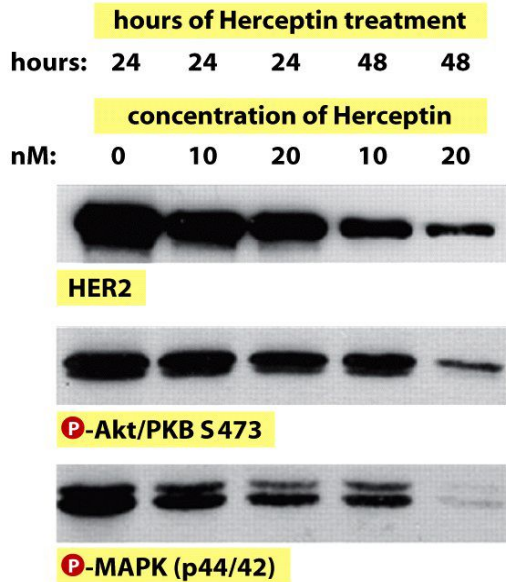
Созданы ингибиторы тирозинкиназ, демонстрирующие высокую терапевтическую активность

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

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



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



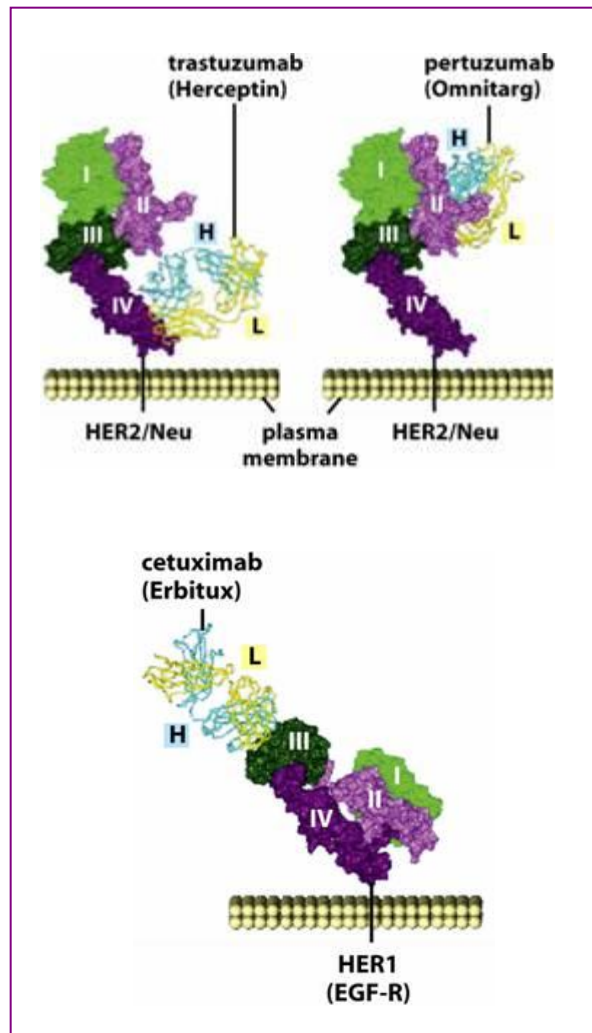
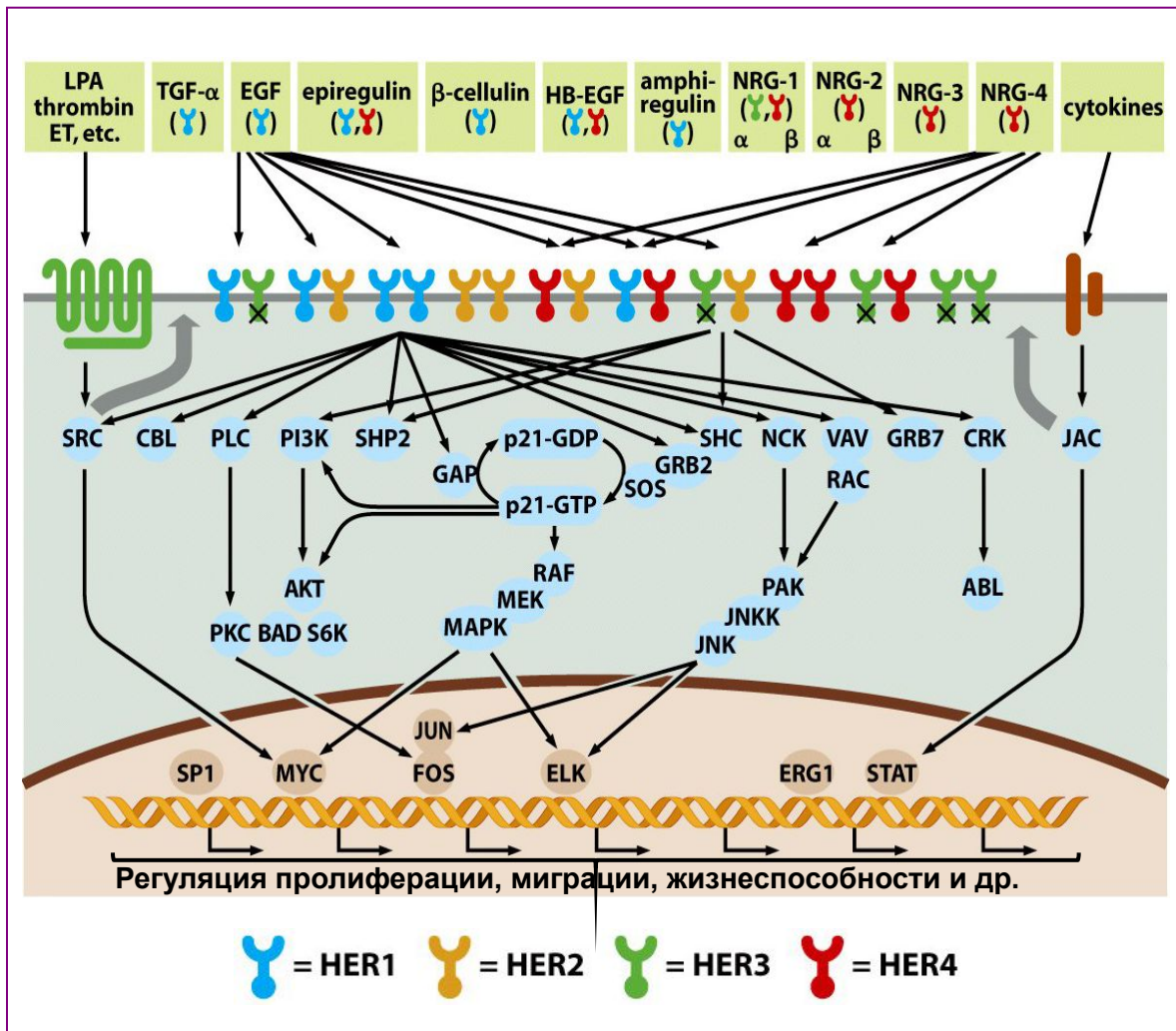
Adapted from *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

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



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,*}

¹Translational Research Laboratory, Catalan Institute of Oncology, IDIBELL, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Spain

²Department of Biochemistry & Biophysics, Diabetes Center, and Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center

³Department of Neurosurgery and Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center
University of California, San Francisco, San Francisco, CA 94143, USA

⁴Department of Biochemistry, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka 537-8511, Japan

⁵Departament 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,*}

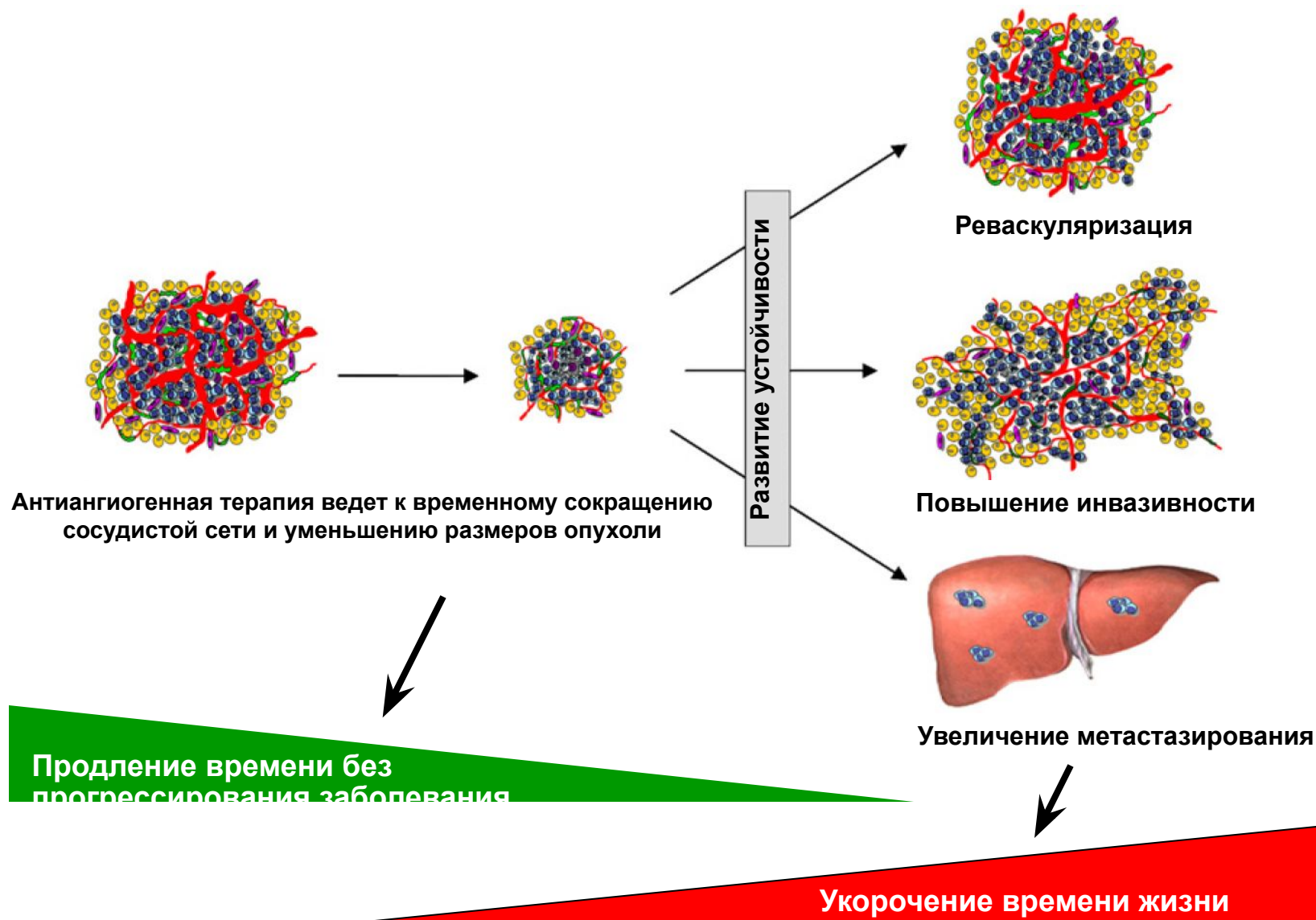
¹Molecular and Cellular Biology Research, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, ON M4N 3M5, Canada

²Department of Medical Biophysics, University of Toronto, Toronto, ON M5G 2M9, Canada

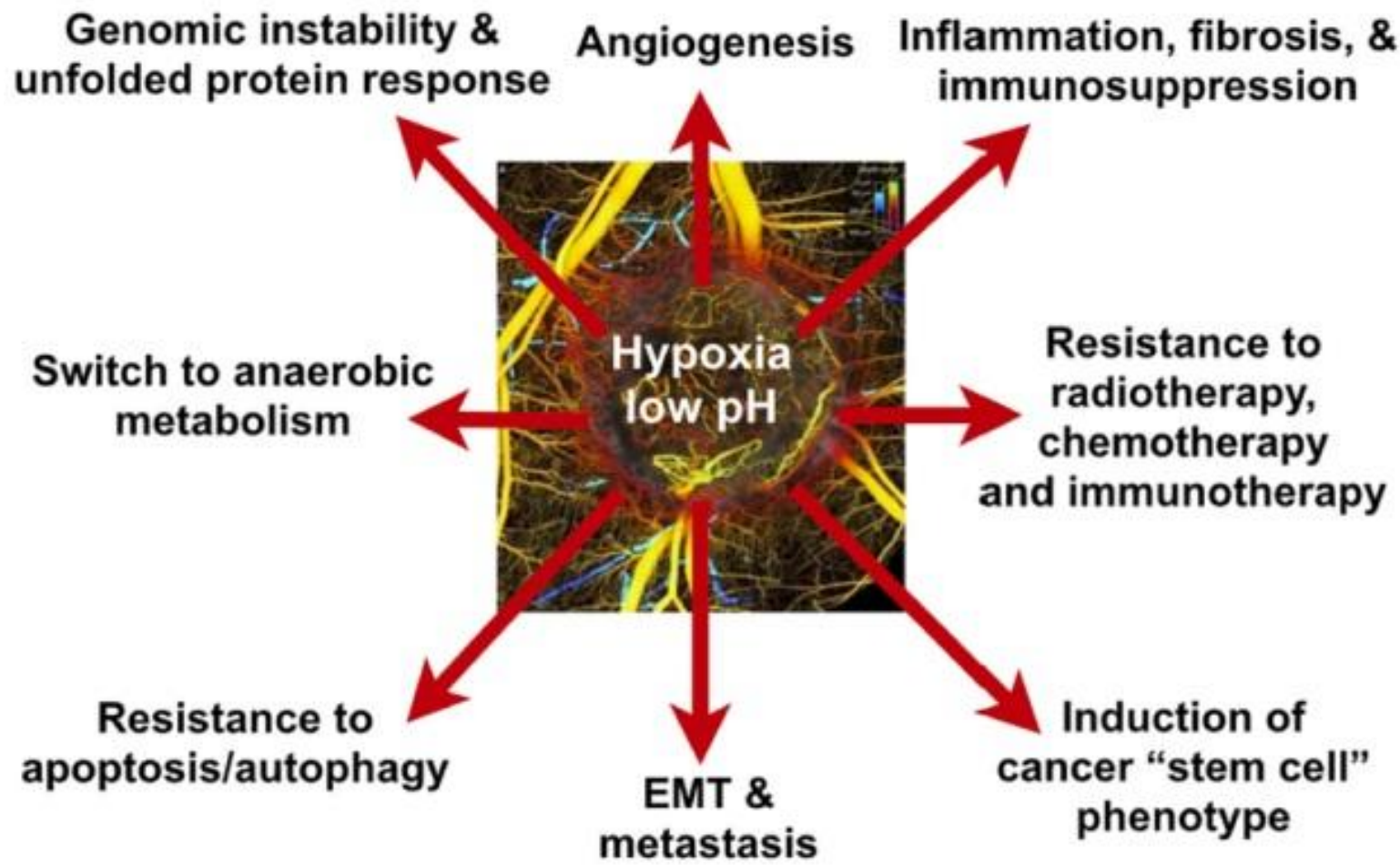
³Sunnybrook Odette Cancer Centre, Toronto, ON M5G 2M9, Canada

⁴Pfizer Global Research and Development, La Jolla Labs, La Jolla, CA 92121, USA

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

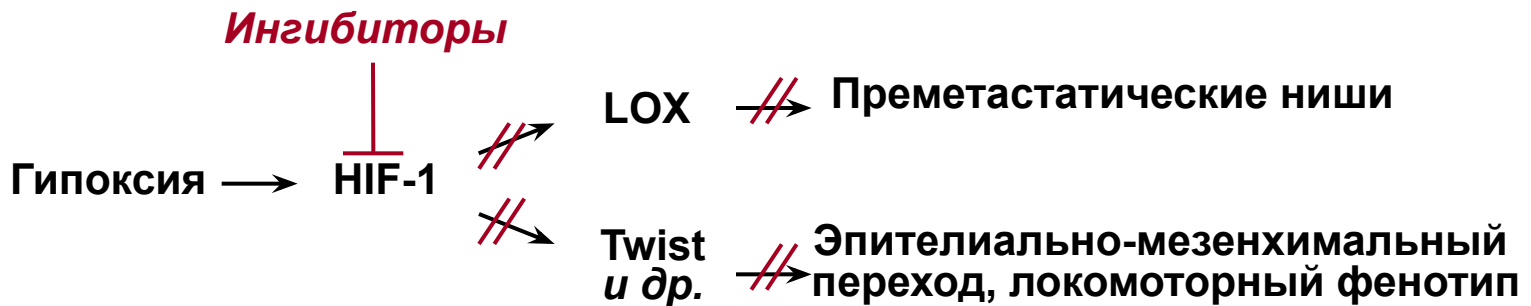


Вероятные механизмы повышения инвазивности и метастазирования опухолей при VEGF-A-направленной антиангиогенной терапии



Пути совершенствования противоопухолевой антиангиогенной терапии

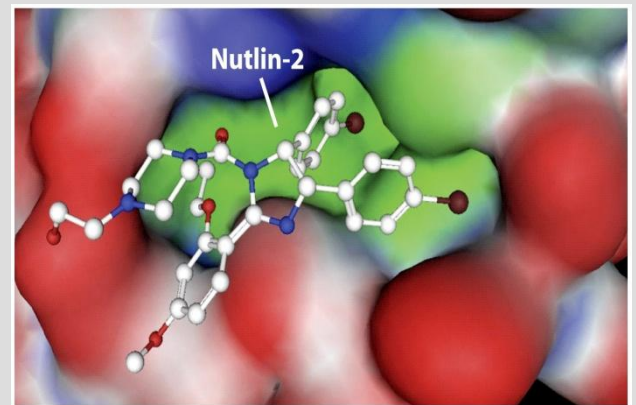
1) Подавление неблагоприятных последствий возникающей гипоксии неопластических клеток (использование ингибиторов HIF-1 и др.)



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

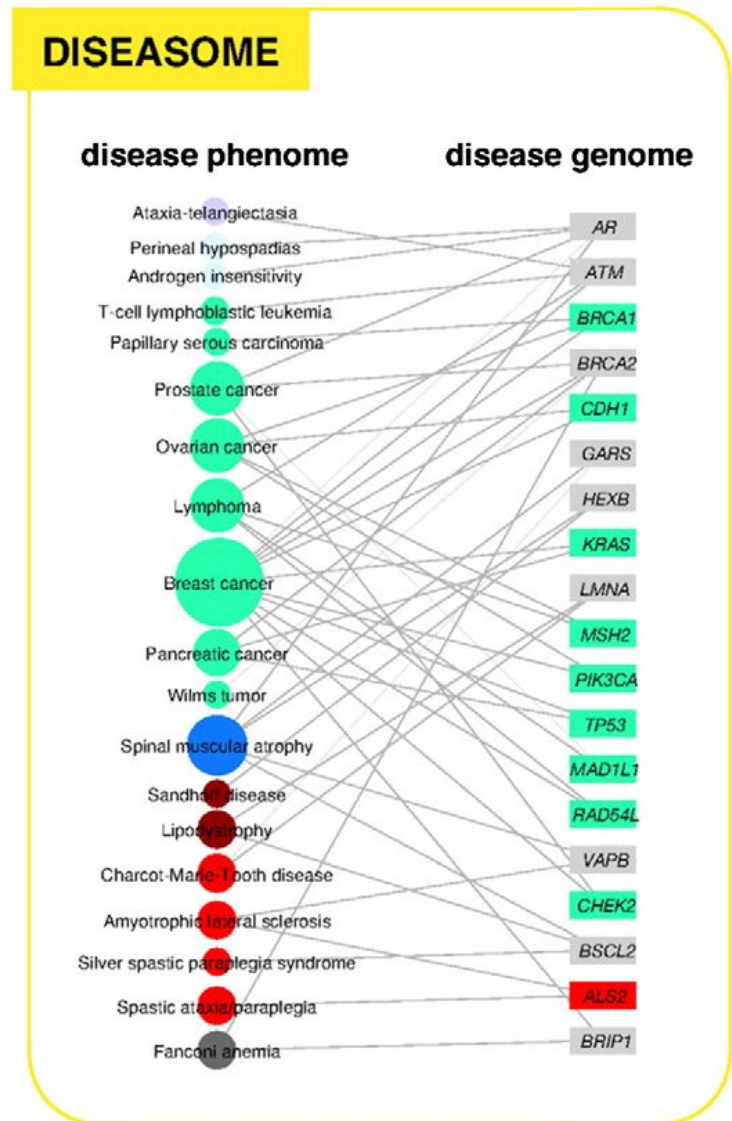
Терапевтические пептиды:

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



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

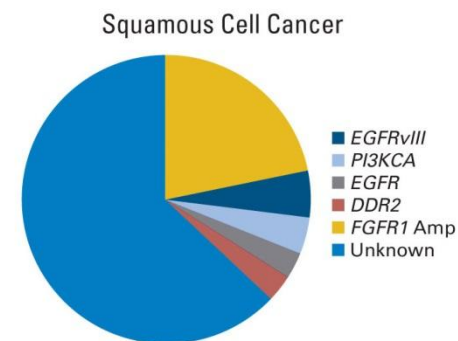
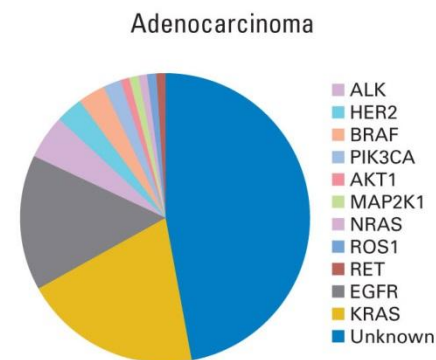
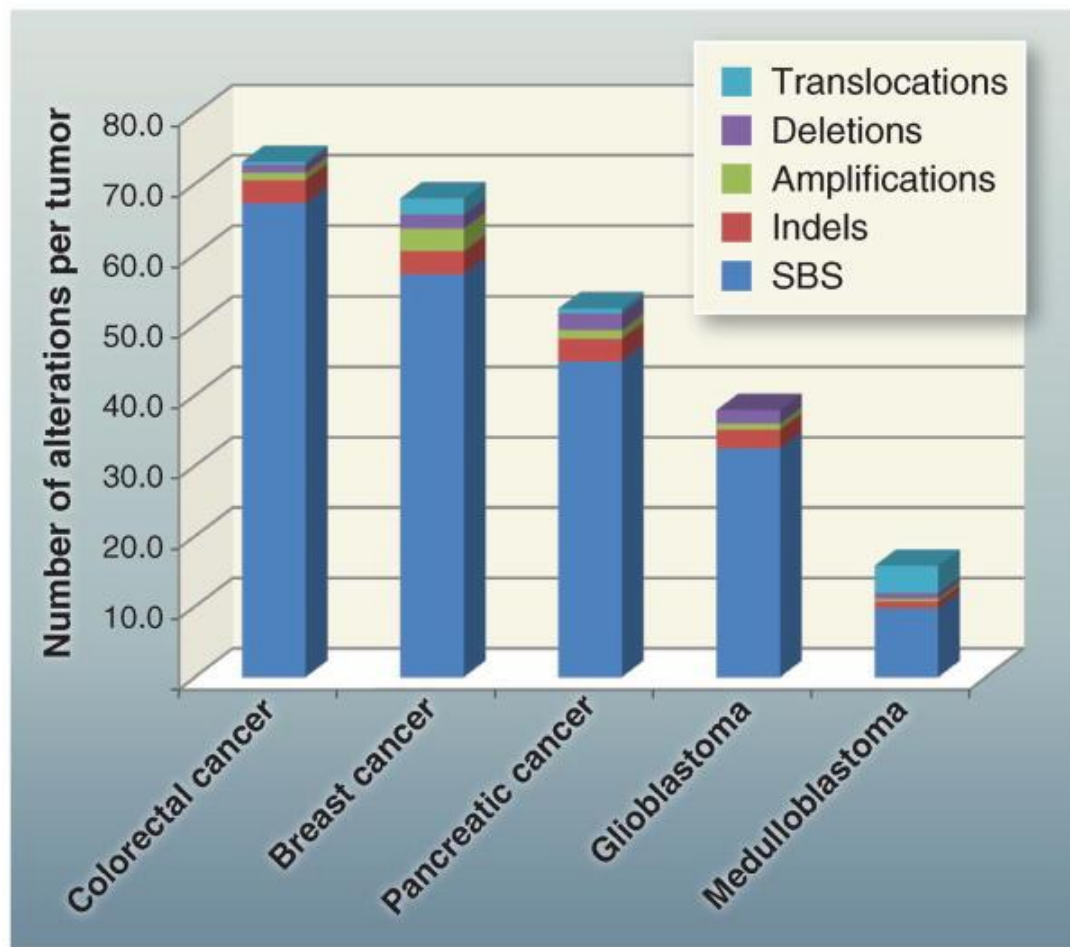
Экзом составляет 1.5% генома человека и содержит 85% мутаций, ассоциированных с развитием заболеваний

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



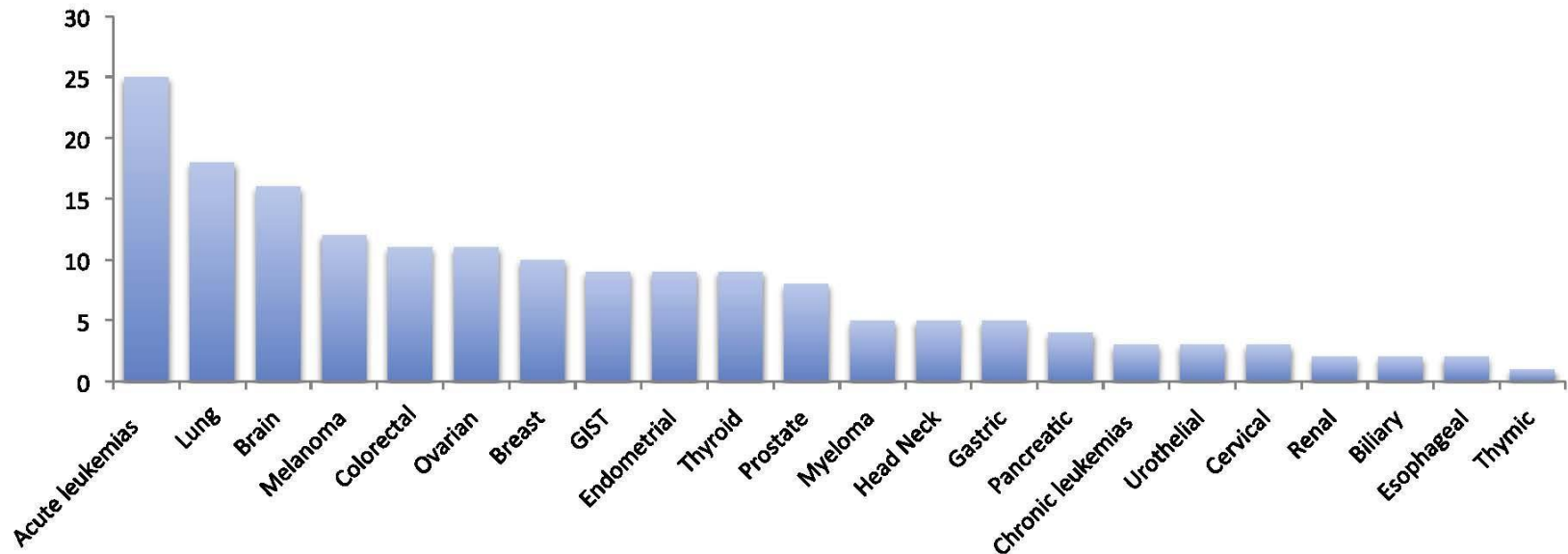
Примерно у 1/3 пациентов с аденокарциномой легкого выявляются терапевтически значимые онкогенные мутации или перестройки, для которых утверждены (ингибиторы EGFR при мутациях в 18-21 экзонах, кризотиниб при перестройках ALK) или находятся в испытаниях конкретные схемы таргетной терапии

Количество генов с предсказательными ассоциациями для разных типов опухолей

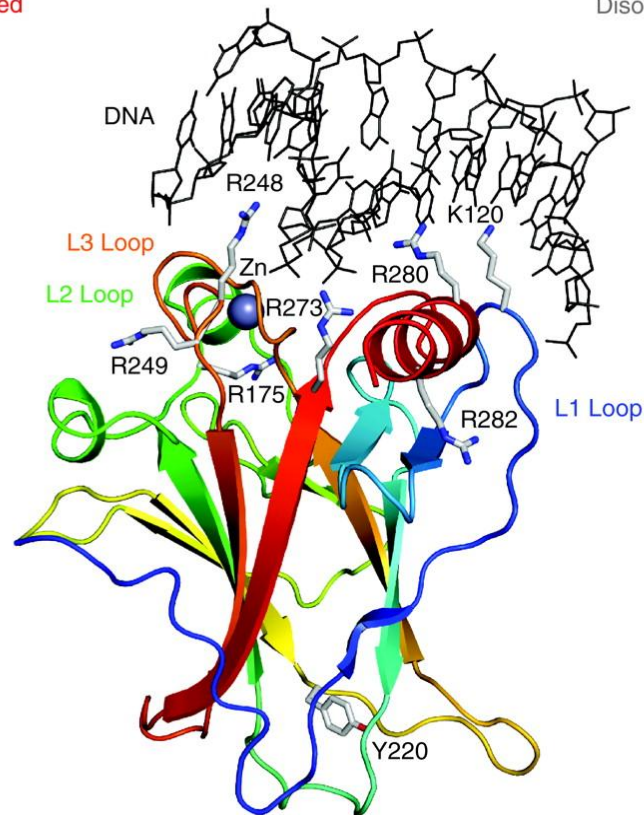
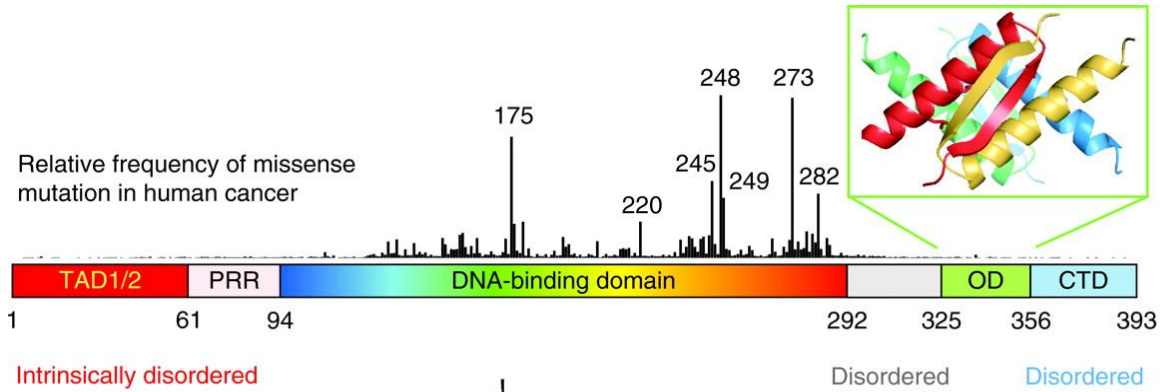
Механизмы возникновения каждой конкретной опухоли определяются уникальной комбинацией различных генетических и эпигенетических изменений (драйверных и пассажирских).

Эти изменения могут определять:

- прогноз течения заболевания
- чувствительность опухоли к терапии



Функциональность мутаций

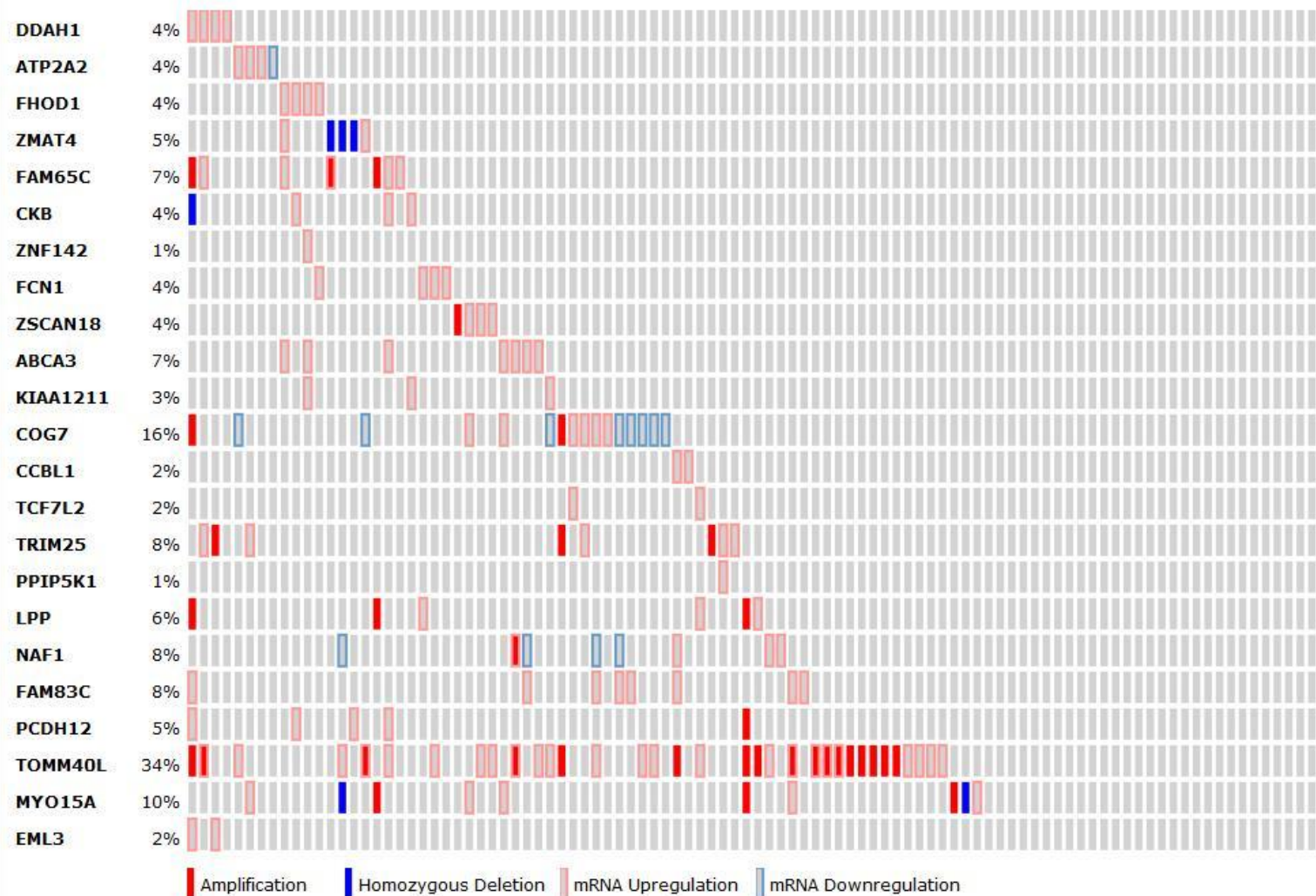


Анализ частоты встречаемости в опухолях

Customize

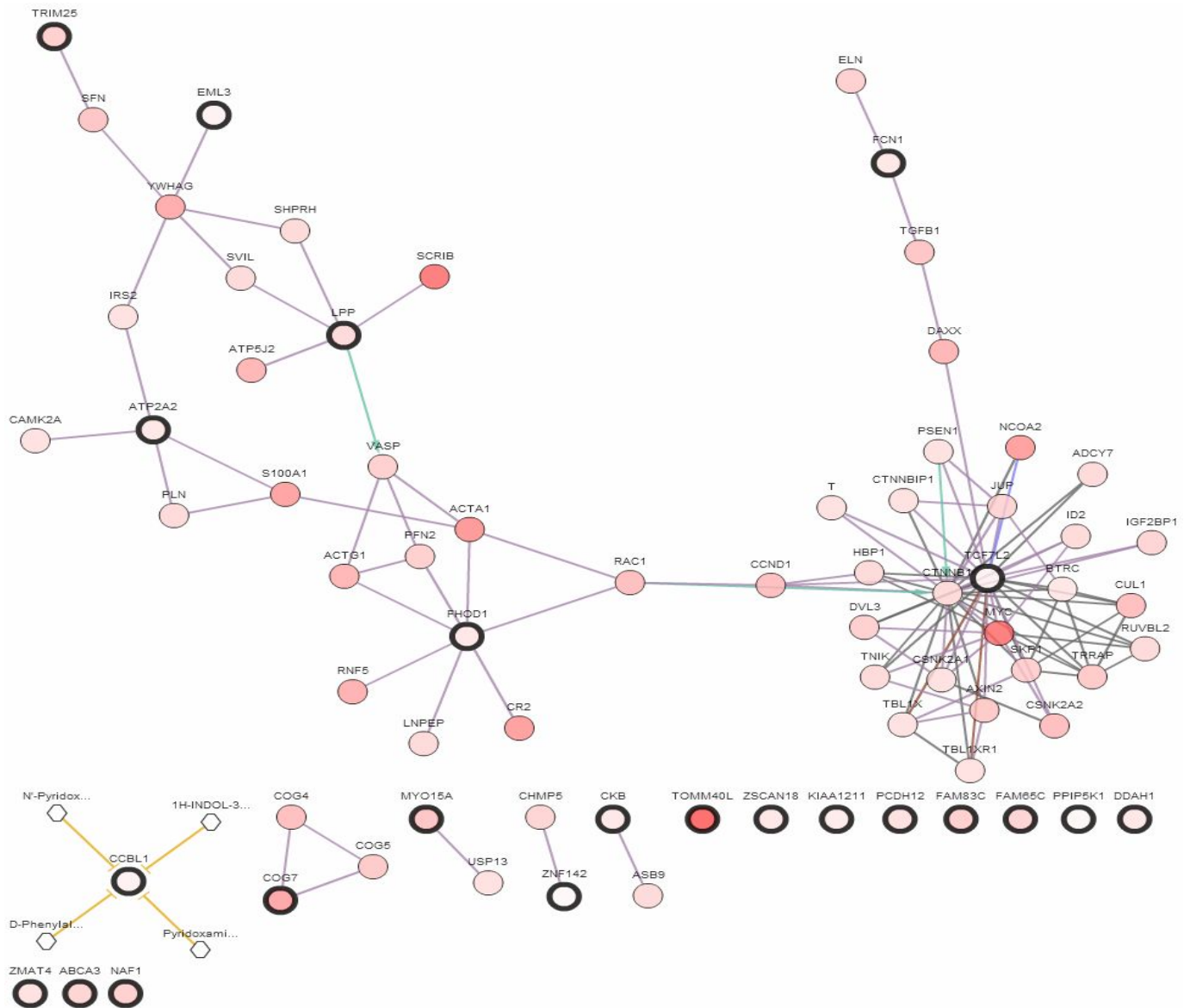
Case Set: All Tumors: All tumor samples (99 samples)

Altered in 69 (70%) of cases

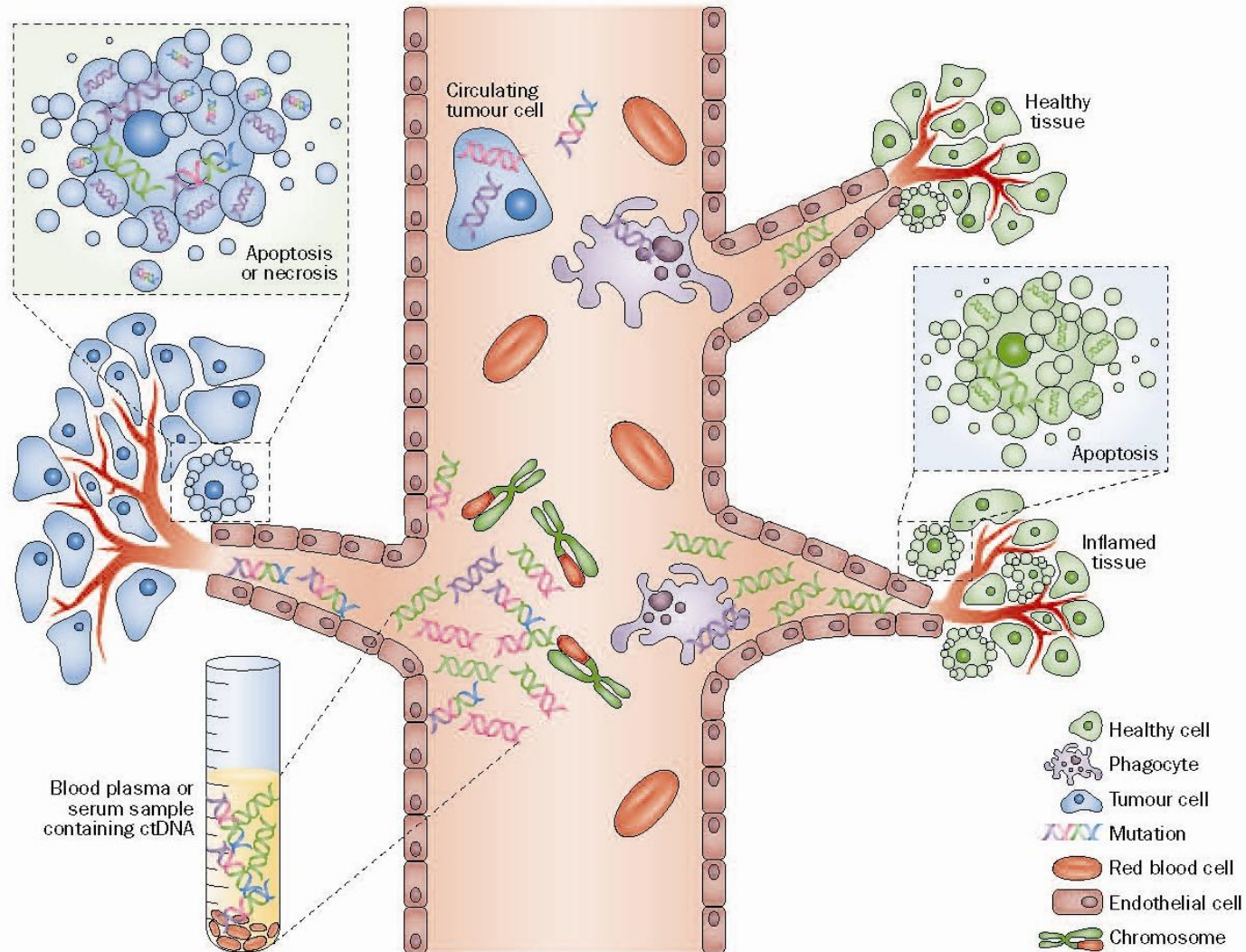


Copy number alterations are putative.

Анализ регуляторных связей и поиск возможных лекарств



Опухоль-ассоциированные изменения в плазме и сыворотке крови



Опухоль-ассоциированные изменения в плазме и сыворотке крови

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

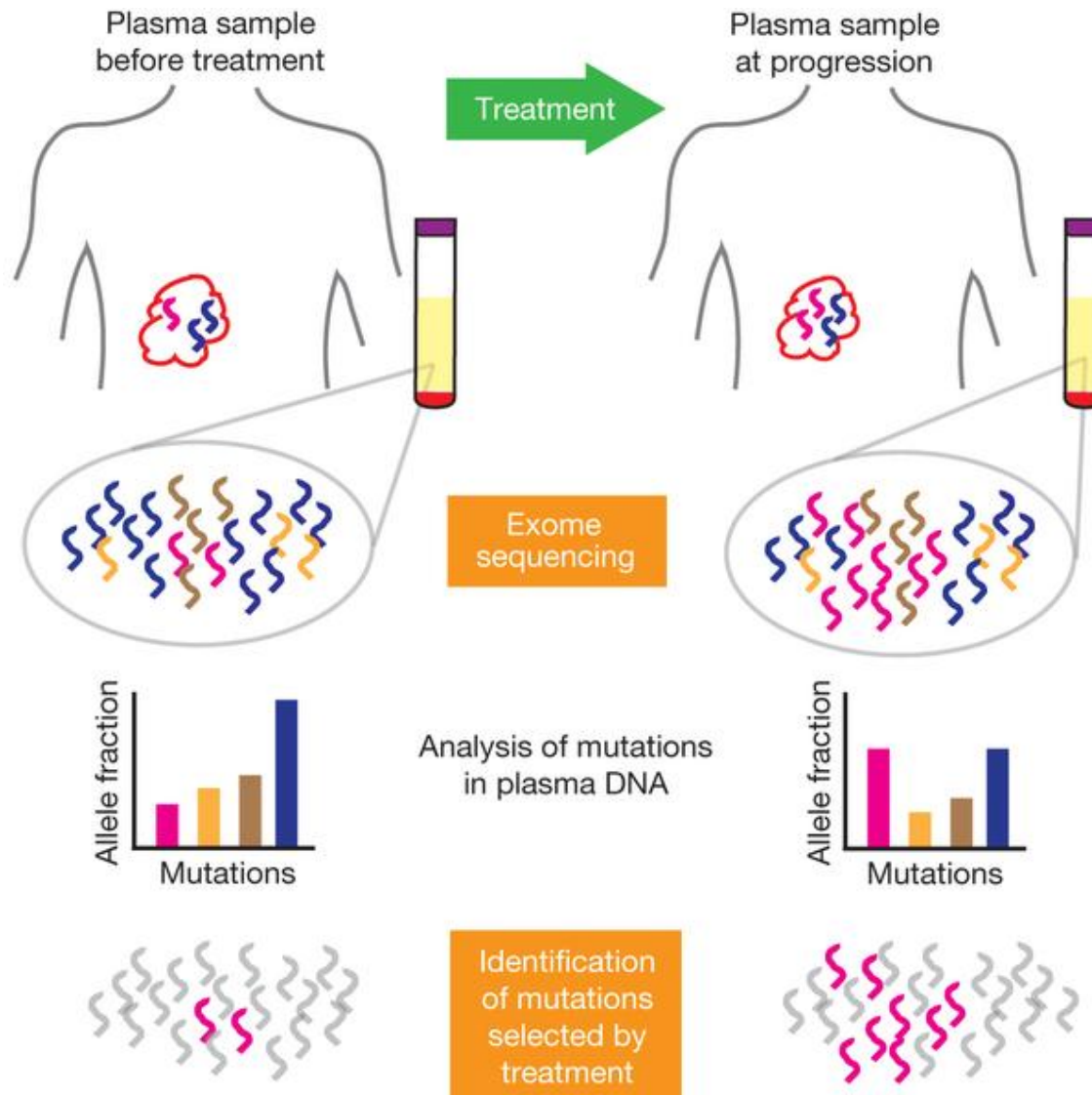
Внеклеточные нуклеиновые кислоты

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

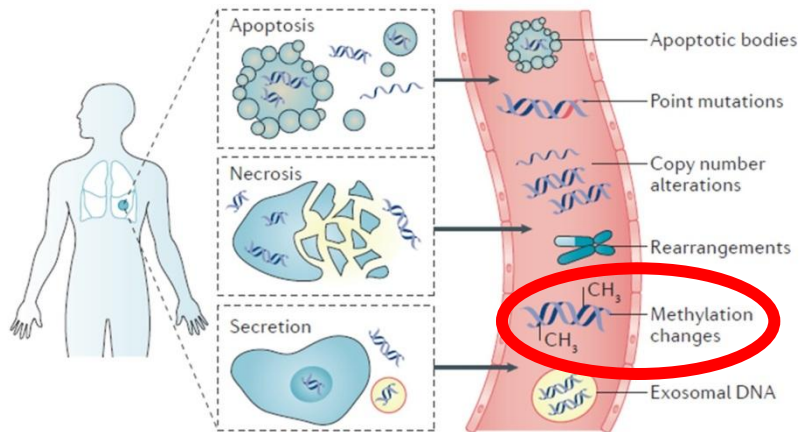
"Жидкостная биопсия"

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

Идентификация вторичных мутаций, обеспечивающих устойчивость к лечению



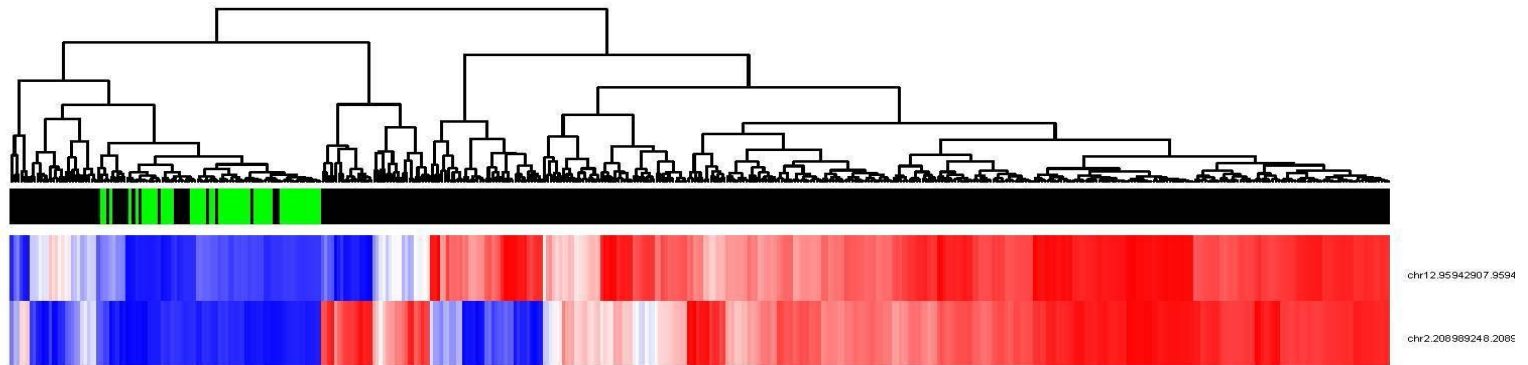
Идентификация маркерных сайтов метилирования для диагностики опухолей методом жидкостной биопсии



- 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

цДНК 1-100 нг/мл плазмы крови
Менее 10% цДНК – опухолевая
Средняя длина – 140-170 п.н.
Высокая стабильность (6-24 ч)

Color Key
0.2 0.6
Value



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

Вакциноterapia:

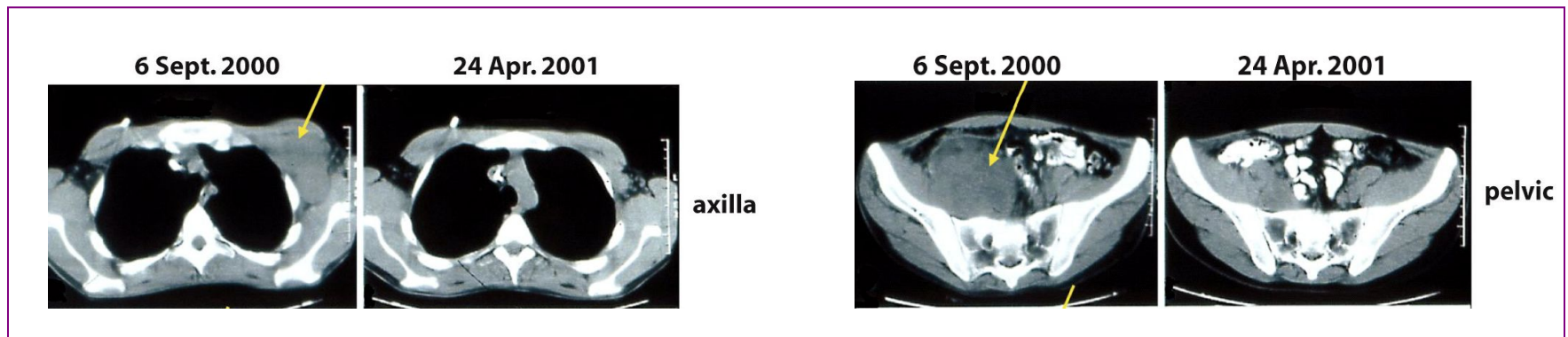
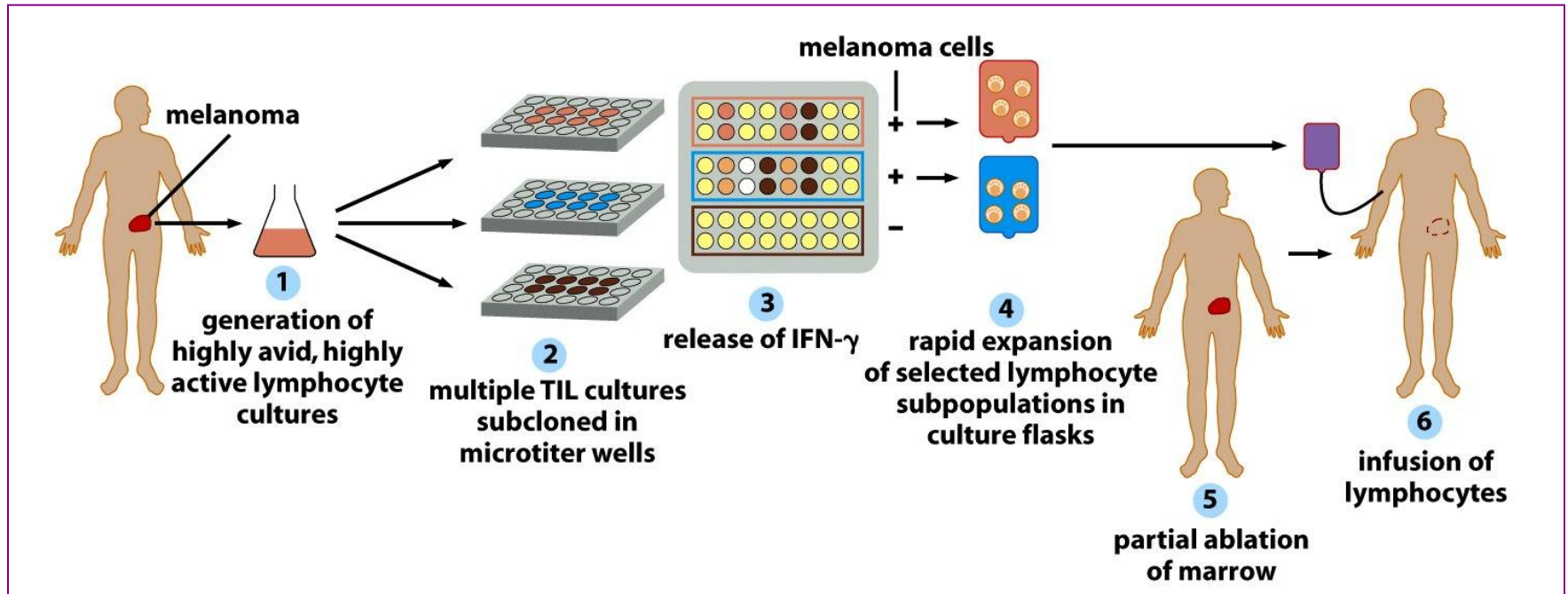
При пассивной иммунизации антителами к белкам, гиперэкспрессируемым в определенных опухолевых клетках (**HER2 – Herceptin, CD20** (В-клеточные опухоли) – **Rituxan**), иммунные реакции играют лишь вспомогательную роль.

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



CAR-T терапия В-клеточных лейкозов и лимфом

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

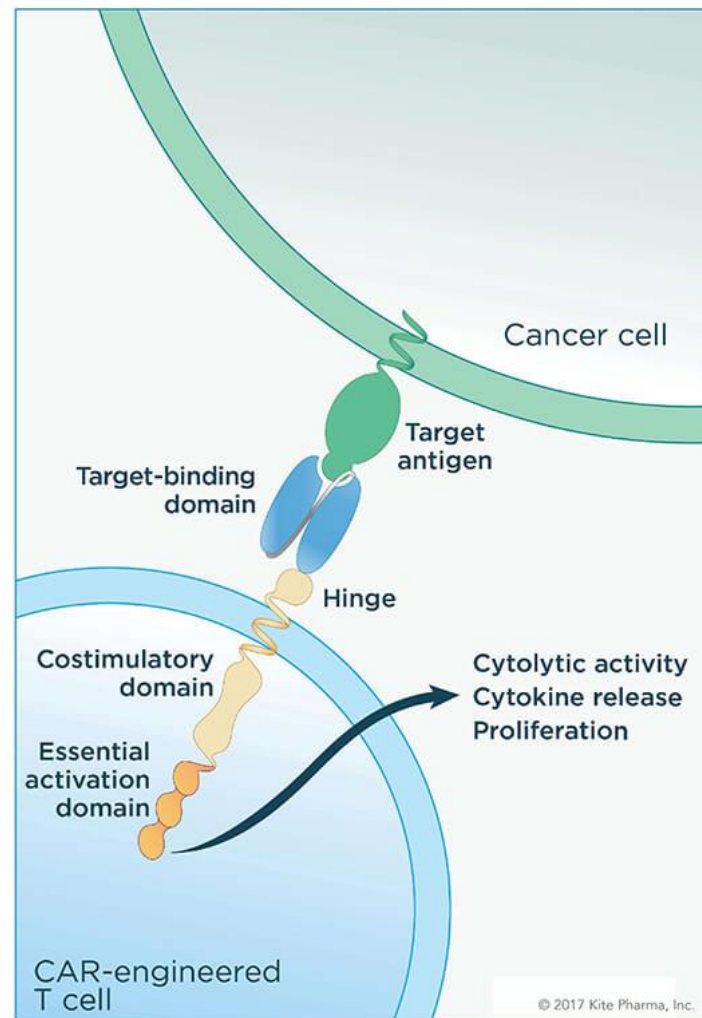
2 одобренных препарата (2017 г.)

- Tisagenlecleucel (Kymriah)
- Axicabtagene ciloleucel (Yescarta)

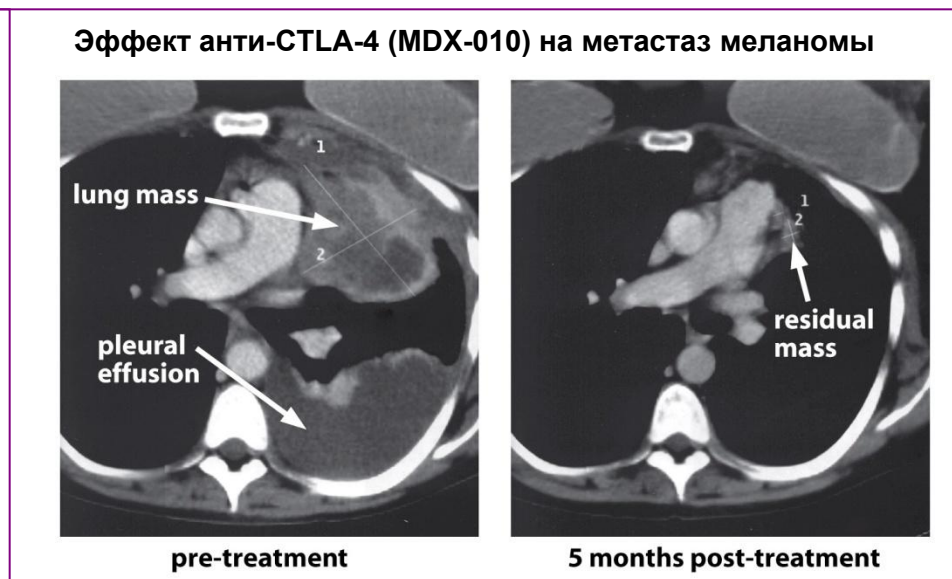
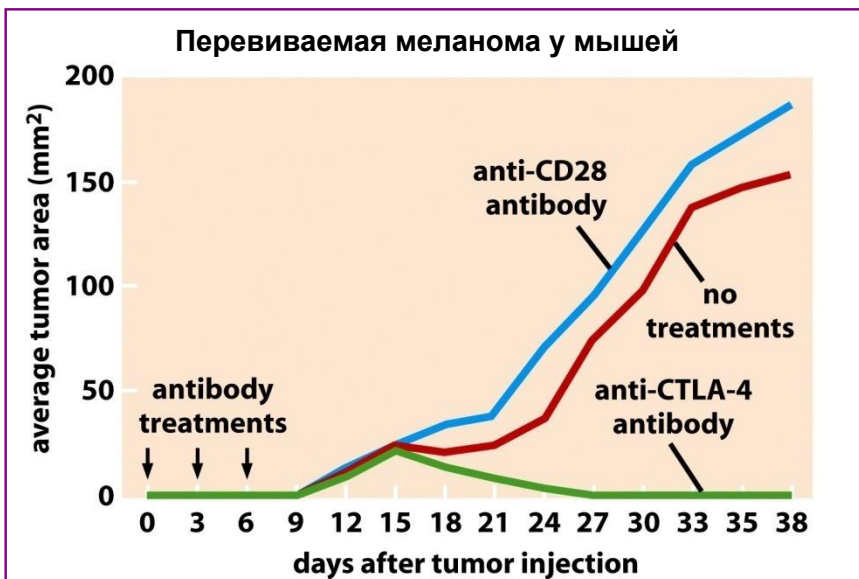
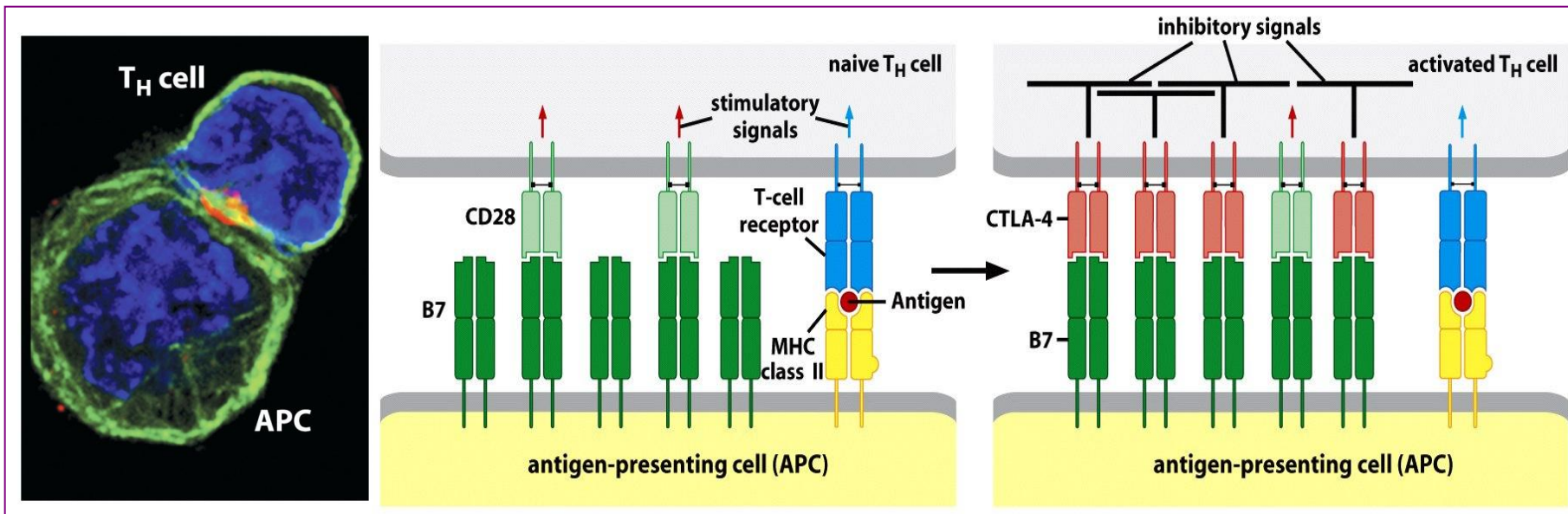
CAR-T терапия осложняется синдромом высвобождения цитокинов, который корректируется ингибитором IL-6

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

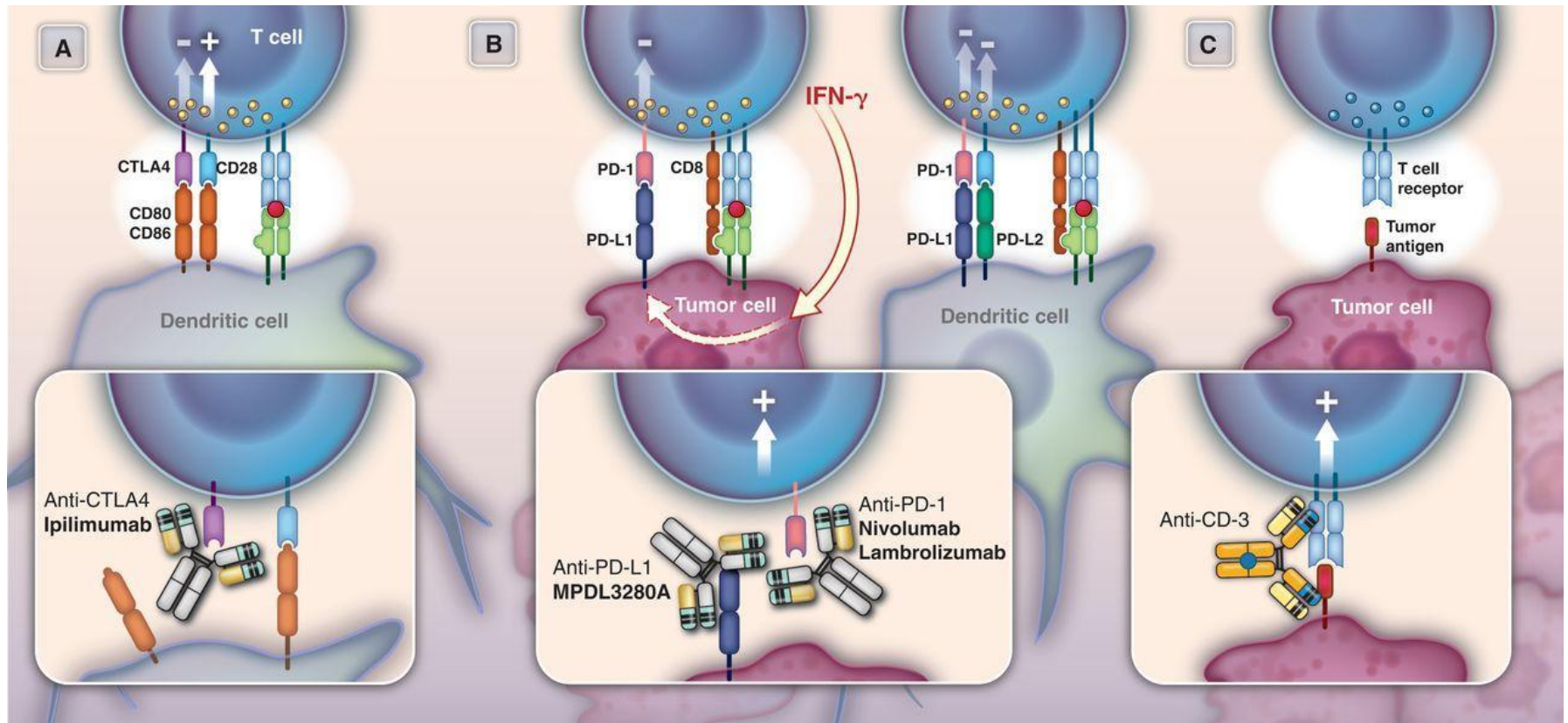
CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR)



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



Антитела, используемые для иммунотерапии опухолей

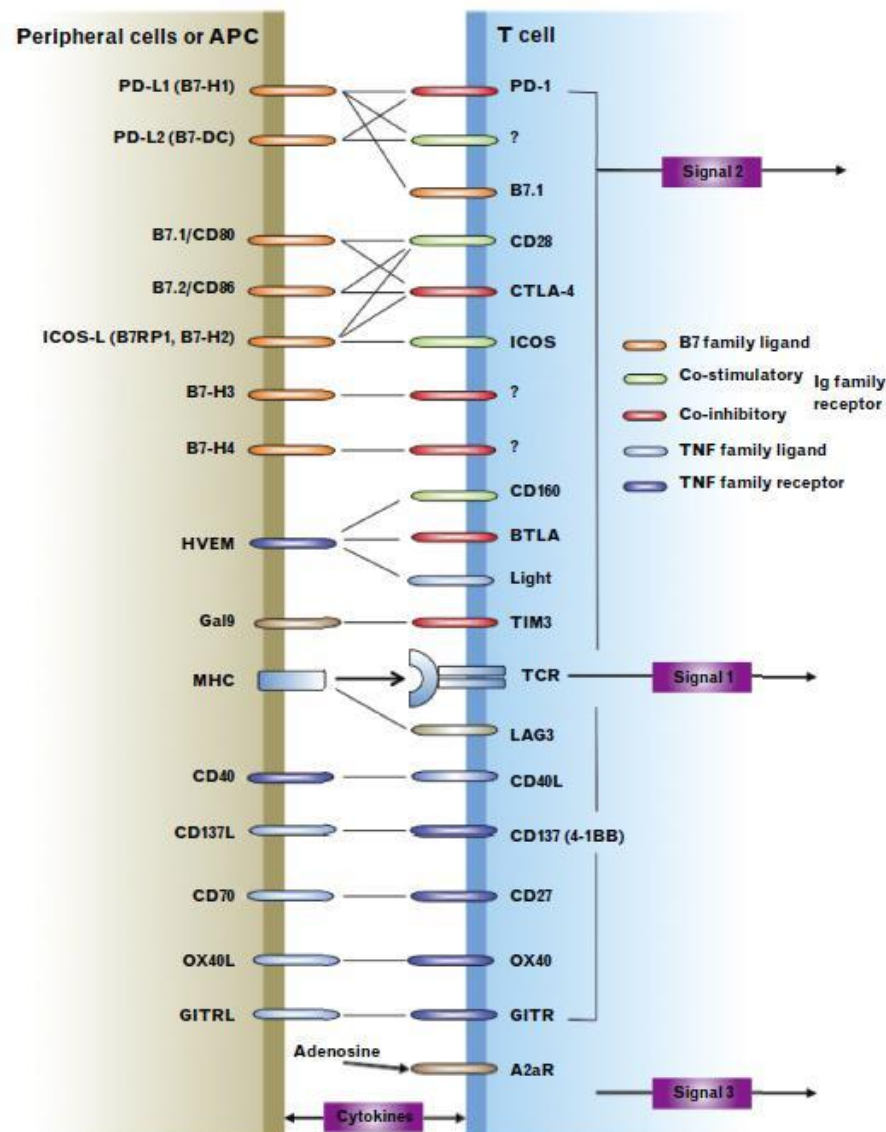


Возможность применения модуляторов иммунных чекпоинтов описана более чем для 20 нозологий, для некоторых форм эффективность - до 50-60 % (меланома, лимфома Ходжкина, колоректальный рак с микросателлитной нестабильностью).

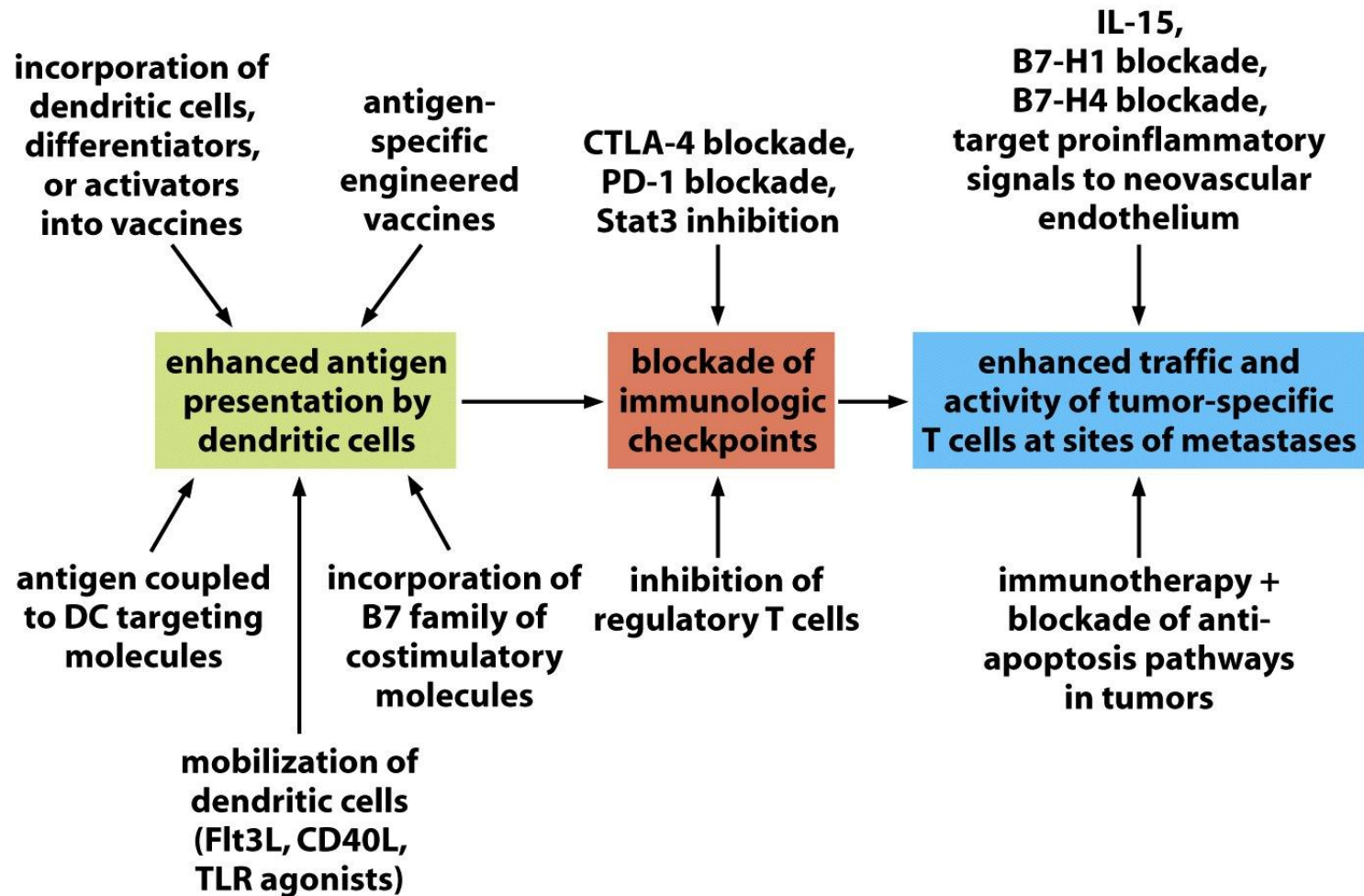
2017 г. – Ингибитор PD-1 Keytruda (lambrolizumab) утвержден для терапии солидных опухолей с микросателлитной нестабильностью (MSI-H) или нарушением систем репарации ДНК (dMMR) независимо от тканевого происхождения.

Что определяет разный ответ опухолей на иммунотерапию?

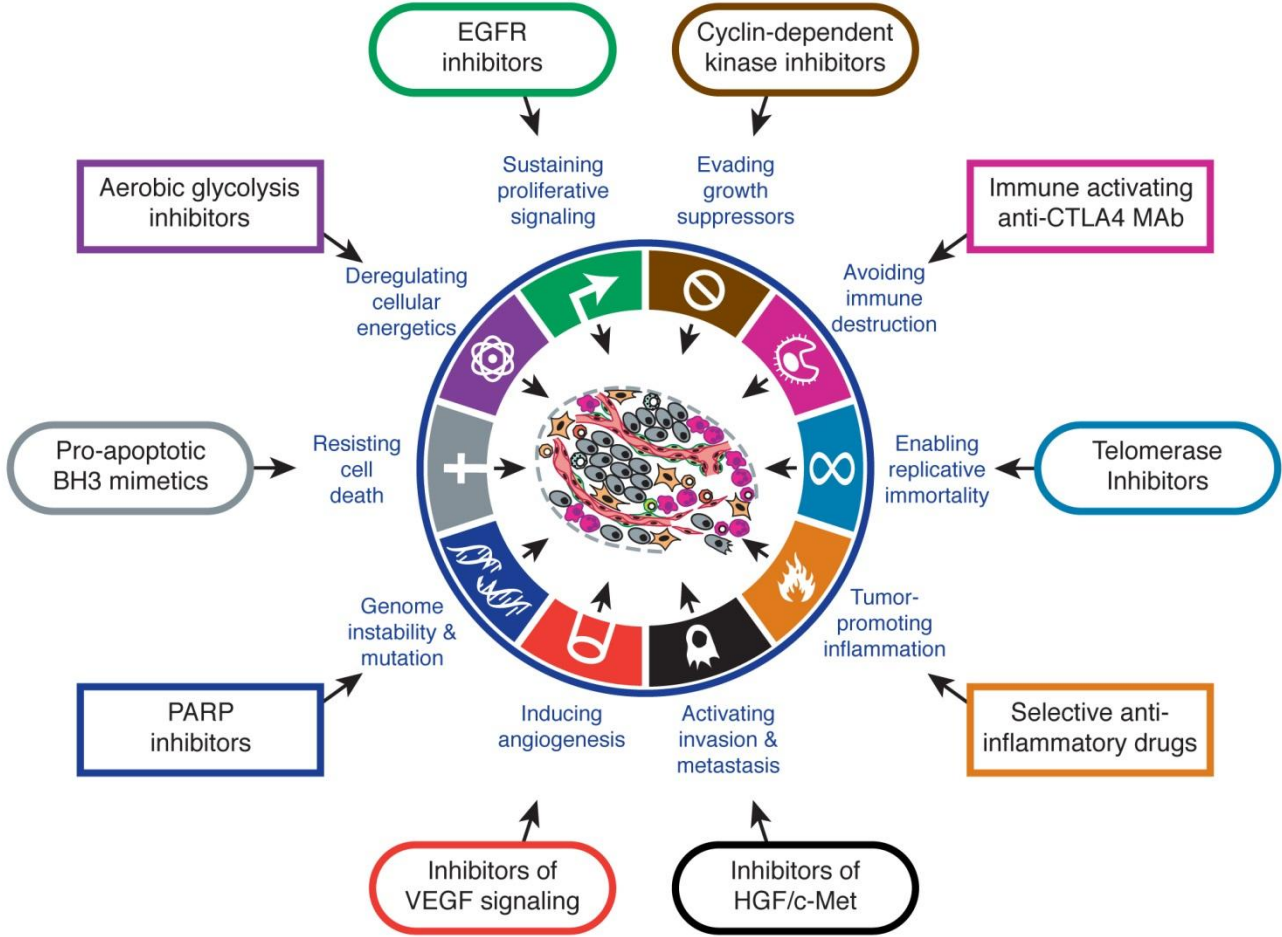
- Эффективность использования антител зависит от экспрессии их мишеней
- Взаимодействия между клетками определяются широким спектром рецепторов и их лигандов
- Реализация противоопухолевого эффекта требует не только активности механизма блокировки на опухолевых клетках, но и присутствия активированных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



Разрабатываемые стратегии вакцинотерапии опухолей



Стратегии терапевтического подавления основных свойств опухолевых клеток



Hanahan and Weinberg, 2011



Курс «Биология опухолевой клетки»
(2019 г.)

Н.Л. Лазаревич

Конец !