



ПРОТИВОРАКОВАЯ ТЕРАПИЯ ПУТЕМ  
ПОДАВЛЕНИЯ НЕГАТИВНОЙ ИММУННОЙ  
РЕГУЛЯЦИИ



Велиговская Алина Алексеевна

# ПЛАН

1. ПРЕАМБУЛА ПРО РАК

2. ТАЙНЫ SMAC

3. СЕКРЕТНЫЙ ИНГРЕДИЕНТ

4. ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ КОНТРОЛЬНЫЕ

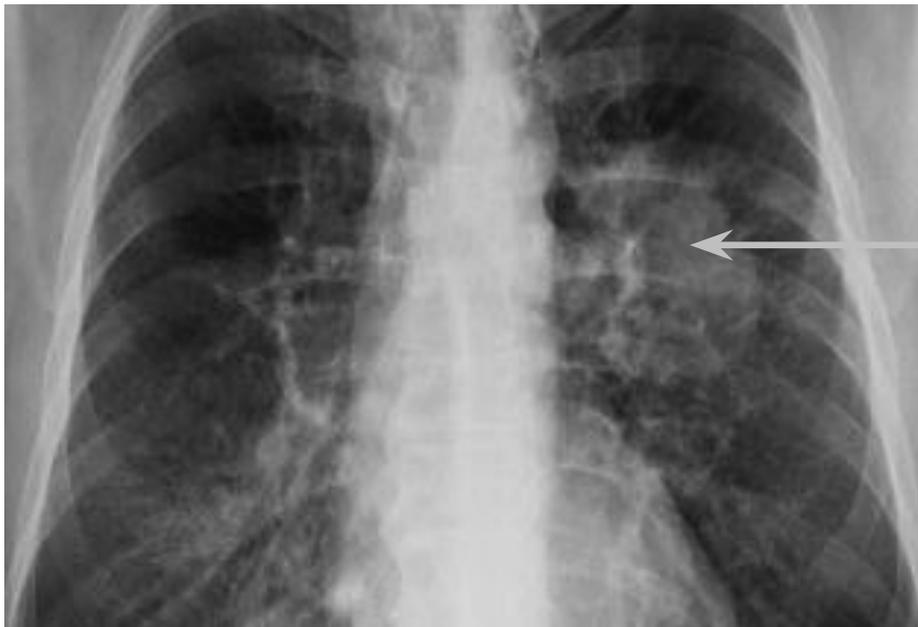
● ТОЧКИ И С ЧЕМ ИХ ЕДЯТ

5. НОВЫЙ ПРИНЦИП ИММУНОТЕРАПИИ В

● КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

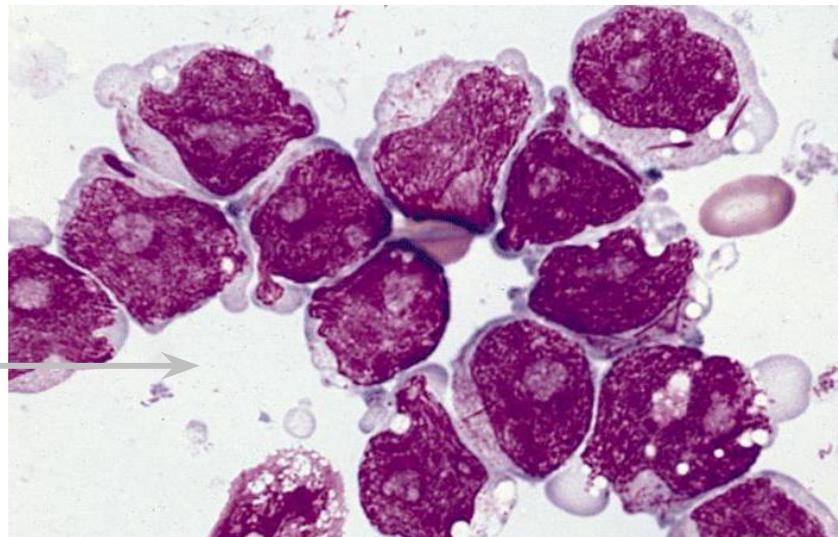
# РАК

УБИВАЕТ МИЛЛИОНЫ ЛЮДЕЙ КАЖДЫЙ ГОД



Рак легкого

Лейкемия



# СУЩЕСТВУЮЩИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ УДОСТОЕННЫЕ НОБЕЛЕВСКОЙ ПРЕМИИ



гормонального лечения рака  
предстательной железы

трансплантации костного  
мозга при лейкозе



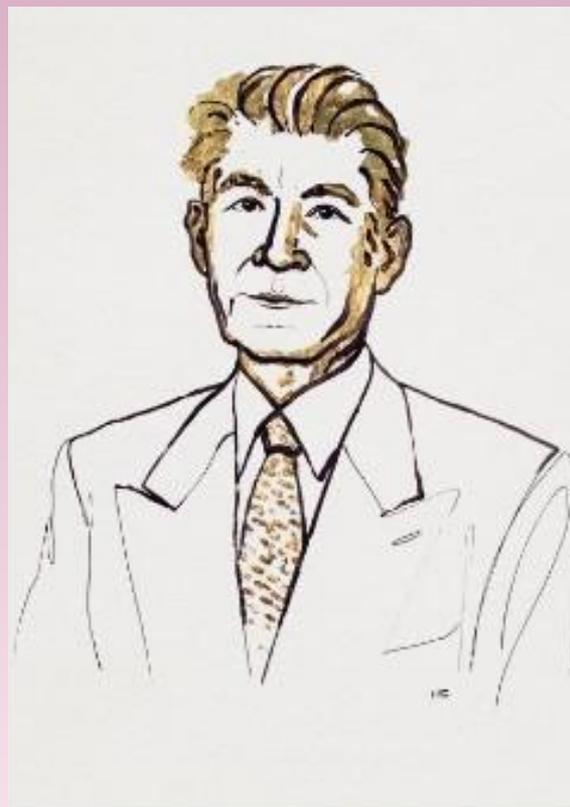
химиотерапии при лейкозе



# Лауреаты Нобелевской премии 2018 года по медицине



James P. Allison

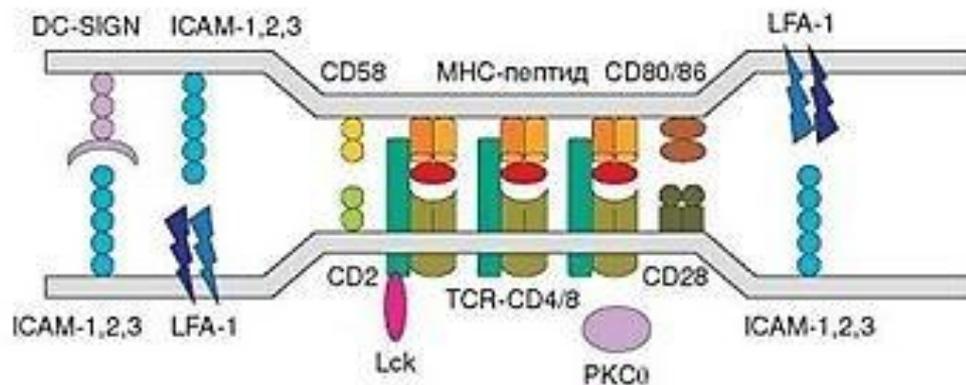


Tasuku Honjo



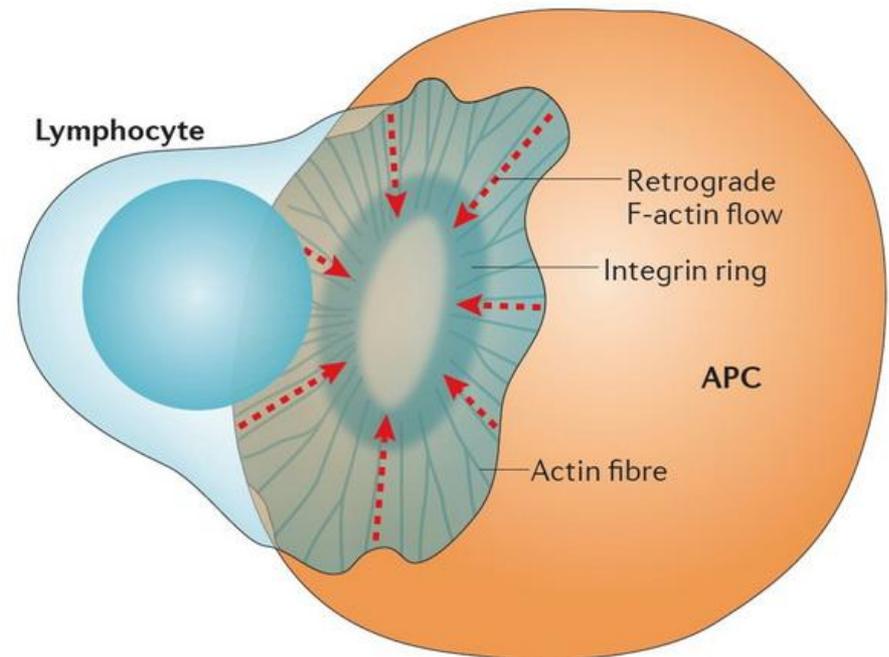
## СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫЙ АКТИВАЦИОННЫЙ КЛАСТЕР

- поляризацию клеток,
- установление зоны первичного контакта между клетками
- образование зрелого иммунного синапса, способного обеспечить передачу сигнала



# ПОЛЯРИЗАЦИЯ КЛЕТОК И УСТАНОВЛЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО КОНТАКТА

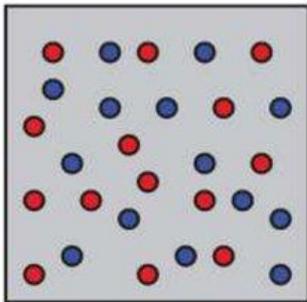
- переориентация клеточного центра, организующего микротрубочки
- локальная полимеризация актина и латеральное перемещение белков
- сортировка молекул по размеру



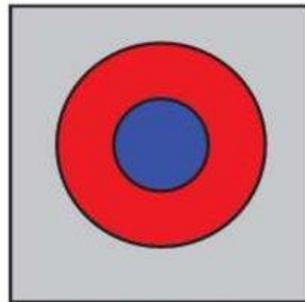
## СОЗРЕВАНИЕ ИММУННОГО СИНАПСА

На Т-хелпере молекулы TCR перемещаются в центр, вытесняя молекулы LFA-1 на периферию синапса, а на дендритной клетке аналогичным образом комплексы MHC-II–пептид меняются местами с молекулами ICAM-1.

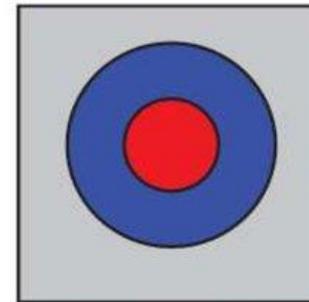
Результируем!!!



Исходное состояние  
Т-клетки



Начальная фаза  
формирования  
иммунного синапса



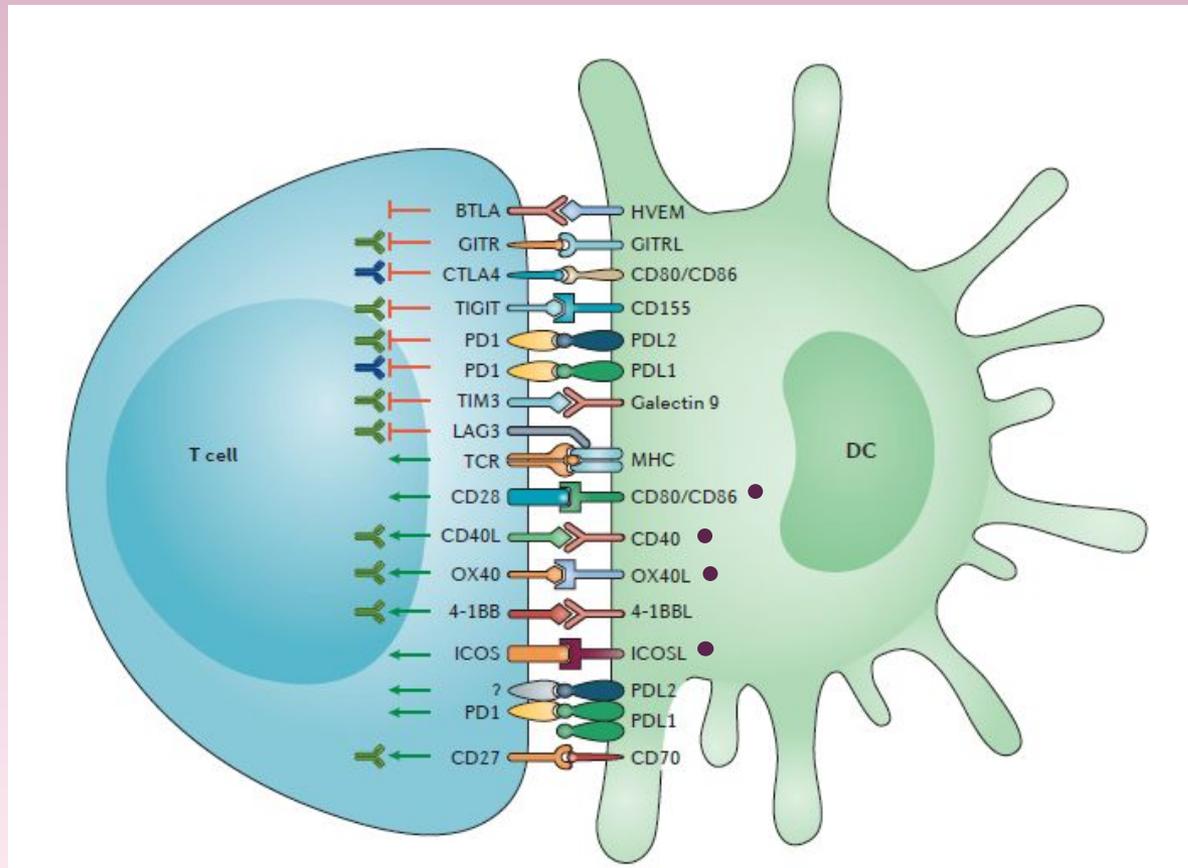
Зрелый иммунный  
синапс («бычий  
глаз»)



# СЕКРЕТНЫЙ ИНГРЕДИЕНТ

## КОСТИМУЛЯЦИЯ

● - костимулирующие молекулы



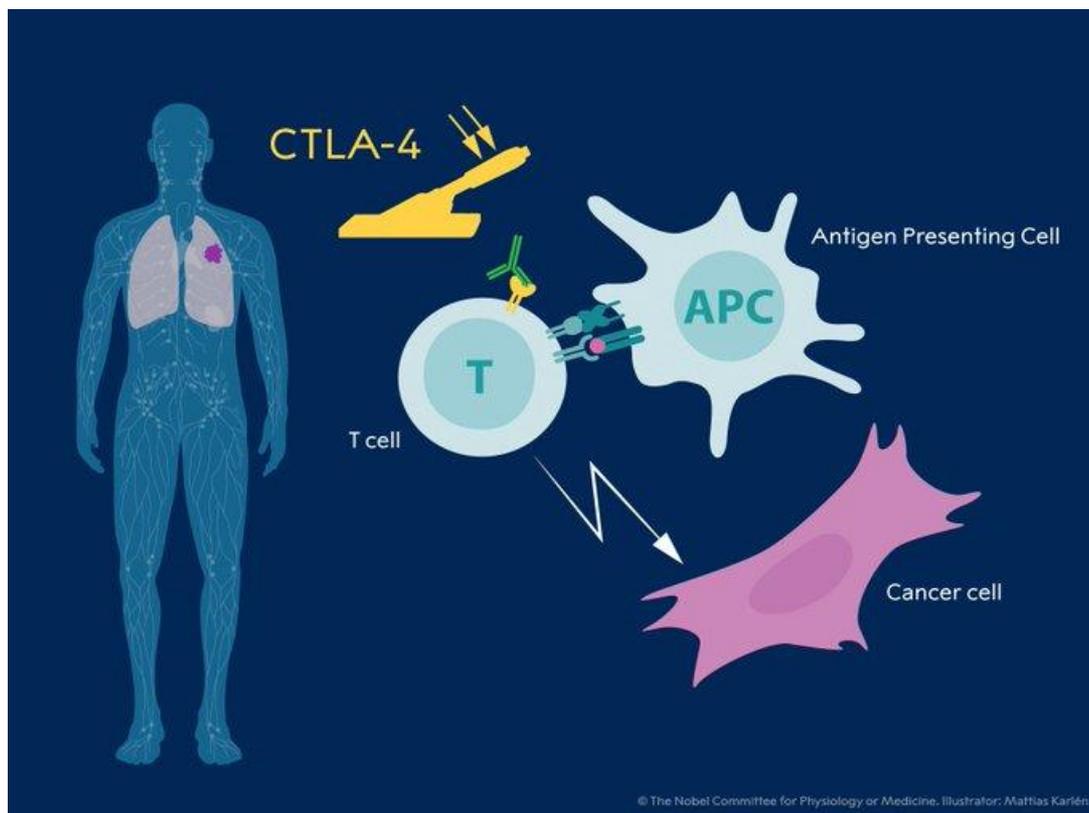
# CTLA-4

## МЕХАНИЗМ

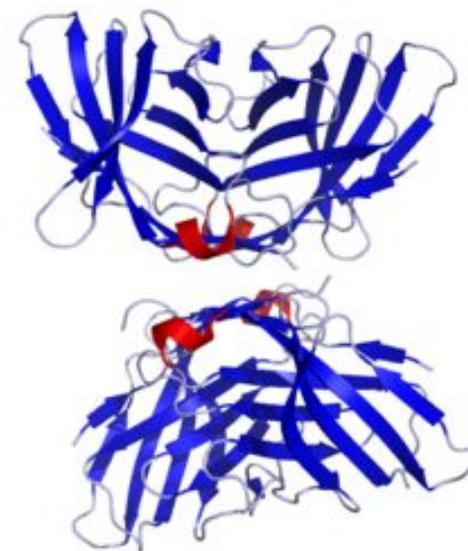
CTLA-4 РЕКРУТИРУЕТ ФОСФАТАЗУ В TCR, ТЕМ САМЫМ ОСЛАБЛЯЯ СИГНАЛ.

CTLA-4

*цитотоксический  
белок 4,  
ассоциированный с T-  
лимфоцитами*



CD 152



# PD-1

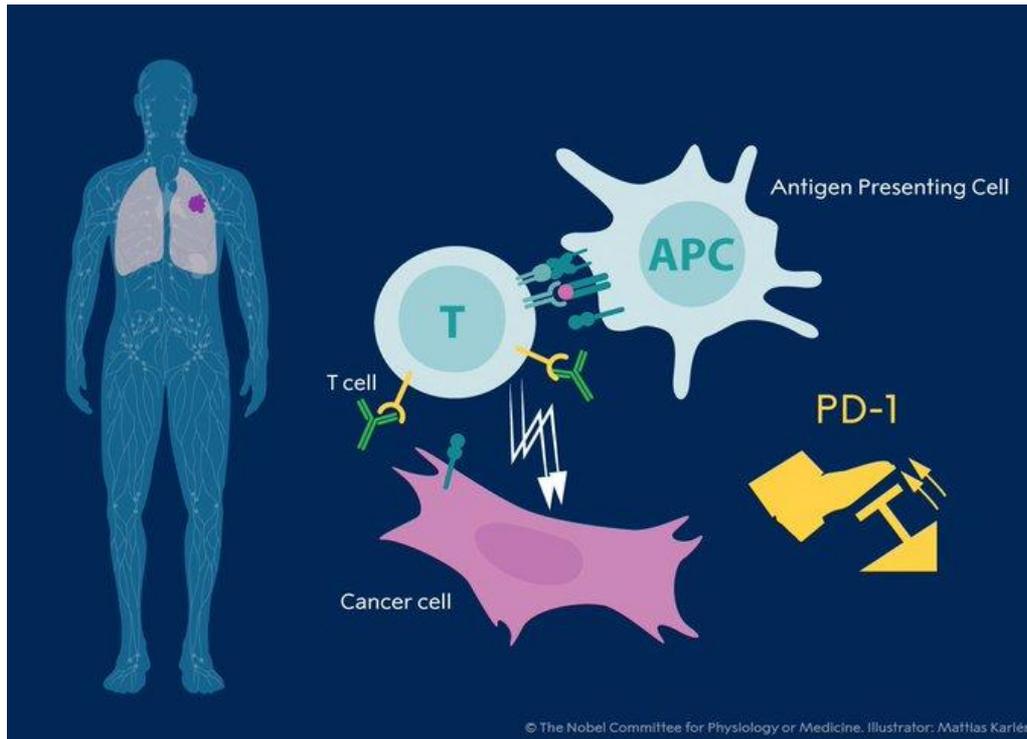
## МЕХАНИЗМ

ИНГИБИТОРНЫЙ ЭФФЕКТ PD-1 ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ ЧЕРЕЗ ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ СТИМУЛЯЦИИ АПОПТОЗА АНТИГЕНСПЕЦИФИЧНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ В ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛАХ

*PD-1*

*рецептор  
запрограммированной  
гибели клеток*

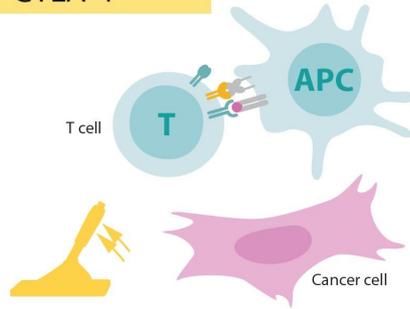
*CD 279*



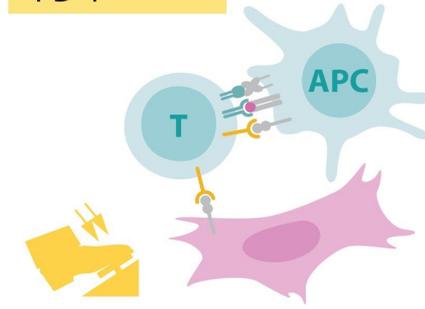
# НОВЫЙ ПРИНЦИП ИММУНОТЕРАПИИ

CTLA-4

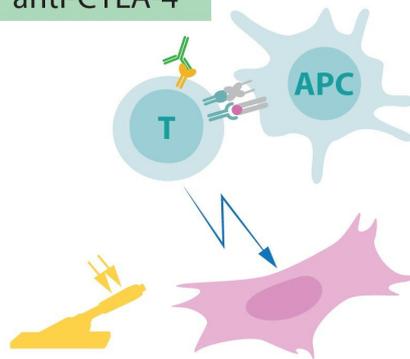
Antigen Presenting Cell



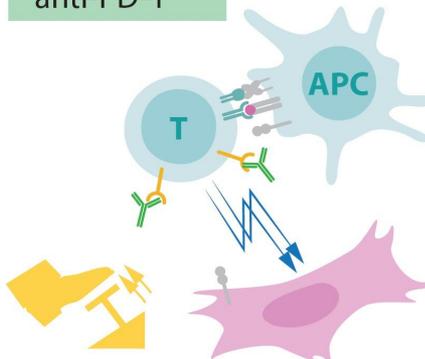
PD-1



anti-CTLA-4



anti-PD-1



CTLA-4 brake

T-cell accelerator

T-cell receptor

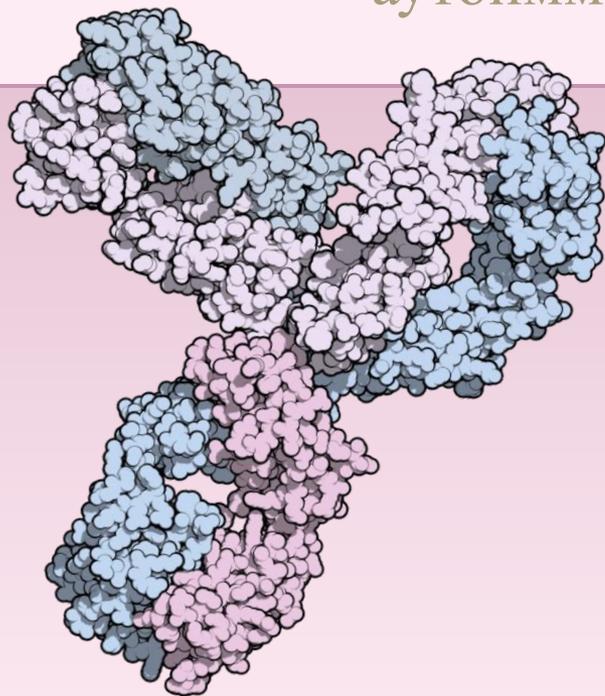
PD-1 brake



# ИММУННАЯ КОНТРОЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ РАКА СЕГОДНЯ И В БУДУЩЕМ

Задача будущего —

уменьшение побочных эффектов: возникновение  
аутоиммунных реакций.



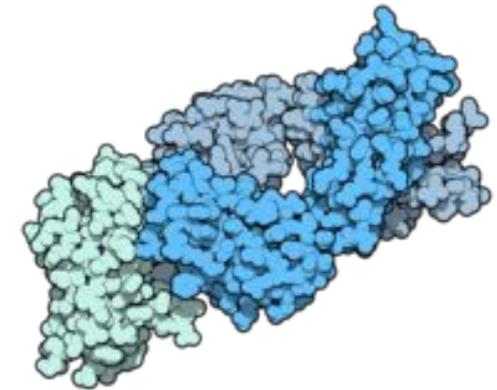
Новые клинические исследования  
показывают, что комбинированная  
терапия, направленная как на CTLA-4,  
так и на PD-1



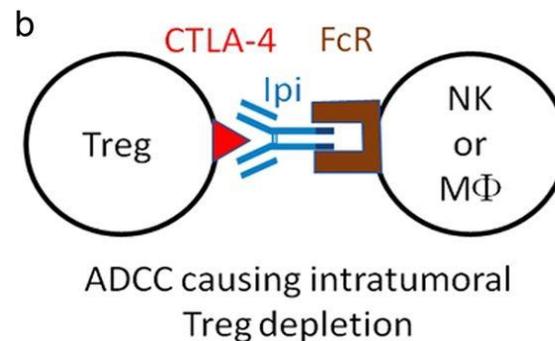
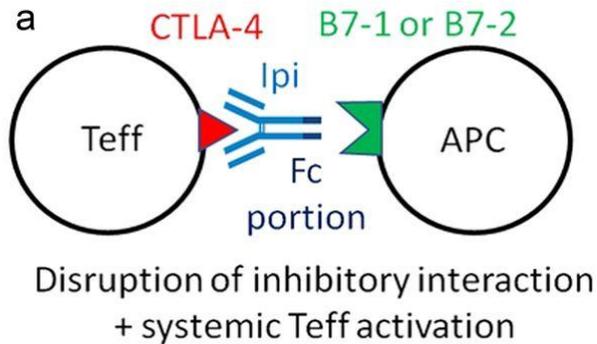
# МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА АНТИ-CTLA-4

Ипилимумаб блокирует связывание CTLA-4 с соответствующими лигандами, позволяя CD28 функционировать беспрепятственно

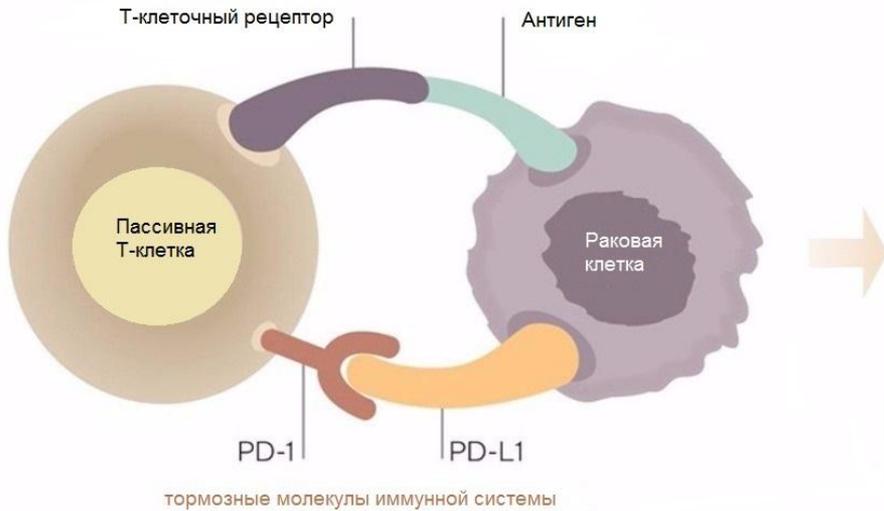
Постоянная и высокая экспрессия CTLA-4 на Treg позволяет предположить, что эффект ипилимумаба может быть также связан с избирательной элиминацией или нарушением супрессорной функции Treg.



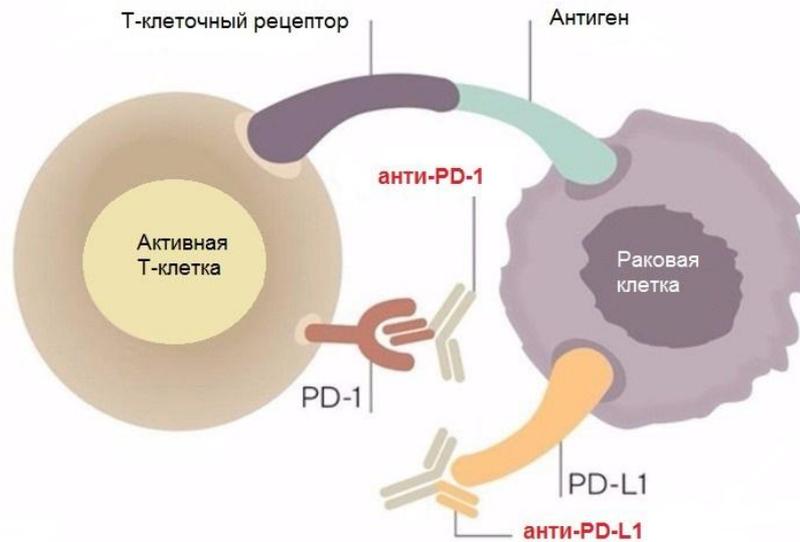
*Fab* фрагмент  
ипилимумаба  
(синий),  
связывающий  
CTLA-4  
(зеленый)



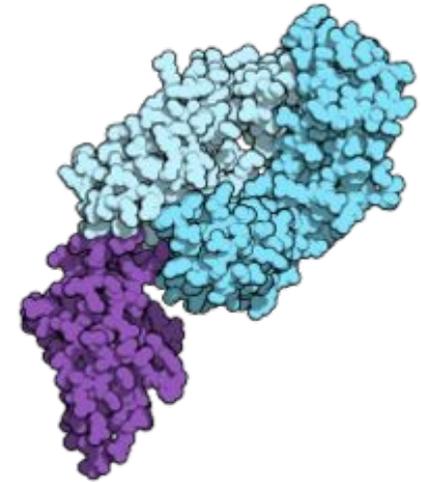
# МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА АНТИ-PD-1



Примеры лекарственных средств для **анти-PD-1**:  
Пембролизумаб и Ниволумаб



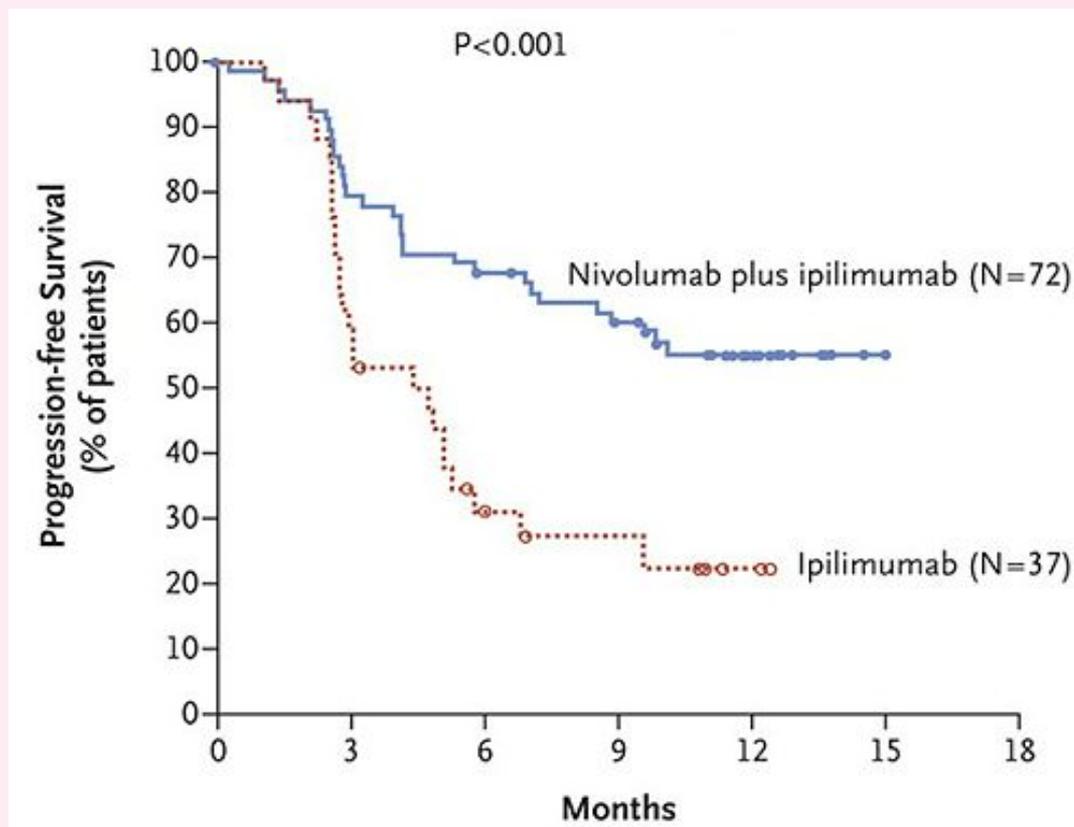
Примеры лекарственных средств для **анти-PD-L1**:  
Атезолизумаб и Дурвалумаб

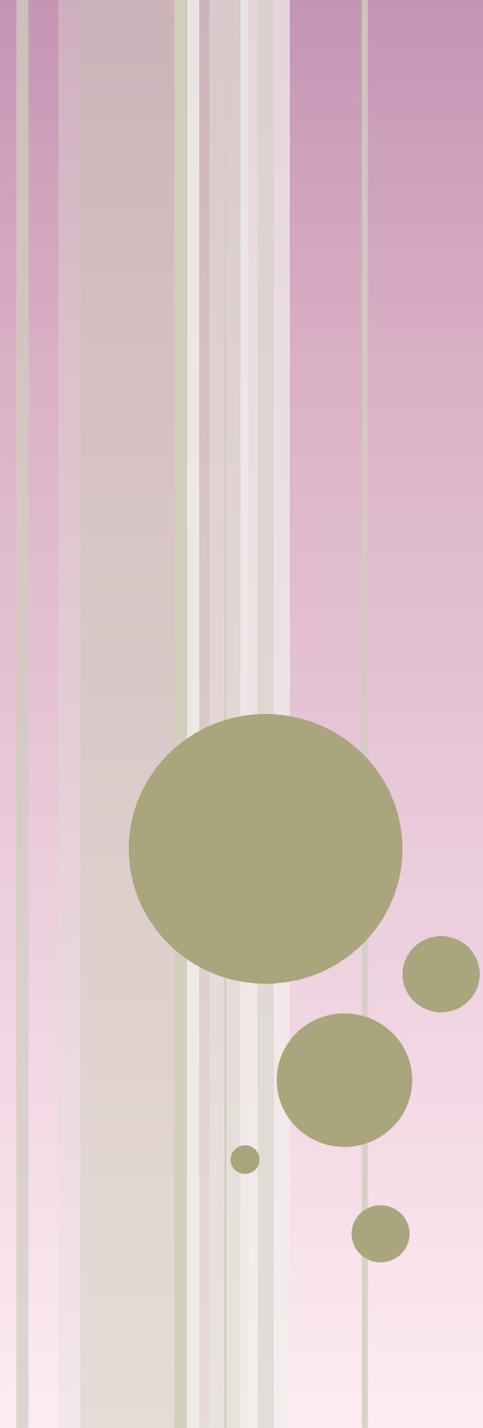


*Fab* фрагмент  
ниволумаба (синий),  
связывающий  
внеклеточный домен  
PD-1 (фиолетовый)



КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ, НАПРАВЛЕННАЯ КАК НА СТЛА-4, ТАК И НА PD-1, МОЖЕТ БЫТЬ ЕЩЕ БОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНОЙ, ЧТО ПРОДЕМОНСТРИРОВАНО У ПАЦИЕНТОВ С МЕЛАНОМОЙ



The left side of the slide features a decorative vertical stripe with a gradient from light purple to light green. To the right of this stripe, there are several overlapping circles of varying sizes in shades of olive green and brown. The text is positioned to the right of these circles.

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !!!**