

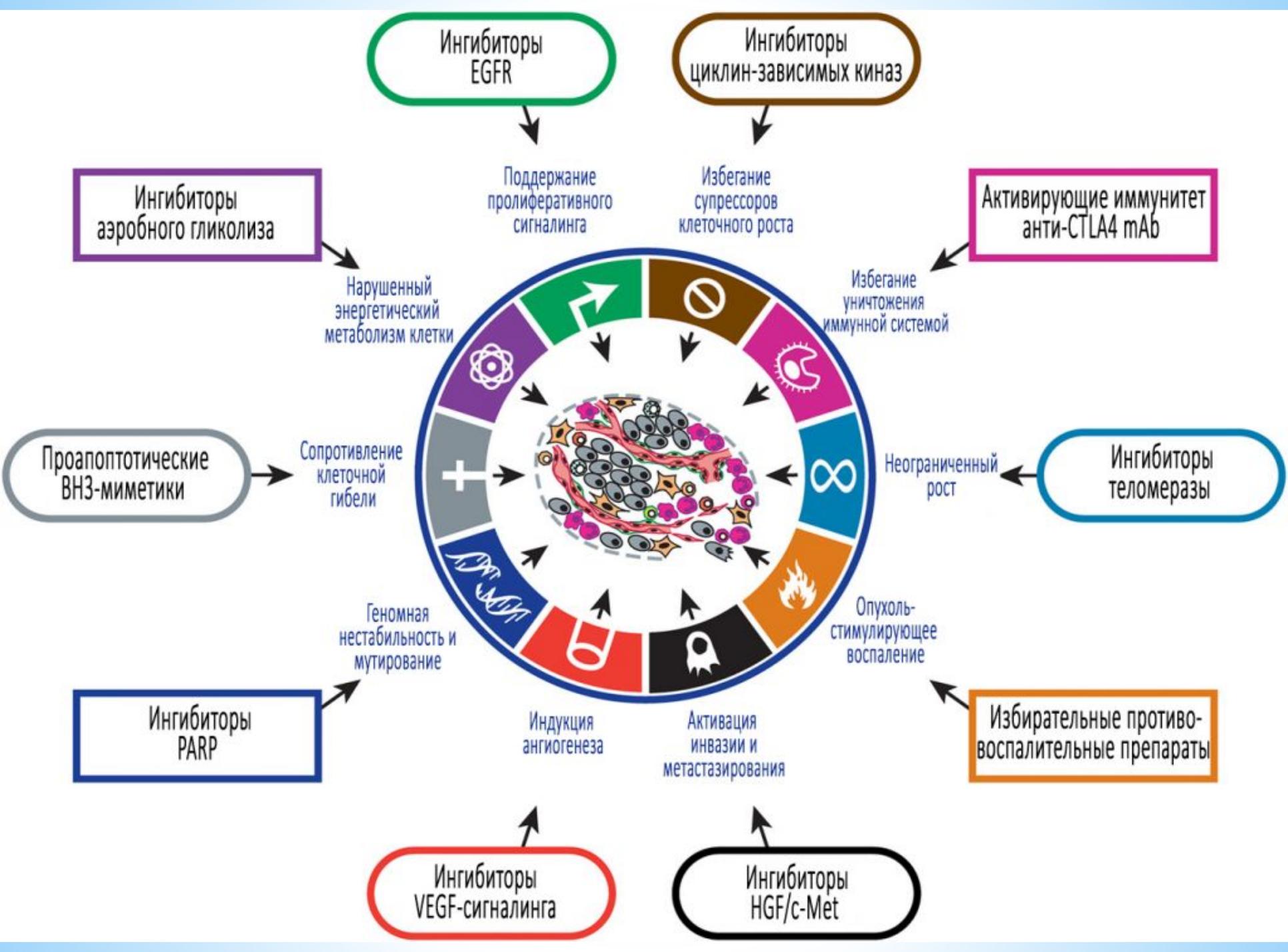
***Таргетная терапия**



Paul Ehrlich (1854-1915)

*Таргетная терапия- это вид молекулярной терапии, который воздействует на определенные молекулы и тем самым нарушает каскад реакций, происходящих в опухолевой клетке, в последующем угнетая ее жизнедеятельность.

***Определение**



* Классификация

```
graph TD; A[* Классификация] --> B[Моноклональные антитела]; A --> C[Малые молекулы];
```

Моноклональные
антитела

Малые
молекулы

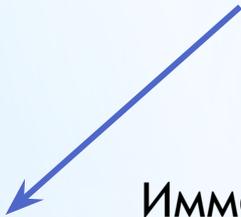
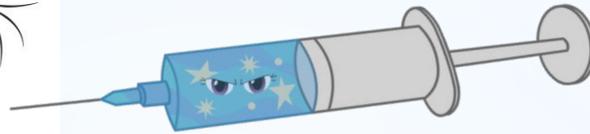
- * Продукты природного происхождения с высокой тропностью
- * Не проникают внутрь клетки (мишени: рецепторы)
- * Не проникают через гематоэнцефалический барьер
- * Внутривенное введение
- * Высокая стоимость производства

* Моноклональные антитела

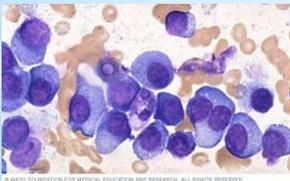
* Получение



иммунизация



В-лимфоцит



Иммортализация
путем слияния с
миеломой



гибридома



Антитела

На примере CTLA-4

- * Т-клеточные иммунные реакции регулируются путем сложного баланса подавляющих и активирующих сигналов
- * Опухоли могут нарушить регуляцию подавляющих сигналов и тем самым нарушить иммунный ответ

*** Моноклональные
антитела**

- * CTLA-4- расположен на Т-хелпере
- * Заблокировав этот рецептор, мы получим активированный Т-лимфоцит (препарат ипилимумаб)

* Механизм действия

- * Продукт химического синтеза
- * Умеренная специфичность («мультитаргетные препараты»)
- * Проникают внутрь клетки (широкий спектр мишеней)
- * Проникают в ЦНС (профилактика и лечение метастазов в мозг)
- * Пероральное введение
- * Умеренная стоимость производства

* **Малые молекулы**

На примере EGFR

- * EGFR - трансмембранный тирозин-киназный рецептор
- * Открыт в 1984
- * Ген расположен 7p12

*** Малые молекулы**

- * РМЖ
- * Колоректальный рак
- * Рак яичников
- * НМРЛ
- * Рак головы шеи
- * Глиобластома
- * Рак поджелудочной железы
- * Во всех карциномах
 - Коррелирует:
 - * Метастатический фенотип
 - * Резистентность к химиотерапии

*** Почему EGFR?**

- 1) Гиперэкспрессия генов EGFR
- 2) Гиперпродукция факторов роста (TGF-а,EGF)
- 3) Мутации гена, вследствие активация в отсутствие факторов
- 4) Гетеродимеризация рецептора

*** Пути активации EGFR- сигнальных путей**

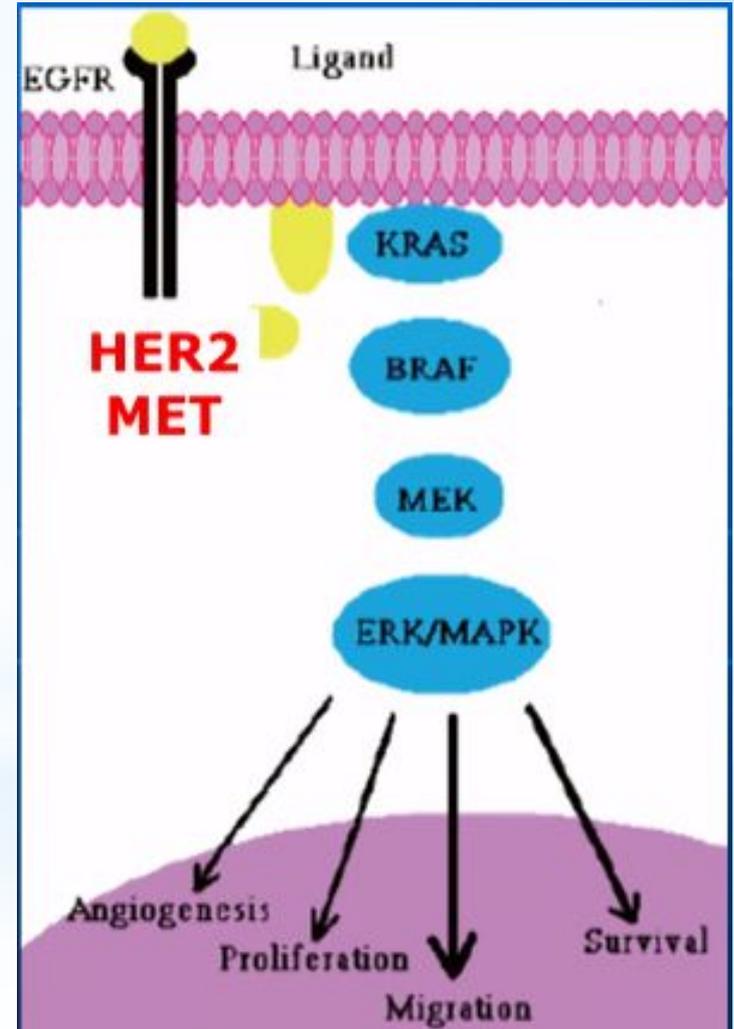
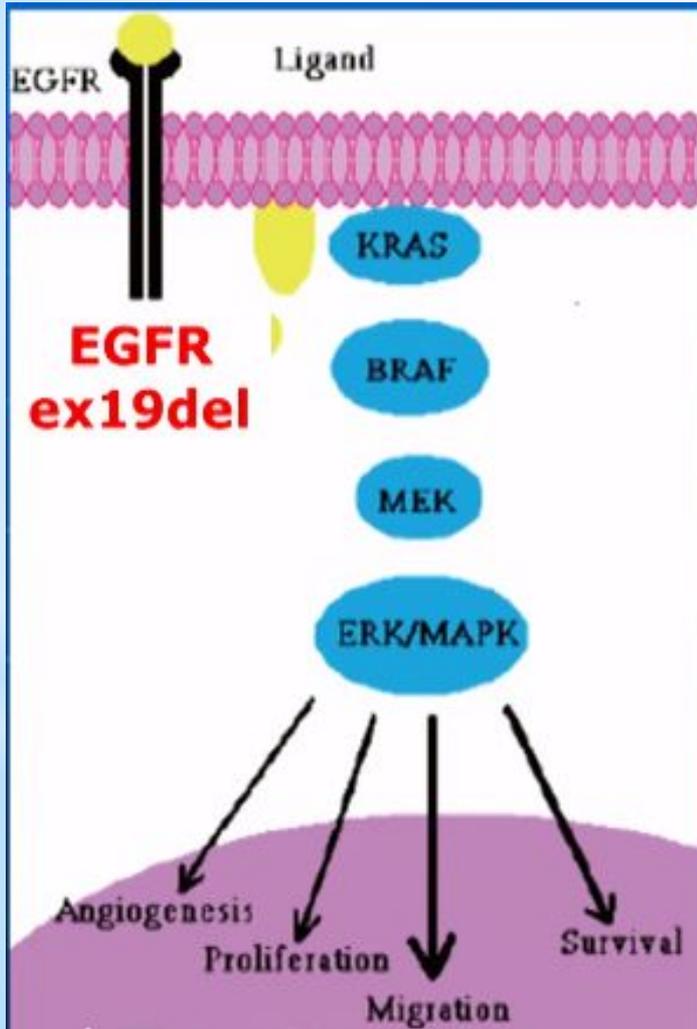
1-е поколение (гефитиниб, эрлотиниб)-
ex19del

* появление мутации T790M в результате
изменения конформации рецептора

* появление параллельных каскадов (HER2)

*** Препараты:**

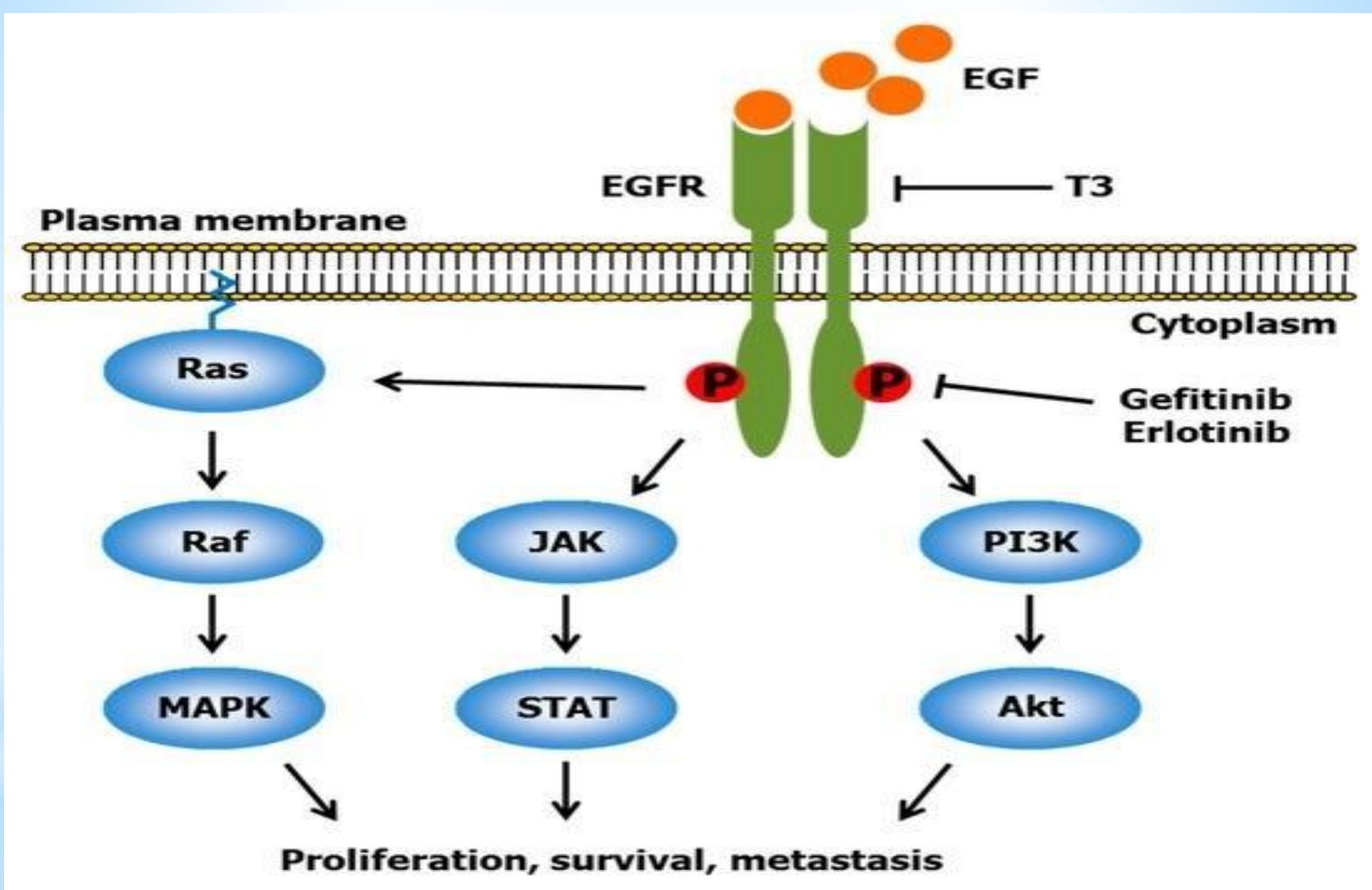
* Каскады EGFR



2-е поколение (афатиниб)-

- * сенситизирующие мутации (ex19del, L858R, T790M)
- * дополнительные киназные рецепторы (пан-HER)(активность к альтернативным каскадам)
- * необратимое связывание

- * 3-е поколение (росилетиниб)
- * высокая афинность к мутации T790M,
- * сенситизирующие мутации (в меньшей степени поражают интактные рецепторы)
- * отсутствие обратимого связывания



***Благодарю за внимание**