

# ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Лечебный факультет

Группа 1517

**Войтехович Е.В.**

# КОНТРОЛЬНЫЕ ТОЧКИ

- **Иммунологические контрольные «точки»** (ИКТ, англ. Immunological checkpoints) – это система ингибиторных механизмов, которые регулируют активацию иммунного ответа, препятствуя запуску аутоиммунных процессов, а также модулируют его, уменьшая вызванные иммунными клетками повреждения в органах и тканях.
- Опухолевые клетки могут использовать такие контрольные точки для **предотвращения активации опухоль-специфических лимфоцитов**, таким образом, приобретая устойчивость к действию иммунной системы.

# Идеальный Т-клеточный иммунный ответ

ОПУХОЛЬ

Перфорины,  
гранзимы

Цитокины

Активированный Т-  
лимфоцит

Т-клетка  
памяти

Опухолевый  
антиген

МНС

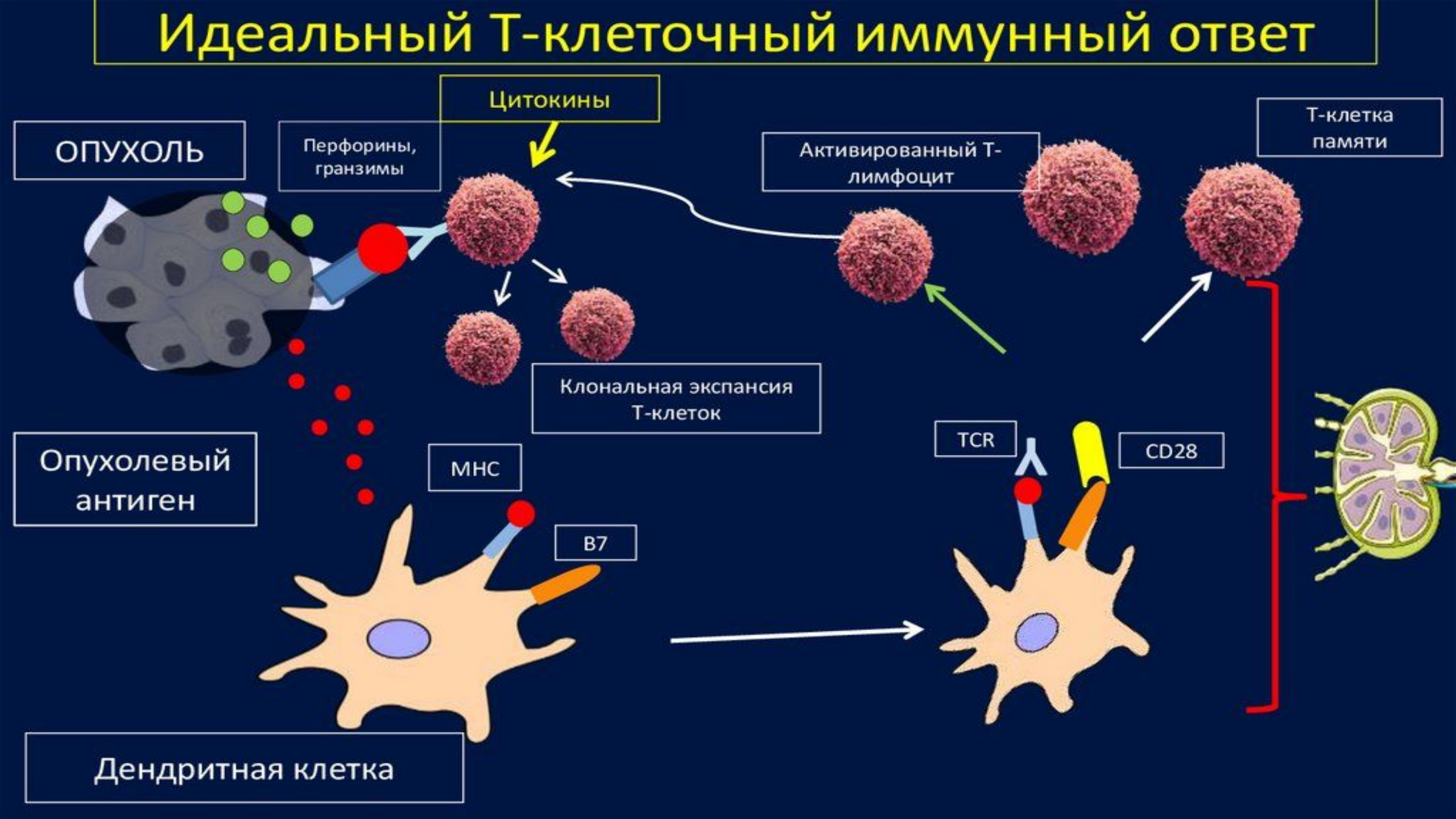
B7

TCR

CD28

Клональная экспансия  
Т-клеток

Дендритная клетка

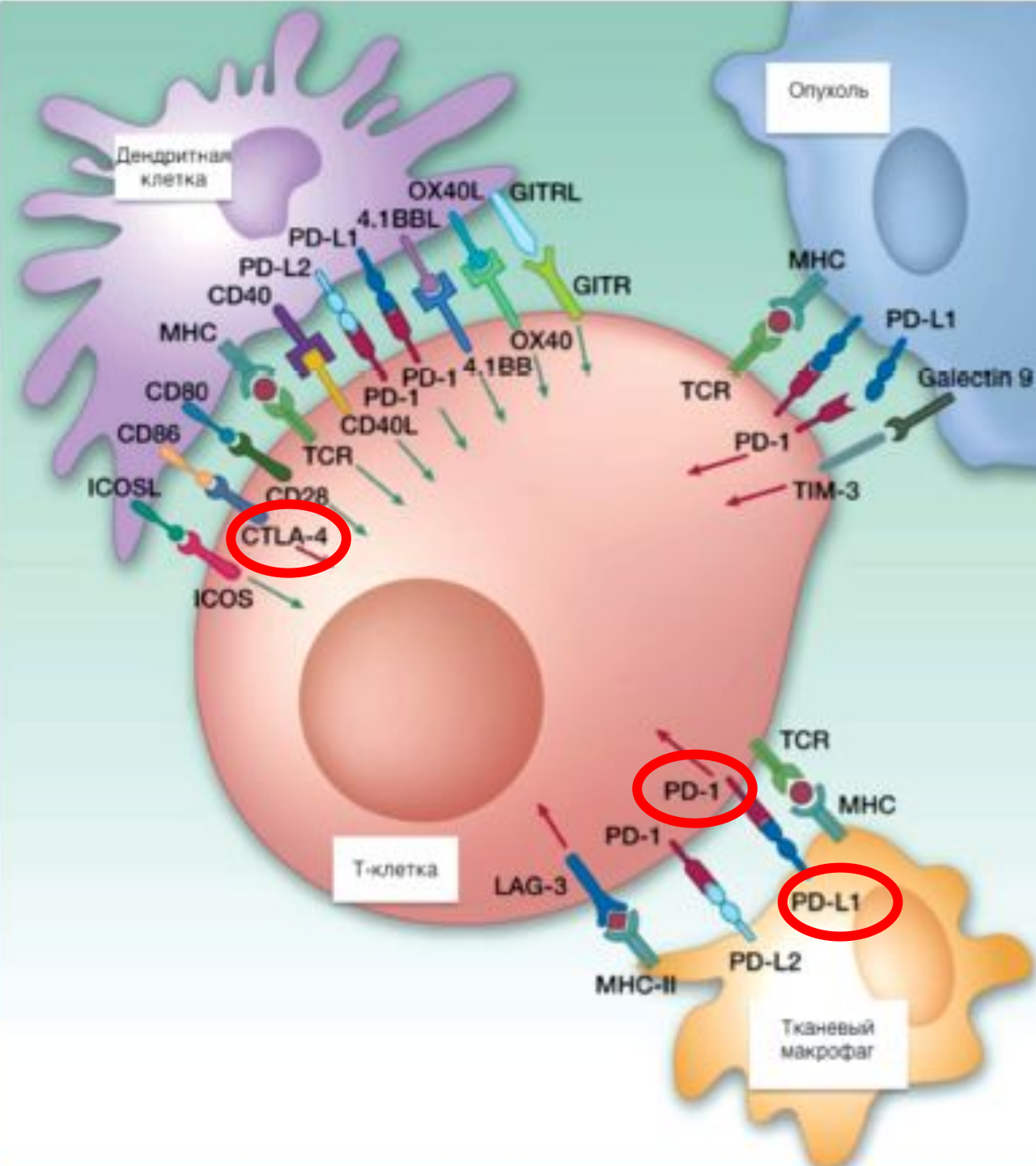


# АКТИВАЦИЯ Т-КЛЕТОК

- ИО регулируется контрольными точками
- В норме предотвращают повреждение здоровых тканей
- Ко-ингибирование способствует ослаблению ИО: CTLA-4, PD-1, PD-L1
- ИО зависит от баланса активирующих и ингибирующих сигналов

**ЗАДАЧА: Заблокировать ингибирующие сигналы**

\* CTLA-4 – АГ цитотоксических Тл, LAG-3 – ген активации лимф., PD-1 – рецептор запрограммированной смерти, PD-L1 – лиганд рецептора запрограммированной смерти



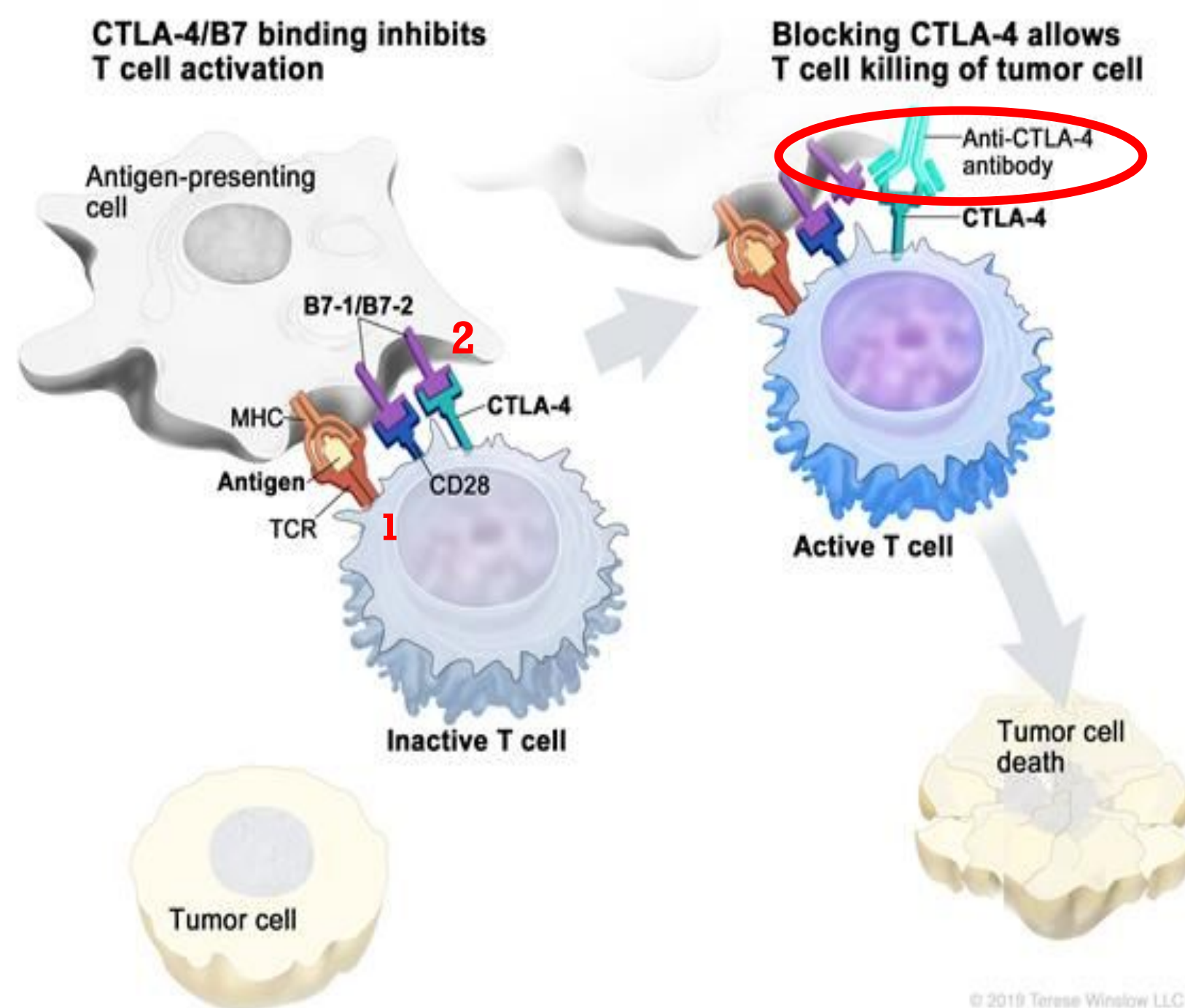
CTLA-4/B7 binding inhibits T cell activation

Blocking CTLA-4 allows T cell killing of tumor cell

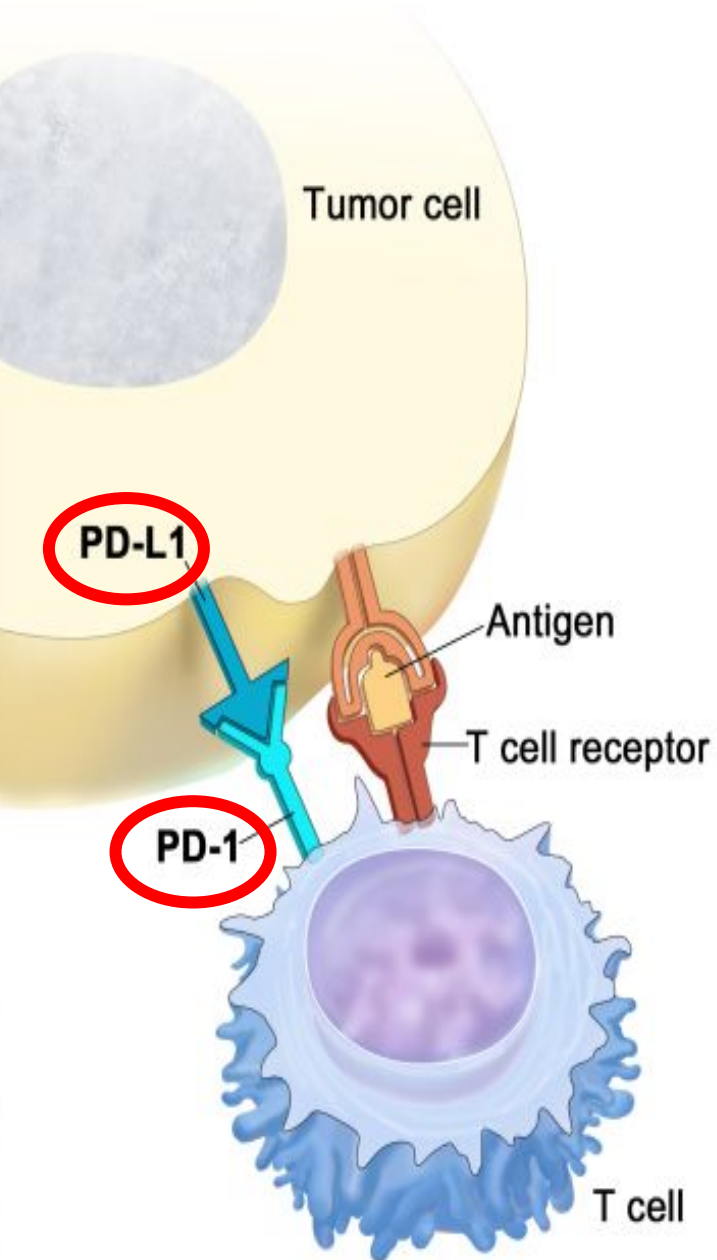
# ДЕНДРИТНАЯ КЛЕТКА – Т- ЛИМФОЦИТ: CTLA-4 ПУТЬ

- Для активации необходимо 2 сигнала
- При отсутствии второго сигнала активации нет
- Цель: защитить противоопухолевые Тл от иммуносупрессии

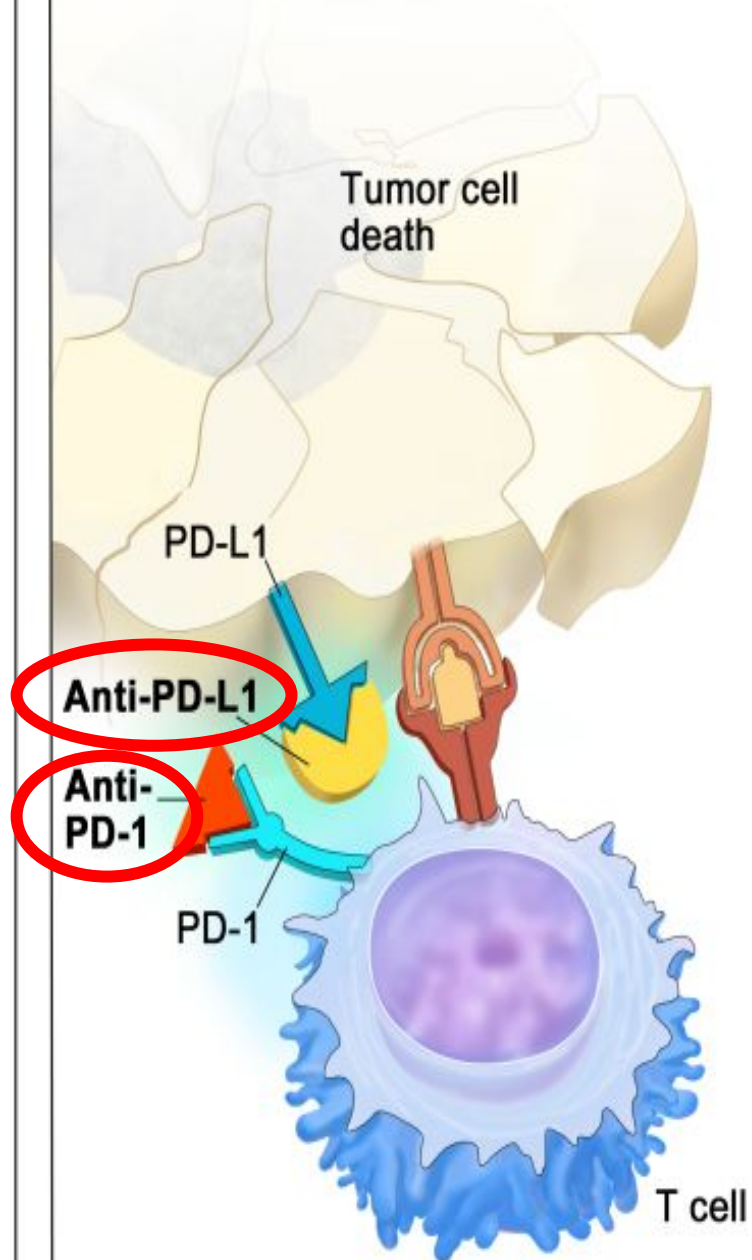
→ блокада CTLA-4



PD-L1 binds to PD-1 and inhibits T cell killing of tumor cell



Blocking PD-L1 or PD-1 allows T cell killing of tumor cell



# АКТИВИРОВАННЫЙ ЛИМФОЦИТ – ОПУХОЛЕВАЯ КЛЕТКА: ПУТЬ PD1-PD-L1

- Взаимодействие T-клеточного рецептора PD-1 и опухолевого лиганда PD-L1 приводит к анергии Tл и блокаде ИО
- Цель: защитить противоопухолевые Tл от иммуносупрессии

→ блокада PD-1 – PD-L1

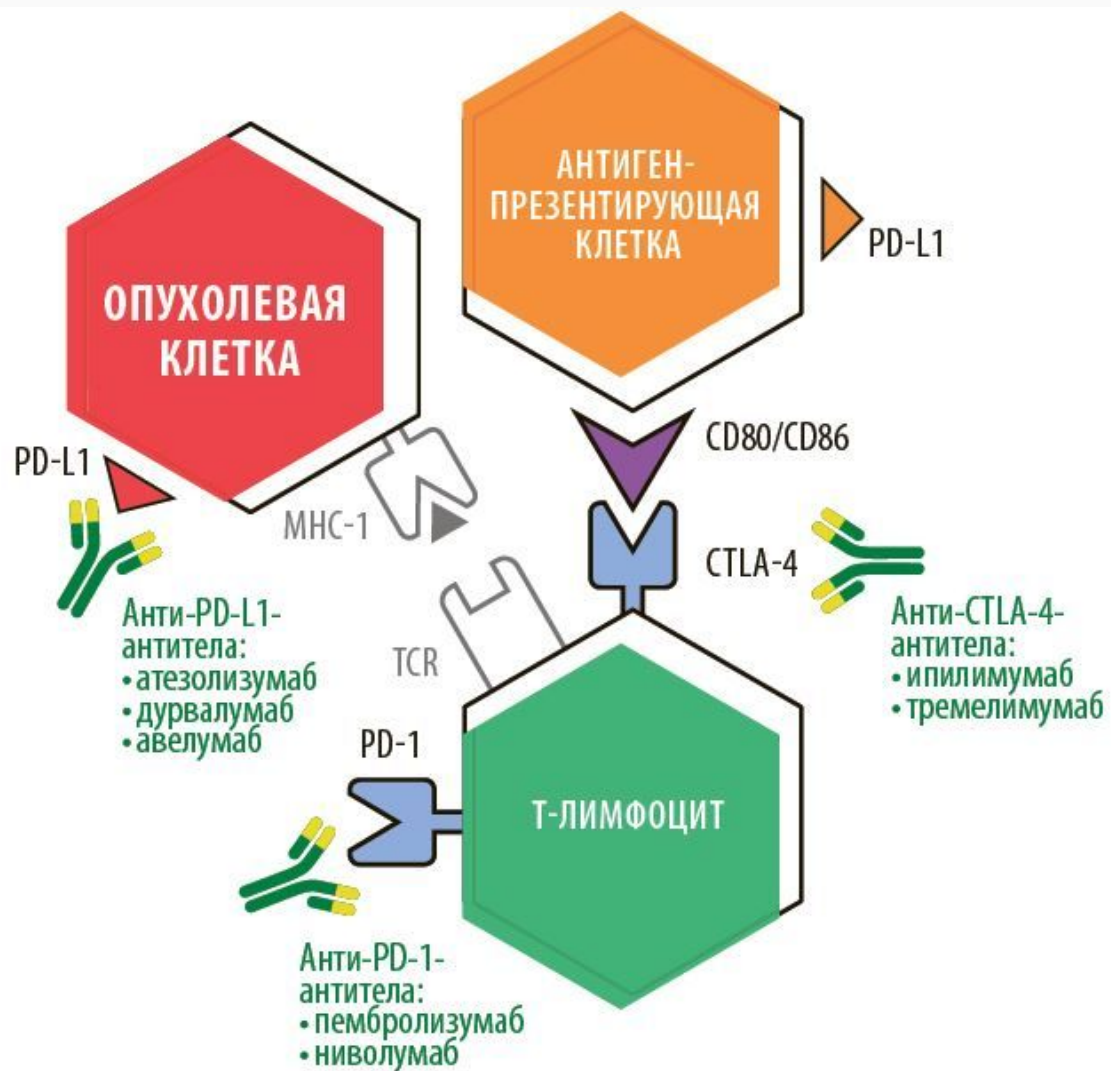
**Тецентрик**

конц для инфуз 1200мг/20мл N1  
Ф. Хоффманн-Ля Рош

**12315.21 р**

3 аптеки

Нужен рецепт



# ПРЕПАРАТЫ ИКТ

1995

- Ипилимумаб (метастатическая меланома)
- Тремелимумаб не применяется в клинике (сейчас рассматриваются сочетания с другими ЛС)

2010-14

- Ниволумаб (меланома, МРЛ)
- Пембролизумаб (меланома)

2014

- Атезолимумаб

# АТЕЗОЛИЗУМАБ



**1200 mg/20 mL  
(60 mg/mL)**

For Intravenous Infusion After Dilution  
Single-Dose Vial  
Discard Unused Portion  
No preservative.

Attention Pharmacist: Dispense the  
accompanying Medication Guide  
to each patient.

 1 vial

**R<sub>x</sub> only**  
**Genentech**

10168531

- → Уротелиальный рак
- → НМРЛ
- → МРЛ
- → Метастатический рак молочной железы

В/в медленно 1-я доза вводится в течение 60 мин (в последующем, при хорошей переносимости можно вводить за 30 мин)  
1200 мг каждые 3 недели.



# ПЕМБРОЛИЗУМАБ



- → меланома
- → НМРЛ
- → рак головы и шеи
- → классическая лимфома Ходжкина
- → уротелиальная карцинома
- → рак желудка

В/в медленно в течение 30 мин

Рекомендуемая доза 200 мг каждые 3 недели

# ИПИЛИМУМАБ



- → меланома

В/в медленно в течение 90 мин

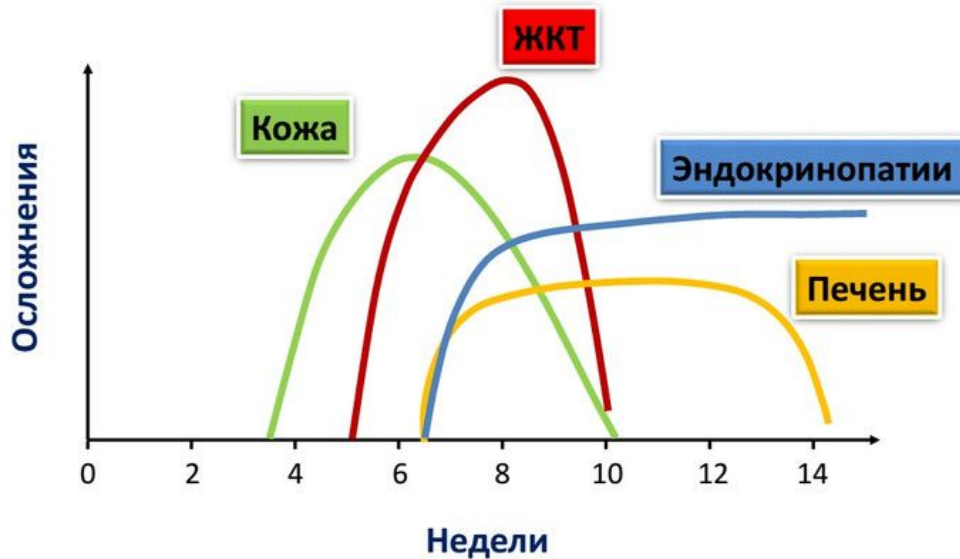
Рекомендуемая дозировка 3 мг/кг массы тела  
вводимой каждые 3

Курс лечения - 4 введения

# ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ



## Сроки возникновения осложнений



ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

- Блокировка ИКТ сопряжена с целым рядом ПЭ **воспалительной и аутоиммунной** природы.
- Могут затрагивать практически **все органы и ткани** (кожа, ЖКТ, печень, ЭС).
- ПЭ различны для ингибиторов CTLA-4 и PD1/PD-L1:
  - поражение кожи и СО – 50% и 6,5%;
  - диарея и аутоиммунный колит – 30% и 1-2%;
  - гепатотоксичность – 10% и 5%.
- Серьезные побочные эффекты от комбинированной терапии у 50%.



Поиск способов снятия побочных эффектов



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**