

---

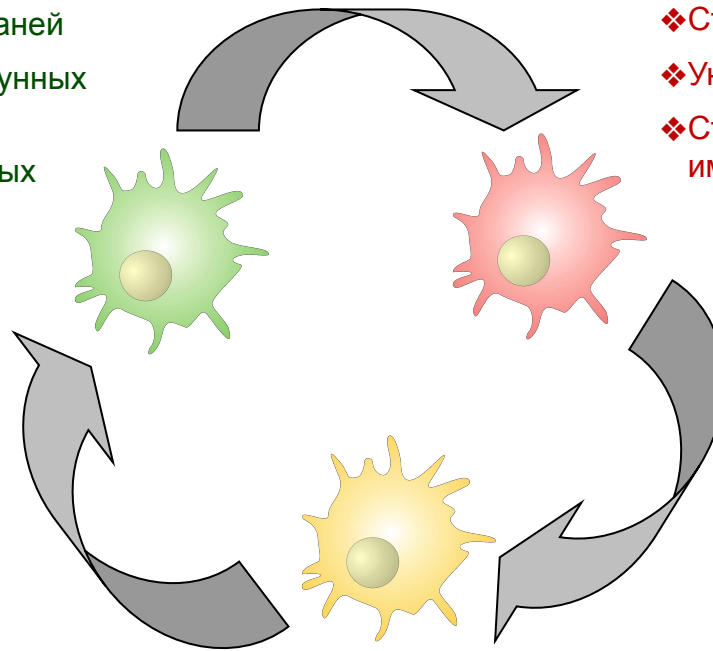
# Диагностические и терапевтические подходы с использованием нового СС хемокина CLTAR

Грачёв Алексей Николаевич

# CLTAP – маркер макрофагов, ассоциированных с опухолью

## Функции макрофагов в организме

- ❖ Поддержание концентраций цитокинов
- ❖ Координирование обновления тканей
- ❖ Подавление нежелательных иммунных реакций
- ❖ Уничтожение трансформированных клеток



- ❖ Детекция патогена
- ❖ Стимуляция воспалительной реакции
- ❖ Уничтожение патогена
- ❖ Стимуляция системы приобретенного иммунитета

- ❖ Фагоцитоз апоптотических клеток и клеточного дебриса
- ❖ Стимуляция миграции и деления клеток
- ❖ Стимуляция ангиогенеза
- ❖ Подавление активности клеток иммунной системы

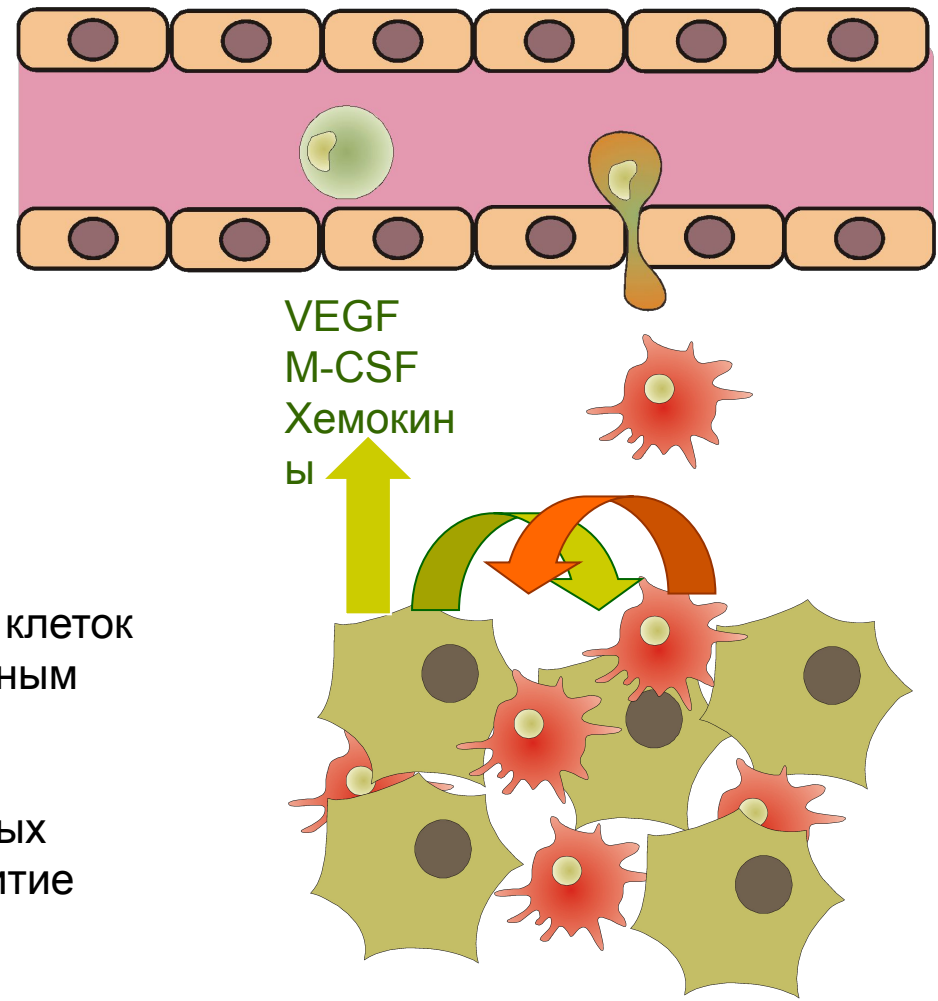
# CLTAP – маркер макрофагов, ассоциированных с опухолью

## Возникновение макрофагов ассоциированных с опухолью (MAO)

Опухоль привлекает моноциты периферической крови.  
MAO развиваются под воздействием цитокинов, производимых опухолевыми клетками и гипоксии, характерной для опухоли.

Взаимодействие опухолевых клеток с макрофагами является важным фактором развития опухоли

ТФРбета это один из ключевых факторов влияющих на развитие MAO



# CLTAP – маркер макрофагов, ассоциированных с опухолью

---

## MAO - типичные макрофаги 2 типа

Макрофаги ассоциированные с опухолью (MAO) поддерживают рост опухоли секретируя ростовые факторы и цитокины

TGF $\beta$ , EGF, CXCL8, CXCL12

MAO подавляют противоопухолевый иммунитет

TGF $\beta$ , IL-10 (Иммunosupпрессия)

CCL17, CCL18, CCL22 (привлечение Т-клеток, не имеющих цитотоксической активности)

MAO поддерживают ангиогенез

VEGF

MAO перестраивают внеклеточный матрикс:

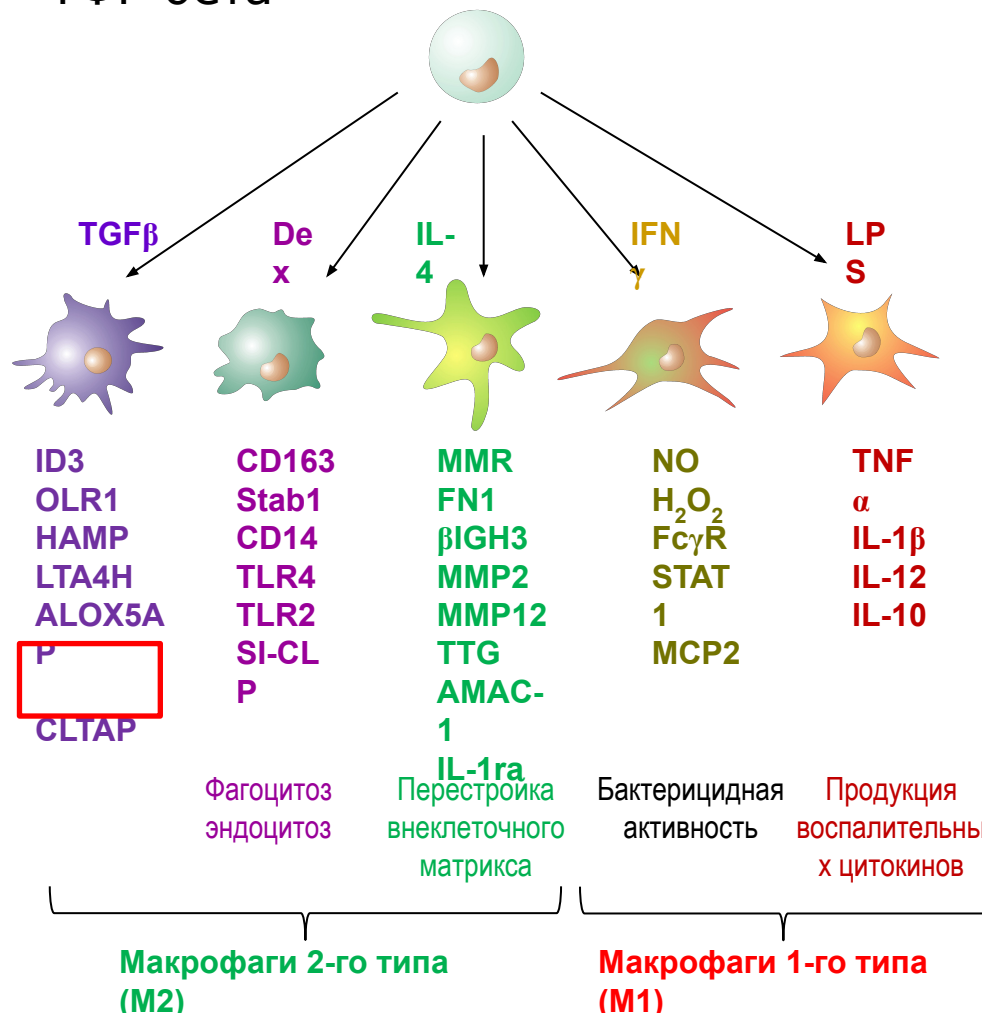
MMP, белки внеклеточного матрикса, трансглутаминазы

MAO поддерживают миграцию опухолевых клеток:

MMP, хемокины

# CLTAP – маркер макрофагов, ассоциированных с опухолью

CLTAP был обнаружен в макрофагах стимулированных ТФР бета

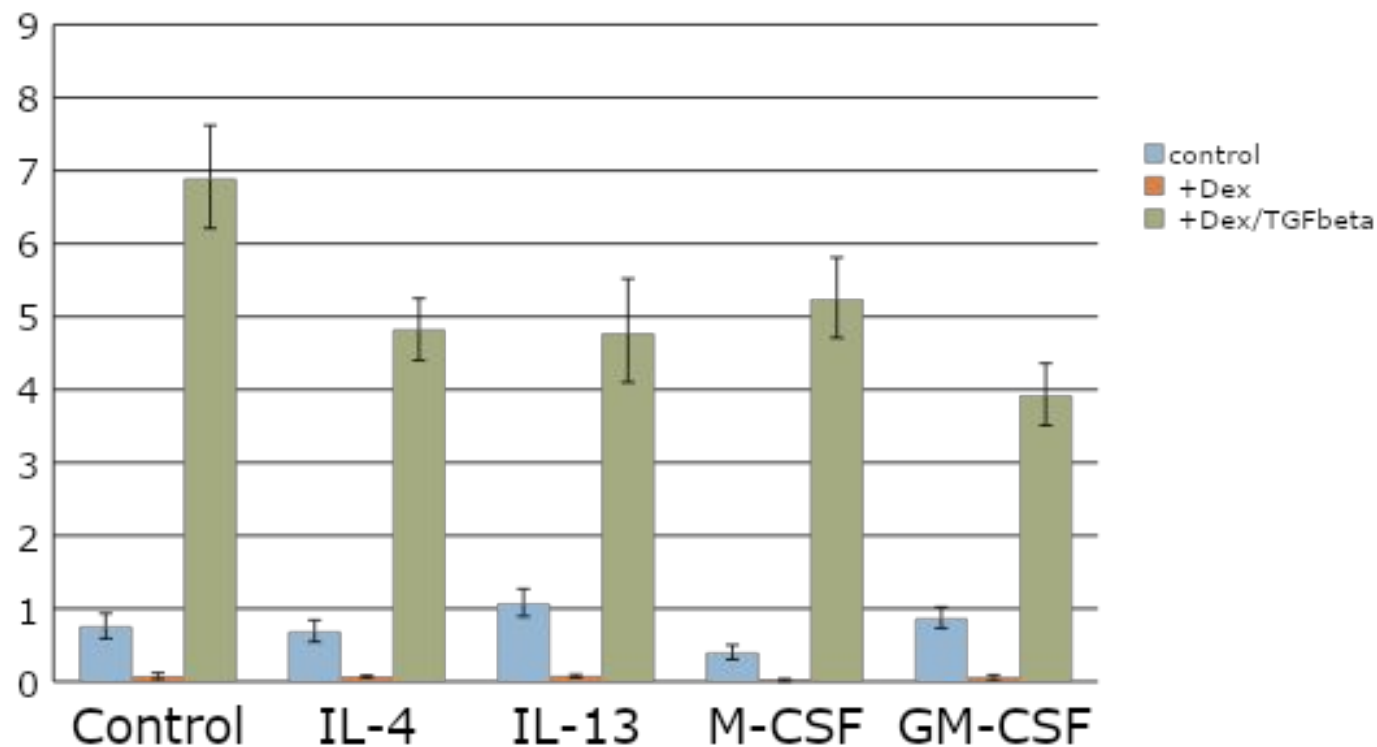


CLTAP CC-chemokine  
Like TGFbeta Activated  
Protein

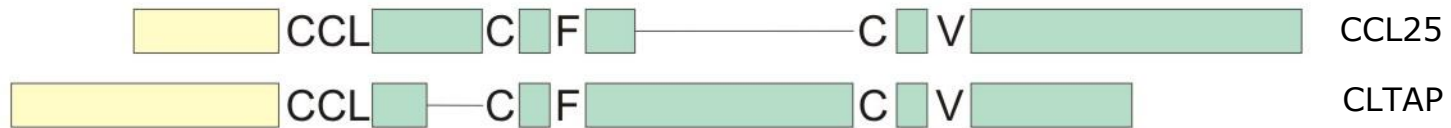
- Нет гомологов на уровне белка
- Нет гомологов на уровне мРНК
- Нет консервативных доменов

# CLTAP – маркер макрофагов, ассоциированных с опухолью

Экспрессия CLTAP в макрофагах активируется только ТФР бета

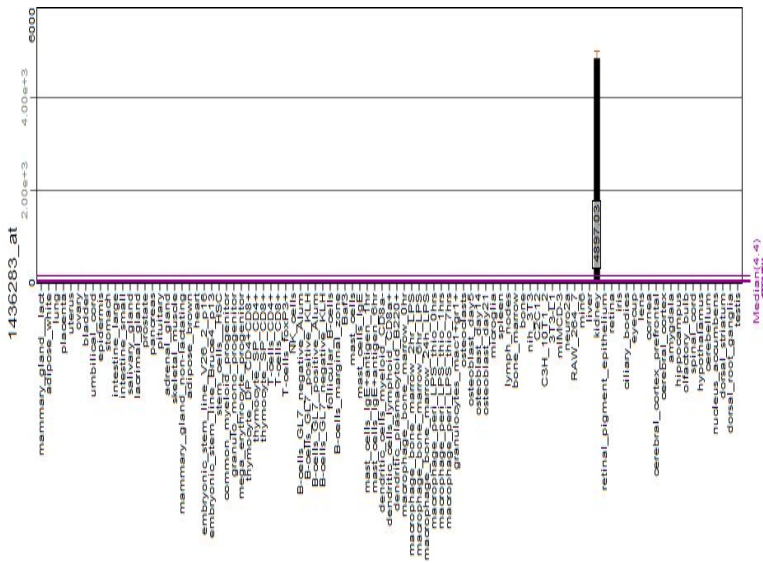


# Структура CLTAP в сравнении со структурой CCL25

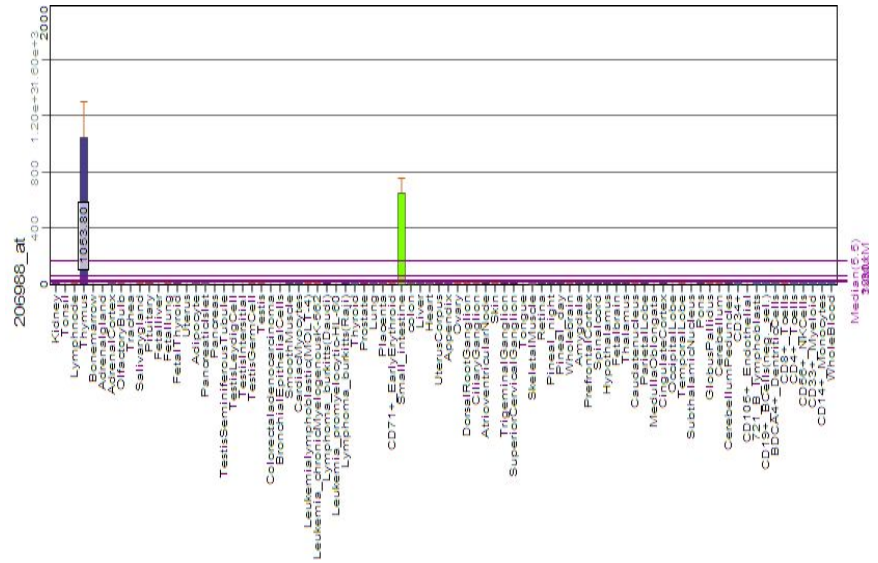


Сигнальный пептид или трансмембранный участок

Экспрессия CLTAP в различных тканях



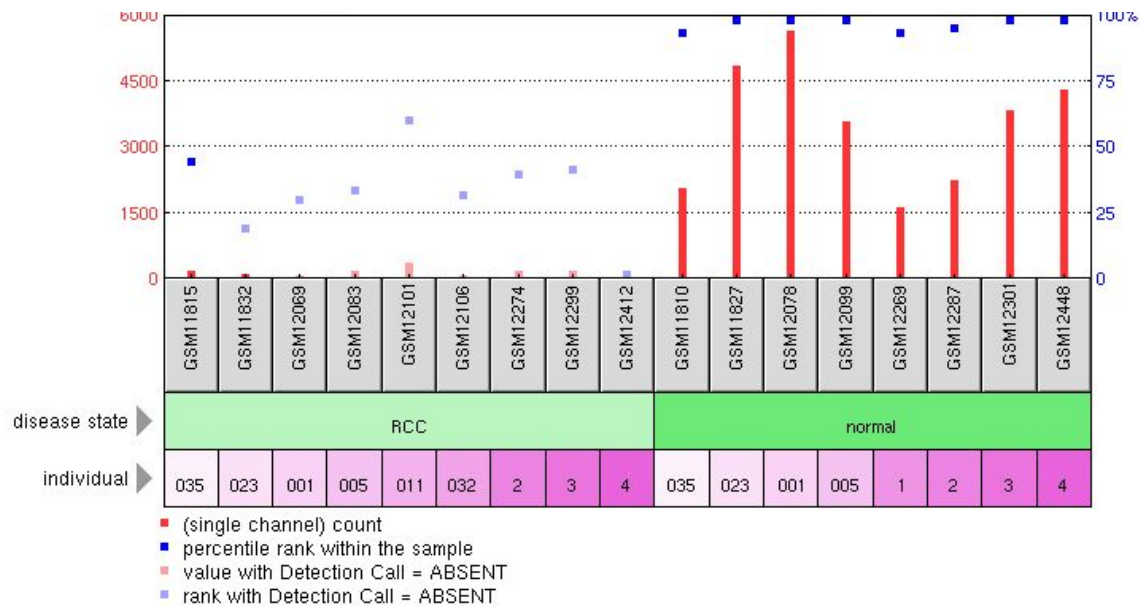
Экспрессия CCL25 в различных тканях



Структура белка и высокая тканеспецифичность указывает на возможную принадлежность CLTAP к семейству CC-хемокинов

# Экспрессия мРНК CLTAP образцах почечноклеточной карциномы (GEO)

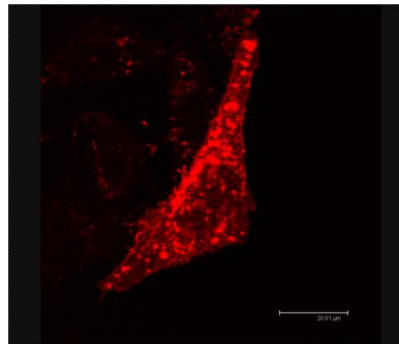
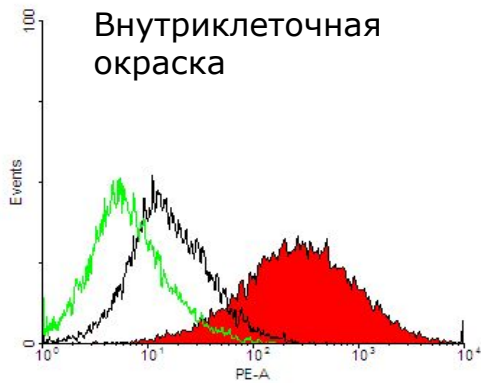
Экспрессия CLTAP значительно снижена в образцах почечноклеточной карциномы



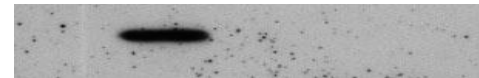


# Моноклональные антитела к CLTAP

Получены моноклональные антитела к CLTAP (Клон 7A5)  
Антитела пригодны для проточной цитометрии (левая панель) и  
иммунофлуоресценции (средняя панель)  
Вестерн блоттинга (правая панель)



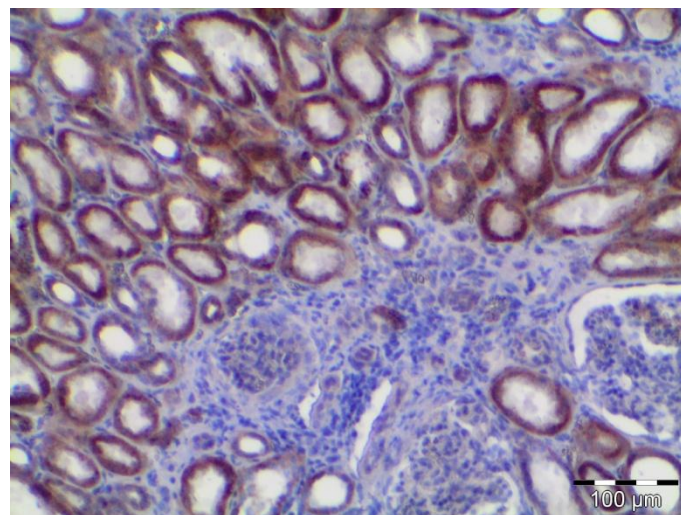
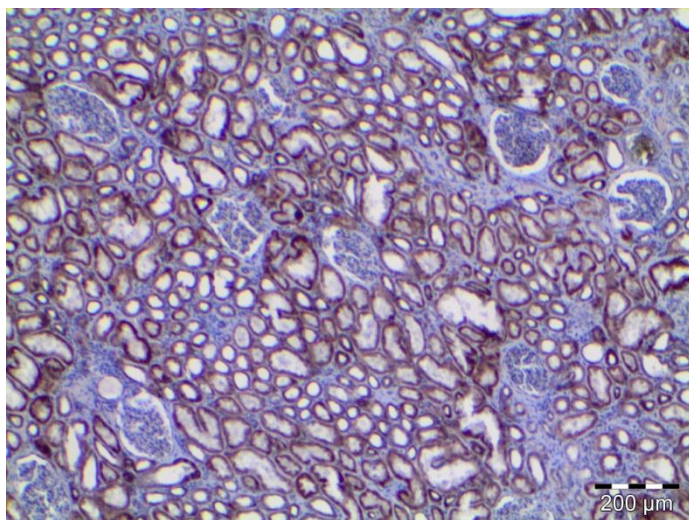
CHO - CHO+ A498 Caki-1 Caki-2



CLTAP локализован в везикулярных структурах

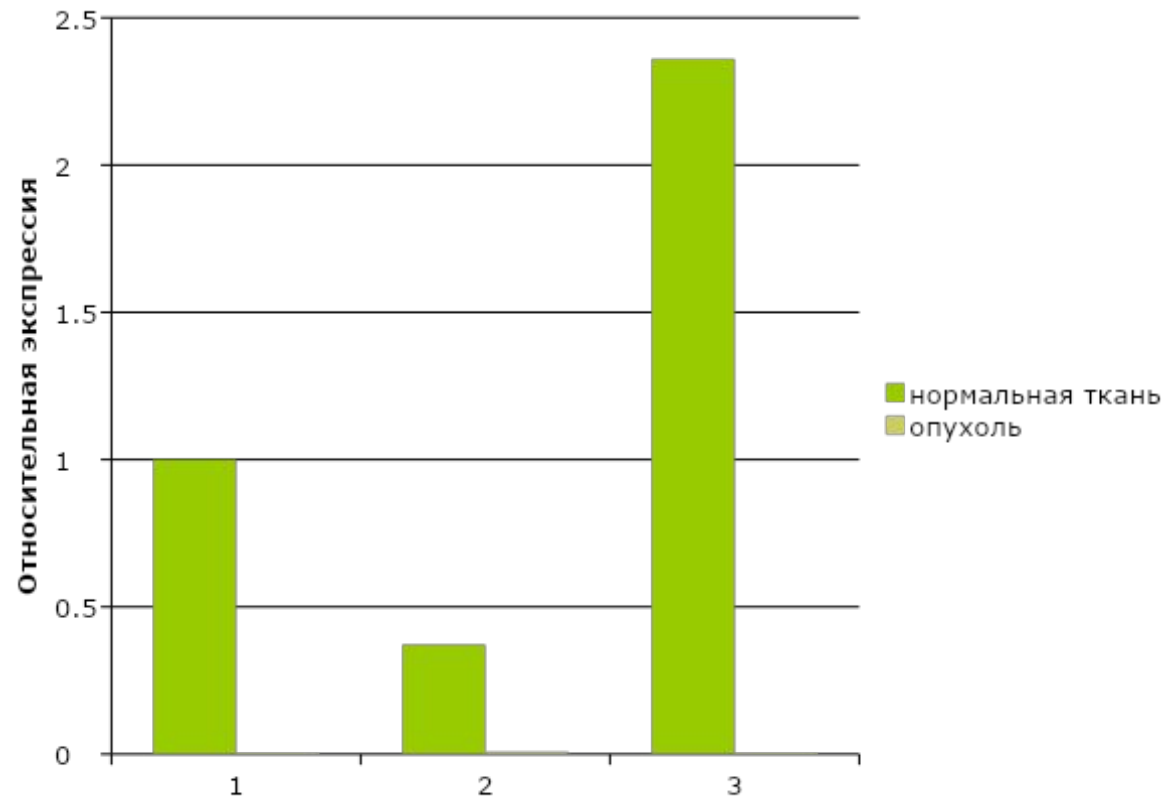
# Экспрессия CLTAP в почках

---



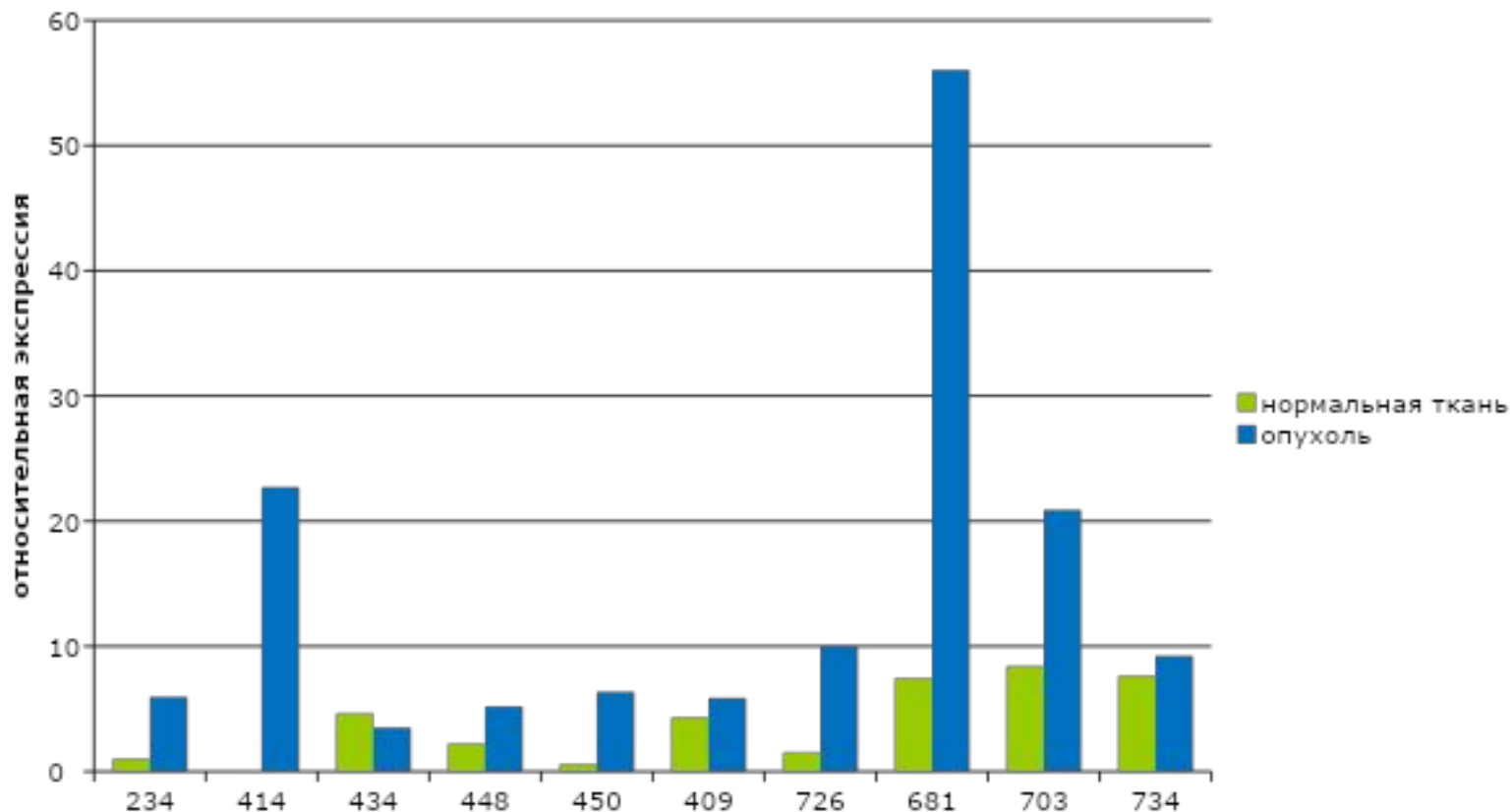
CLTAP экспрессируется в клетках эпителия проксимальных канальцев

# Экспрессия мРНК CLTAP в почечноклеточной карциноме



Во всех исследованных случаях обнаружена полная потеря экспрессии

# Экспрессия мРНК CLTAP в опухолях шейки матки



В отдельных случаях наблюдается повышение экспрессии CLTAP

# Роль CLTAP в развитие опухолей

---

## Почечноклеточная карцинома

- CLTAP участвует в регуляции апоптоза эпителиальных клеток
- потеря экспрессии CLTAP ведет к устойчивости клеток к апоптозу

## Опухоли шейки матки

- Повышенная экспрессия CLTAP является маркером количества MAO

# Перспективные диагностические стратегии

---

## 1. Стратегии

- Исследование экспрессии CLTAP в различных опухолях с целью выявления MAO с высоким иммуносуппрессорным потенциалом
- Ассоциация уровня экспрессии CLTAP с прогнозом заболевания

## 2. Методика

Имуногистохимический анализ экспрессии CLTAP в парафиновых срезах при помощи имеющихся антител.

## 3. Состояние проекта

- Отработана методика, получены первые данные на клиническом материале.
- Необходимо проведение широкомасштабных клинических исследований.

# Перспективная терапевтическая стратегия

---

## 1. Стратегия

Активация апоптоза в клетках почечноклеточной карциномы за счет экспрессии рекомбинантного CLTAP.

## 2. Методика

Внесение экспрессионного конструкта при помощи аденовирусов или иммунных нанOLIпосом.

## 3. Состояние проекта

- Показано участие CLTAP в регуляции апоптоза в клетках почечноклеточной карциномы.
- Получены конструкты, содержащие кодирующую последовательность CLTAP.
- Необходима подготовка средства доставки (аденовируса или иммунных нанOLIпосом).

---

Спасибо за внимание!