

Моноклональные антитела:

анти-VEGF/VEGFR

анти-EGFR

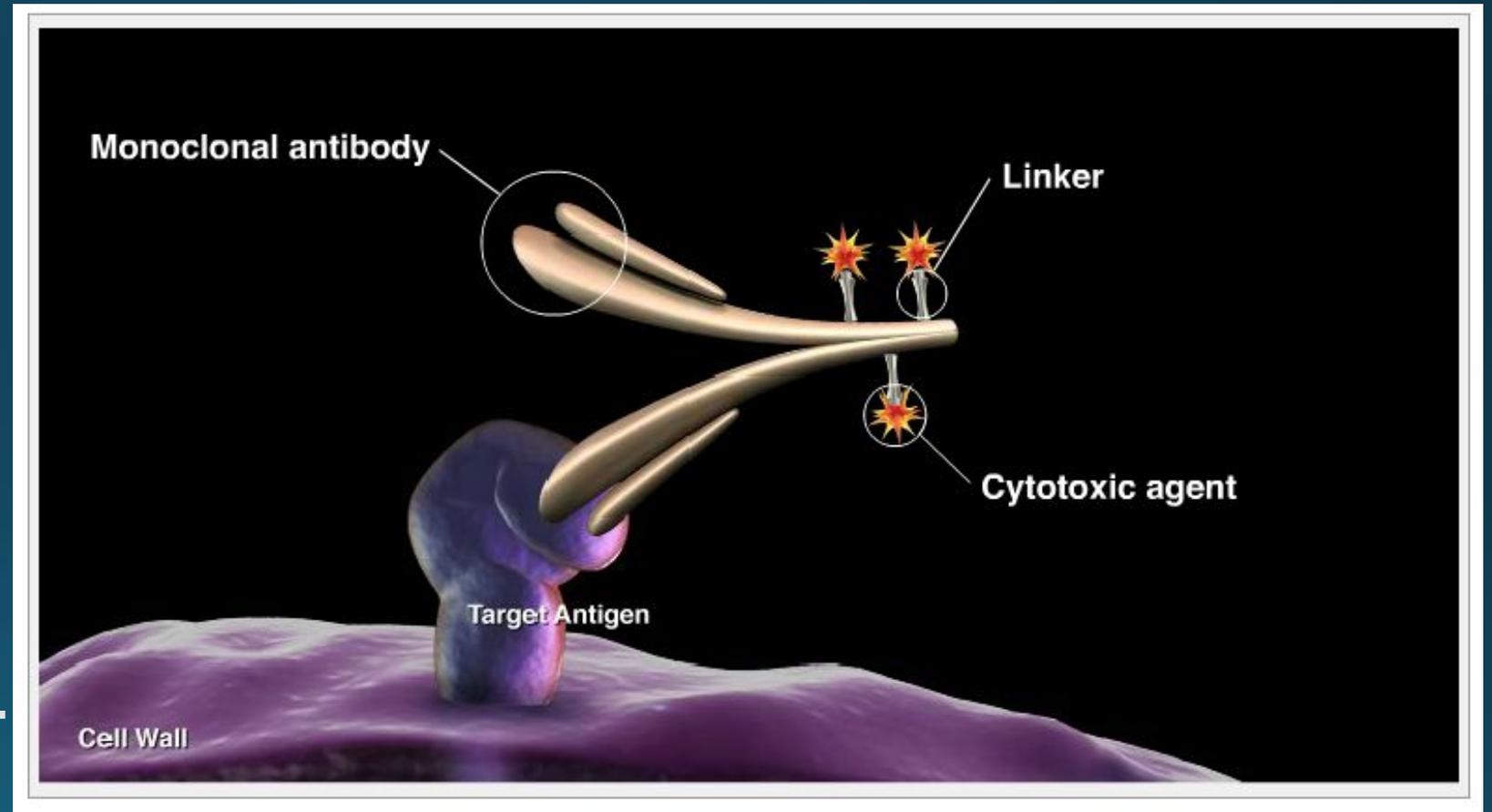
анти-HER2

анти-CD 20

анти-CD 52

анти-CTLA4

анти-PD1/PDL1



Подготовила студентка 6 курса 43 группы Сеченовского Университета
Ибрагимова Тансылу Магсумовна
Руководитель: Синельников Игорь Евгеньевич

Строение IgG

Fab-фрагмент:

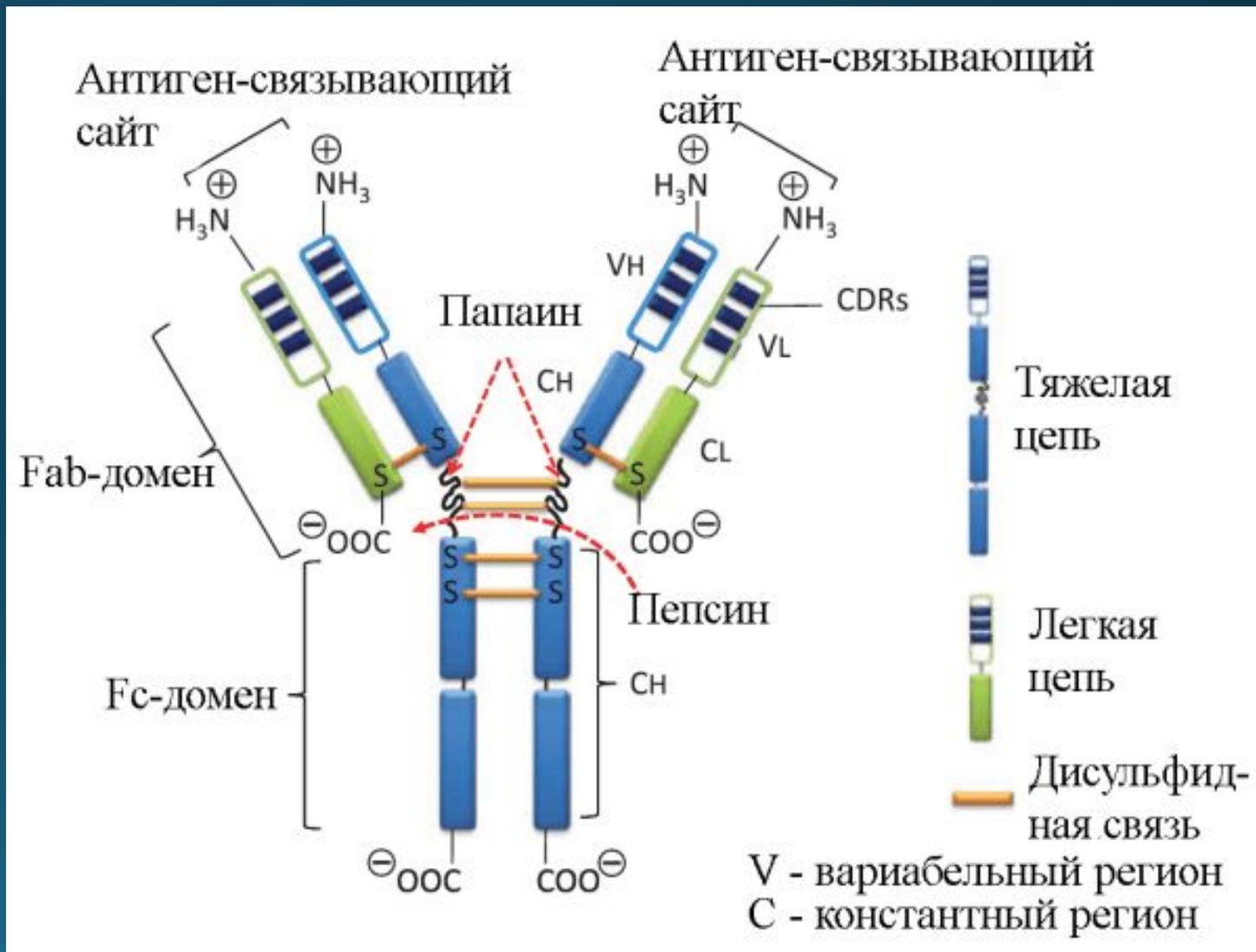
связывание АГ

CDR – «гипервариабельные» участки

Fc-фрагмент:

реализация эффекторных функций.

- CH₂-домен связывает белок системы комплемента C1q.
- CH₃-домен взаимодействует с Fc-рецепторами (FcγR), расположенными на поверхности клеток, принимающих участие в иммунологических реакциях.



Виды МкАТ, используемых в качестве лекарственных препаратов

Мышиные:

100% мышиные белки

Химерные:

V-домены – мышиные(30-35%)

C-домены - человеческие(65-70%)

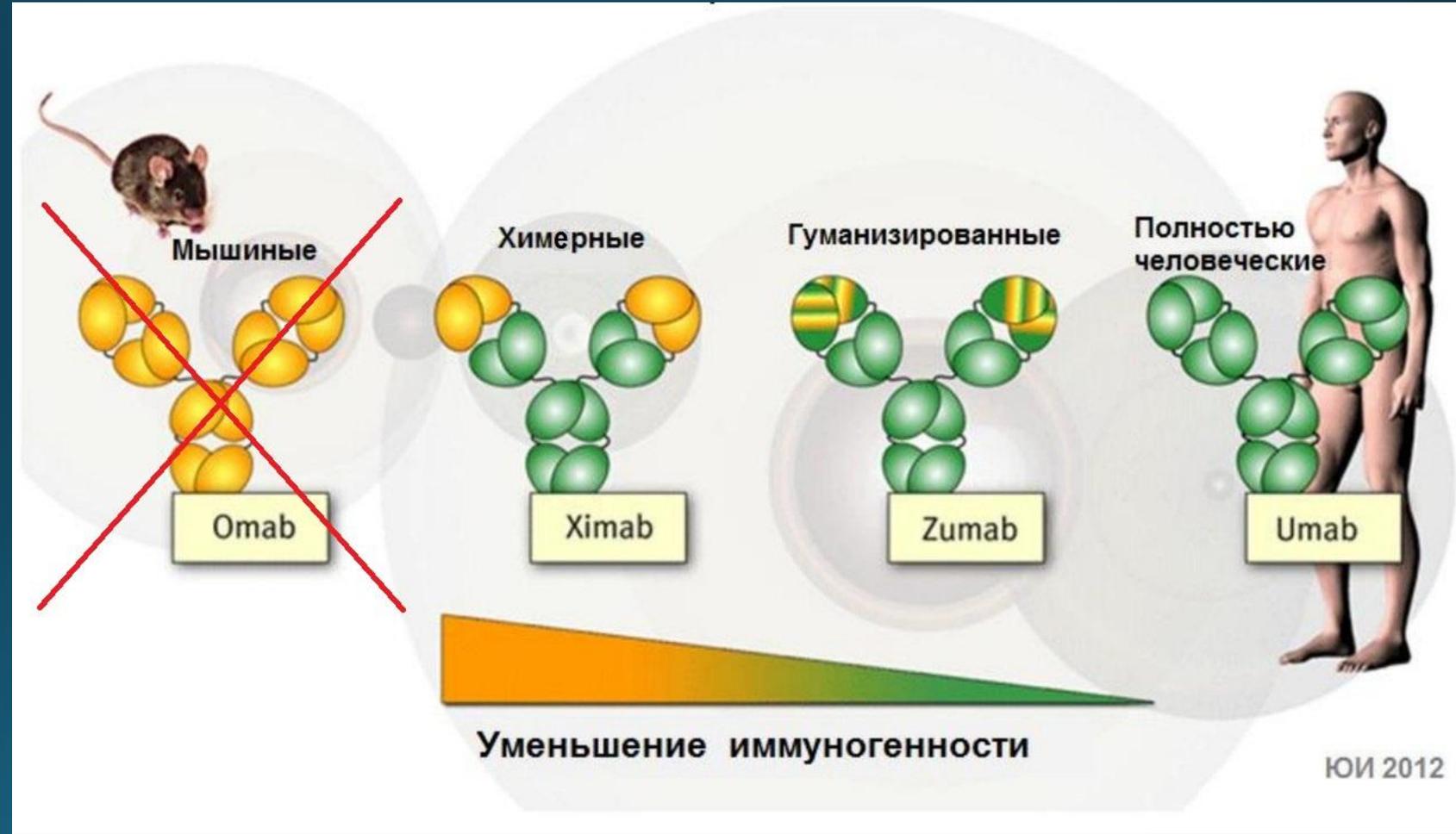
Гуманизированные:

CDR-участки(хотя бы 1) – мышиные (5-10%)

Остальные 90–95% - человеческие белки

Полностью человеческие:

100% человеческие белки



Поколения мКАТ

	1 поколение	2 поколение	3 поколение	4 поколение
	мышинные	химерные	гуманизированные	полностью человеческие
Состав	100% мышинные белки	Мышинные Б - 30-35% Человеческие - 65-70%	Мышинные Б - 5-10%) Человеческие Б- 90-95%	100% человеческие белки
Иммуногенность	++++	+++	+	-
Цитотоксический эффект	+	++	+++	++++
Период полужизни	+	++	+++	++++

мкАТ

Простые (неконъюгированные)

- 1 группа: запуск естественных механизмов иммунного ответа => активация КЗЦ и АТЗЦ=> разрушение опухолевых клеток.
- 2 группа: связывание с антигенами (лиганд/лиганд-связывающий экстрацеллюлярный домен), обеспечивающими пролиферацию клеток/ангиогенез/рост опухоли

Конъюгированные

- мкАТ могут быть конъюгированы с:
 - цитостатиками
 - токсинами
 - цитокинами
 - радиоизотопами
(РАДИОИММУНОГОНЬЮГАТЫ:
мышиные мкАТ+радиоизотоп)

Анти-VEGF/VEGFR мкАТ

Название	Вид мкАТ	Мишени	Показания
Бевацизумаб (Avastin)	Гуман-ное мкАТ	VEGF-A	Первая и вторая линия терапии КРР Первая линия терапии НМРЛ Вторая линия терапии МФГ мПКР Вторая линия терапии мКРР (после предшествующего бевацизумаб-содержащего режима) РЯ
Афлиберцепт (Zaltrap, VEGF Trap)	Анти-VEGF мкАТ Фьюжен-белок	VEGFA, VEGFB, PlGF1, PlGF2	мКРЛ (после предшествующего оксалиплатин-содержащего режима)
Рамицирумаб (Cyramza)	Полностью человеческое мкАТ	VEGFR-2	Распространенный РЖ или ПЖП НМРЛ мКРР

Ангиогенез контролируется динамическим равновесием про- и антиангиогенных факторов

ПРОангиогенные F:

- VEGF
- Ангиопоэтины Ang1, Ang2
- PDGF,
- TGF- α ,
- FGF_{1/2}
- DLL-4
- и т.д.

АНТИангиогенные F:

- ангиостатин
- эндостатин
- TSP-1
- и т.д.

Опухоли, активируют «ангиогенный сдвиг» путем изменения равновесия между индукторами ангиогенеза и их ингибиторами (Hanahan and Folkman, 1996)

Семейство VEGF

(англ. Vascular endothelial growth factor)

VEGF лиганд	Тип VEGF рецептора	Функции
VEGF-A	VEGFR-1 (Flt-1), VEGFR-2 (KDR), нейропилин-1	Ангиогенез
VEGF-B	VEGFR-1 (Flt-1)	Ангиогенез
VEGF-C	VEGFR-2 (KDR), VEGFR-3 (Flt-4)	Лимфоангиогенез
VEGF-D	VEGFR-2 (KDR), VEGFR-3	Лимфоангиогенез
PlGF	VEGFR-1 (Flt-1), нейропиллин-1	Ангиогенез Воспаление

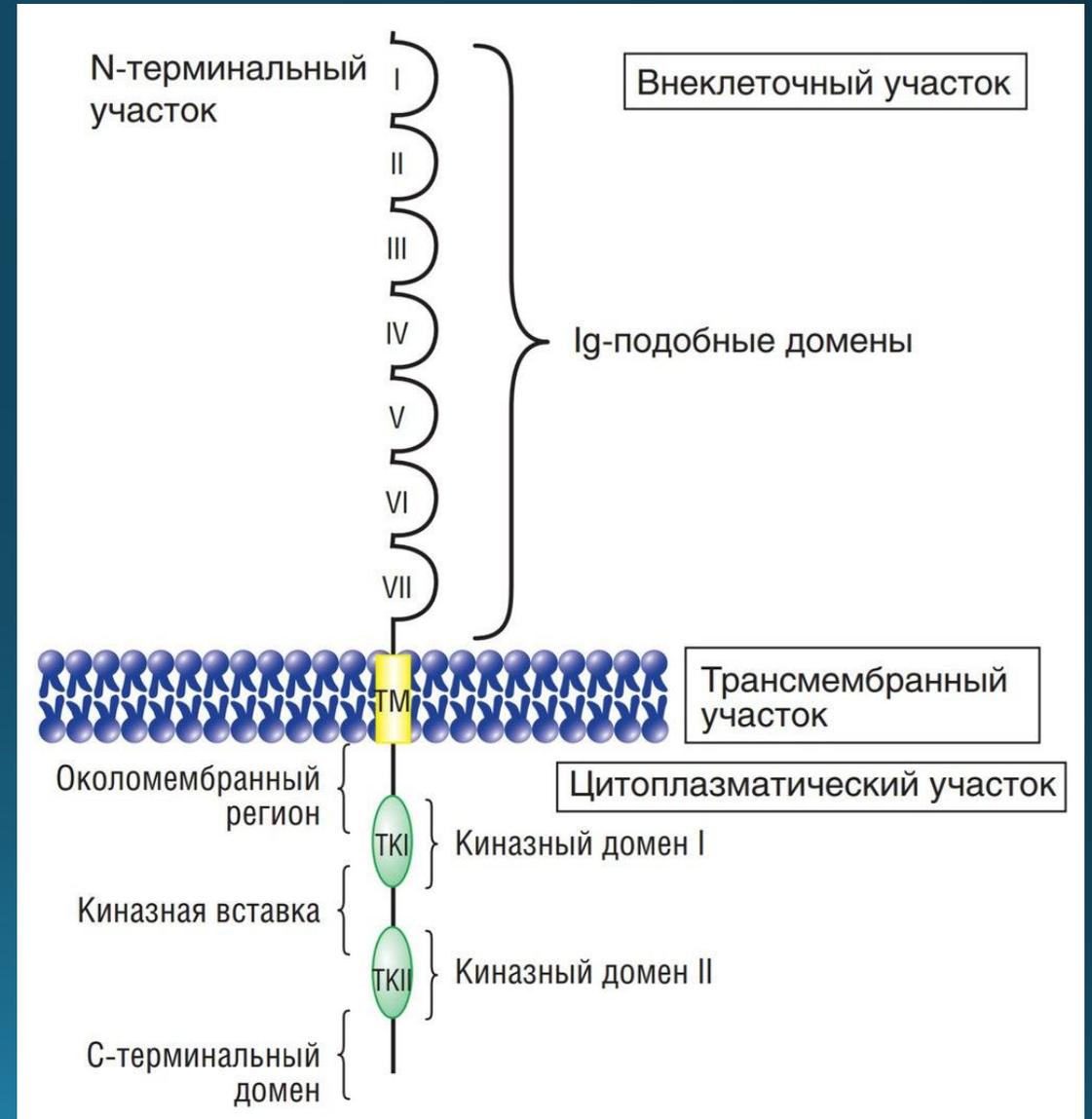
Структурная организация рецепторов семейства VEGFR

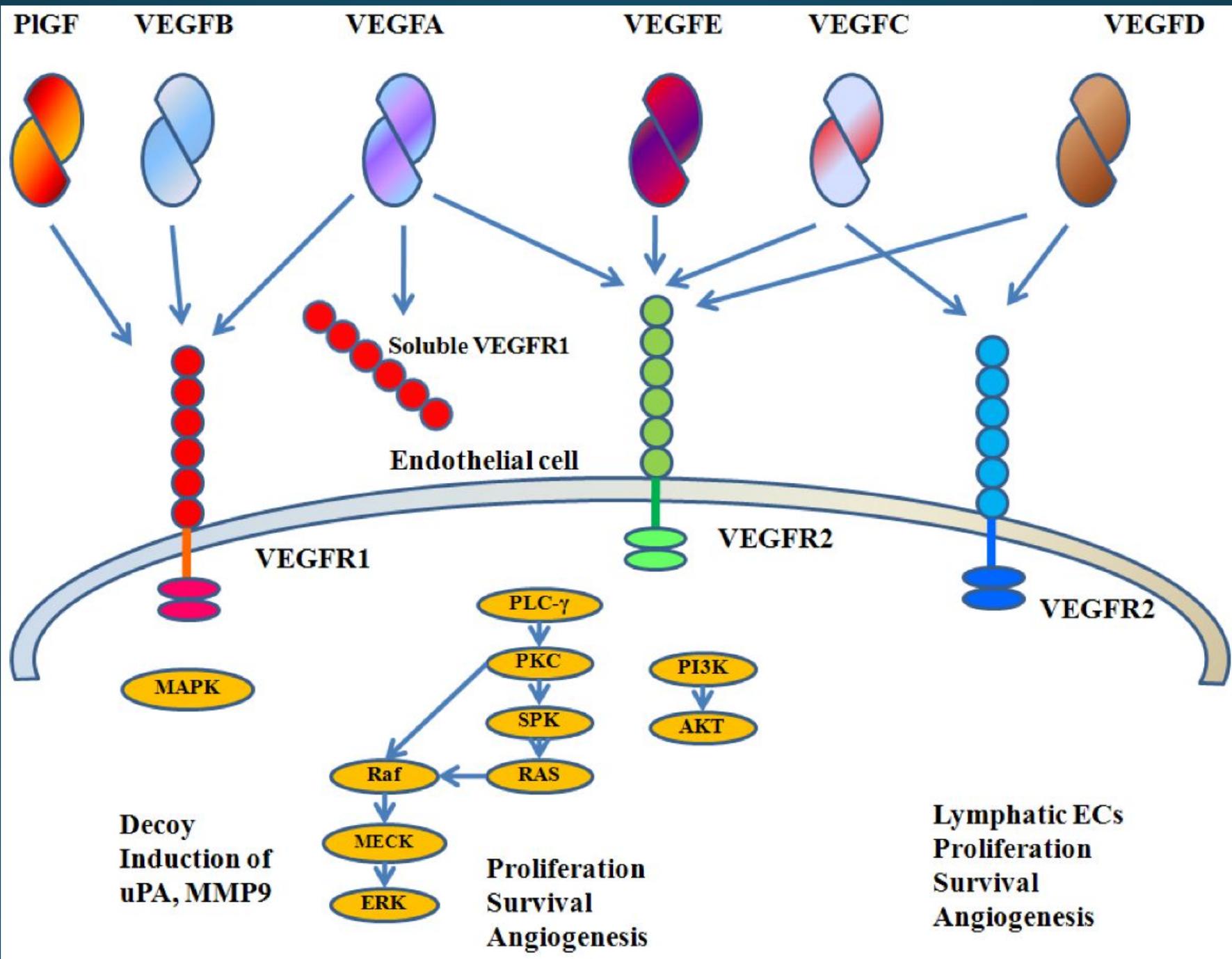
Данные тирозинкиназные рецепторы состоят из:

- внеклеточного N-концевого лигандсвязывающего участка, который образуют 7 Ig-подобных доменов,
- трансмембранного α -спирального домена,
- внутриклеточных тирозинкиназного и
- C-терминального участков.

TM — трансмембранный домен;

TKI и TKII — тирозинкиназные домены I и II, соответственно.



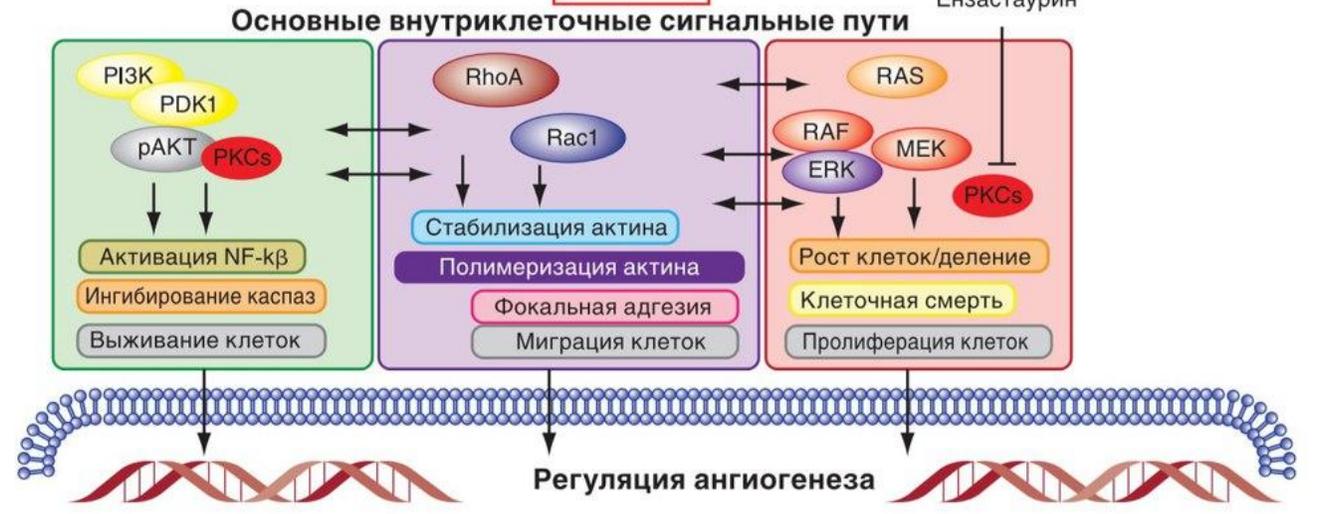
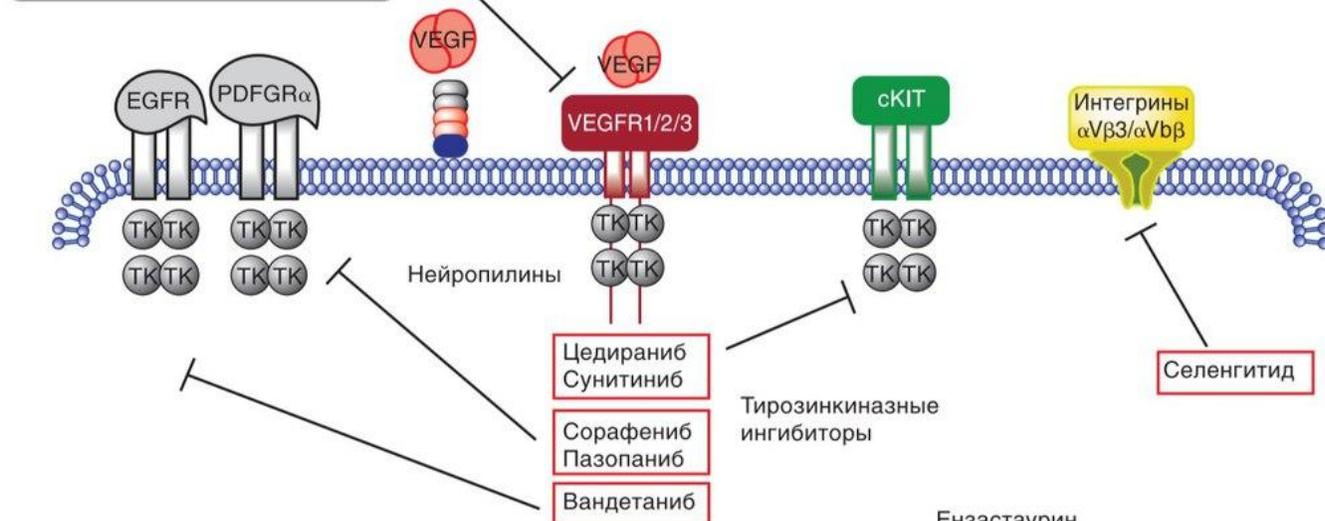
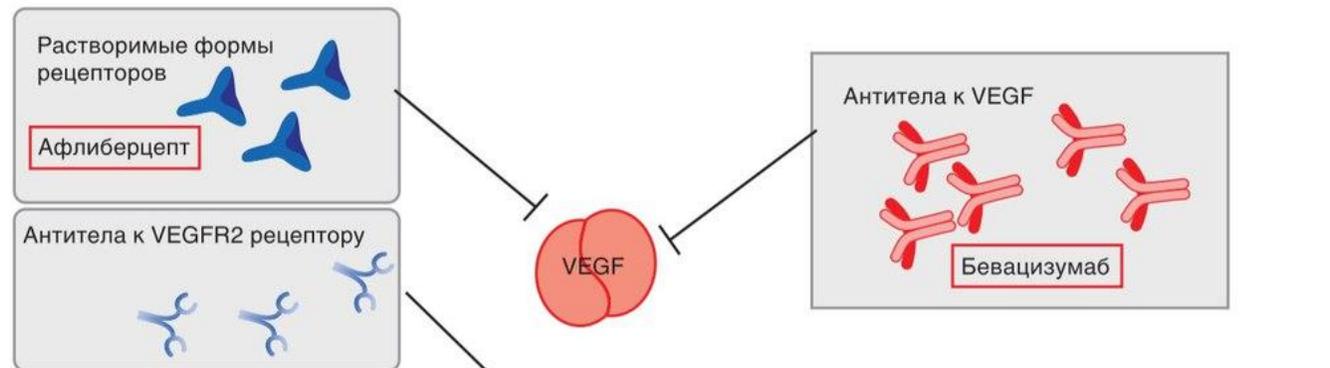


Основные эффекты связывания VEGF-A:

- повышение выживаемости ЭК, через подавление апоптоза
- стимуляция клеточной адгезии, миграции и рост ЭК
- синтез и секрецию дополнительных ангиогенных факторов по принципу положительной обратной связи
- стимулирует мобилизацию и миграцию предшественников эндотелиоцитов из костного мозга в очаги ангиогенеза,
- увеличивает сосудистую проницаемость,
- ингибирует дифференциацию дендритных клеток,
- потенцирует транспорт гексоз в эндотелиоциты,
- активирует тканевые факторы и миграцию моноцитов.

Механизмы резистентности при анти-VEGF/VEGFR терапии:

- Ключевой момент: активация альтернативных сигнальных путей (bFGF, SDF $_{1\alpha}$, PDGF-C) и усиление экспрессии проангиогенных факторов (VEGF-A, -B, -C, PlGF, VEGFR $_2$, ИЛ 8, HIF $_{1\alpha}$).
- рекрутирование предшественников эндотелиальных клеток из костного мозга.
- активация инвазивной популяции опухолевых клеток, рост опухоли вдоль окружающих кровеносных сосудов и метастазирование(!)



Бевацизумаб (Avastin)

- Впервые был одобрен FDA в феврале 2004 года для лечения метастатического колоректального рака в комбинации с фторурацил-содержащими схемами.¹

Показания:

1. Терапия первой и второй линии при метастатическом раке ободочной и прямой кишки²
2. Немелкоклеточный рак легкого³
3. HER2-негативный РМЖ. Одобрение FDA отозвано⁴, в настоящее время одобрен EMA
4. Мультиформная глиобластома⁵
5. Рак яичников – одобрен в Европе. (GOG 218 ; ICON7; AURELIA; OCEANS)
6. Метастатический почечно-клеточный рак в комбинации с IFN- α

1) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–2342.

2) Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:29–37

3) Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2542–2550

4) Brufsky AM, Hurvitz S, Perez E, et al. RIBBON-2: a randomized, double-blind placebo-controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4286–4293.

5) Cohen MH, Shen YL, Keegan P, et al. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Oncologist* 2009;14:1131–1138.

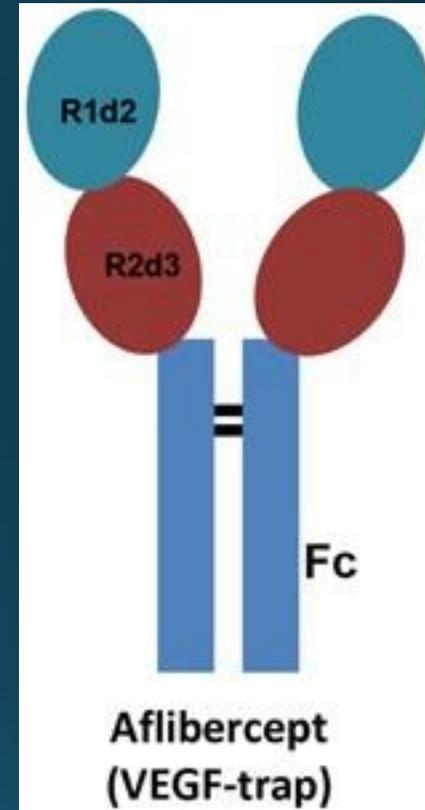
Бевацизумаб (Avastin)

- Побочные эффекты включают артериальную гипертензию, протеинурию, кровотечение, нарушение заживления ран, в т.ч. послеоперационных, перфорацию стенки кишечника.
- Было показано, что бевацизумаб в комбинации с химио- или биологической терапией, в сравнении с только химиотерапией, был ассоциирован с увеличением количества смертельных случаев вследствие применяемого лечения.¹

1. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA 2011;305:487–494.

Афлиберцепт (Zaltrap, VEGF Trap)

- Фьюжн-белок
- Имеет более высокую аффинность к VEGF-A чем бевацизумаб.
- Показания:
- Метастатический колоректальный рак¹
- Побочные эффекты афлиберцепта соответствуют характерным для блокаторов VEGF.
- При лечении афлиберцептом побочные эффекты наблюдаются чаще в сравнении с бевацизумабом.



1. an Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncol 2012;30:3499–3506.

Рамицирумаб (Cyratza)

- Путем связывания с VEGFR2 блокирует взаимодействие с ним лигандов.
- Показания:
- Распространенный рак желудка или пищеводно-желудочного перехода¹
- Немелкоклеточный рак легкого²
- Метастатический колоректальный рак в комбинации с FOLFIRI (RAISE)
- Наиболее частые побочные эффекты: нейтропения, фебрильная нейтропения, тошнота, лейкопения, артериальная гипертензия. Увеличения количества смертей вследствие побочных эффектов при использовании рамуцирумаба не наблюдалось.³

1. Poole, R.M.; Vaidya, A. Ramucirumab: First global approval. *Drugs* 2014, 74, 1047–1058.

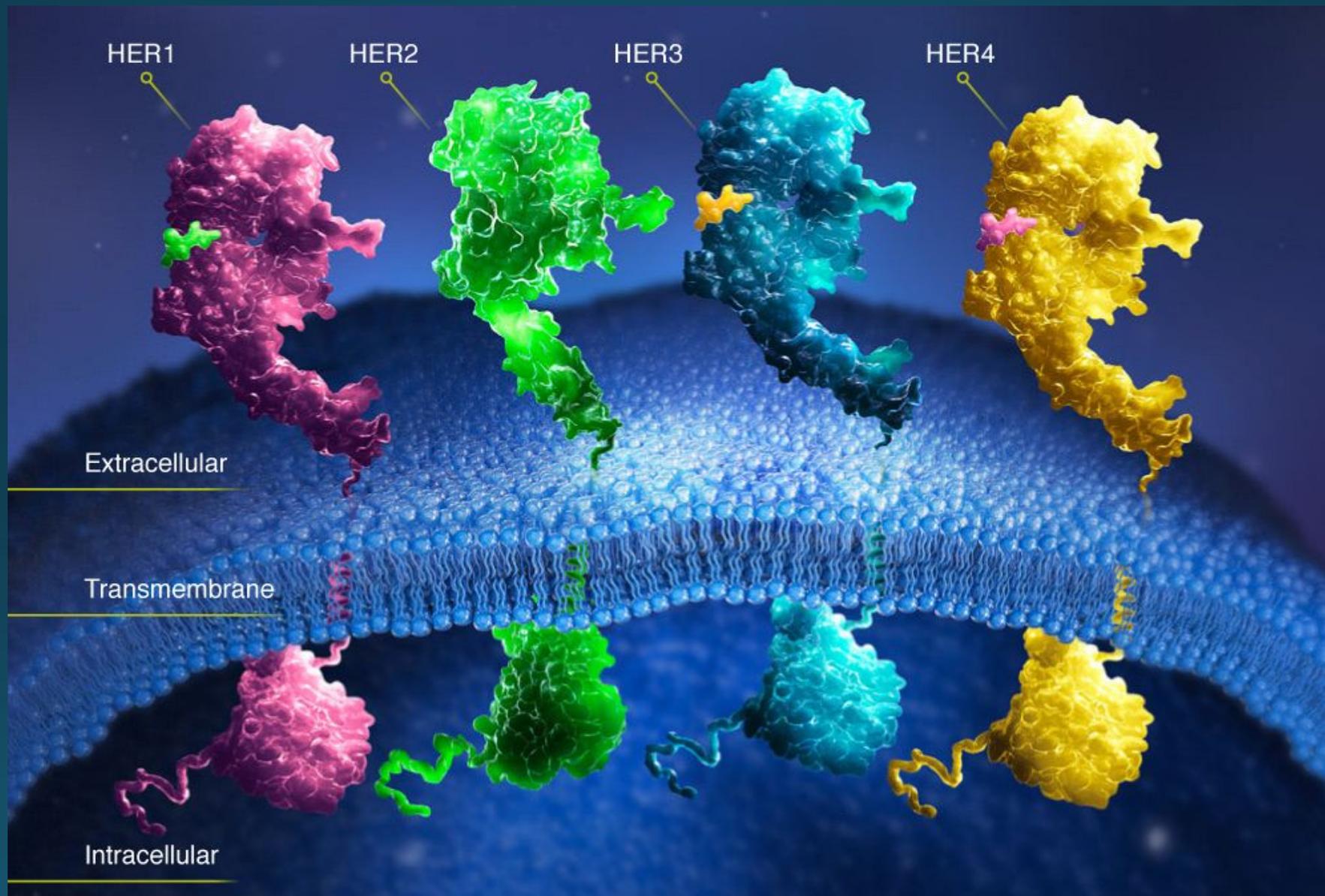
2. Arrieta, O.; Zatarain-Barron, Z.L.; Cardona, A.F.; Carmona, A.; Lopez-Mejia, M. Ramucirumab in the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin. Drug Saf.* 2017, 16, 637–644.

3. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhash K, Syrigos KN, Goksel T, Park K, Gorbunova V, Kowalyszyn RD, Pikiel J, Czyzewicz G, Orlov SV, Lewanski CR, Thomas M, Bidoli P, Dakhil S, Gans S, Kim JH, Grigorescu A, Karaseva N, Reck M, Cappuzz F, Alexandris E, Sashegyi A, Yurasov S, Pérol M. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2014 Aug 23;384(9944):665-73.

Анти-EGFR мкАТ

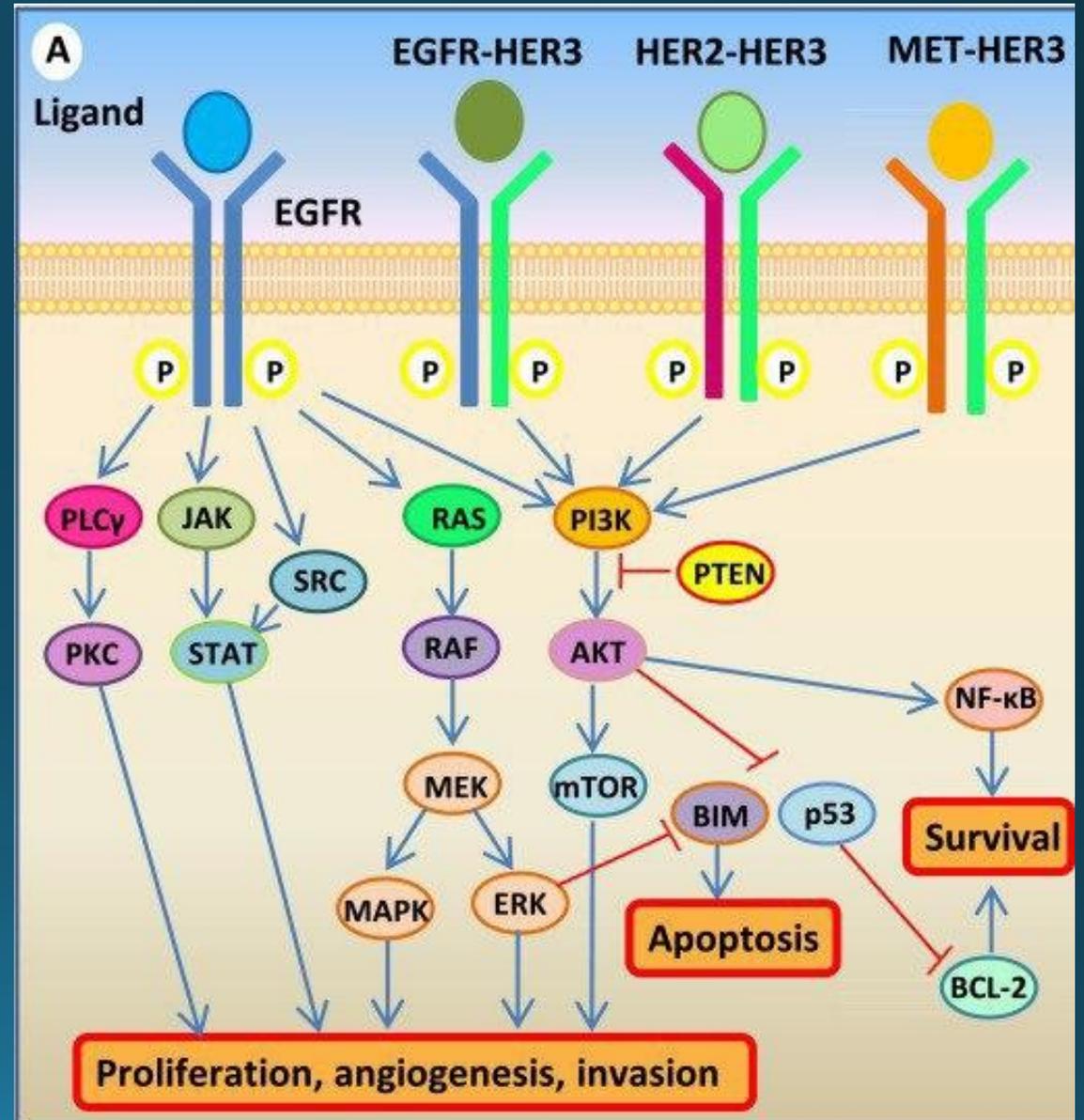
Название	Вид мкАТ	Показания
Цетуксимаб (Erbitux)	Химерное мкАТ	КРР (при «диком» типе KRAS) ПРГШ
Панитумумаб (Vectibix)	Полностью человеческое мкАТ	мКРР (при «диком» типе KRAS)
Нецитимумаб (Portrazza)	Полностью человеческое мкАТ	Метастатический плоскоклеточный НМРЛ

Семейство HER



EGFR (HER-1)

- Лиганды: EGF и TGF- α
- Биологические эффекты:
 - инициация клеточной пролиферации
 - адгезия и инвазия трансформированных клеток
 - включение антиапоптотических механизмов
 - индукция опухолевого ангиогенеза (гиперэкспрессия VEGF)



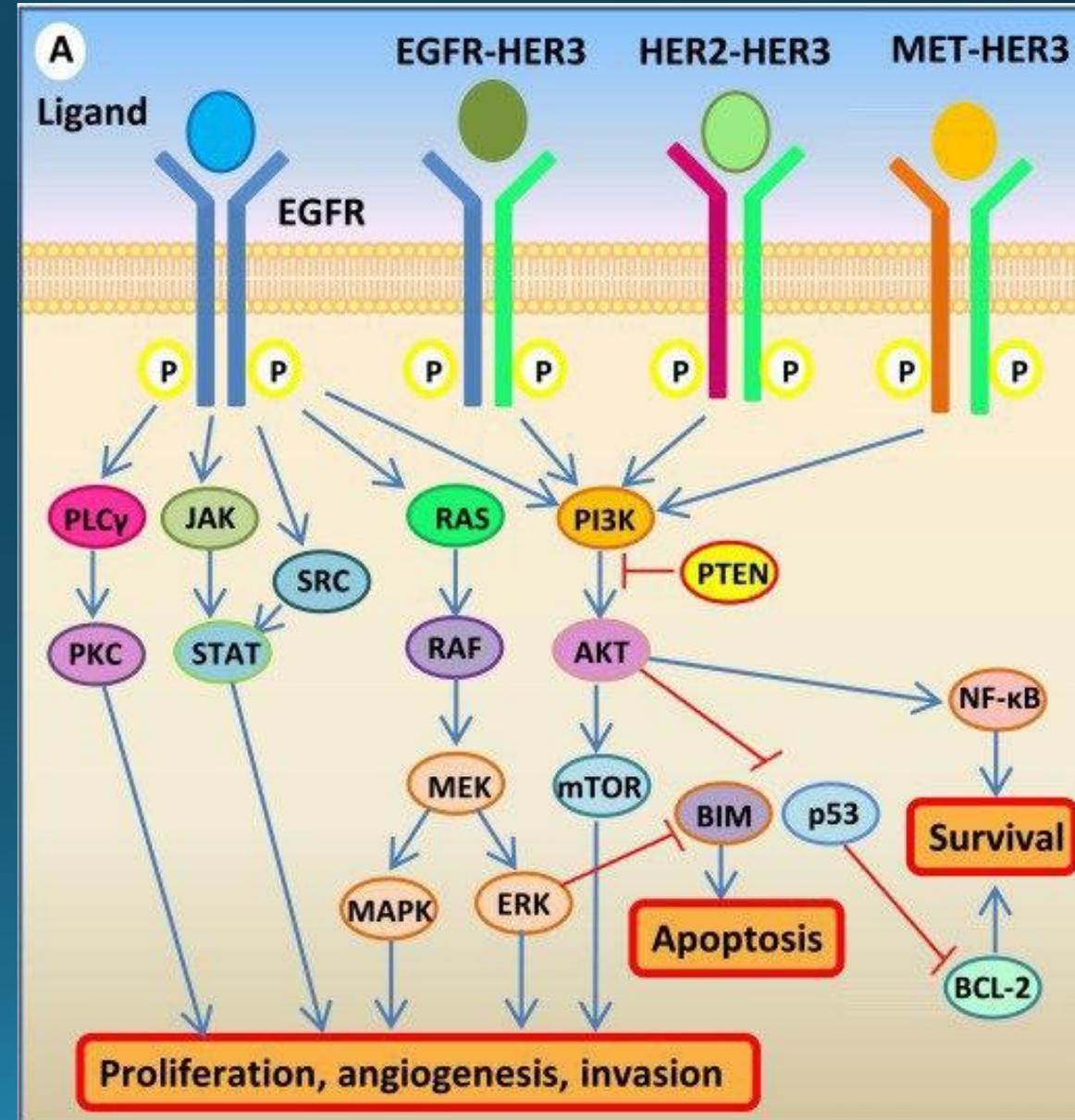
Основные механизмы активации EGFR-зависимых сигнальных путей в опухолевых клетках:

1) гиперэкспрессия EGFR

2) избыточная продукция факторов роста (TGF- α , EGF)

3) мутация EGFR и, как следствие этого, его повышенная активность при отсутствии факторов роста

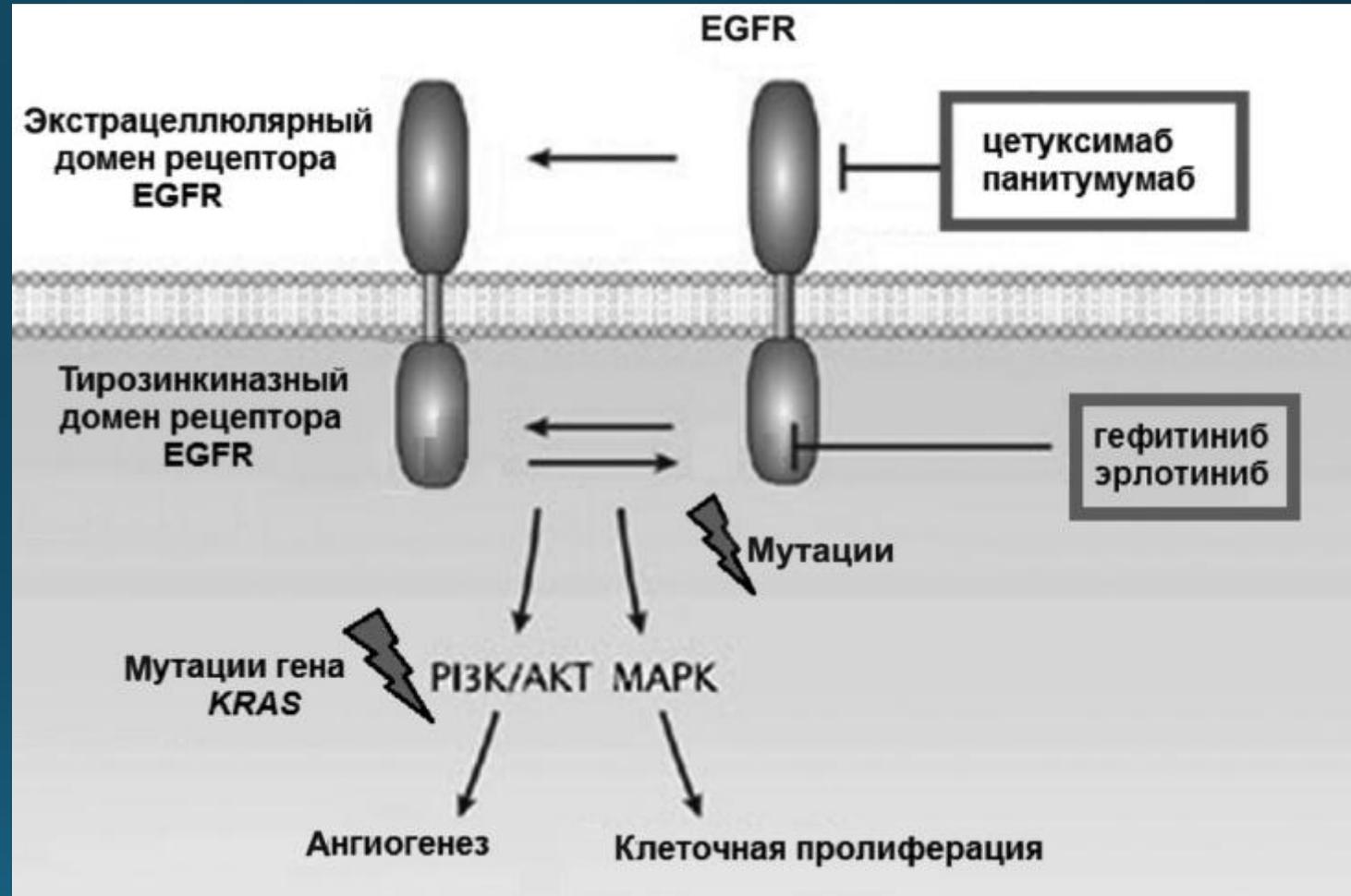
4) гетеродимеризация рецептора.



Гиперэкспрессия EGFR опухолевыми клетками, как правило, ассоциируется с поздними стадиями и метастатическим фенотипом заболевания и, соответственно, коррелирует с плохим прогнозом¹

1. Salomon DS, Brandt R et al. Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies. Crit Rev Oncol Hematol, 1995; 19: 183-232

При наличии в опухолевой ткани мутаций гена KRAS терапия мкАТ неэффективна.



Цетуксимаб (Erbitux)

Показания:

- Колоректальный рак (противопоказан при мутации KRAS в кодонах 12 и 13 и мутациях NRAS)¹
- Плоскоклеточный рак головы и шеи (для использования в комбинации с лучевой терапией или в качестве монотерапии у пациентов, к которым ранее применялась терапия на основе платины)^{2,3}
- Снижает риск побочных эффектов и смерти при совместном применении с лучевой терапией при плоскоклеточном раке головы и шеи.(Bonner)²
- У пациентов старше 75 лет чаще на фоне приема наблюдается выраженная диарея и нейтропения⁴

-
1. Van Cutsem ELI, D'haens G. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (metastatic CRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. Abstract 2. J Clin Oncol 2008;26:55.
 2. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. Lancet 2009;373:1525–1531.
 3. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L, et al. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. J Clin Oncol 2010;28:911–917.
 4. Martinelli E, Cardone C, Troiani T, Normanno N, Piscconti S, Sforza V, Bordonaro AR, Rachiglio AM, Lambiase M, Latiano TP, Modoni G, Cordio S, Giuliani F, Biglietto M, Montesarchio V, Barone C, Tonini G, Cinieri S, Febbraro A, Rizzi D, De Vita F, Orditura M, Colucci G, Maiello E, Ciardiello F. Clinical activity and tolerability of FOLFIRI and cetuximab in elderly patients with metastatic colorectal cancer in the CAPRI-GOIM first-line trial. ESMO Open. 2017 Feb 20;1(6):e000086.

Панитумумаб (Vectibix)

- Обладает более высокой аффинностью к EGFR в сравнении с цетуксимабом.
- Показания:
- Метастатический КРР у пациентов, имеющих «дикий» тип гена KRAS¹
- Среди нежелательных явлений 3-4 ст наиболее часто наблюдались диарея и дегидратация.

1. Gibson TB, Ranganathan A, Grothey A. Randomized phase III trial of panitumumab, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody, in metastatic colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer 2006;6: 29–31.

Нецитумумаб (Portrazza)

- Показания:

- С 24 нояб 2015 г метастатический плоскоклеточный НМРЛ, в комбинации с гемцитабином и цисплатином в качестве первой линии терапии (SQUIRE)¹
- НЯ 3-4 ст. чаще ($\geq 2\%$) встречались в группе больных, получавших нецитумумаб. Среди них наблюдались венозные тромбозы, сыпь, рвота. В целом переносимость нецитумумаба была удовлетворительной.

1. Nick Thatcher et al. Lancet Oncology, Volume 16, No. 7, p.763-774, July 2015.

Анти HER-2 мкАТ

Название	Вид мкАТ	Показания
Трастузумаб (Herceptin)	гуманизированное	РМЖ HER2/neu+ , рак желудка HER2/neu+
Пертузумаб (Perjeta)	гуманизированное	РМЖ HER2/neu+
Адо-трастузумаб эмтазин (Kadcyla)	Иммуноконъюгат: трастузумаб + DM1	РМЖ HER2/neu+

Трастузумаб (Herceptin)

- Гуманизированное мкАТ, связывающееся с HER2/ErbB2 рецептором.
- Показания:
- Диссеминированный рак МЖ с гиперэкспрессией HER2 (монотерапия после одного или более курсов химиотерапии метастатической стадии или в комбинации с паклитакселом в качестве терапии первого ряда).¹
- Рак желудка с гиперэкспрессией HER2^{2,3}
- Побочные эффекты:
- Кардиотоксичность⁴, озноб, астения, лихорадка, боли и др.

1. Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:737–744.

2. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999;17:2639–2648.

3. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687–697.

4. Florido R, Smith KL, Cuomo KK, Russell SD. Cardiotoxicity From Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2) Targeted Therapies. *J Am Heart Assoc.* 2017 Sep 22;6(9).

Пертузумаб (Perjeta)

- Связываясь с HER2, нарушает его димеризацию.
- Показания:
- HER2-позитивный мРМЖ – в комбинации с трастузумабом и доцетакселом (CLEOPATRA)^{1,2}
- Побочные эффекты 3-4 ст. при использовании данных комбинаций: нейтропения, фебрильная нейтропения, лейкопения и др.
- Неoadъювантная терапия на ранних стадиях HER2-позитивного рака молочной железы в комбинации с трастузумабом и химиотерапевтическим агентом (NEOSPHERE)³
- Увеличение числа случаев кардиотоксичности отмечено не было.

1. Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 2012;366:109–119.

2. Swain SM, Kim SB, Cortes J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2013;14:461–471.

3. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012 Jan;13(1):25-32

Адо-трастузумаб эмтазин (Kadcyla)

- Конъюгат: трастузумаб+ингибитор полимеризации тубулина DM1
- Показание:
- С 22 нояб 2013г HER2-позитивный мРМЖ, ранее получавших лечение препаратом Герцептин и химиотерапию таксанами (EMILIA)¹
- НЯ 3-4 ст. у более чем 2% пациентов: тромбоцитопения, повышенный уровень ферментов печени, снижение количества эритроцитов, низкий уровень калия в крови, нарушения со стороны НС.
- Терапия трастузумабом эмтанзином способствует значительному увеличению ОВ больных РМЖ, получивших ≥ 2 режимов анти-HER2-терапии. (Медиана ОВ 22,7 мес. в группе адо-трастузумаба эмтанзина и 15,8 мес. в контрольной группе). (TH3RESA)²

1. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012;367:1783–1791

2. Krop I, Kim SB, Martin A, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. The Lancet Oncology Volume 18, No. 6, pp 710–721, June 2017

Анти CD20 и CD52-мкАТ

Анти CD20 мкАТ

Название	Вид мкАТ	Показания
Ритуксимаб (Rituxan)	Химерное	НХЛ
Офатумумаб (Arzerra)	Полностью человеческое	ХЛЛ
Обинитузумаб (Gazyva)	Гуманизированное	ХЛЛ, фолликулярная лимфома
Ибритумомаб (Zevalin)	Мышиное мкАТ+90Y	НХЛ
Тозитумомаб (Bexxar)	Мышиное мкАТ+131I	НХЛ

Анти CD52 мкАТ

Алемтузумаб (Campath-1H)	Полностью человеческое	ХЛЛ
--------------------------	------------------------	-----

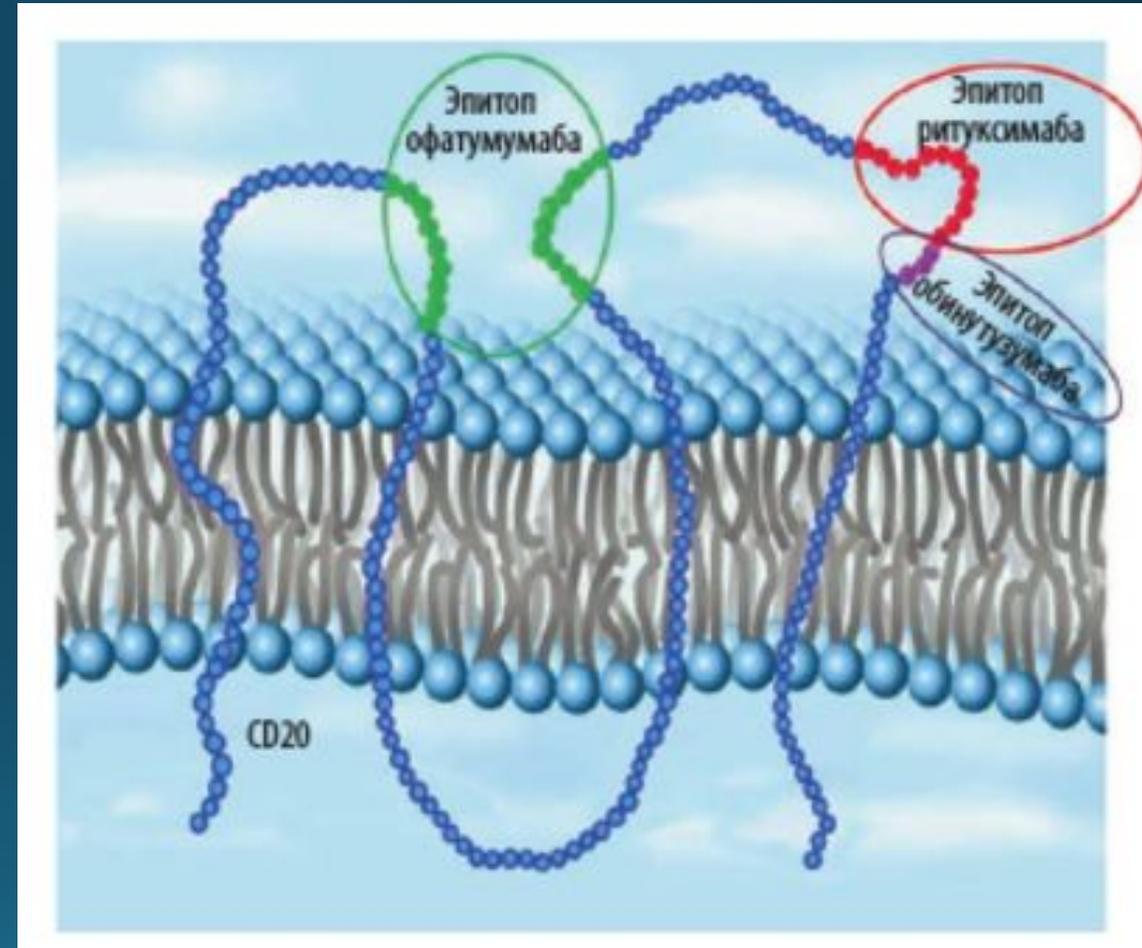
CD20-Аг

трансмембранный фосфопротеид

экспрессируется на поверхности пре-В-лимфоцитов и зрелых-В-лимфоцитов, отсутствует на СКК, нормальных плазматических клетках и клетках других тканей.

Иммуносупрессия за счет снижения уровня циркулирующих нормальных В-лимфоцитов CD20+.
Восстановление ~через 6–12 мес. после терапии.

экспрессируется более чем в 90% В-клеточных неходжкинских лимфом



Ритуксимаб (Rituxan)

- Анти CD20 химерное мкАТ.
- Одобрен FDA еще в 1997 г.
- Иницирует иммунные реакции (АТЗЦТ, КЗЦТ, индукция апоптоза), которые вызывают лизис В-клеток.¹
- используется в комбинации с полихимиотерапией при В-клеточных иммуноморфологических вариантах НХЛ.²

-
- 1. Renaudineau Y, Devauchelle-Pensec V, Hanrotel C, et al. Monoclonal anti-CD20 antibodies: mechanisms of action and monitoring of biological effects. *Joint Bone Spine*. 2009;76(5):458–63. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.03.010.
 - 2. Martin P, Furman RR, Coleman M, Leonard JP. Phase I to III trials of anti-Bcell therapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2007;13(18):5636–42 doi: 10.1158/1078-0432.ccr-07-1085.

Офатумумаб (Arzerra)

- полностью человеческий анти-CD20-МКА.
- Более высокая КЗЦТ.
- активный центр связывается сразу с двумя внеклеточными петлями.
- Одобрен FDA 17 апреля 2014 г. для лечения ХЛЛ, не поддающегося терапии флударабином и/или алектузумабом. Кроме того, препарат показал свою активность при лечении фолликулярной и диффузной В-крупноклеточной лимфом.¹

1. Cang S, Mukhi N, Wang K, Liu D. Novel CD20 monoclonal antibodies for lymphoma therapy. J Hematol Oncol. 2012;5(1):64. doi: 10.1186/1756-8722-5-64

Обинитузумаб (Gazyva)

- гуманизированное анти-CD20-мкАТ
- 100-кратное усиление АТЗЦТ в сравнении с ритуксимабом и офатумумабом, КЗЦТ значительно ниже¹
- в 2013 г. одобрен FDA для лечения ХЛЛ в сочетании с хлорамбуцилом у ранее не получавших терапии больных.(CLL11)^{2,3}
- в 2016 одобрен FDA в качестве нового метода лечения пациентов с фолликулярной лимфомой, у которых отсутствовал ответ или наблюдался рецидив после терапии ритуксимаб-содержащим режимом терапией в комбинации с химиотерапией бендамустином с последующей монотерапией Газивой (GADOLIN)⁴

-
1. Shah A. Obinutuzumab: A Novel Anti-CD20 Monoclonal Antibody for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia. *Ann Pharmacother.* 2014;48(10):1356–61. doi: 10.1177/1060028014543271.
 2. Rioufol C, Salles G. Obinutuzumab for chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol.* 2014;7(5):533–43. doi: 10.1586/17474086.2014.953478.
 3. Owen CJ, Stewart DA. Obinutuzumab for the treatment of patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: overview and perspective. *Ther Adv Hematol.* 2015;6(4):161–70. doi: 10.1177/2040620715586528.
 4. Pott et al. Analysis of Minimal Residual Disease in Follicular Lymphoma Patients in GADOLIN, a phase III Study of Obinutuzumab plus Bendamustine versus Bendamustine in Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma

Ибритумомаб (Zevalin)

- Радиоммуноконъюгат: анти CD20 мышиные MкАТ+90У.
- Зарегистрирован в 2002 г. для лечения рецидивов и рефрактерных форм фолликулярных лимфом.
- был эффективен у 46% пациентов с В-клеточной неходжкинской лимфомой, резистентных к терапии ритуксимабом¹

Тозитумомаб (Веххар)

- Радиоиммуноконъюгат: анти-CD20 мышиное МкАТ+изотоп ^{131}I .
- Одобрен FDA в 2003 г. для лечения рецидивов фолликулярных лимфом.
- эффективность отмечена в 71% случаев, включая полную регрессию у 38% больных резистентной В-клеточной лимфомой низкой степени злокачественности¹

1. Kaminski MS, Zelenetz AD, Press OW, Saleh M, Leonard J, Fehrenbacher L, et al. Pivotal study of Iodine 131 tositumomab for chemotherapy refractory low-grade or transformed low-grade B-cell non-Hodgkin's lymphomas. J Clin Oncol. 2001; 19(19): 3918–28

CD52 Ag

- с очень высокой плотностью (500тыс. молекул на 1 клетку) экспрессируется на мембране большинства зрелых нормальных и опухолевых Т- и В-лимфоцитов (CD20 – 8тыс. молекул на 1 клетку) => высокая активность алектумаба в отношении ХЛЛ и Т-клеточных лимфом
- обнаружен на поверхности незначительной части (менее 5%) гранулоцитов, отсутствует на эритроцитах, тромбоцитах, СГК и клетках-предшественниках.

Алемтузумаб (Campath-1H)

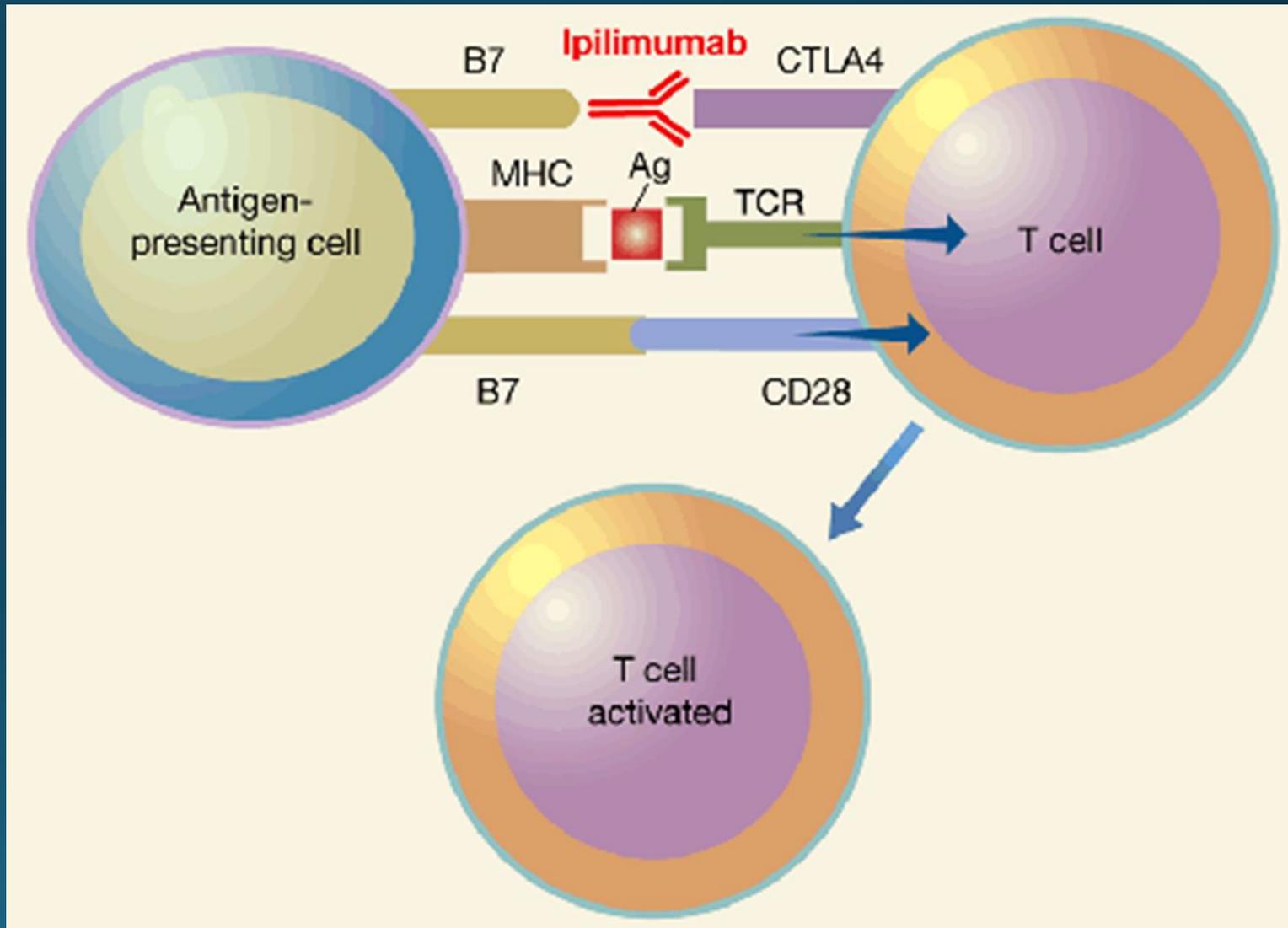
- Гуманизированное анти-CD52 мкАТ
- одобрен FDA для лечения пациентов с ХЛЛ, которые принимали алкилирующие препараты и не смогли ответить на терапию флударабином.

Ингибиторы иммунных контрольных точек: анти-CTLA4 и анти-PD1/PDL1 мкАТ

Название	Вид мкАТ	Показание
Ипилимумаб (Ervoy)	Анти-CTLA4 – чел-ое мкАТ	Метастатическая меланома
Пембролизумаб (Keytruda)	Анти PD1- гуман-ое мкАТ	Неоперабельная или метастатическая меланома, мНМРЛ, р и мПКГШ, рефрактерная или рецидивирующая лимфома Ходжкина, м-р или м уротелиальный рак, р или мр м аденокарцинома желудка и ПЖП
Ниволумаб (Opdivo)	Анти PD1-чел-ое мкАТ	Метастатическая меланома, метастатический плоскоклеточный НМРЛ, мКРР с высокой MCH, нерезектабельная или диссеминированная меланома с диким типом BRAF V600, распространенный неплюскоклеточный НМРЛ, мПКР, р или мПРГШ, м-р или м рак мочевого пузыря, ГЦР
Атезолизумаб (Tecentriq)	Анти PDL1-гум-ое мкАТ	местно-распространенный или метастатический уротелиальный рак, метастатический НМРЛ
Дурвалумаб (Imfinzi)	Анти PDL1-чел-ое мкАТ	местно-распространенная или метастатическая уротелиальная карцинома
Авелумаб (Bavencio)	Анти PDL1-чел-ое мкАТ	метастатическая карцинома Меркеля

Анти CTLA-4 мКАТ

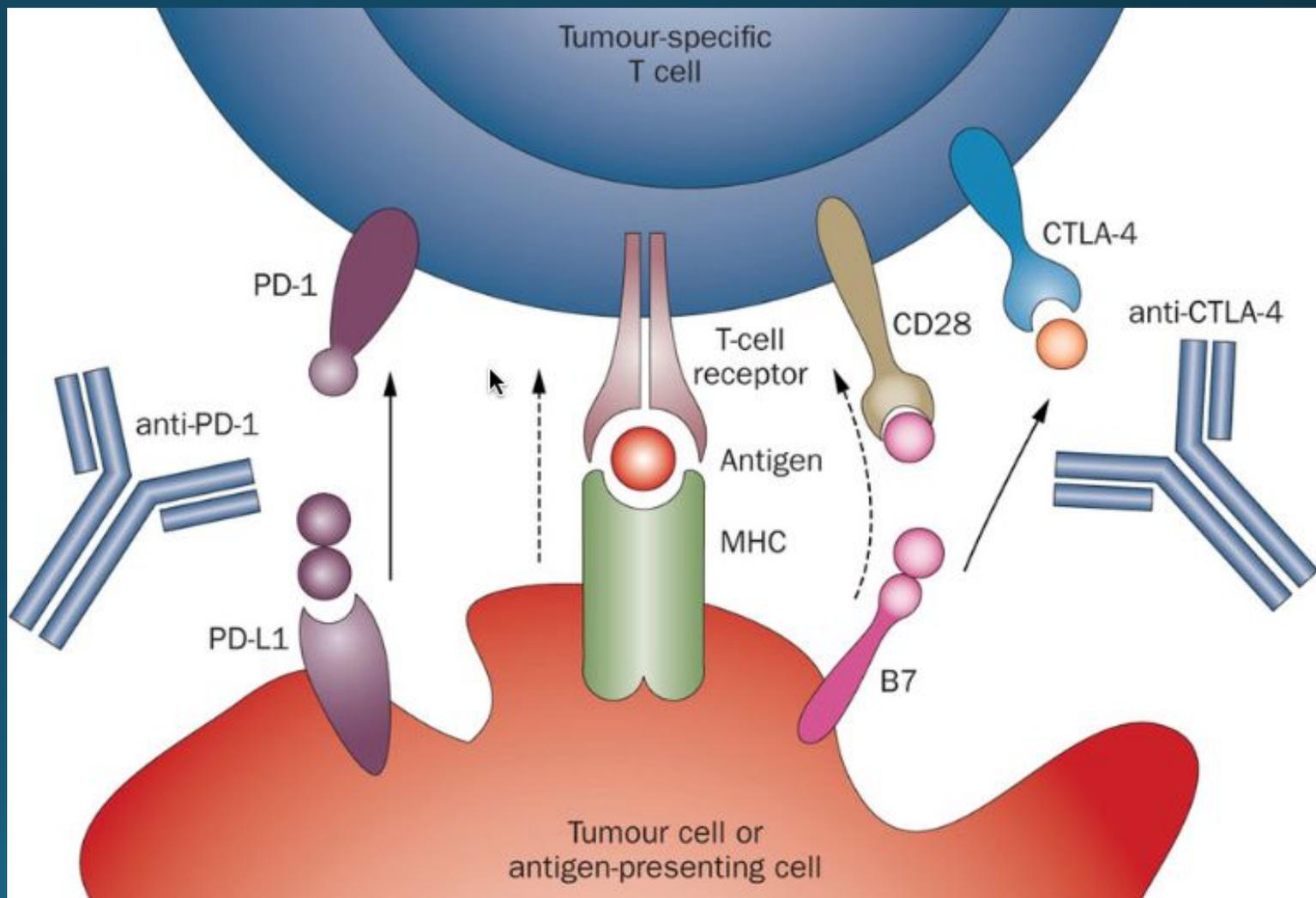
- CD28 – стимулирующий корцептор TCR
- CTLA-4 – ингибирующий корцептор TCR



Анти PD1/PDL1 мКАТ

В результате PD1/PDL1 взаимодействия происходит:

- блокирование активации и пролиферации T-лимфоцитов, продукции ими цитокинов и хемокинов
- индуцирование апоптоза CD8+ T-лимфоцитов
- дифференцировка CD4+ T-лимфоцитов в Treg, участвующие в супрессии иммунного ответа



Побочные эффекты

Побочные эффекты	Анти CTLA-4 мКАТ	Анти PD1/PDL1 мКАТ
Сыпь и раздражение слизистых оболочек	50% ³	6,5% ²
Диарея и колит аутоиммунной природы	30% ¹	1-2% ²
Гепатотоксичность	10% ⁴	5% ²
эндокринопатия, воспалительная пневмония, почечная недостаточность и др.	редко	крайне редко

1. Hodi F.S.1, O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B., Gonzalez R., Robert C., Schadendorf D., Hassel J.C., Akerley W., van den Eertwegh A.J., Lutzky J., Lorigan P., Vaubel J.M., Linette G.P., Hogg D., Ottensmeier C.H., Lebbé C., Peschel C., Quirt I., Clark J.I., Wolchok J.D., Weber J.S., Tian J., Yellin M.J., Nichol G.M., Hoos A., Urban W.J. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N. Engl. J. Med., 2010, Vol. 363, no. 8, pp. 711-723.

2. Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F., Kluger H.M., Carvajal R.D., Sharfman W.H., Brahmer J.R., Lawrence D.P., Atkins M.B., Powderly J.D., Leming P.D., Lipson E.J., Puzanov I., Smith D.C., Taube J.M., Wigginton J.M., Kollia G.D., Gupta A., Pardoll D.M., Sosman J.A., Hodi F.S. Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab. J. Clin. Oncol., 2014, Vol. 32, no. 10, pp. 1020-1030.

3. Van der Merwe P.A., Bodian D.L., Daenke S., Linsley P., Davis S.J. CD80 (B7-1) binds both CD28 and CTLA-4 with a low affinity and very fast kinetics. J. Exp. Med., 1997, Vol. 185, no. 3, pp. 393-403.

4. Ribas A. Clinical development of the antiCTLA-4 antibody tremelimumab. Semin. Oncol., 2010, Vol. 37, pp. 450-454.

Ипилимумаб (Ervooy)

- В марте 2011 г одобрен FDA для лечения больных неоперабельной меланомой.¹
- 28 октября 2015 г. FDA расширило показание к применению, включив в него новое назначение – использование с адъювантной целью у больных с III стадией меланомы. (EORTC 18071)²

1. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B., Gonzalez R., Robert C., Schadendorf D., Hassel J.C., Akerley W., van den Eertwegh A.J., Lutzky J., Lorigan P., Vaubel J.M., Linette G.P., Hogg D., Ottensmeier C.H., Lebbé C., Peschel C., Quirt I., Clark J.I., Wolchok J.D., Weber J.S., Tian J., Yellin M.J., Nichol G.M., Hoos A., Urba W.J. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. N. Engl. J. Med., 2010, Vol. 363, no. 8, pp. 711-723.
2. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V, Grob J-J, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncology. 2015; March 31; published online

Пембролизумаб (Keytruda)

Дата	Показания
4.09.2014	Метастатическая меланома, после предшествующей терапии ипилимумабом и/или ингибиторами BRAF (ускоренное одобрение).
2.10.2015	Больные НМРЛ с экспрессией лиганда PD-L1, ранее получавшие платиносодержащую химиотерапию (ускоренное одобрение)
19.12.2015	Метастатическая или нерезектабельная меланома, 1 линия терапии
5.08.2016	Больные рецидивирующим или мПРГШ с прогрессированием заболевания после проведения химиотерапии с включением препаратов платины (ускоренное одобрение)
24.10.2016	Первая линия терапии PD-L1-позитивных больных мНМРЛ
10.05.2017	в комбинации с пеметрекседом (Алимта) и карбоплатином в 1 линии терапии больных мНМРЛ (KEYNOTE-021)
18.05.2017	В лечении больных местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком (KEYNOTE-045)
23.05.2017	В лечении больных нерезектабельными или метастатическим солидными опухолями, имеющими высокую микросателлитную нестабильность (MSI-H) или дефицит коррекционной репарации ДНК (dMMR)
22.09.2017	в лечении больных рецидивирующей местно-распространенной или метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода

Ниволумаб (Opdivo)

Дата	Показания
22.12.2014	Метастатическая меланома, после предшествующей терапии ипилимумабом и/или ингибиторами BRAF(CheckMate 037)
4.03.2015	Метастатический плоскоклеточный НМРЛ, получавшие ранее химиотерапию на основе преп-тов Pt
30.09.2015	В комбинации с ипилимумабом для лечения больных нерезектабельной или диссеминированной меланомой с диким типом BRAF V600 (ускоренное одобрение)
9.10.2015	Распространенный неплоскоклеточный НМРЛ у больных с прогрессированием заболевания на фоне предшествующей платиносодержащей химиотерапии (CheckMate 057)
23.11.2015	Больные мПКР с прогрессированием заболевания во время или после терапии антиангиогенными пр-ми
24.11.2015	Монотерапия первой линии больных метастатической меланомой (CheckMate-066)
13.09.2016	Больные рецидивирующим или метастатическим ПРГШ с прогрессированием заболевания на фоне/после проведения химиотерапии на основе препаратов платины (CheckMate 141)
22.09.2017	В терапии больных местно-распространенным или метастатическим раком мочевого пузыря(CheckMate275)
1.08.2017	Лечение больных мКРР с высокой микросателлитной нестабильностью или нарушением механизма репарации неспаренных оснований ДНК (CheckMate 142)
22.09.2017	Лечение больных ГЦР, получавших ранее сорафениб (CheckMate 040)

Атезолизумаб (Tecentriq)

Дата	Показания
18.05.2016	Больные местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком с прогрессированием заболевания на фоне/после проведения химиотерапии с включением препаратов платины ¹ (IMvigor210)
18.10.2016	Больные метастатическим НМРЛ с прогрессированием заболевания на фоне/после проведения химиотерапии с включением препаратов платины (POPLAR)

1. В связи с этим одновременно с атезолизумабом FDA одобрило диагностический тест Ventana PD-L1 (SP142)

Дурвалумаб (Imfinzi)

- 1 мая 2017 г. FDA ускоренно одобрило дурвалумаб в лечении больных местно-распространенной или метастатической уротелиальной карциномой.
- НЯЗ-4 ст у 43% пациентов: как пневмонит, гепатит, колит, заболевание щитовидной железы, надпочечниковая недостаточность и диабет
- Одновременно FDA одобрило диагностический тест Ventana PD-L1 (SP263)
- 31 июля 2017 г. FDA присвоило статус «прорывной терапии» дурвалумабу в лечении больных местно-распространенным нерезектабельным НМРЛ.(PACIFIC)

Авелумаб (Bavencio)

- 23 марта 2017 г. FDA ускоренно одобрило в лечении больных (взрослых и детей ≥ 12 лет) метастатической карциномой Меркеля. (JAVELIN Merkel 200)
- НЯ 3-4 ст: иммуноопосредованные реакции (пневмония, колит, гепатит, надпочечниковая недостаточность, гипо- и гипертиреозидизм, сахарный диабет и нефрит), жизнеугрожающие инфузионные реакции.

Список использованной литературы

1. www.rosoncweb.ru
2. www.clinicaltrials.gov
3. DeVita, Hellman and Rosenbergs Cancer Principles and Practice of Oncology 10E 2015
4. Лекарственные препараты моноклональных антител нового поколения (проблемы и перспективы) Ж.И. Авдеева, А.А. Солдатов, Н.А. Алпатова, Н.В. Медуницын, В.П. Бондарев, А.Н. Миронов, И.В. Сакаева
5. «Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза» В.П.Чехонин, С.А. Шеин, А.А. Корчагина, О.И. Гурина1 ВЕСТНИК РАМН /2012/ №2
6. A Review of Anti-Angiogenic Targets for Monoclonal Antibody Cancer Therapy Deok-Hoon Kong, Mi Ra Kim, Ji Hye Jang, Hee-Jun Na * and Sukmook Lee
7. Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) Д.А. Носов, материал V российской онкологической конференции
8. «Хороший, плохой, злой, или Как разозлить лимфоциты и уничтожить опухоль» Аполлинария Боголюбова, «Биомолекула»
9. «Роль рецептора PD1 и его лигандов PDL1 и PDL2 в иммунотерапии опухолей» Ю.И. Ключагина, З.А. Соколова, М.А. Барышникова