

**ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЙ  
ИММУНИТЕТ:  
ИММУНОДИАГНОСТИКА И  
ИММУНОТЕРАПИЯ  
ОПУХОЛЕЙ.**

ОПУХОЛЕЙ,  
ИММУНОТЕРАПИЯ

**Главное назначение иммунитета и эволюционное оправдание его возникновения — защита организма от биологической агрессии, осуществляемой в двух основных формах — внешней (инфекции) и внутренней (опухоли).**

***Защита от опухолей – противоопухолевый иммунитет.***

Идея о том, что опухоли, как потенциальные носители соматических мутаций, должны вызывать иммунную реакцию отторжения, впервые была высказана П. Эрлихом в начале XX века.

Идея была возрождена на новой теоретической основе Л. Томасом (L. Thomas) в конце 1950-х годов и развита в концепцию иммунного надзора Ф.М. Бернетом (F.M. Burnet) в 1970 г.

Эта концепция предполагает постоянный надзор со стороны Т-лимфоцитов за антигенным составом собственных клеток организма.

Частота соматических мутаций в организме такова, что за сутки должно возникнуть около миллиона мутантных клеток, среди которых значительная часть должна малигнизироваться.

Причину несопоставимо более низкой малигнизации последователи концепции иммунного надзора объясняют элиминацией измененных клеток с помощью иммунологических механизмов вследствие экспрессии ими чужеродных, точнее — «измененных своих» молекул («измененное свое» как объект распознавания, осуществляемого Т-клетками).

**Первое четкое доказательство существования антигенов, связанных со злокачественными опухолями, было получено отечественным ученым Г.И. Абелевым в начале 60-х годов XX века.**

*Им было установлено, что в **сыворотке крови** мышей-носителей первичного рака печени появляется  **$\alpha$ -фетопротеин** — эмбриональный эквивалент сывороточного альбумина.*

# ОПУХОЛЬ-СПЕЦИФИЧНЫЕ АНТИГЕНЫ

## **мембранные**

- связанные с  
опухолевыми  
клетками

## **секретируемые**

- сывороточные:  
(раковоэмбриональный антиген,  
сывороточный специфический  
антиген простаты - PSA,  
хорионический гонадотропин)

Опухоль-ассоциированные антигены используют в иммунодиагностике  
опухолей.

# ОПУХОЛЬ-СПЕЦИФИЧНЫЕ АНТИГЕНЫ

□ **индуцированные канцерогенными факторами** - строго индивидуальны. Различны у разных индивидуумов (и в нескольких опухолях у одной и той же особи), даже если опухоли были индуцированы одним и тем же фактором

□ **индуцированные вирусами** - идентичны, как для нескольких опухолей у одного объекта, так и для опухолей у разных особей, если они индуцированы одним и тем же вирусом

□ **эмбриональные антигены** - характерные для эмбриональной ткани. *Голд назвал их карциноэмбриональными антигенами (КЭА)*

# ОПУХОЛЬ-СПЕЦИФИЧНЫЕ АНТИГЕНЫ

Группа антигенов	Индивидуальные антигены	Характеристика
Вирусные	EBNA (EBV), E6, E7 (HPV), HHV-8	Антигены вирусов — возбудителей опухоли
Мутантные (уникальные)	p53, Cdk4, Cas8, $\beta$ -катенин	Продукты мутантных генов, в норме контролирующих апоптоз, клеточный цикл и т.д.
Раковотестикулярные (РТА)	Серии MAGE (1-12), BAGE, GAGE, NY-ESO-1, SSX2	Антигены, экспрессируемые у эмбрионов и в некоторых органах (гонадах) взрослых
Дифференцировочные	Melan A/VART-1, тирозиназа, gp100, PSA, ANKRD30A/NY-BR-1, GF-AP, TG	Нормальные дифференцировочные антигены
Амплифицированные	HER-2/neu, BIRC, циклины B1 и D1, Bcr/Abl	Нормальные усиленно экспрессируемые антигены
Продукты аномального процессинга	MUC-1 — MUC-7	Нормальные антигены с чрезмерным гликозилированием



# ОПУХОЛЬ-СПЕЦИФИЧНЫЕ АНТИГЕНЫ

Для выявления опухолевых антигенов используют **SEREX-технология** (Serological expression cloning).

В качестве исходного материала используют **библиотеки генов**, экспрессируемых в опухолях или (чаще) в таких органах, как семенники (в них экспрессируются многие эмбриональные гены).

Продукты генов, клонированных из таких библиотек, скринируют на взаимодействие с аутоантителами, присутствующими в сыворотке крови опухоленосителей.

# МУТАЦИОННЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ



# ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА АГ ОПУХОЛИ

Одна из **современных концепций** предлагает трехстадийную динамику иммунологических взаимоотношений между опухолью и организмом:

- ✓ **удаление** (*elimination*) – механизмы иммунологического отторжения чуждых по антигенному составу клеток;
- ✓ **равновесие** (*equilibrium*) – баланс между системой иммунного надзора и ростом опухоли;
- ✓ **ускользание** (*escape*) – прогрессирование опухоли, она выходит из под контроля иммунной системы.

Она может быть обозначена как **«концепция трех E»**.

# ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА АГ ОПУХОЛИ

## КЛЕТОЧНЫЙ ИММУНИТЕТ

### ВРОЖДЕННЫЙ

- НАТУРАЛЬНЫЕ КИЛЛЕРЫ (НК)
- МОНОЦИТЫ/МАКРОФАГИ

### АДАПТИВНЫЙ

- ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ ЛИМФОЦИТЫ
- ЭФФЕКТОРЫ ГЗТ

## ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

ОПУХОЛЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АНТИТЕЛА

# ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА АГ ОПУХОЛИ

Ключевую роль в иммунном повреждении опухолевых клеток играют:

- естественные киллеры (NK-клетки) – распознают стрессорные молекулы MICA и MICB, экспрессируемые опухолевыми клетками, реагируют поликлонально без предварительной дифференцировки;
- цитотоксические Т-лимфоциты - образуются в результате иммунного ответа.

# ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА АГ ОПУХОЛИ

## ЕСТЕСТВЕННЫЕ КИЛЛЕРЫ (НК-КЛЕТКИ)

используют классический перфорин-гранзимовый механизм контактного цитолиза и Fas-зависимую индукцию апоптоза опухолевых клеток.

Индукция апоптоза, опосредуется через взаимодействие молекулы **TRAIL** (TNF-related apoptosis inducing ligand) с ее **рецептором DR5** (Death domain 5).

TRAIL спонтанно экспрессируется на НК-клетках, а под влиянием интерферонов I и II типов еще и на моноцитах и дендритных клетках.

DR5 экспрессируется на опухолевых клетках.

*Контактное взаимодействие НК-клеток с опухолевой клеткой обеспечивает передачу летального сигнала.*

# ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА АГ ОПУХОЛИ

## (CD8+) ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ Т-ЛИМФОЦИТЫ

*распознают опухолевые антигены, презентируемые ДК в составе молекул МНС-I; при этом активируются клетки ограниченного числа клонов, в соответствии со специфичностью их TCR.*

В активации CD8+ Т-клеток и экспансии их клонов принимают участие CD4+ Th1-клетки.

Th1 инициируют «иммунное воспаление», которое сопровождается активацией макрофагов, продукты которых способствуют местным нарушениям кровотока и формированию тромбов. Это приводит к нарушению трофики и служит косвенной причиной гибели опухолевых клеток.

# ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА АГ ОПУХОЛИ

Показатель вовлечения Т-лимфоцитов в противоопухолевую защиту — **инфильтрация опухоли лимфоидными клетками** (TIL - Tumor-infiltrating lymphocytes).

Это преимущественно активированные CD8+ Т-клетки. Однако подавляющее большинство этих клеток функционально инертны, поскольку в них блокирована экспрессия цепей TCR-комплекса — обычно  $\zeta$ -, реже  $\epsilon$ -цепи.

*В окружении опухоли присутствуют активированные формы естественных киллеров — LAK-клеток, для которых характерна более высокая активность и более широкий спектр клеток-мишеней.*



# ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА АГ ОПУХОЛИ

## ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ФАКТОРЫ

-  $IFN\gamma$  (его продуцируют НК- и Th1-клетки):

- ❖ подавляет пролиферацию опухолевых клеток;
- ❖ способствует развитию апоптоза опухолевых клеток;
- ❖ индуцирует выработку опухолевыми и стромальными клетками хемокинов CXCL9 (MIG) и CXCL10 (IP-10);
- ❖ подавляет ангиогенез,
- ❖ активирует макрофаги и индуцирует развитие Th1-клеток — Т-хелперов, необходимых для развития и усиления противоопухолевого иммунитета.

# ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА АГ ОПУХОЛИ

## ГУМОРАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ

не имеют протективного характера, в связи с:

- ❖ неэффективностью комплемента;
- ❖ слабым уровнем активации клеток врожденного иммунитета;
- ❖ отсутствием должного провоспалительного фона для развития эффективной защитной реакции.

# ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР И ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

Под влиянием самых различных канцерогенных факторов, бластомные клетки возникают в организме достаточно часто.

Если «иммунологический надзор» действует эффективно, то эти клетки уничтожаются иммунными силами организма, не успев размножиться до такой массы, чтобы превратиться в злокачественную опухоль.

И лишь в случае «ускользания» опухолевых клеток из-под надзора иммунной системы, происходит возникновение уже не отдельных опухолевых клеток, а опухоли как целого.

# ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР И ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

**В каких же случаях может происходить «ускользание»?  
Когда иммунный ответ на опухолевый антиген может  
быть неэффективным?**

# ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА И ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

**1. Потеря** клетками злокачественной опухоли **своих антигенов, упрощение антигенного состава** – один из способов, благодаря которому клетки злокачественных опухолей успешно преодолевают **иммунологический надзор** организма.

*Благодаря делеции генов МНС I, клетки злокачественных опухолей лишаются белков этого комплекса на своей мембране и, следовательно, не могут быть обнаружены Т-киллерами.*

*Кроме того, за счет активации в опухолевых клетках специфических ферментов – металлопротеаз, они способны сбрасывать свои антигены («шеддинг» рецепторы) и, тем самым, становиться неузнаваемыми для иммунной системы организма.*

# ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА И ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

2. Наблюдается феномен усиления - когда антитела блокируют рецепторы Т-киллеров и обволакивают опухолевые клетки, препятствуя выявлению их антигенов и «усиливая» таким образом опухоль - «эффект усиления опухолевого роста» (enhancing effect). Это приводит к защите опухолевой клетки от клеточных эффекторных факторов.

Однако по отношению к свободным злокачественным клеткам (лейкозы, метастатические клетки) антитела обладают разрушающим действием.

# ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР И ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

**Семь возможных причин запаздывания или неэффективного иммунного ответа при злокачественных новообразованиях:**

1. Иммунная реактивность организма подавляется какими-то неспецифическими (то есть не онкогенными) факторами (хронические заболевания, СПИД, воздействие радиационного фактора и т.д.).

2. Циркулирующие в крови противоопухолевые антитела вызывают «феномен усиления» опухоли.

3. «Противоопухолевые» рецепторы Т-лимфоцитов блокируются опухолевыми антигенами, циркулирующими в крови, в результате чего эти лимфоциты не могут участвовать в процессе отторжения опухоли.

# ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР И ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

4. Если опухолевые клетки, образовавшиеся в организме плода, не стали инициаторами канцерогенеза, то к их антигенам развивается явление **иммунологической толерантности** и в постнатальном периоде при их новом возникновении эти антигены воспринимаются не как **«чужие»**, а как **«свои»**.

5. Опухоли выделяют субстанции, обладающие выраженным **иммуннодепрессантным** действием (бесспорных доказательств этого явления пока не имеется).

6. Скорость роста опухоли опережает скорость развития иммунного ответа.

7. Дисбаланс взаимодействия иммунной системы и опухоли, который определяется генетически.



# НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ ИММУНИТЕТА И ПРИЧИНЫ РОСТА ОПУХОЛИ

- ✓ Слабая иммуногенность опухолевых антигенов;
- ✓ Постоянная модификация антигенов;
- ✓ Селекция иммунологически устойчивых клеток;
- ✓ Потеря экспрессии антигенов системы HLA I класса;
- ✓ Выделение растворимых опухолевых антигенов;
- ✓ Экспрессия на поверхности опухолевых клеток рецепторов к различным ростовым факторам;
- ✓ Приобретение резистентности к апоптозу: потеря рецептора к ФНО, появление на мембране FasL;
- ✓ Продукция опухолевыми клетками ИЛ 6, ИЛ 10, ФНО.

# ФАКТОРЫ, ПОДАВЛЯЮЩИЕ ИММУНИТЕТ

- Супрессивные вещества, продуцируемые лимфоцитами и макрофагами;
- Блокирующие антитела;
- Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК);
- Простагландины (ПГЕ 2);
- ИЛ 10;
- Трансформирующий фактор роста бетта (TGF $\beta$ ), подавляющий:
  - Продукцию ИЛ 12
  - Созревание Т-киллеров
  - Экспрессию рецепторов цитокинов

# ФАКТОРЫ, УСИЛИВАЮЩИЕ РОСТ ОПУХОЛИ

- Фактор некроза опухоли (ФНО), продуцируемый макрофагами;
- ИЛ 2, ИЛ 6;
- Гамма-интерферрон ( $\gamma$ -ИФН);
- Фактор роста сосудистого эндотелия;
- Иммунодефицитное состояние:
  - нарушение созревания Т-киллеров
  - нарушение функции антигенпрезентирующих клеток

# МЕХАНИЗМЫ ИЗБЕГАНИЯ ОПУХОЛЬЮ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА

**1. Иммунологическая толерантность** - опухолевые клетки не экспрессируют ПАМП, что влияет на их иммуногенность.

Презентирующие опухоль ДК слабо экспрессируют костимулирующие молекулы CD80 и CD86, секретируют мало ИЛ12 и могут вырабатывать ИЛ 10, что слабо активирует Т-клетки.

В связи с этим в большинстве случаев к опухолевым антигенам развивается иммунологическая толерантность.

*Иммунный ответ может запуститься без влияния ПАМП, вероятно под действием кофакторов.*

# МЕХАНИЗМЫ ИЗБЕГАНИЯ ОПУХОЛЬЮ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА

2. Опухолевые клетки несут на своей поверхности молекулы **МНС-I** и подвергаются цитотоксическому действию CD8+ Т-клеток, распознающих классические молекулы МНС-I.

НК-лимфоциты не могут лизировать такие клетки, т.к. их активность блокируется молекулами МНС-I.

Если опухолевая клетка утратила **все молекулы МНС**, но **экспрессирует стрессорные молекулы**, она становится мишенью естественных киллеров. В этой ситуации цитотоксические Т-лимфоциты не могут распознать клетку,

Если опухолевая клетка утратила **классические молекулы МНС-I**, но **сохранила неклассические**, она становится недоступной для действия киллеров – ни естественных (их реакция блокирована неклассическими МНС-I), ни CD8+ Т-клеточных (распознаваемый ими комплекс антигенного пептида с молекулой МНС-I отсутствует).

# **МЕХАНИЗМЫ ИЗБЕГАНИЯ ОПУХОЛЬЮ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА**

**3. Опухолевый антиген, против которого направлены клеточные эффекторные механизмы, может исчезнуть с поверхности клетки в результате мутации или модуляции.**

**4. Опухолевые клетки секретируют растворимые формы антигенов, которые блокируют защитные факторы или подавляют гуморальный иммунный ответ.**

# МЕХАНИЗМЫ ИЗБЕГАНИЯ ОПУХОЛЬЮ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА

**5. Опухолевые клетки секретируют супрессорные цитокины (ИЛ 10, TGF $\beta$  и простагландин E), подавляющие иммунный ответ, особенно его воспалительную форму.**

Росту опухоли способствует выработка опухолевыми клетками ростовых факторов:

- ❖ Эпидермального
- ❖ Тромбоцитарного
- ❖ Фибробластного
- ❖ Сосудистого.

*Результатом действия опухолевых клеток, является блокада экспрессии цепей рецепторного комплекса, что сопровождается утратой функциональной активности туморинфилтрирующих лимфоцитов (TIL).*

# МЕХАНИЗМЫ ИЗБЕГАНИЯ ОПУХОЛЮ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА

**6. При росте опухоли активируются регуляторные Т-клетки: естественные, индуцированные (в частности Th3), секретирующие TGF $\beta$  и IL-10, а также регуляторные Т-клетки фенотипа CD4<sup>+</sup> CD25<sup>hi</sup> FOXP3<sup>+</sup>.**

Регуляторные Т-клетки сосредотачиваются в окружении опухоли и в региональных лимфатических узлах, напрямую контактируют с ДК и ослабляют иммунный ответ, действуя на эффекторные Т-лимфоциты (как CD8<sup>+</sup>, так и CD4<sup>+</sup>).



# ПУТИ АКТИВИЗАЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЗАЩИТЫ

## ДВА ОСНОВНЫХ НАПРАВЛЕНИЯ:

- ✓ усиление иммуногенности опухолей;
- ✓ усиление эффекторных механизмов противоопухолевого иммунитета.

*Усиление результативности эффекторных механизмов, как правило, связано с введением в организм больного эффекторных продуктов или факторов, способствующих их образованию.*

# МЕХАНИЗМЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

Существуют три пути метастазирования опухолевых клеток:

✓ гематогенный - по кровеносным сосудам;

✓ лимфогенный - по лимфатическим сосудам;

✓ тканевой - непосредственно от одной соприкасающейся ткани к другой или по межтканевым пространствам.

*Наиболее часто метастазирование происходит лимфогенным путем, причем в регионарных лимфатических узлах метастазы могут оказаться вскоре после возникновения “материнской” опухоли.*

# ИММУНОДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

## Идеальным опухолевым маркером является маркер:

- выделяемый только из опухолевой ткани,
- специфичный для данного типа опухоли,
- определяемый при малом количестве опухолевых клеток,
- имеющий непосредственное отношение к массе опухолевых клеток,
- презентирующий у всех больных с данной опухолью.

*Однако, ни один из опухолевых маркеров не имеет всех необходимых характеристик, обеспечивающих достаточную специфичность или чувствительность для использования в ранней диагностике или в программах массового скрининга рака.*

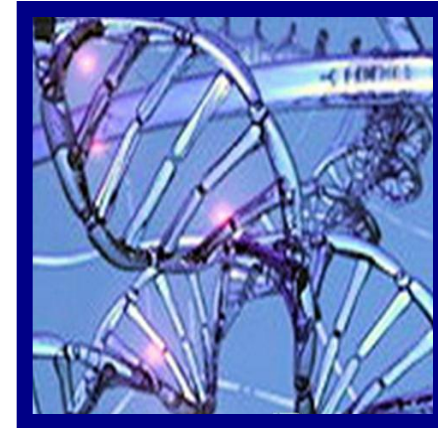
# ИММУНОДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕВОГО РОСТА

МАРКЕР	ЗАБОЛЕВАНИЯ
Раковый эмбриональный антиген (РЭА)	рак толстой кишки, поджелудочной железе, печени, молочной железы, мочевого пузыря, яичников, шейки матки
а-Фетопротеин	первичная гепатома, неоплазмы желточного мешка, эмбриональный рак яичников и яичек
человеческий хорионический гонадотропин $\beta$ ( $\beta$ -HCG)	у женщин при трофобластических опухолях (ТО) — (пузырный занос), у мужчин с тестикулярным эмбриональным раком или хориокарциномой
Простат-специфический антиген (PSA)	рак предстательной железы
СА 5	рак яичников
Микроглобулин	множественная миелома и некоторые лимфомы
СА 19-9	колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак желчных протоков
СА 15-3	метастический рак молочной железы, рак легкого, яичников, эндометрия, ЖКТ, мочевого пузыря
Хромогранин А	карциноидные, нейроэндокринные опухоли
Тиреоглобулин	рак щитовидной железы
ТА-90	меланома, мягкотканые саркомы, рак молочной железы, толстой кишки и легкого

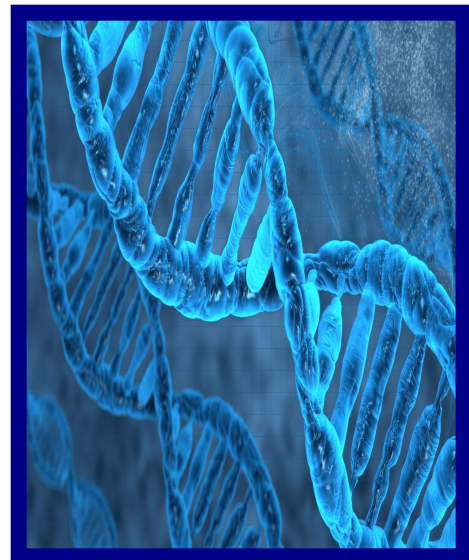
# ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕЙ

**РАЗРАБОТАН «АТЛАС ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА»  
(HUMAN PATHOLOGY ATLAS).**

**Исследованы 17 основных типов рака**



**Проведен анализ экспрессии генов и белков  
опухолевых клеток в сравнении с нормальными  
клетками и выживаемостью пациентов.  
Обнаружено, что гены, участвующие в репликации  
ДНК, делении клеток и запрограммированной  
клеточной гибели, как правило,  
экспрессировались на более высоких уровнях в  
раковых клетках, чем в неопухолевых клетках.**

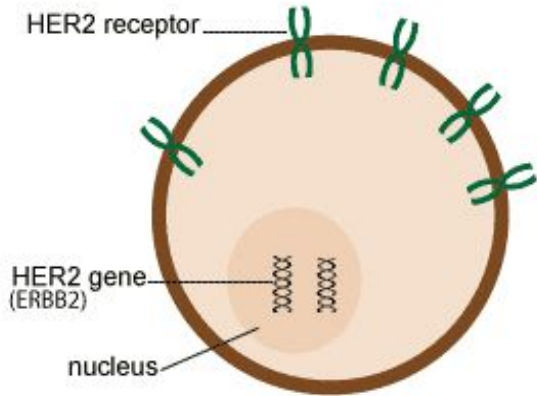


# ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕЙ

ГЕН	ИЗМЕНЕНИЯ	КОММЕНТАРИИ
TP53 RB1	Инактивирующие мутации, Протяженные делеции, в т.ч. биаллельные	Неблагоприятный прогноз, Высокий риск метастазирования
ERBB2 (HER2)	Амплификация и гиперэкспрессия гена (или активизирующие миссенс-мутации в киназном домене при микропапиллярном уротелиальном раке	Применение таргетных препаратов направленных против HER2 (ТРАСТУЗУМАБ, ПЕРТУЗУМАБ, ЛАПАТИНИБ)
PIK3CA	Активирующие миссенс-мутации E542K и E545K	Возможность использования ингибиторов PIK (МК-2206)
FGFR3 (эпидермальный фактор роста)	Активирующие миссенс-мутации в 7 и 10 экзонах. Точковые активирующие мутации выявляются в 50%. Ассоциированы с высококодифференцированными опухолями УР и ранними стадиями заболевания	Применение ингибиторов рецепторов FGFR (ПАЗОПАНИБ, ПАТОПАНИБ), антител к нормальному и мутантному рецептору PRO-001, R3Mab, малых синтетических ингибиторов RKI258 (или ДОВИТИНИБ, «Новартис»), AZD4547 («Астра-Зенека»), PD173074 («Пфайзер»), ВМС-582664 (или БРИВАТИНИБ, «Бристоль Майерс») и др.
	Вторичная миссенс-мутация V555M	Резистентность к AZ12908010 и, возможно, к другим малым синтетическим ингибиторам

# ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕЙ

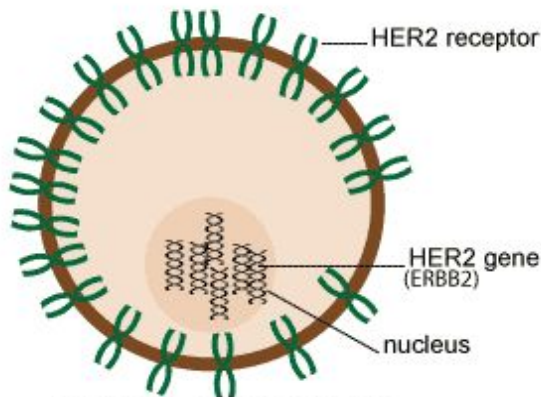
NORMAL CELL



**РАК**

**HER2/неу-позитивные  
опухоли**

HER2+ CELL



**HER2/неу-негативные  
опухоли**

Amplification - multiple HER2 genes  
Overexpression - many HER2 receptors

# ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ

```
graph TD; A[ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ] --> B[ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ:]; A --> C[ИММУНОТЕРАПИЯ]; A --> D[ХИМИОТЕРАПИЯ:]; A --> E[ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ:]; B --> B1[Радикальное]; B --> B2[Паллиативное]; D --> D1[Неoadъювантная]; D --> D2[Адъювантная]; D --> D3[Местная]; D --> D4[Системная]; E --> E1[Неoadъювантная]; E --> E2[Адъювантная]; E --> E3[Местная]; E --> E4[Системная];
```

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ  
ЛЕЧЕНИЕ:**

**Радикальное  
Паллиативное**

**ИММУНОТЕРАПИЯ**

**ХИМИОТЕРАПИЯ:**

**Неoadъювантная  
Адъювантная  
Местная  
Системная**

**ЛУЧЕВАЯ  
ТЕРАПИЯ:**

**Неoadъювантная  
Адъювантная  
Местная  
Системная**



# ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА

**СПЕЦИФИЧЕСКАЯ**



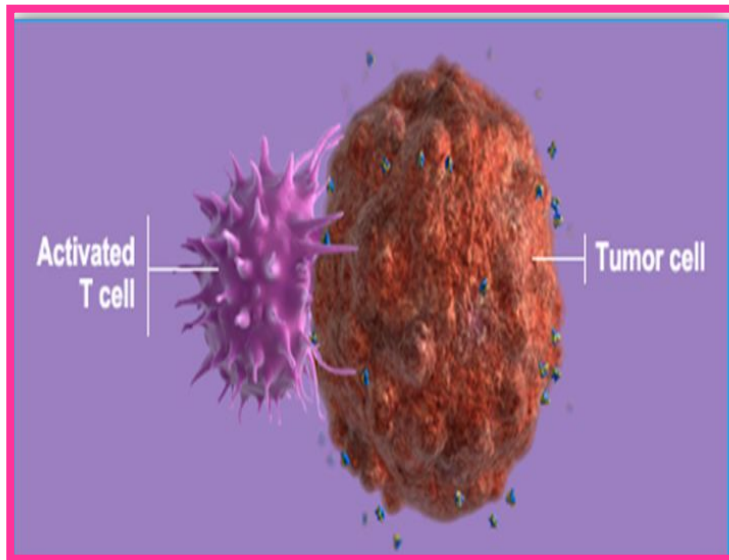
**ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ  
БЛОКАДА ИММУННЫХ  
КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК  
ВАКЦИНОТЕРАПИЯ**

**НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ**



**ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ  
АДАПТИВНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ**

# НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА



## АДАПТИВНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

– метод, основанный на введении в организм клеток иммунной системы пациента, активированных *in vitro*:

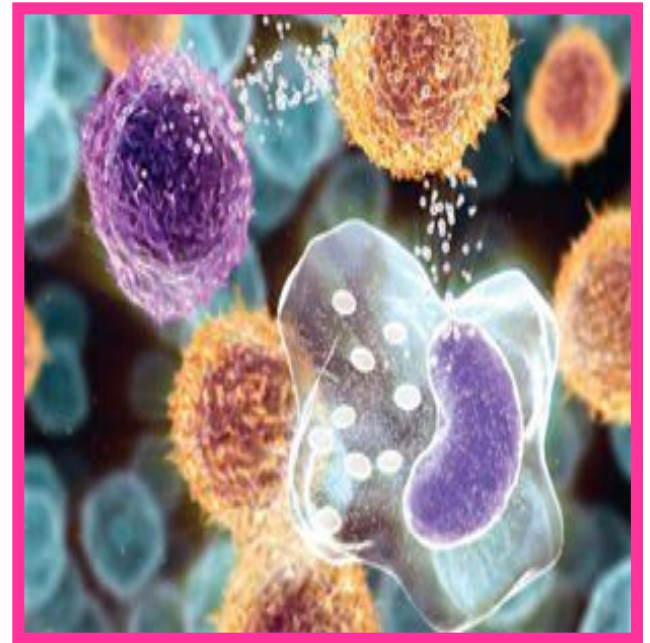
- ЛАК клетки (лимфокин-активированные киллеры)
- Аутологичные Т-хелперы
- Активированные макрофаги

# НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ РАКА

## ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ

— метод, основанный на лечении препаратами на основе цитокинов:

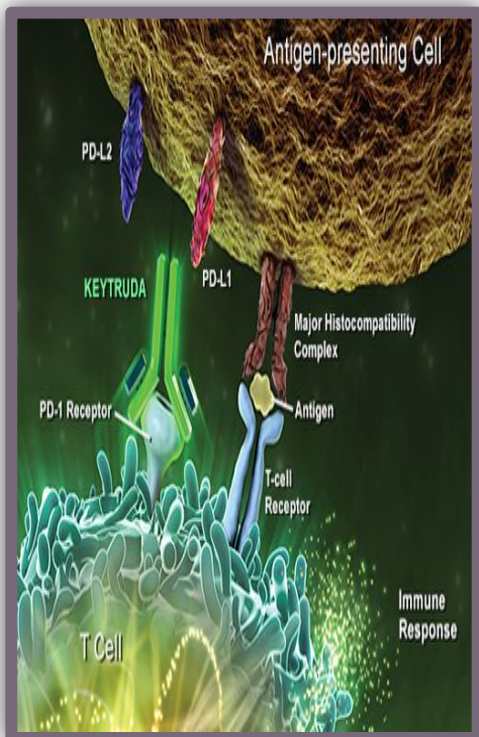
- Интерлейкины;
- Интерфероны;
- ФНО (факторы некроза опухолей);
- Хемокины;
- Факторы роста;
- Колонiestимулирующие факторы.



# ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

МИШЕНЬ	ПРЕПАРАТ	МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ
EGFR (эпидермальный фактор роста)	ГЕФИТИНИБ ЭРЛОТИНИБ	селективные ингибиторы тирозинкиназы рецепторов эпидермального фактора роста.
	ЦЕТУКСИМАБ	моноклональные антитела к рецепторам эпидермального фактора роста. Предотвращение сигнальной трансдукции
VEGF (фактор роста эндотелия сосудов)	АФЛИБЕРЦЕПТ БЕВАЦИЗУМАБ	Связывание и инактивация VEGF. Блокирует активацию рецепторов VEGF и пролиферацию эндотелиальных клеток
	ПАЗОПАНИБ СУНИТИНИБ	Ингибитор различных тирозинкиназ: рецептора фактора роста тромбоцитов $\alpha$ и $\beta$ , фактора роста фибробластов-1 и -3, рецептора цитокина (Kit), рецептора ИЛ-2, индуцируемого киназой Т-клеток (Itk), лейкоцитспецифической протеинтирозинкиназы (Lck)
erbB2 (HER2)	ТРАСТУЗУМАБ	рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело IgG1. Ингибитор HER2, активация иммунного ответа.
Топоизомераза I	ИРИНОТЕКАН	Специфический ингибитор топоизомеразы. Препятствует репликации.
Гистон деацетилаза	ВОРИНОСТАТ	Ингибитор гистондиацетилазы, с накоплением ацетилированных белков, включая гистоны, что вызывает транскрипционную активацию генов-супрессоров опухолей
26 S протеосома	БОРТЕЗОМИБ	протеасомный ингибитор. Вызывает торможение протеолиза, нарушение нормального клеточного гомеостаза.
EGFR/ erbB2	ЛАПАТИНИБ	селективный ингибитор внутриклеточной тирозинкиназы, связывающийся с рецептором эпидермального фактора роста

# БЛОКАДА ИНГИБИТОРОВ ИММУННОГО ОТВЕТА

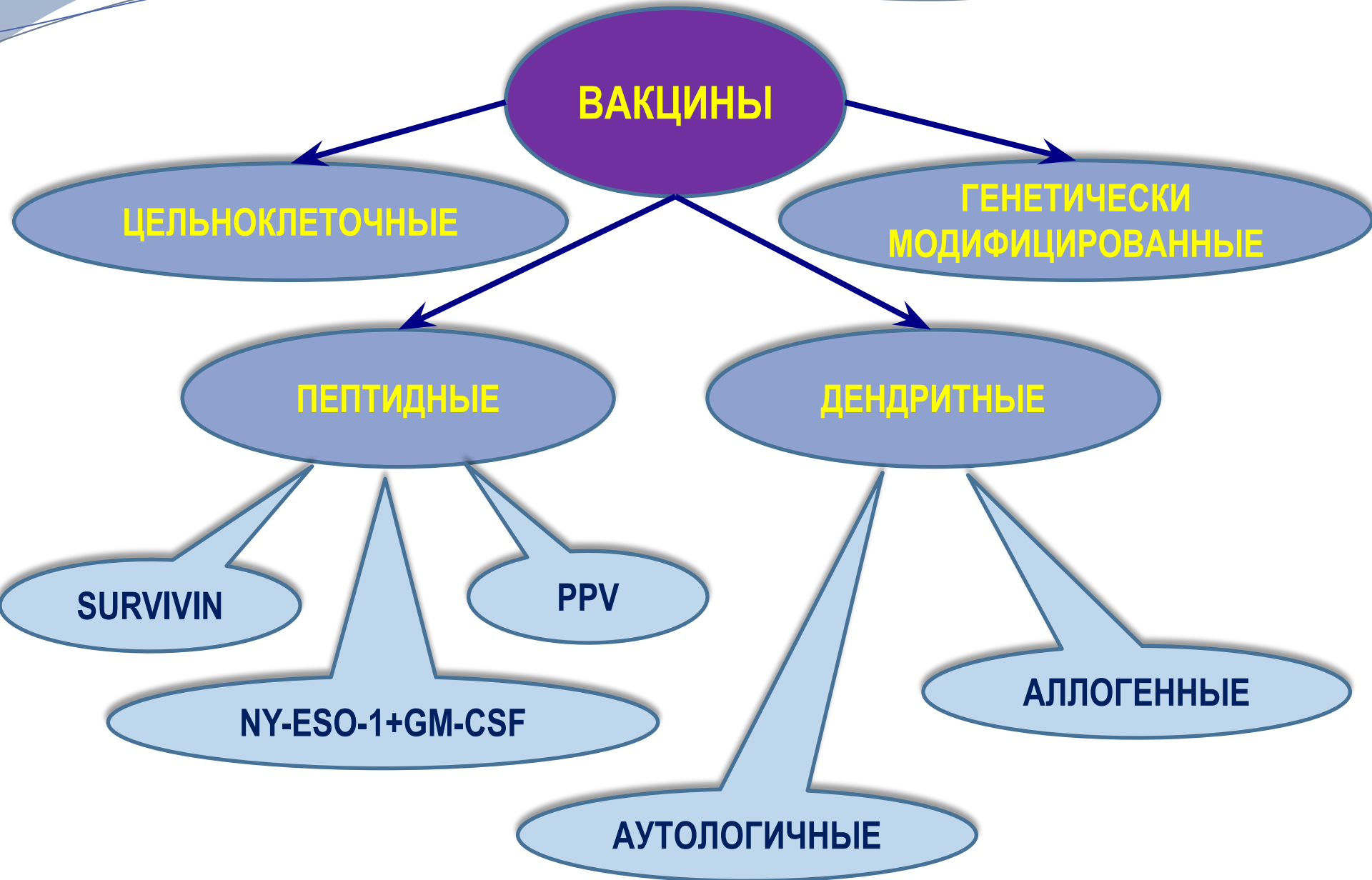


**АНТИ СТЛА-4 (цитотоксический лимфоцитассоциированный антиген)  
- ИПИЛИМУМАБ**

**АНТИ PD-1 (рецептор программируемой смерти)  
- НИВОЛУМАБ, ПЕМБРОЛИЗУМАБ**

**АНТИ PD-L1 (лиганд рецептора программируемой смерти)  
- АВЛУМАБ, АТЕЗОЛИЗУМАБ**

# СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ВАКЦИНОТЕРАПИЯ



# СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ВАКЦИНОТЕРАПИЯ

## ПЕПТИДНЫЕ

### SURVIVIN

- терапевтическая вакцина, содержащей один или несколько фрагментов полипептида сурвивина.
- SURVIVIN является членом семейства белков-ингибиторов апоптоза (IAP). Сверхэкспрессируется в большинстве опухолей человека и подавление его функции приводит к усилению апоптоза.

Может быть мишенью

### PPV

персонализированная пептидная вакцина, состоящая из комбинации четырех пептидов, выбранных в соответствии с индивидуальным комплексом гистосовместимости. Продемонстрировала двукратное повышение выживаемости пациентов (клинический ответ недостаточно выражен).

### NY-ESO-1+GM-CSF

NY-ESO-1 + GM-CSF – вакцины на основе раково-тестикулярных антигенов

# ВАКЦИНОТЕРАПИЯ

## ДЕНДРИТНЫЕ

### АУТОЛОГИЧНЫЕ

- содержат собственные клетки пациента;
- могут инициировать и усиливать опухолевые антиген-специфические реакции путем активации как Т-хелперов, так и цитотоксических Т-лимфоцитов.

### АЛЛОГЕННЫЕ

- изготовлены из целых инактивированных клеток другого пациента или представляют собой комбинацию из клеток нескольких пациентов:
- не модифицированные;
  - модифицированные