

**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
НОВООБРАЗОВАНИЙ**

ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ

- выявление маленькой опухоли по анализу крови
- прогноз (много ЦОК – печальная ситуация, при этом мало \neq хорошо)
- определение генетического профиля опухоли (чувствительность к лекарствам, прогноз)
- ЦОК и гемостаз (возможность использования антикоагулянтов в терапии, **ALT-836**)



ДИАГНОСТИКА

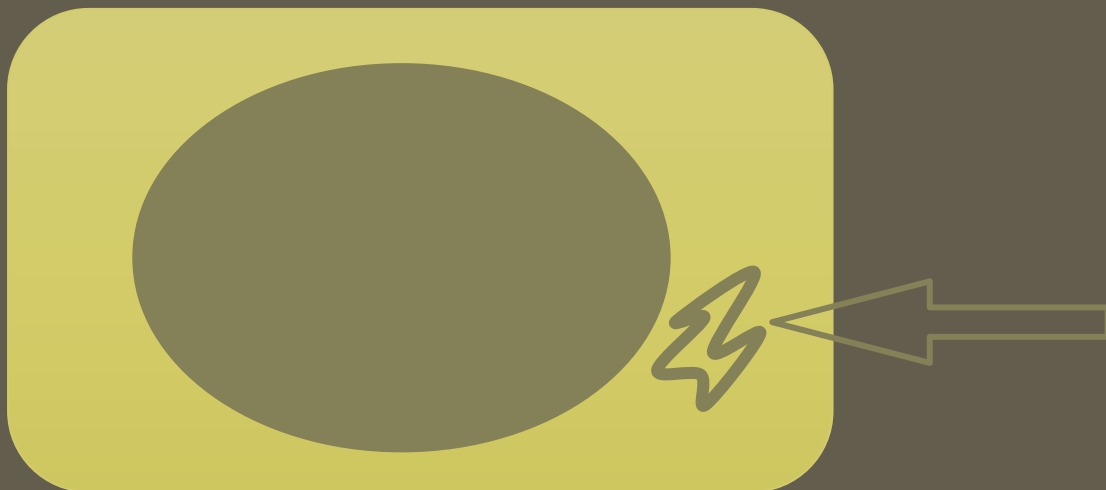
ЛЕЧЕНИЕ

Рак гетерогенен генетически (стохастика) и эпигенетически + микроокружение + взаимодействие клеток опухоли друг с другом и с клетками организма (в т.ч. иммунными) - рак победить пока что нереально

ОНКОРЕЗИСТЕНТНО

ПЕРВИЧНО
Изначально нет *Her2*
АЯ

ПРИБРЕТЁНН
Теряет *Her2* в процессе прогрессии (его функцию драйверной мутации берёт на себя путь *c-Met*)
АЯ



Внехромосомная кольцевая
ДНК (вероятно, с кучей
онкогенов)

ЕЩЁ НЕМНОГО О РЕЗИСТЕНТНОСТИ

АВС-ТРАНСПОРТЁРЫ P-GP И P450

- Виноваты в мультилекарственной резистентности опухолей

СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ

- Барьер для проникновения цитотоксических агентов

МИКРО-РНК

- Обучающий материал для новых поколений клеток




ЕСЛИ ЛЕКАРСТВО НЕ ПУСКАЕТ
КЛЕТКА, ТО ОНО ЗАЙДЁТ С
ПЕРЕНОСЧИКОМ

ОПЕРЕЖЕНИЕ НЕОПЛАЗИИ

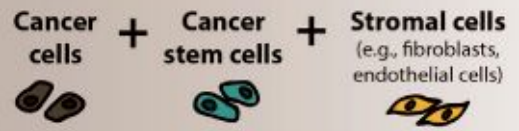
Сферониды

Similarities between spheroids and solid tumors


Layered structure:


-  Proliferative zone
-  Senescent zone
-  Necrotic zone

Cellular heterogeneity:



Microenvironment gradients:

Nutrients, O₂ and pH 

CO₂ and waste 

ECM deposition:



Barriers to the action of the anticancer therapeutics

- Senescent cells are resistant to therapeutics that act on proliferating cells.

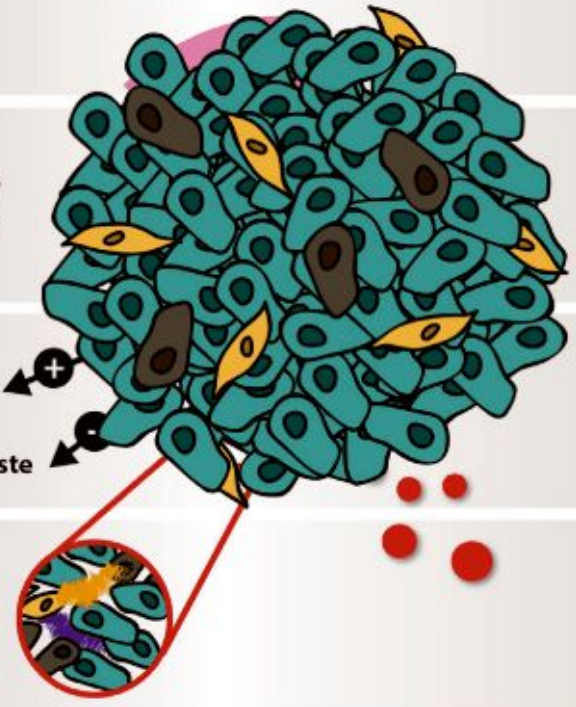
- Cell-cell interactions affects the sensibility to therapeutics.

- Cells in hypoxic environments have drug resistance mechanisms upregulated;

- Drugs that induce oxydative stress have a lower effect in the inner hypoxic regions of the spheroid.

- The interaction of cells-ECM components modulates the drug resistance;

- The deposition of ECM proteins difficult the therapeutics penetration to the inner regions of the spheroid.



ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Контактная (брахитерапия)

Дистанционная (гамма-нож)

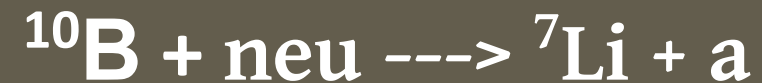
без стереотаксической рамки,
например, CyberKnife

Классика: фотоны или электроны

Новые варианты: протоны,
нейтроны, мезоны, ионы



Бор-нейтронозахватная
терапия



ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

Моноклональные
антитела

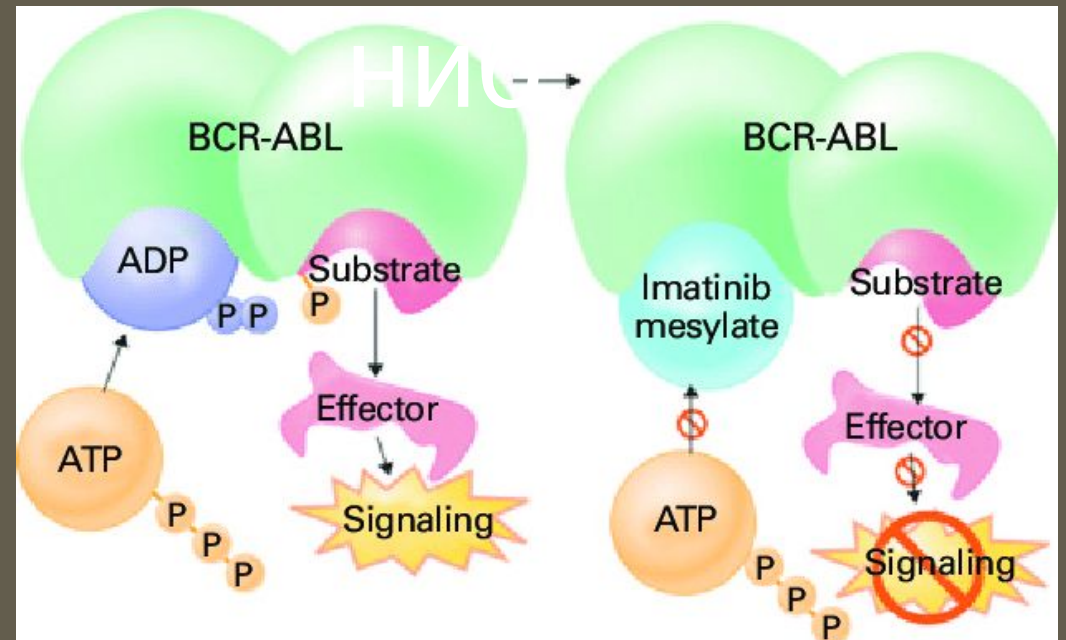
Наночастицы

использование
наноносителей
для адресной
доставки
действующих
веществ к их
клеточным
мишеням



Герцептин (трастузумаб) (Her2) и ритуксимаб (CD20) были первыми одобренными в США моноклональными антителами.

Имати



ИММУННАЯ ТЕРАПИЯ

Разрушение взаимодействий
раковых клеток с иммунными
компонентами стромы.

1. Устранение (*elimination*) – трансформация клетки и атака иммунных клеток.
2. Равновесие (*equilibrium*) – переживает устранение, покой.
3. Избегание (*escape*) – нечувствительность к атакам.

РЕГУЛИРОВКА СУБПОПУЛЯЦИЙ МАКРОФАГОВ

M1 – торможение роста опухоли.

M2 – прогрессия опухоли.

NF-κB: либо привлекает иммунные клетки и активирует M1, либо блокирует их приток (опухоли могут выделять факторы, способствующие экспрессии блокирующих генов)

Лактат: способствует перепрограммированию макрофагов в M1.

ИНГИБИТОРЫ ЧЕКПОИНТОВ

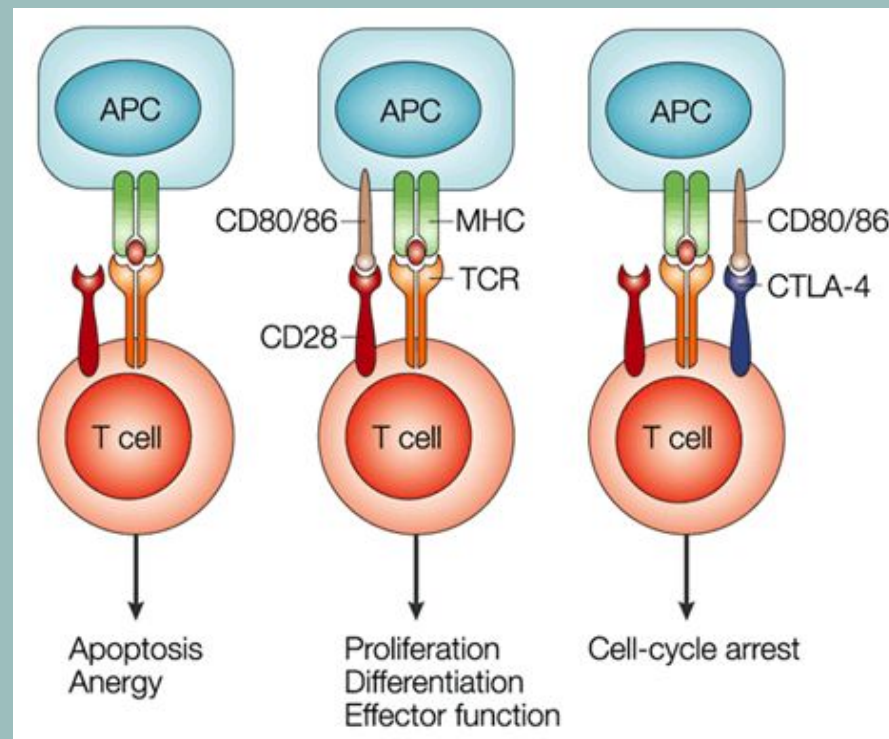
CTLA-4 = торможение Т-лимфоцитов (прочность связи выше)

В7-лиганд

CD28 – активация Т-лимфоцитов

ИПИЛИМ
УМАБ

Аутоиммунное поражение тканей 😞

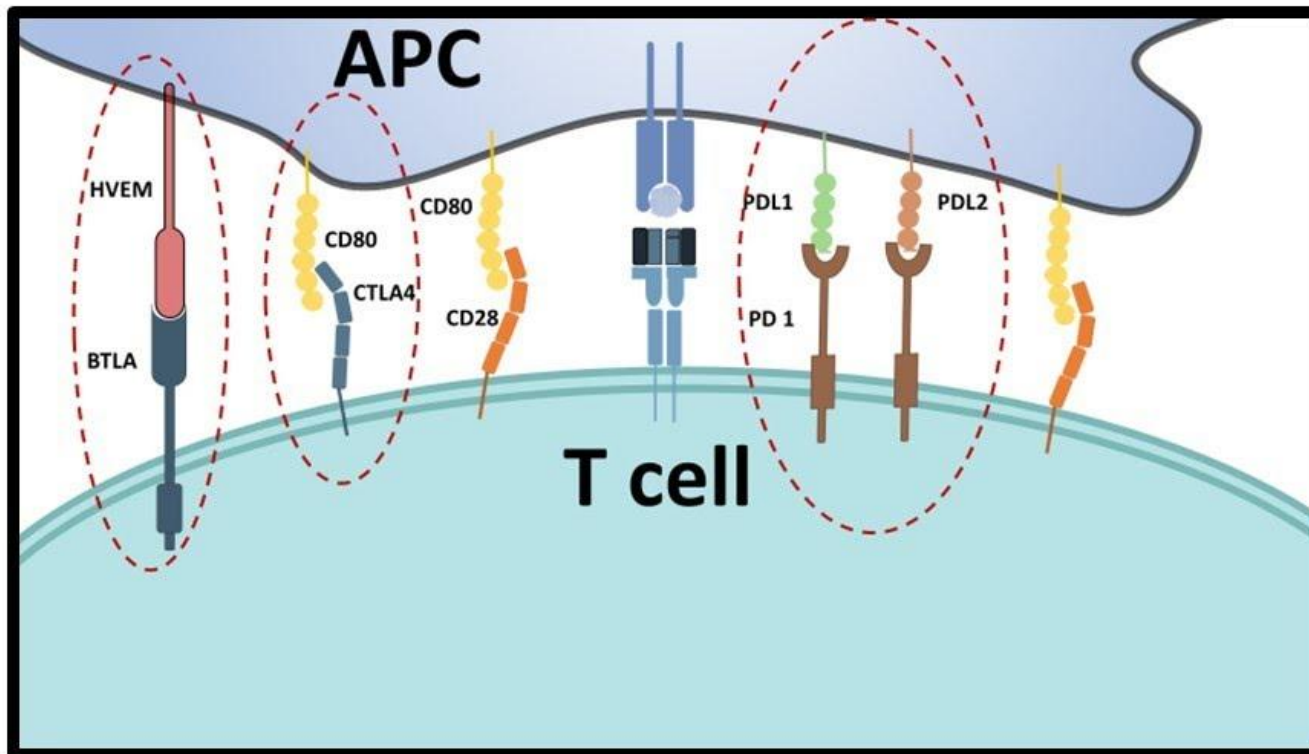
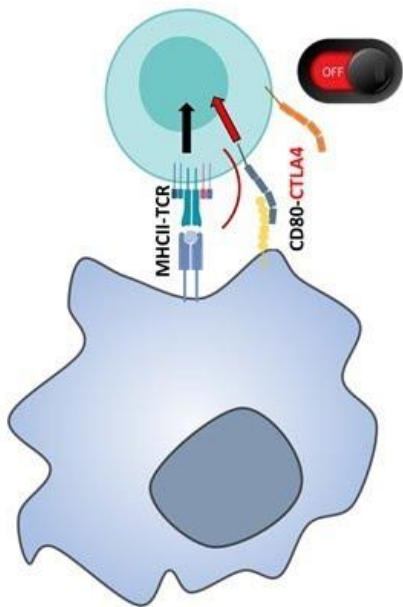


ИНГИБИТОРЫ ЧЕКПОИНТОВ

CTLA 4 and inhibition of the T cell response



Аутоиммунное поражение тканей



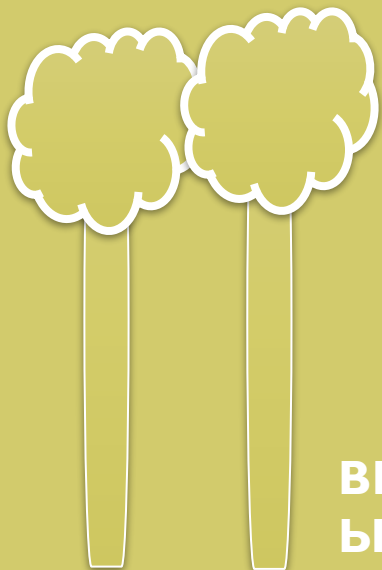
АДОПТИВНАЯ ИММУНОЦИТОТЕРАПИЯ

Суть методов: отобрать у пациента необходимые иммунные клетки, обработать их (например, цитокинами) и затем вернуть в организм на борьбу с опухолью.

CAR chimeric antigen

Работает без участия МНС
receptors

**ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ
ДОМЕН** (получают из В-
лимфоцитов,
продуцирующих
антиопухолевые
антитела)



**ВНУТРИКЛЕТОЧН
ЫЙ СИГНАЛЬНЫЙ
ПУТЬ**

Pros

- **Собственные клетки**
- **Эффективность**

Cons

- **Цитокиновый шторм**
- **Очень дорого**

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

внедрение в клетки тела
человека новых генов с
терапевтическими целями

*Гендицин – рекомбинантный
аденовирус, сконструированный
для экспрессии дикого типа-p53
(Китай 😞)*

