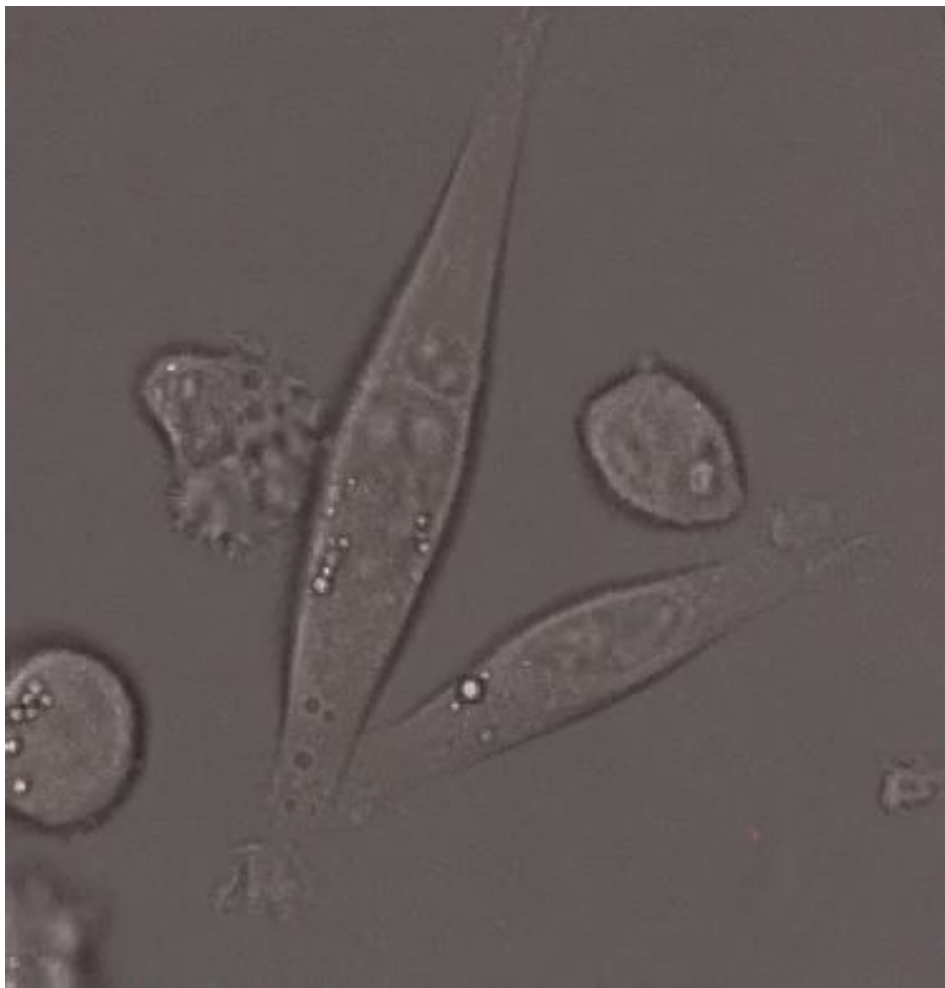
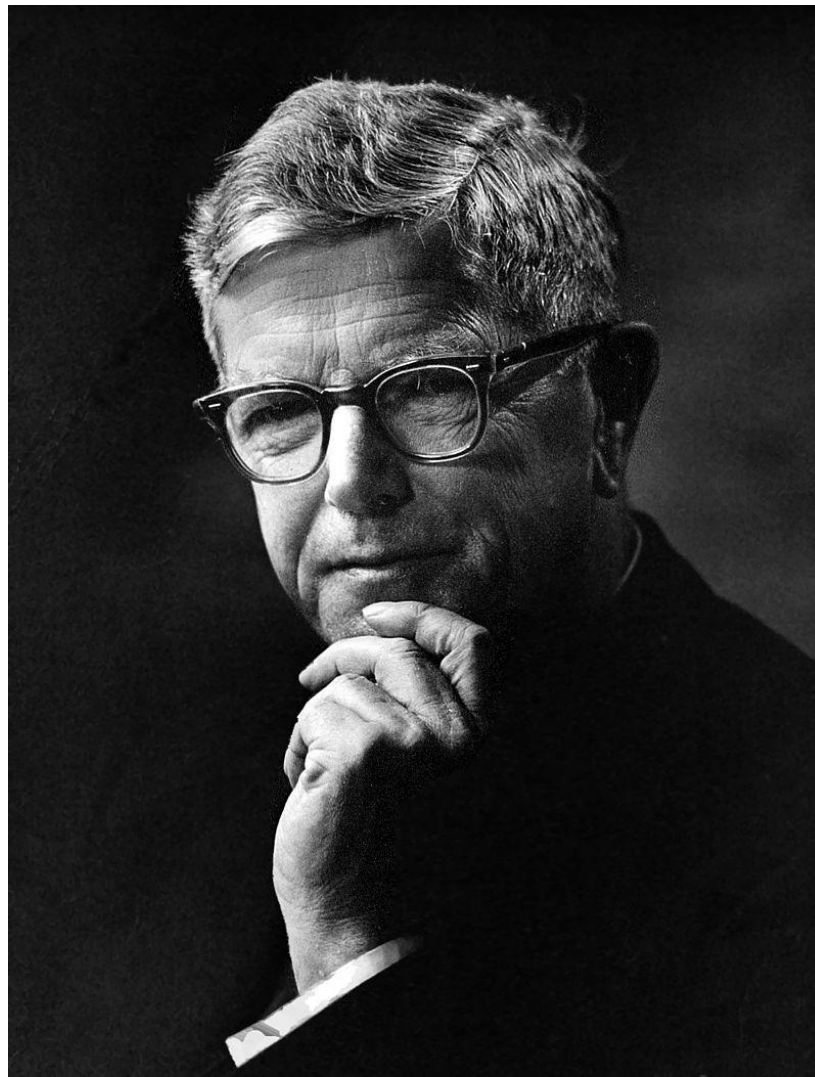


Иммунная система и опухолевый рост

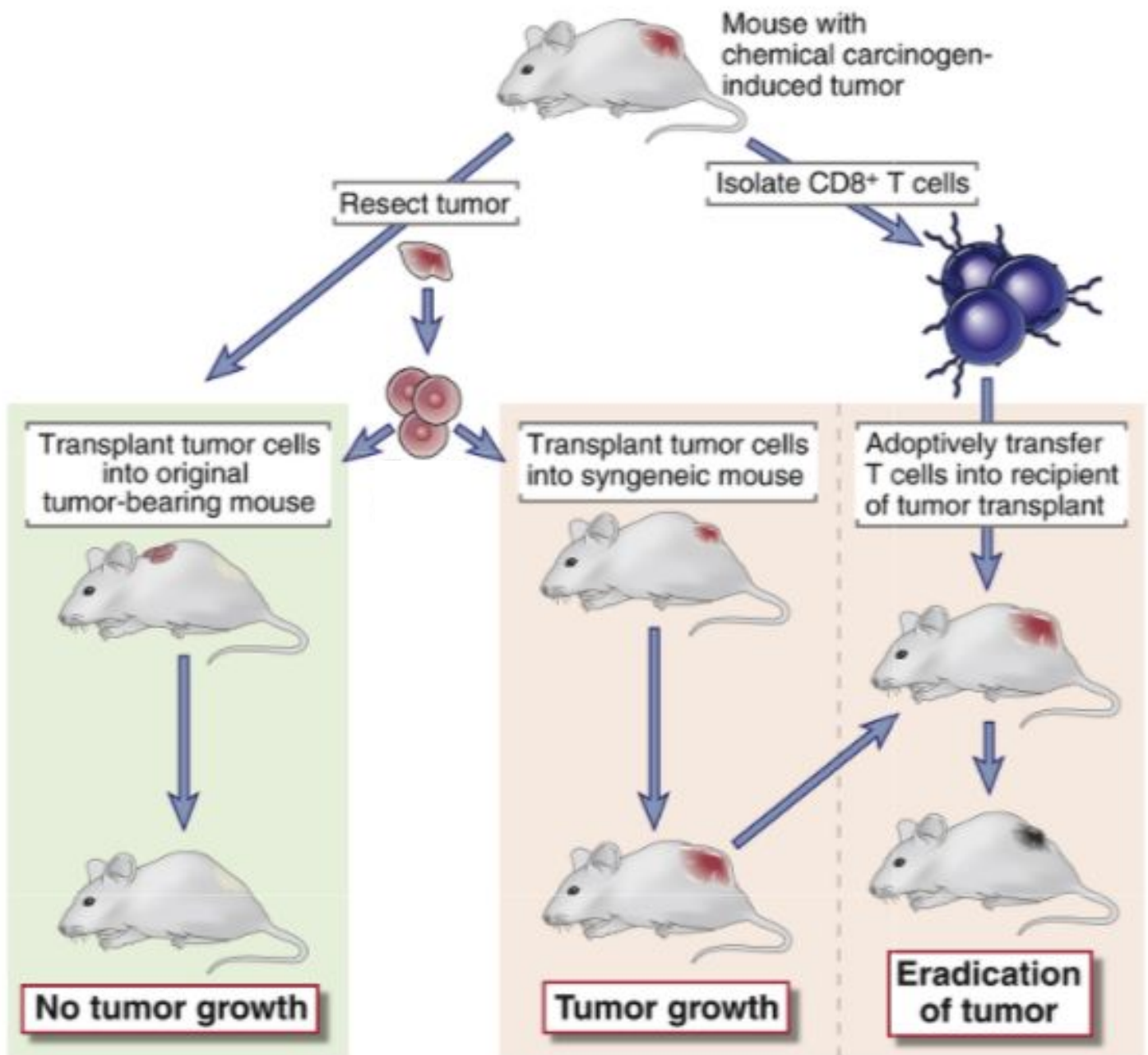


- Типы антигенов, экспрессируемых опухолью?
- Как иммунная система воспринимает и распознает эти антигены?
- Как опухоль «обходит» иммунную систему «хозяина»?
- Иммунологические подходы, применяемые в лечении



Macfarlane Burnet

(1899 – 1985)



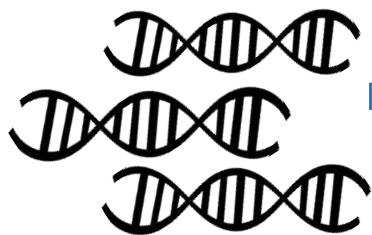
Антиген

Н

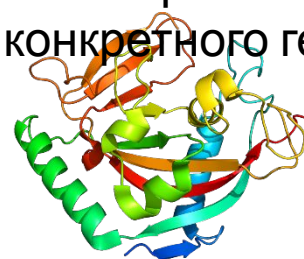
Опухоль-
специфический

Опухоль-
ассоциированный

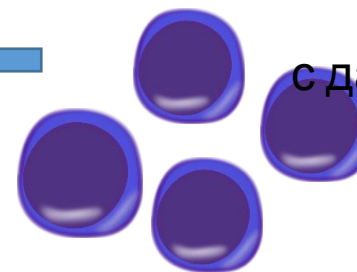
cDNA
библиотека



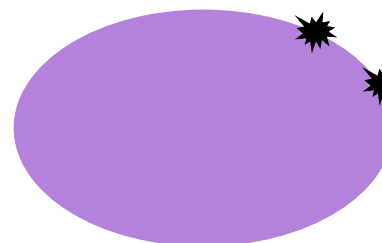
Получение протеина в результате
экспрессии
конкретного гена



Детекция
антигена клональной линией
CD8+/CD4+, полученных у
пациента
с данной опухолью

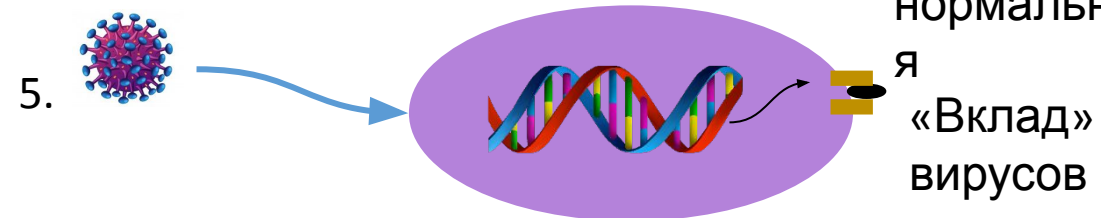
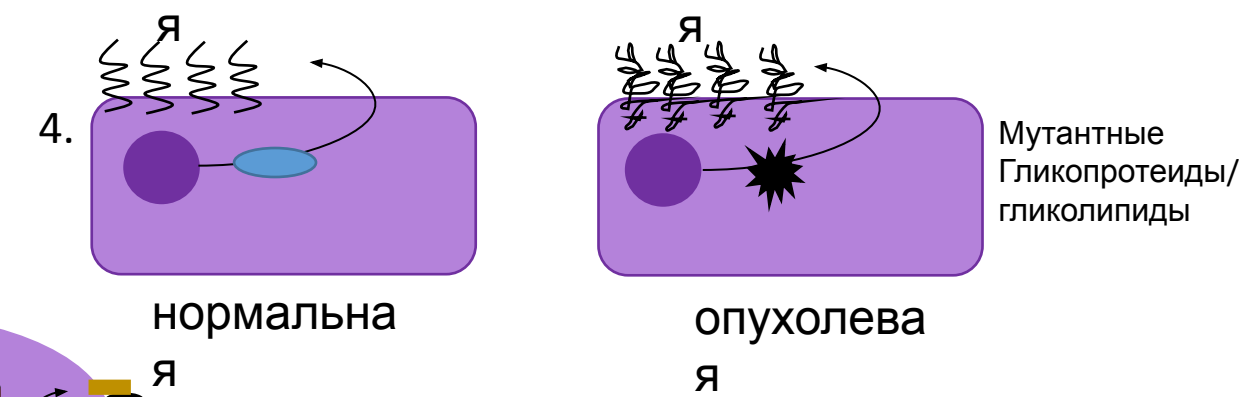
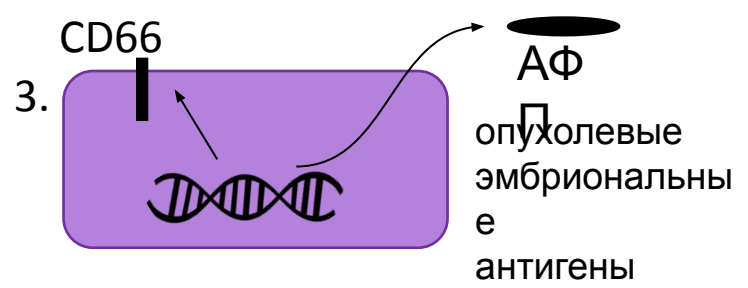
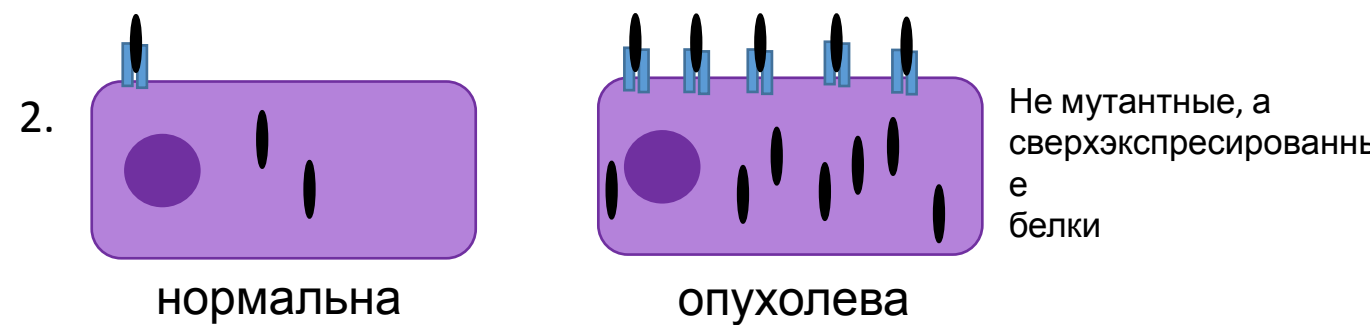
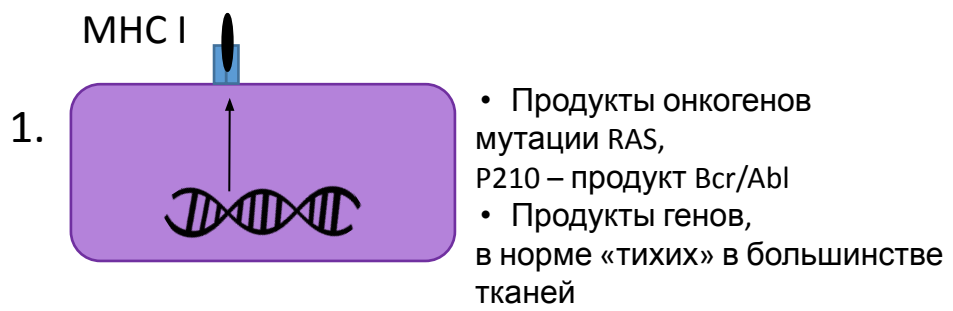
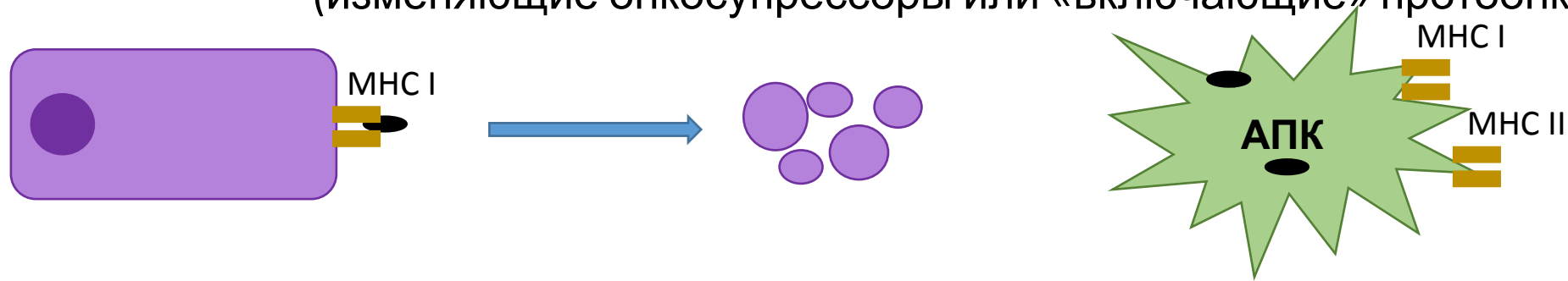


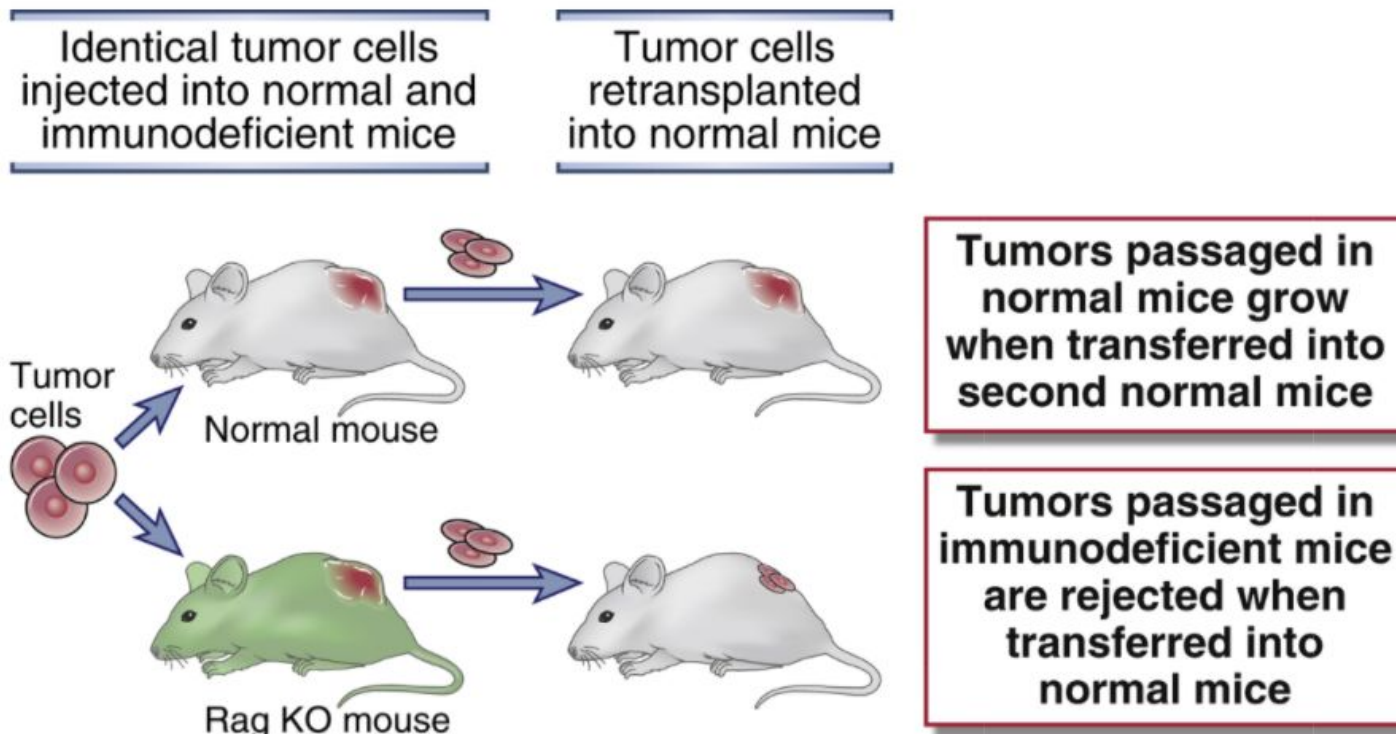
SEREX



Опухолевые антигены: точечные мутации, делеции, хромосомные транслокации, инсерции вирусных генов

(изменяющие онкосупрессоры или «включающие» протоонкогены)

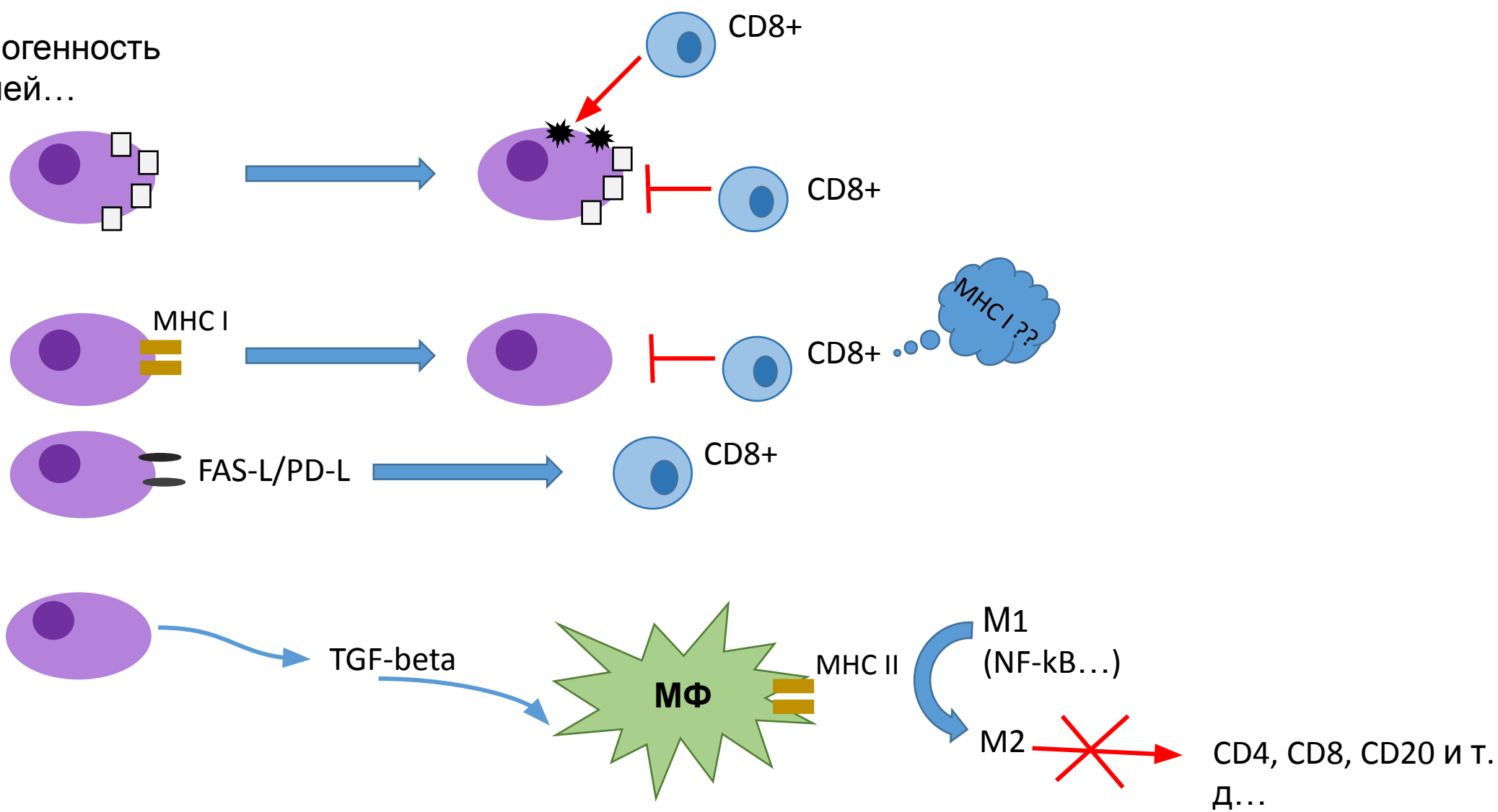




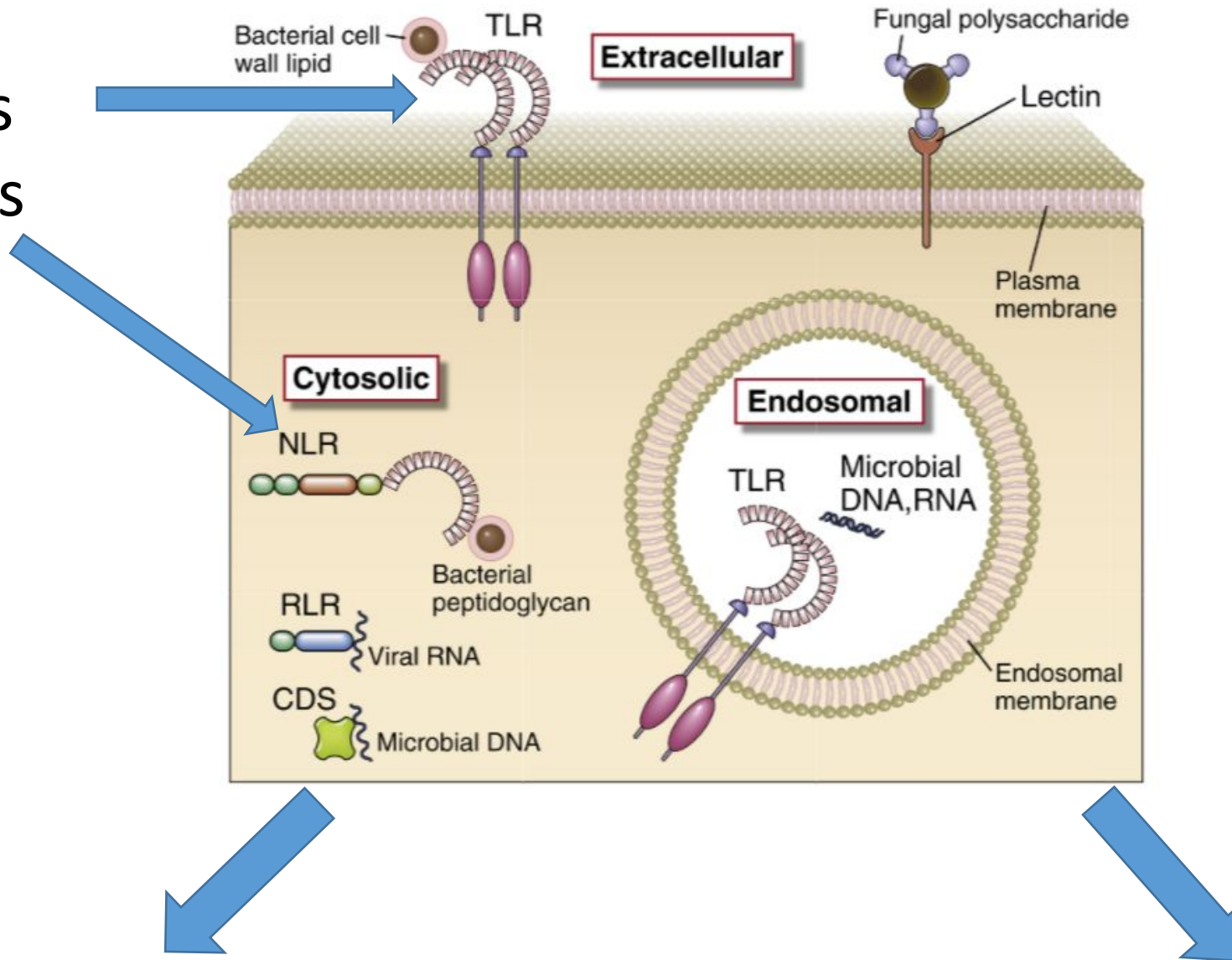
Примечание: RAG – ген, участвующий в рекомбинации вариантного региона легких и тяжелых цепей иммуноглобулинов в процессе нормальной дифференцировки В-лимфоцитов. У нижней (зелёной ;) мышки сей ген отсутствует, следовательно трансплантированные ей опухолевые клетки не приобрели резистентность к иммунной системе, так как не встретили «сопротивления» со стороны иммунитета. Мутантные субклоны, которые не приобретают механизмов резистентности (например, PD-L или нивелировку экспрессии MHC) уничтожаются иммунной системой. Оставшиеся субклоны с приобретенными механизмами резистентности выживают. Получается эдакий механизм естественной селекции опухолевых клеток, который позволяет им дальше пролиферировать.

То, что в литературе получило термин «tumor immunoceding»

Иммуногенность опухолей...



PAMPs
DAMPs

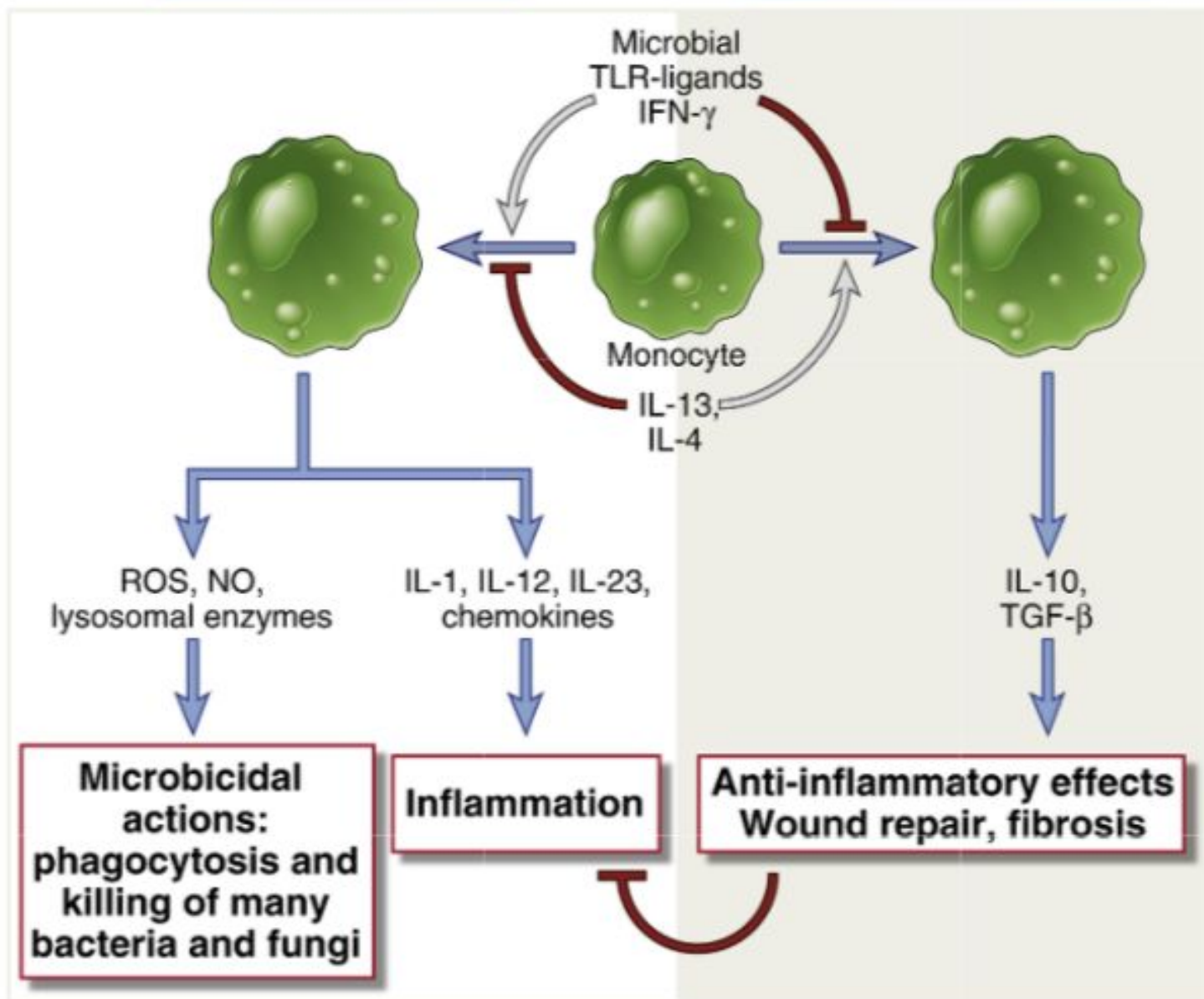


NF- κ B
(IL-1B, IL-6, TNF, IL-12, CCL и
прочие...)

Факторы
реализации
Интерферонов
(INF 1 типа)

Classically activated
macrophage (M1)

Alternatively activated
macrophage (M2)





BioMed Research International

Volume 2015 (2015), Article ID 341308, 22 pages

<http://dx.doi.org/10.1155/2015/341308>

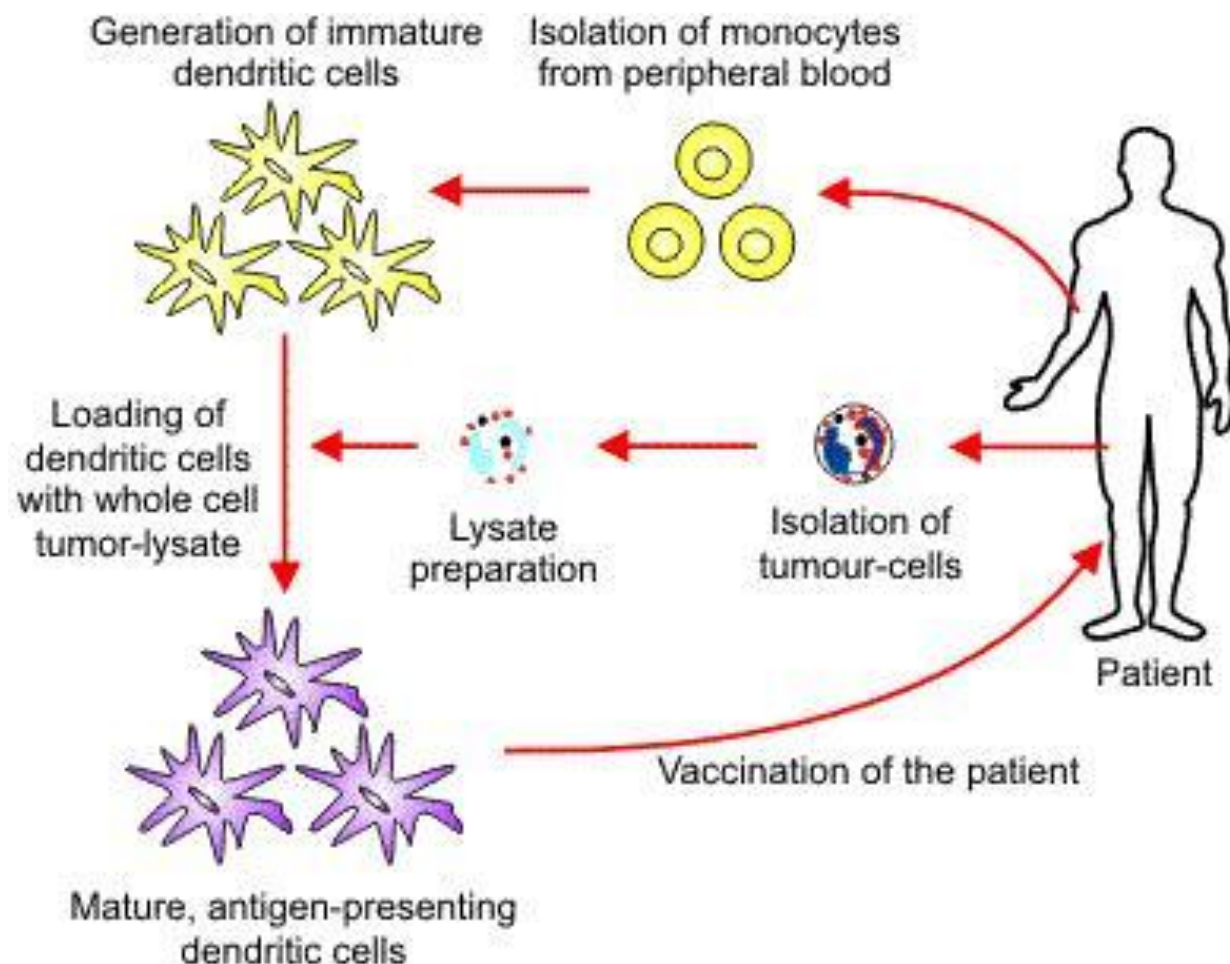
Review Article

Current Concept and Update of the Macrophage Plasticity Concept: Intracellular Mechanisms of Reprogramming and M3 Macrophage “Switch” Phenotype

Примечание: путей реализации макрофагов с фенотипом «переключения» много, и разные исследователи работают над ними.

В данном случае предлагается «нагрузить» макрофагов пациента INF-гамма, спровоцировав «классическую» активацию (см. предыдущий слайд), после чего ингибировать ряд молекулярных путей передачи сигнала, которые способствуют поляризации в M2 фенотип. Это реализуется в получении макрофага, который уже не способен рекрутироваться опухолью.

Принцип функционирования дендритных вакцин



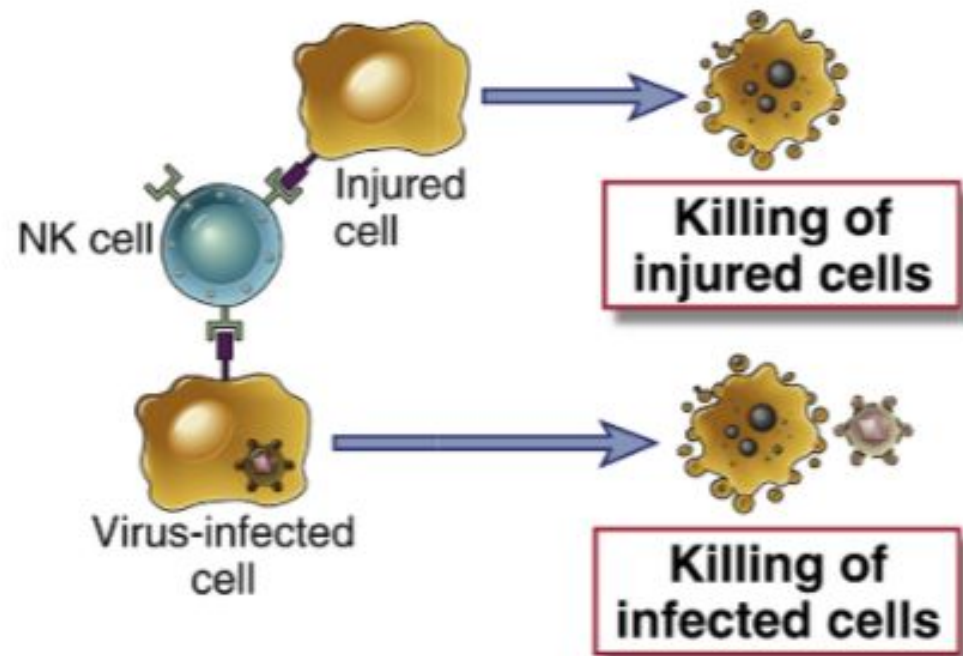
Прочие вакцины

Antigen Type	Examples	Features
Products of mutated genes	FNDC3B (for CLL), NeoVax	Epitopes generated from somatic tumor mutations; not present in normal cells
Overexpressed but unmutated cellular proteins	Gp100, Tyrosinase (melanoma)	Native proteins; preferentially over-expressed in tumors
Cancer/testis antigens	NY-ESO1	Aberrant expression in tumor cells; not present in normal differentiated tissue
Whole inactivated tumor cells/tumor cell lysates	GVAX, Canavaxin	Complex mixtures of antigens generated from autologous whole tumor cells or human cancer cell lines
HSP-associated antigens	HSPPC-96	Misfolded proteins bound to HSPs destined for degradation by the proteasome
<i>In situ</i> tumor	OncoVAX	Infection of tumor cells <i>in situ</i> with an oncolytic virus that can initiate an immune reaction that extends systemically

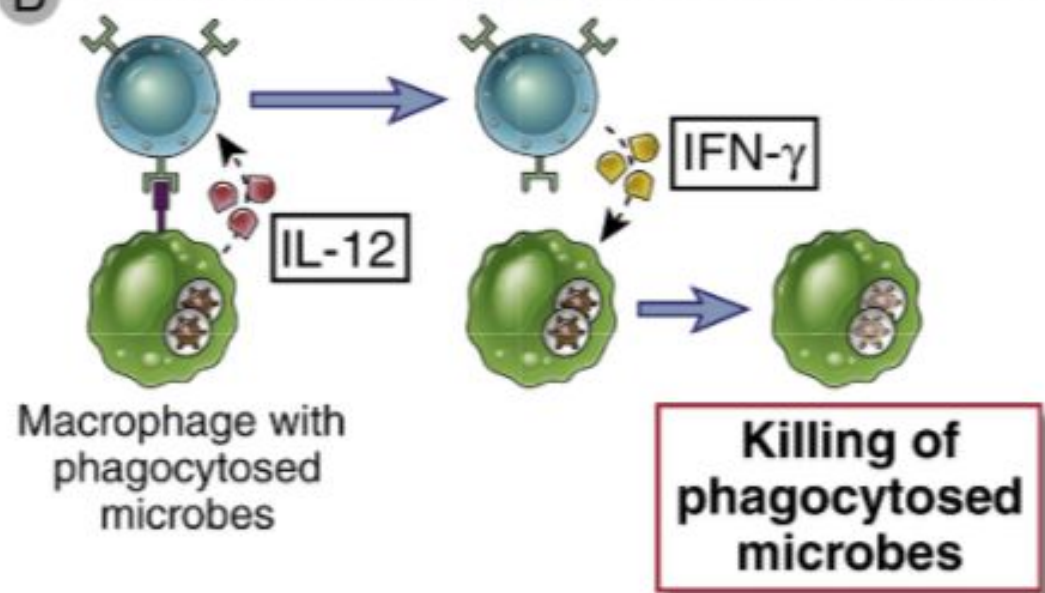
CLL, chronic lymphocytic leukemia; *HSP*, heat shock protein.

This table was compiled with the assistance of Dr. Catherine Wu, Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.

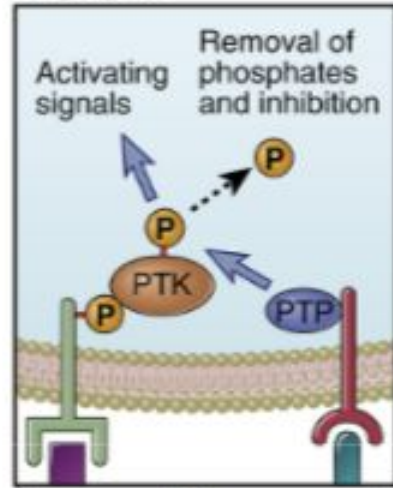
A



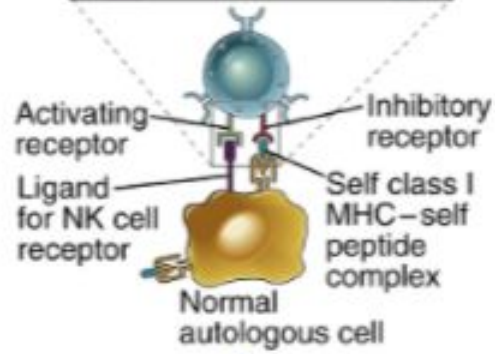
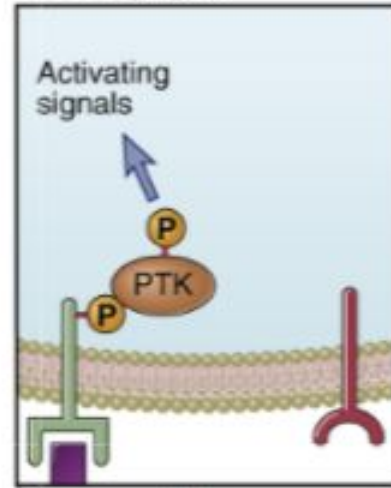
B



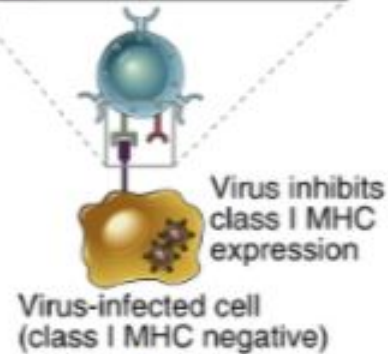
A Inhibitory receptor engaged



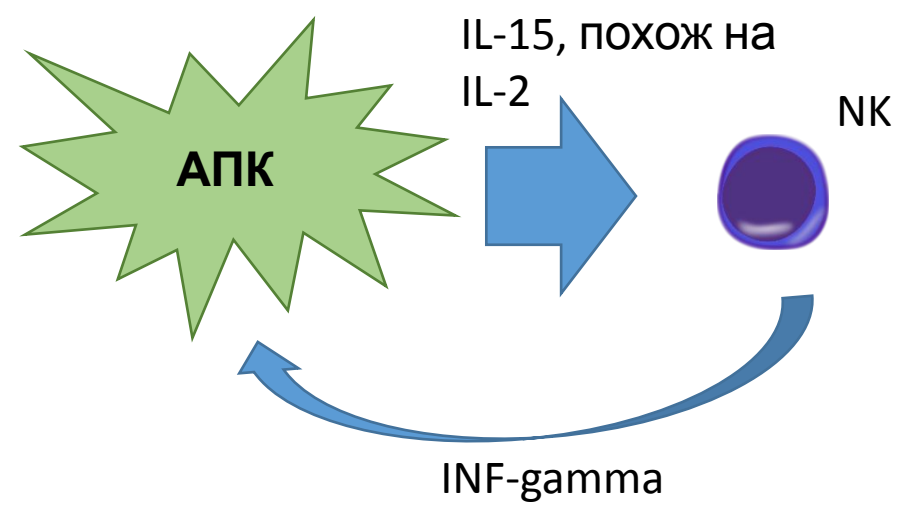
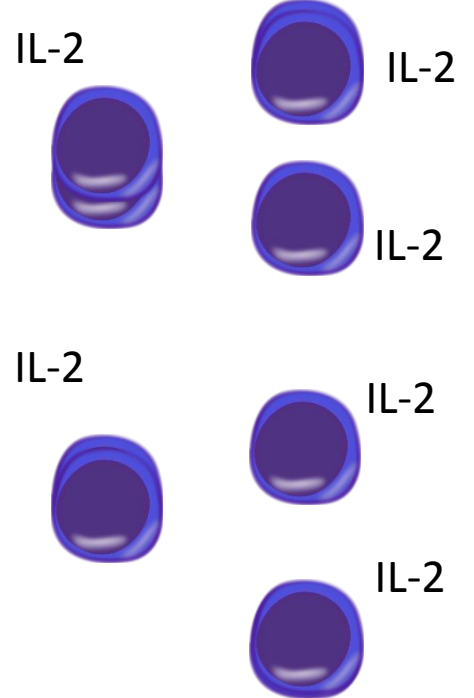
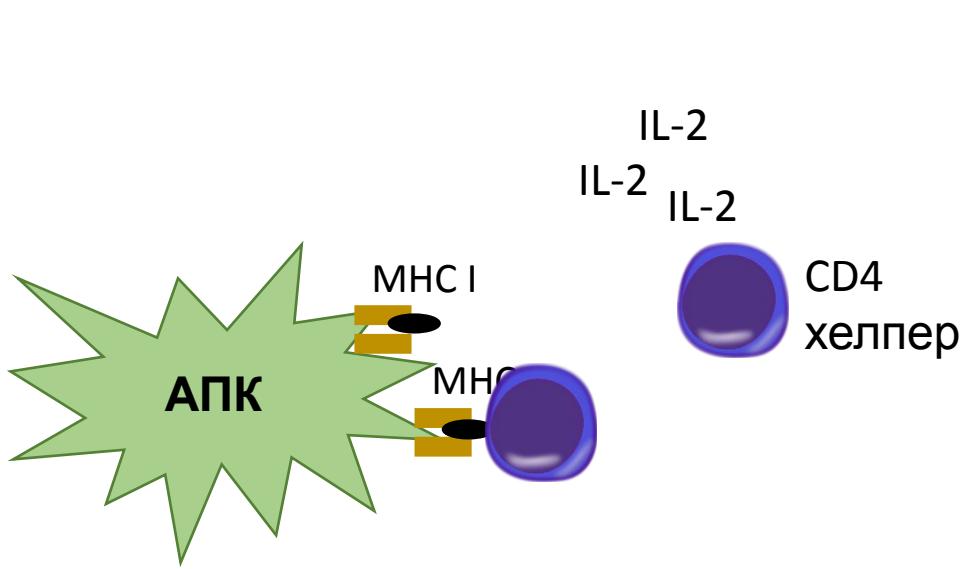
B Inhibitory receptor not engaged



NK cell not activated; no cell killing

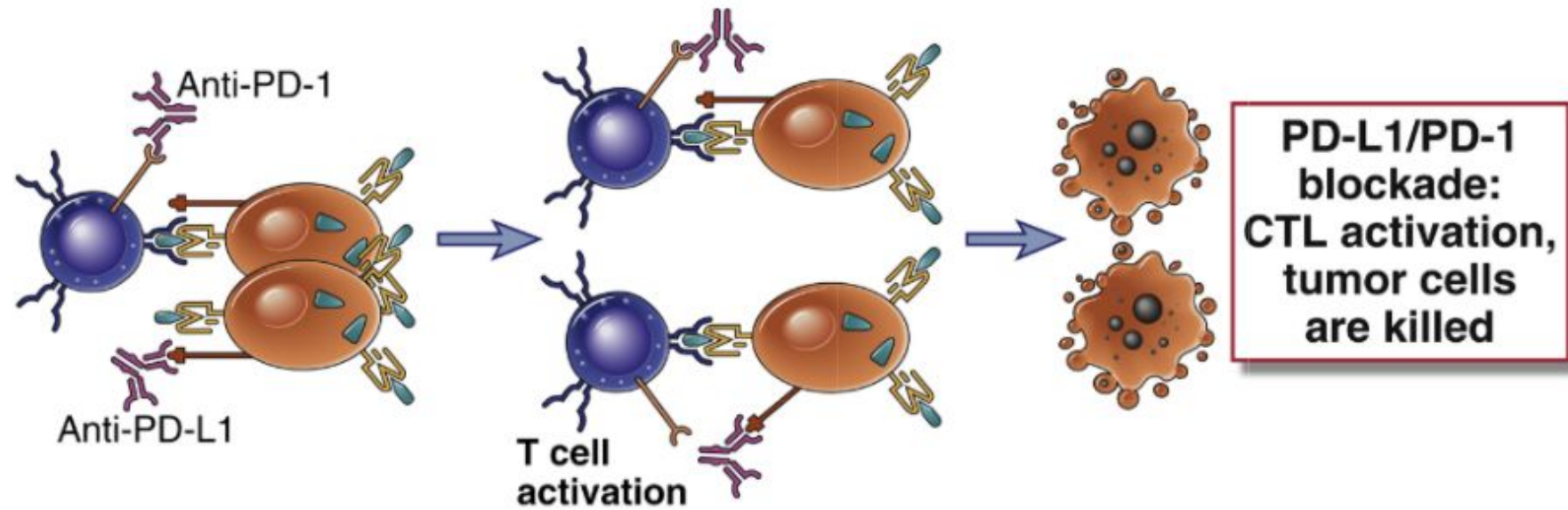
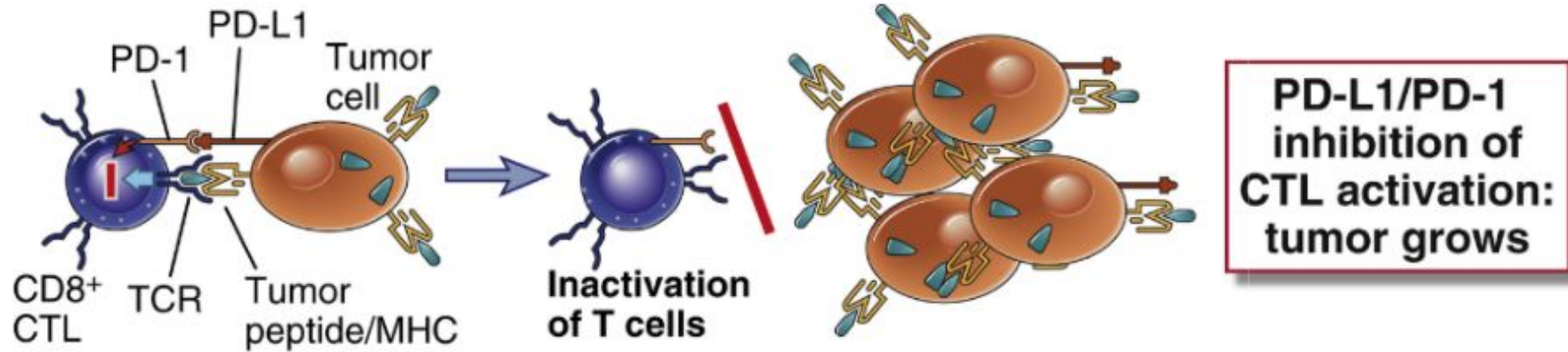


NK cell activated; killing of infected cell

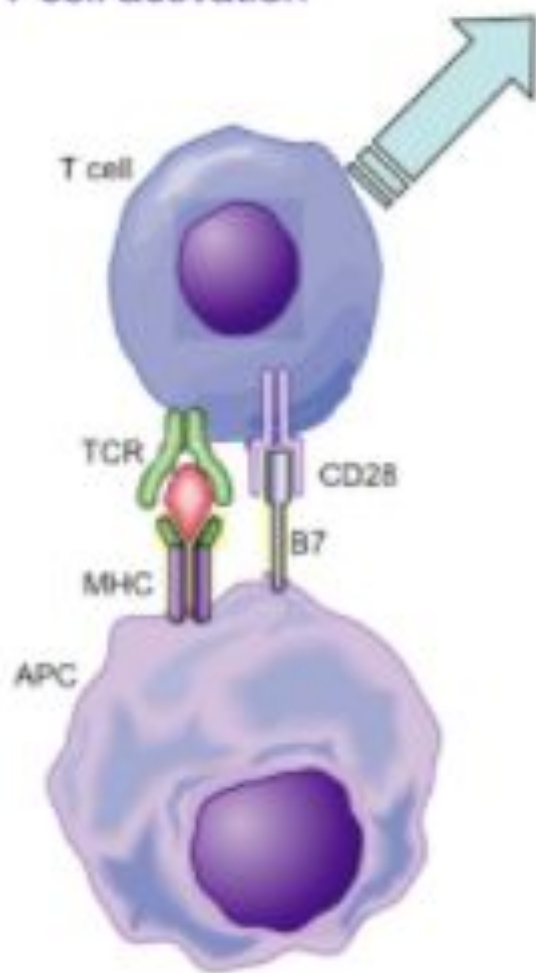


NK + IL2 = LAK! 😊

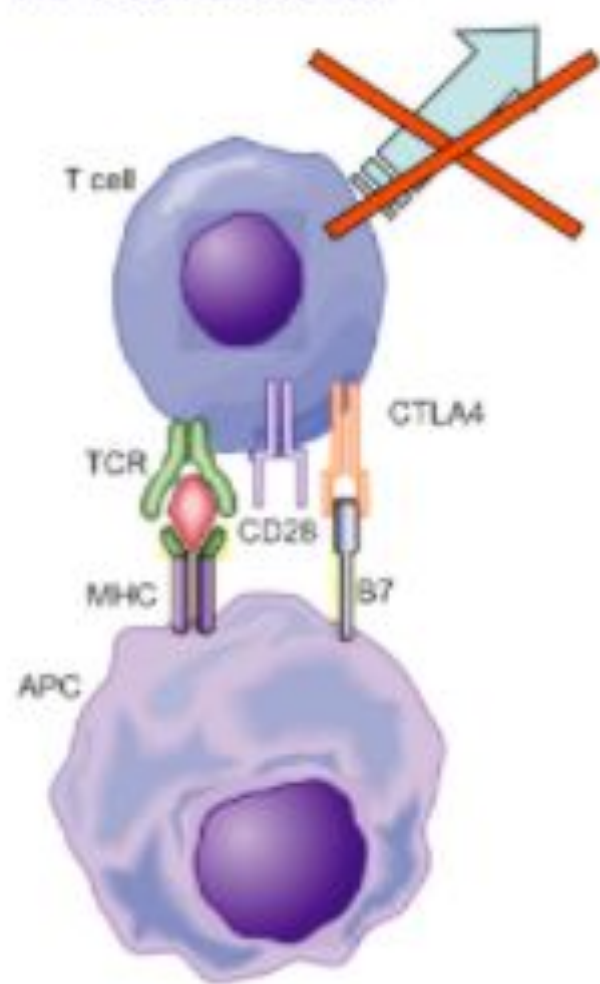
Иммунные контрольные точки – обеспечивают периферическую толерантность



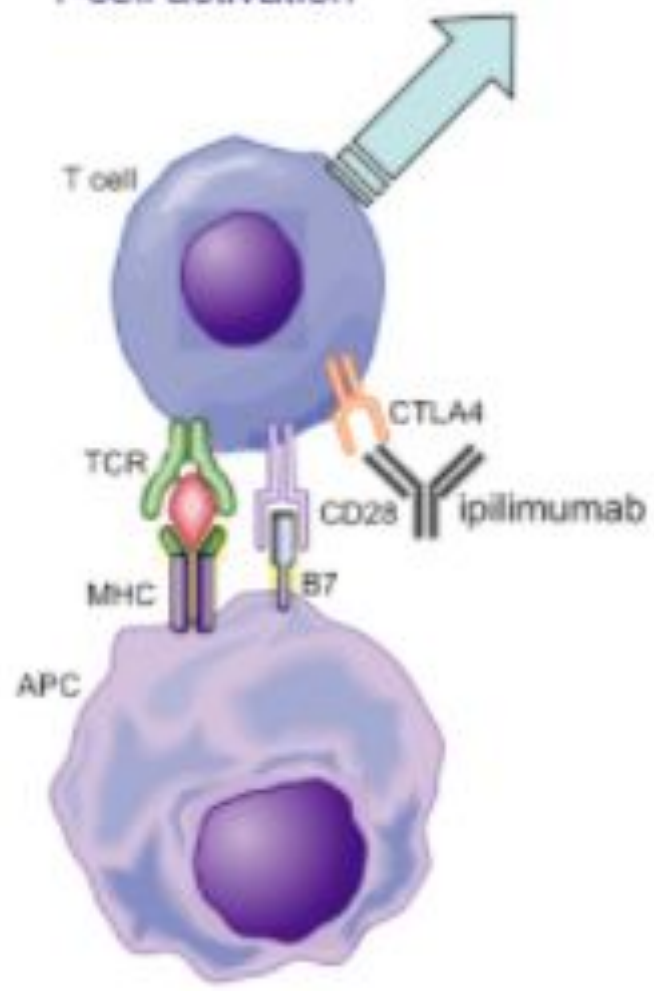
Co-stimulation via CD28:
T-cell activation



CTLA-4 blocks co-stimulation:
No T-cell activation

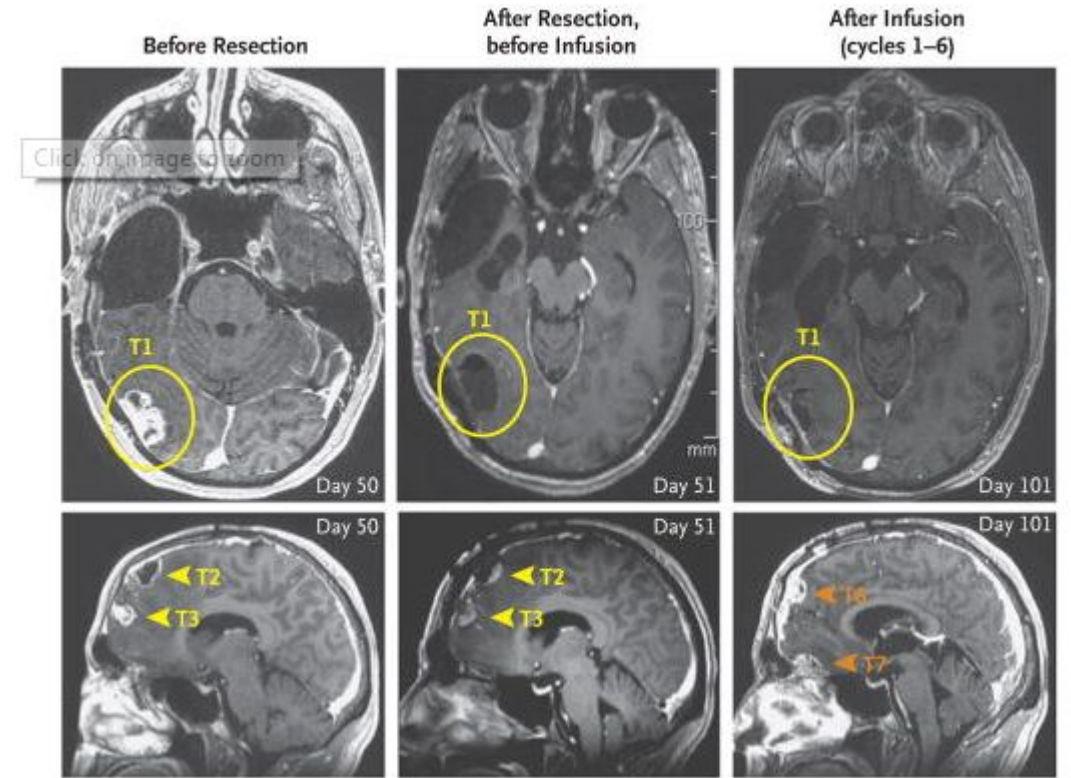
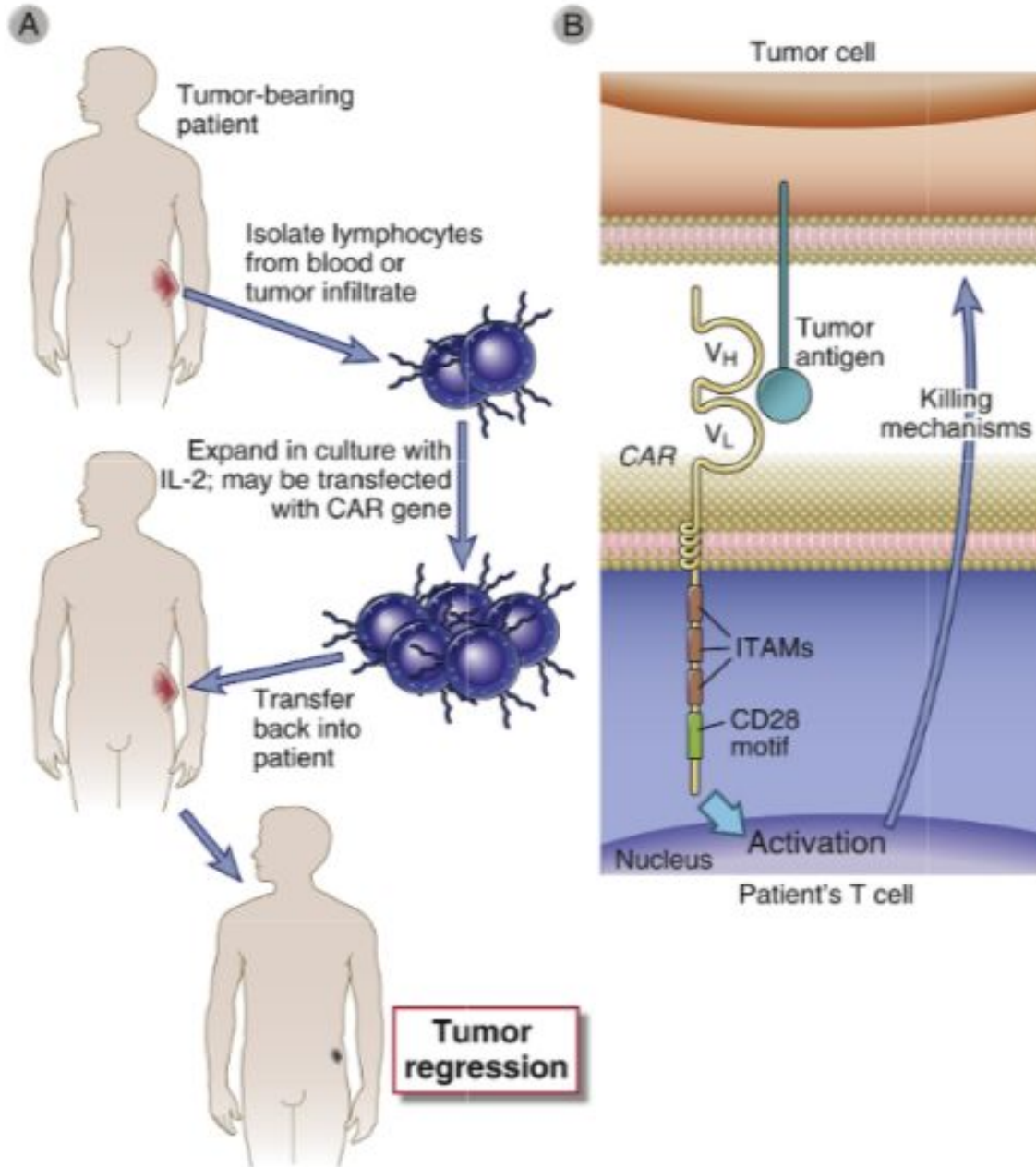


Ipilimumab blocks CTLA-4:
T-cell activation

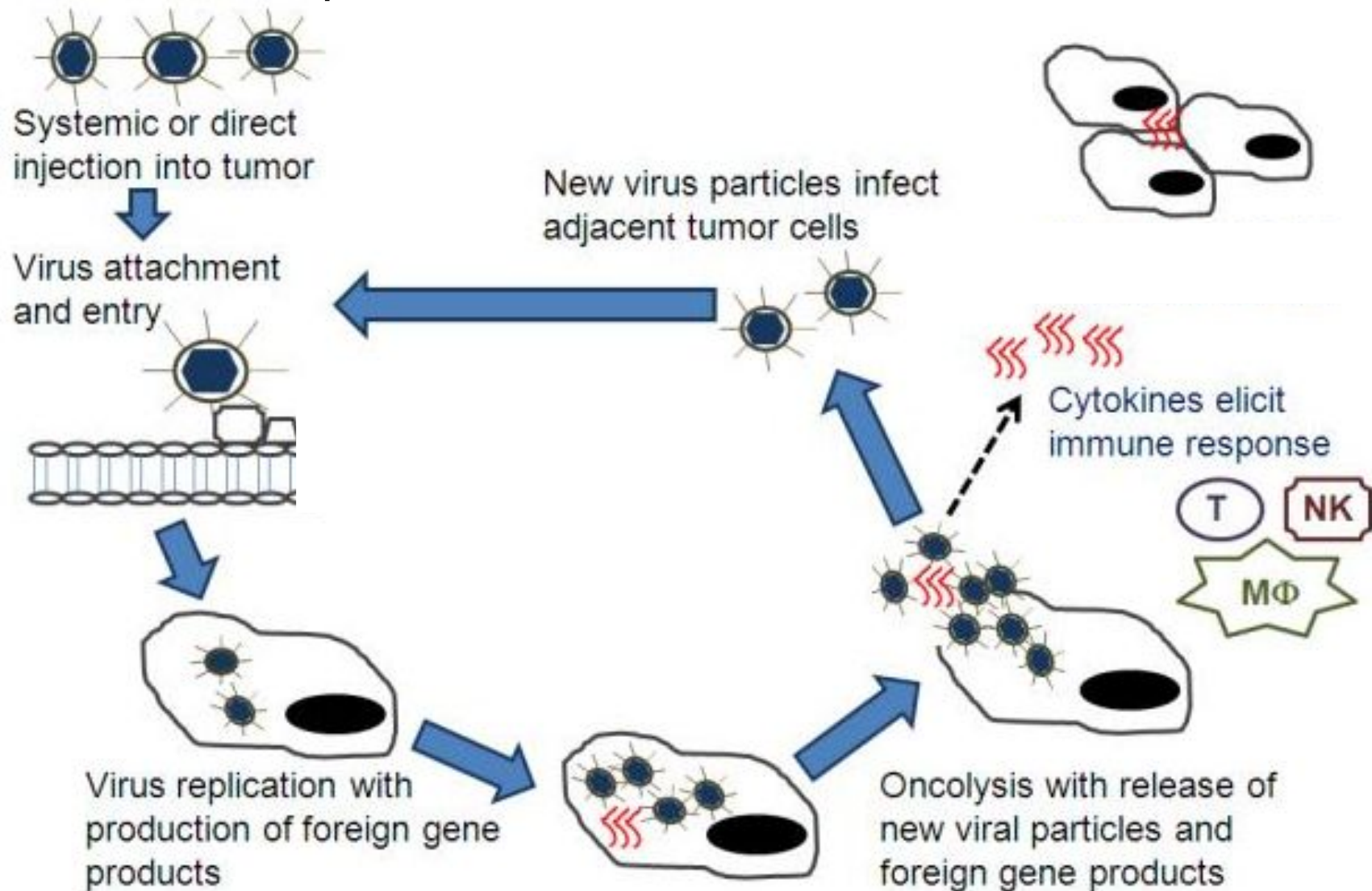


Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy

Christine E. Brown, Ph.D., Darya Alizadeh, Ph.D., Renate Starr, M.S., Lihong Weng, M.D., Jamie R. Wagner, B.A., Araceli Naranjo, B.A., Julie R. Ostberg, Ph.D., M. Suzette Blanchard, Ph.D., Julie Kilpatrick, M.S.N., Jennifer Simpson, B.A., Anita Kurien, M.B.S., Saul J. Priceman, Ph.D., Xiuli Wang, M.D., Ph.D., Todd L. Harshbarger, M.D., Massimo D'Apuzzo, M.D., Julie A. Ressler, M.D., Michael C. Jensen, M.D., Michael E. Barish, Ph.D., Mike Chen, M.D., Ph.D., Jana Portnow, M.D., et al.

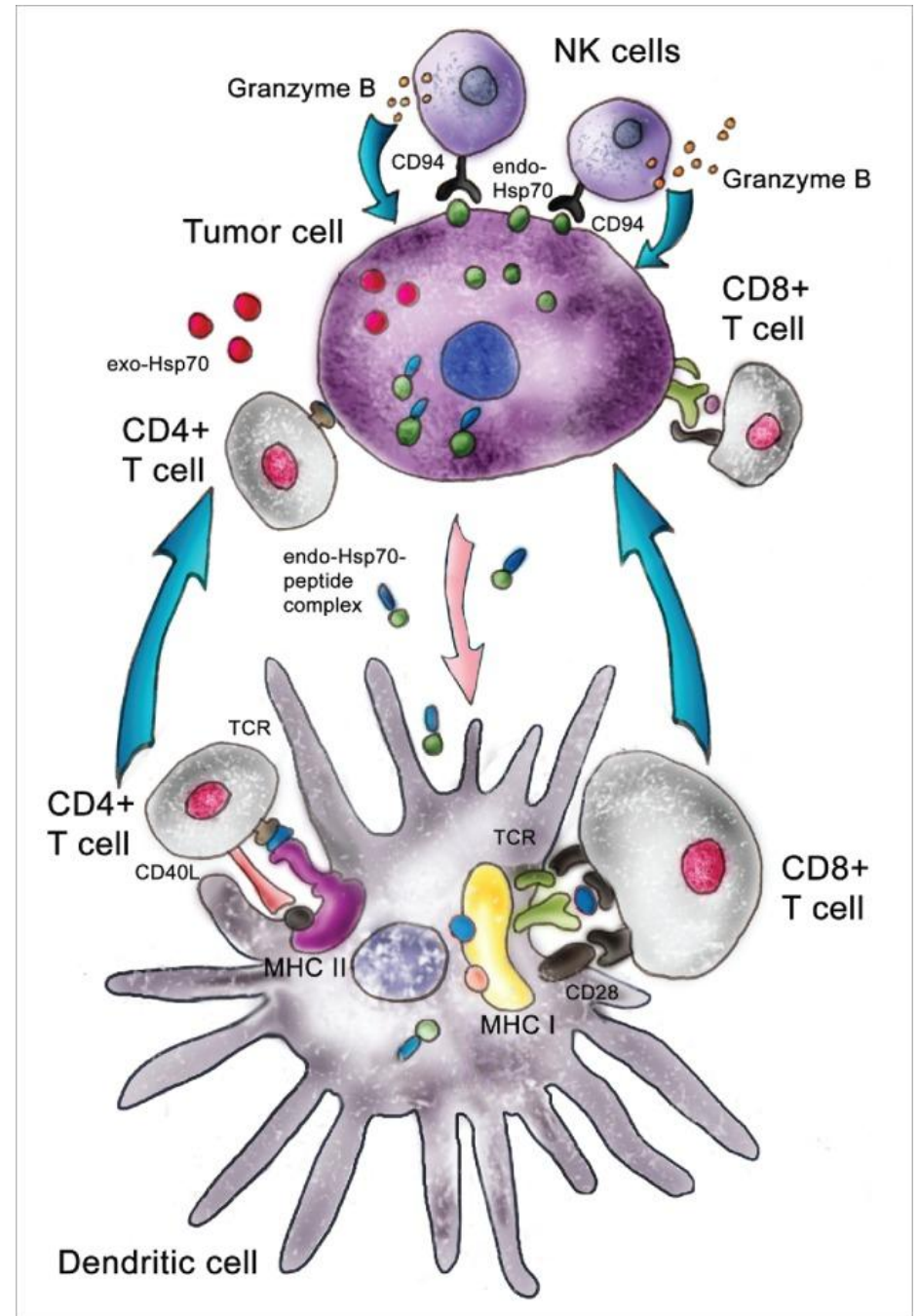


Онколитические вирусы, вирусные векторы

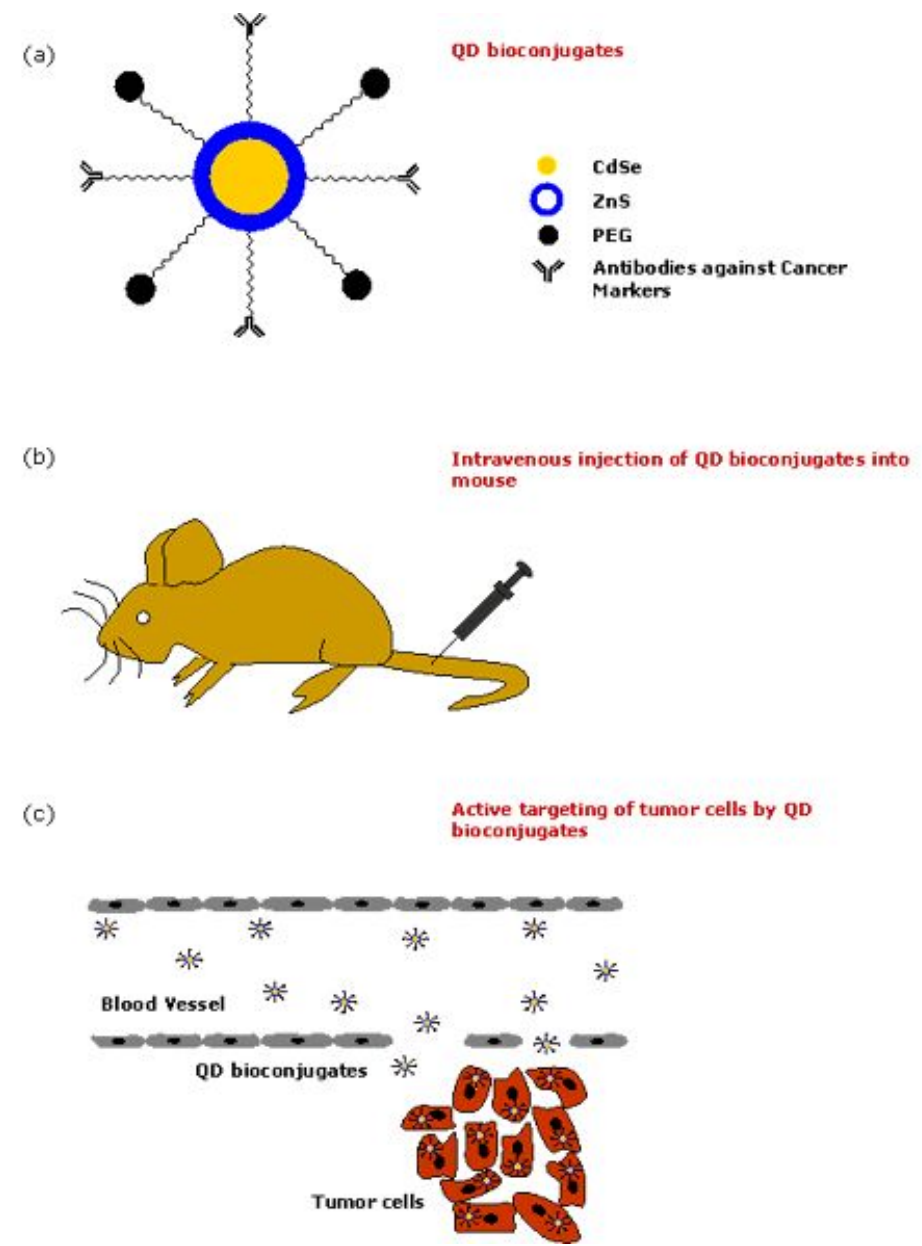
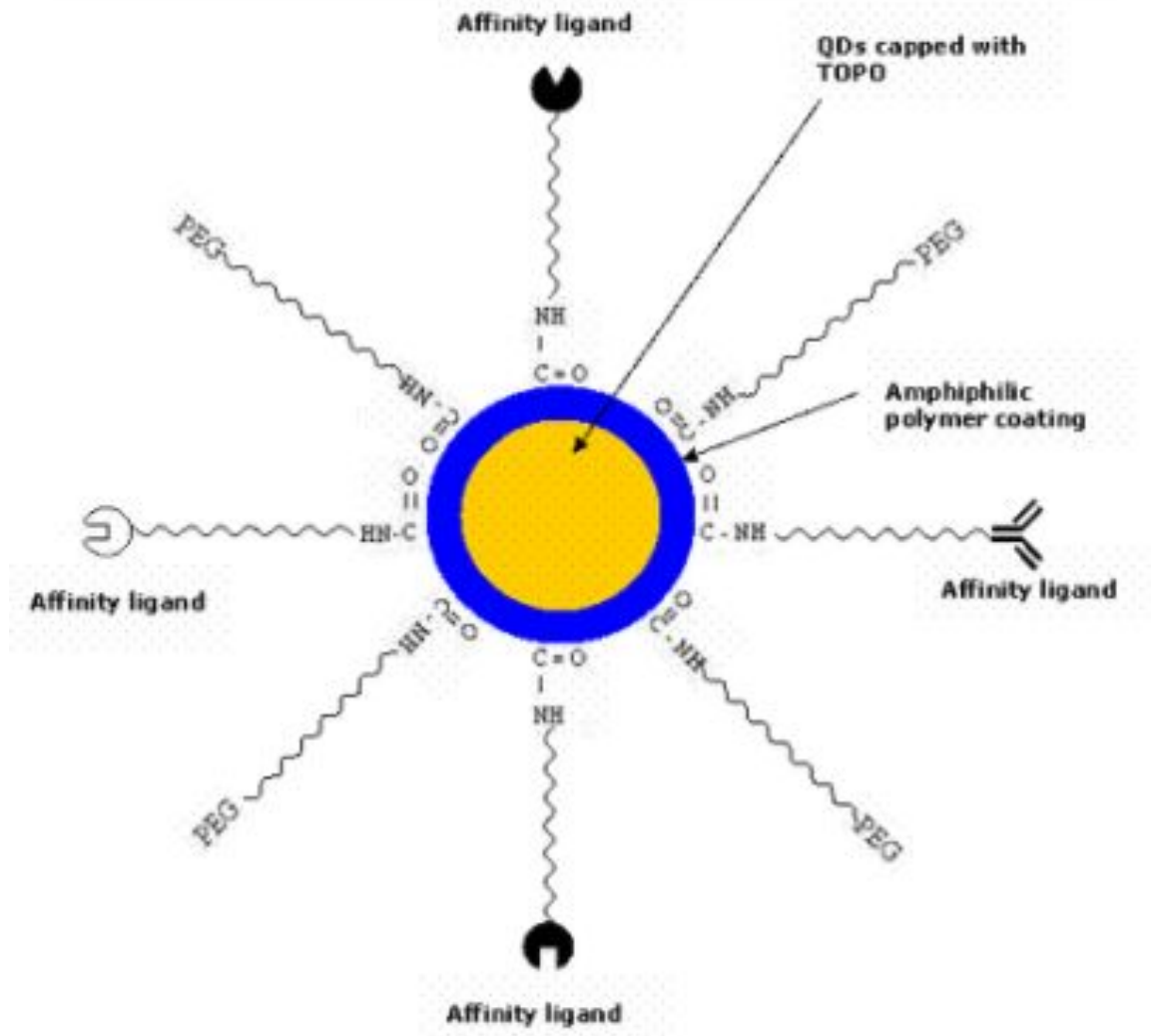


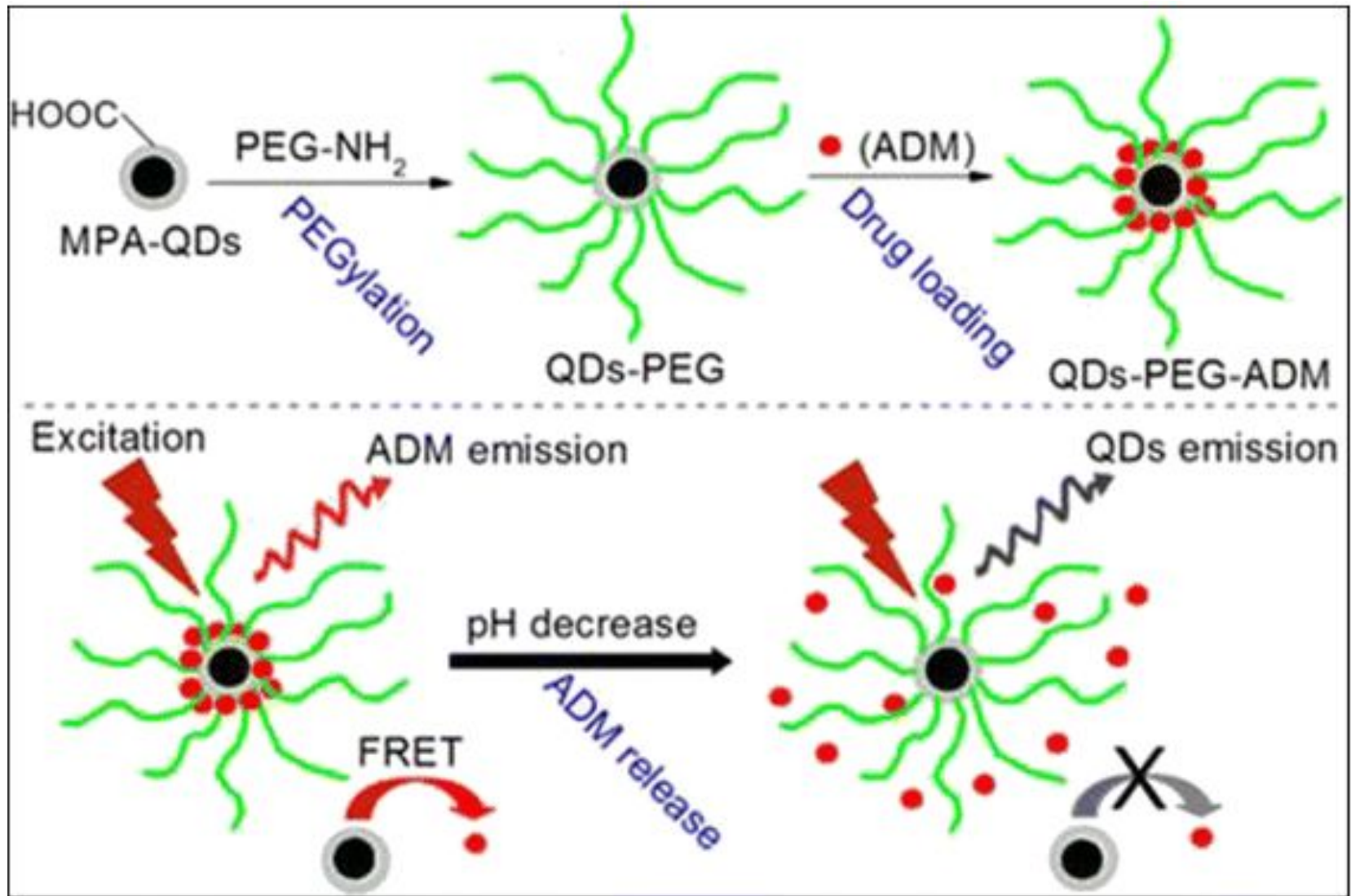
HSP70-based anti-cancer immunotherapy

[Irina V. Guzhova](#) and [Boris A. Margulis](#)

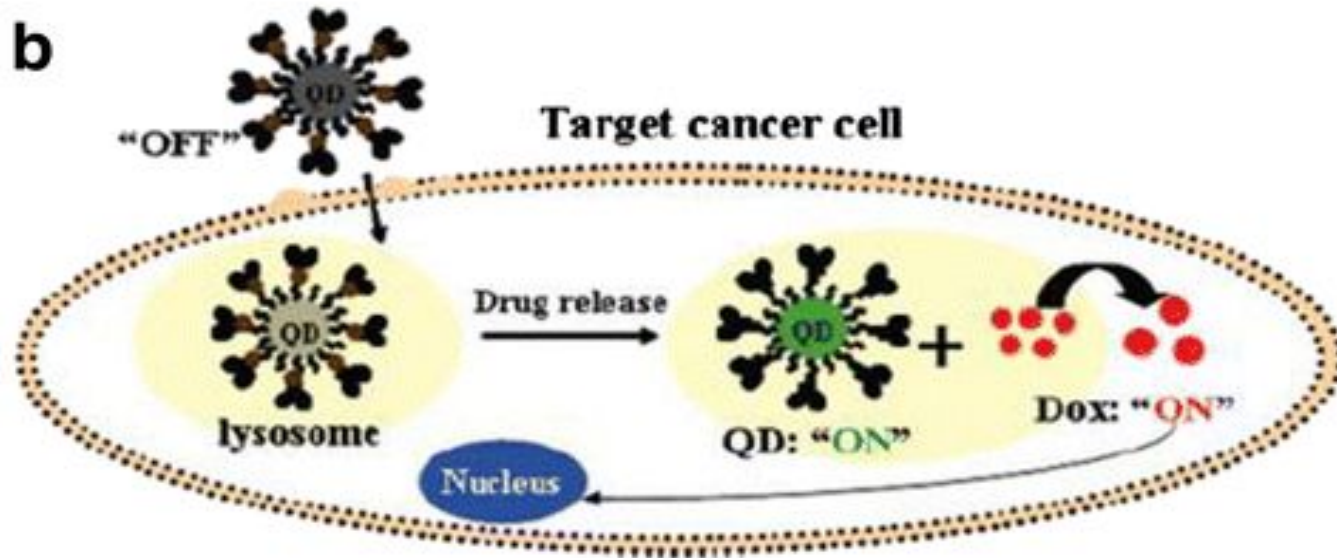
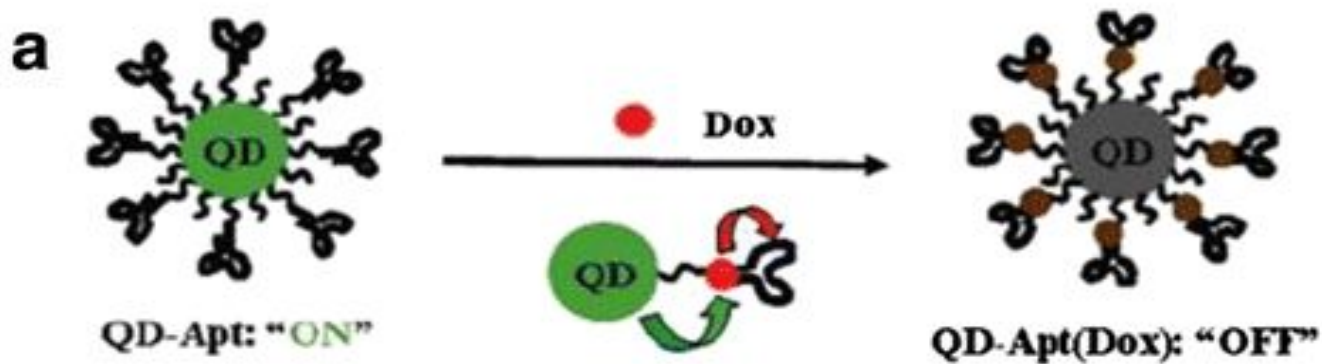


Персонализированная таргетная терапия с использованием квантовых точек, наночастиц





P.S. Действие квантового дота основано на феномене «флюоресцентного резонансного переноса энергии» или FRET. Два хромофора выступают в роли «донора» и «акцептора» энергии возбуждения, при условии пересекающихся значений длин волн и маленького расстояния между ними. При этом эмиссия донора «гасится», а при диссоциации «донора» и «акцптора» – возобновляется.

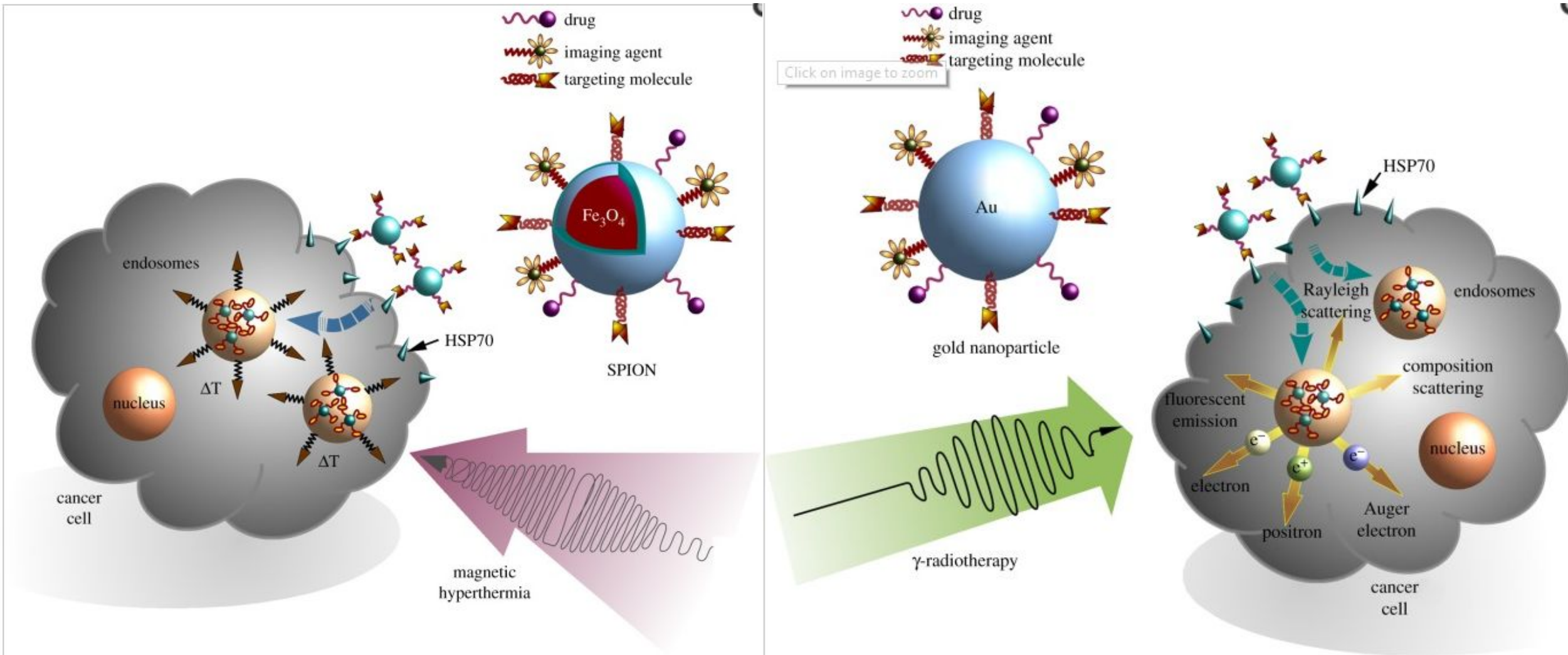


В данном случае имеет место би-FRET. Квантовая точка «передает» энергию доксорубину, а тот – аптомеру (РНК-дуплекс). В результате система «гасит» сама себя (состояние OFF) до диссоциации доксорубина в клетке (состояние ON).

Это позволяет нам не только направить лекарство в желаемую клетку, (в данном случае аптамер определяет тропность к клеткам рака предстательной железы), но и «проконтролировать» эту доставку

Membrane heat shock protein 70: a theranostic target for cancer therapy

Maxim Shevtsov,^{1,2} Gao Huile,³ and Gabriele Multhoff¹



В заключение, хотел бы подчеркнуть пару аспектов. Главными камнями преткновения использования квантовых частиц (и прочих наноконпозиций) в клинических апробациях являются 1. высокая степень аккумуляции их в органах РЭС (где на протяжении очень долго времени в результате биodeградации возможен оксидативный стресс как следствие контакта нанокристаллов CdSe/CdTe с водой, кислородом – очень высокая токсичность!) и 2. очень низкий почечный порог, определяющийся диаметром частицы (от чего и зависят ее ключевые физические свойства. Частицы с меньшим диаметром лучше выводятся, но не обладают флюоресцентным диапазоном, близким к инфракрасному, что и обеспечивает визуализацию опухоли *in vivo*).

Поэтому, невзирая на масштабы исследований и научных достижений, ничто не может являться панацеей. Во всяком случае, пока.