CAR-T КЛЕТКИ

ЖИВОЕ ЛЕКАРСТВО ПРОТИВ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА

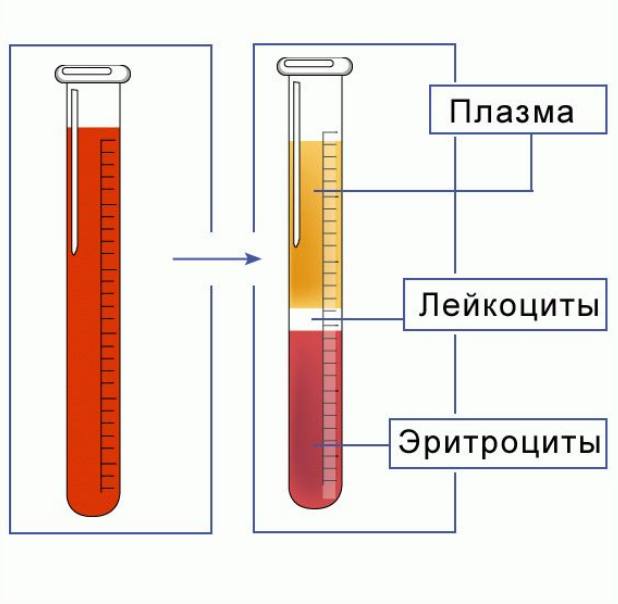
СТУДЕНТКА 6 КУРСА ФФМ МГУ
ЛЕБЕДЕВА С.А.

ВВЕДЕНИЕ ЧАСТЬ 1

Кровь

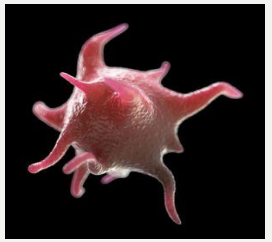
Плазма

Форменные элементы



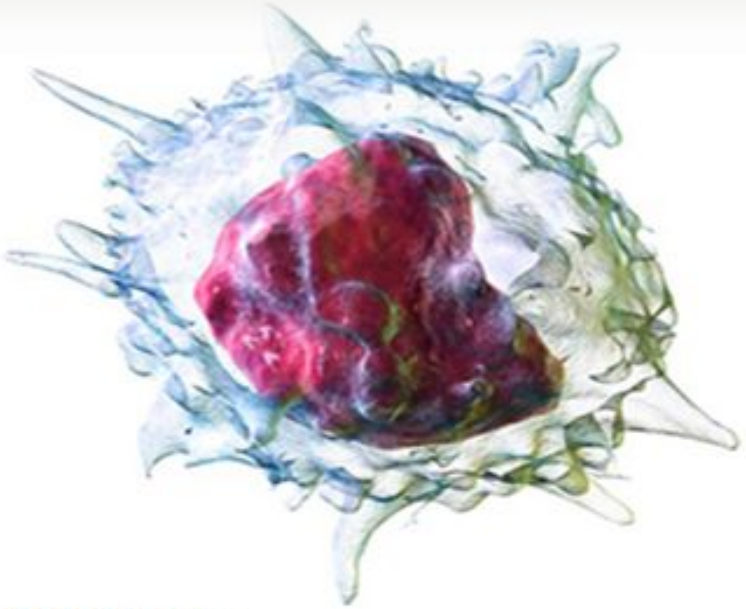
Эритроциты

Тромбоциты

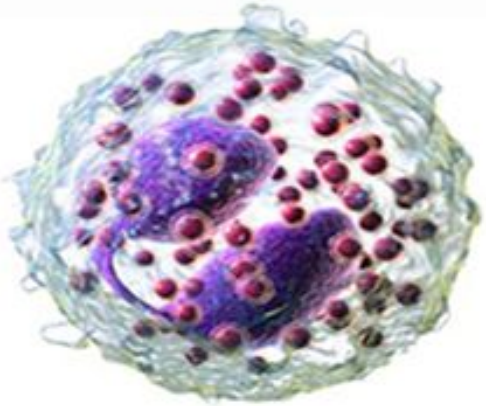


Лейкоциты

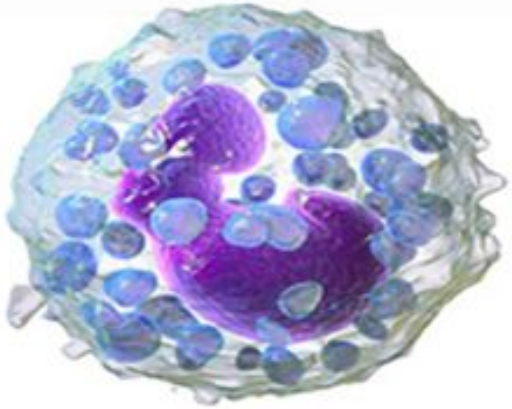
ЛЕЙКОЦИТЫ



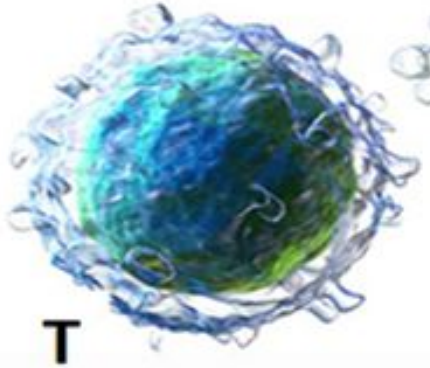
Моноцит



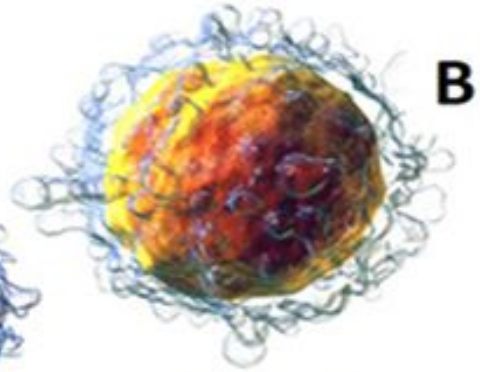
Эозинофил



Базофил

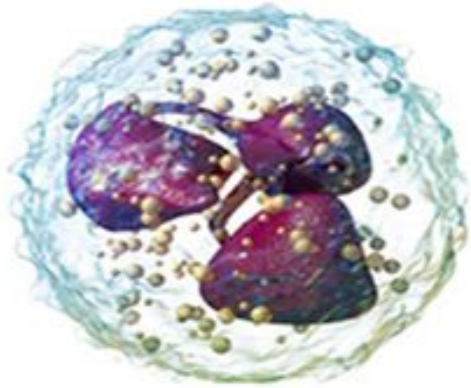


Т



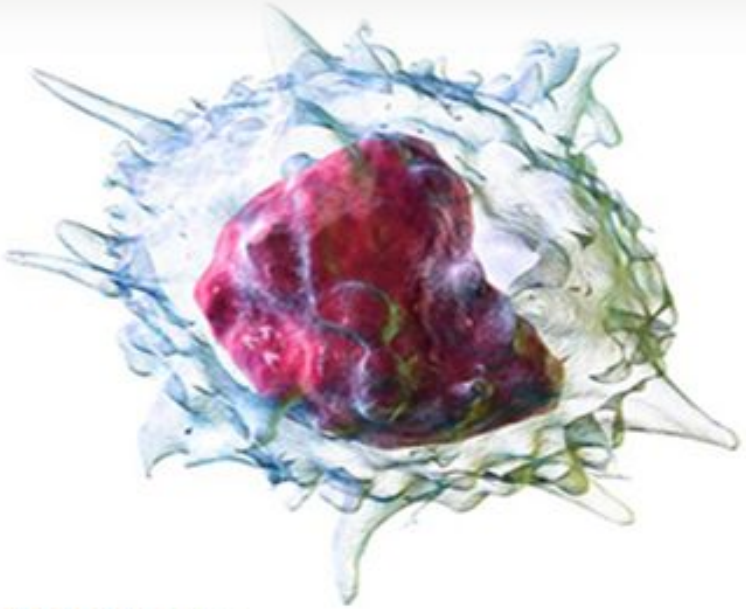
В

Лимфоциты

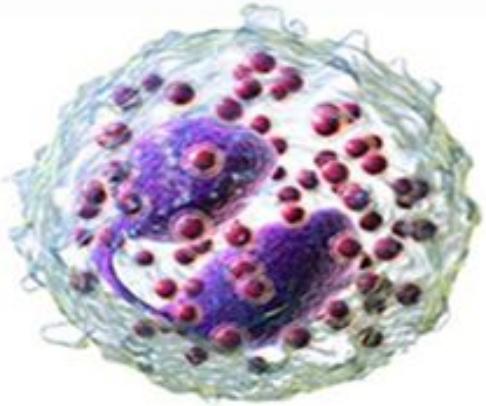


Нейтрофил

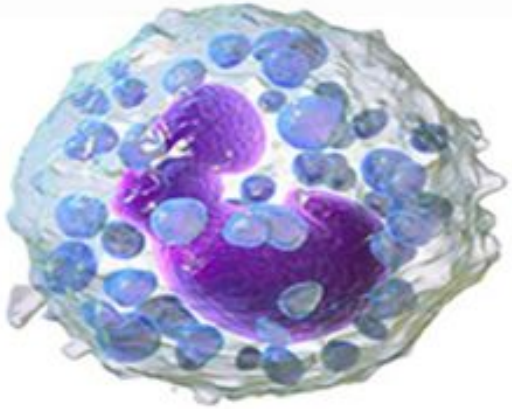
ЛЕЙКОЦИТЫ



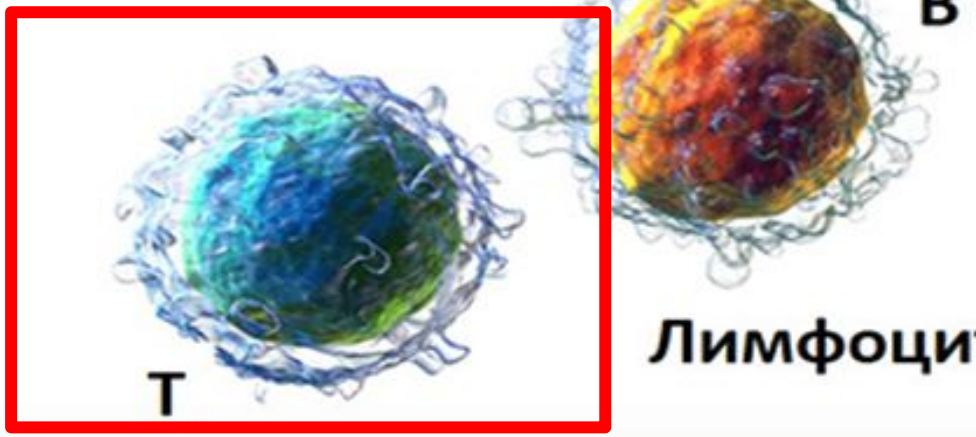
Моноцит



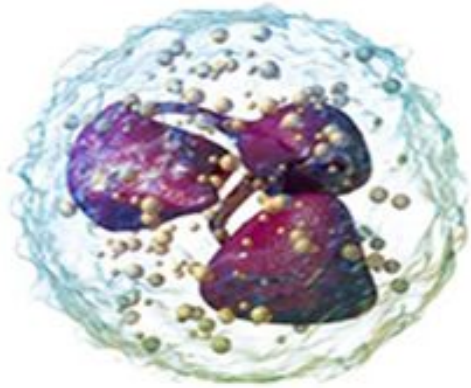
Эозинофил



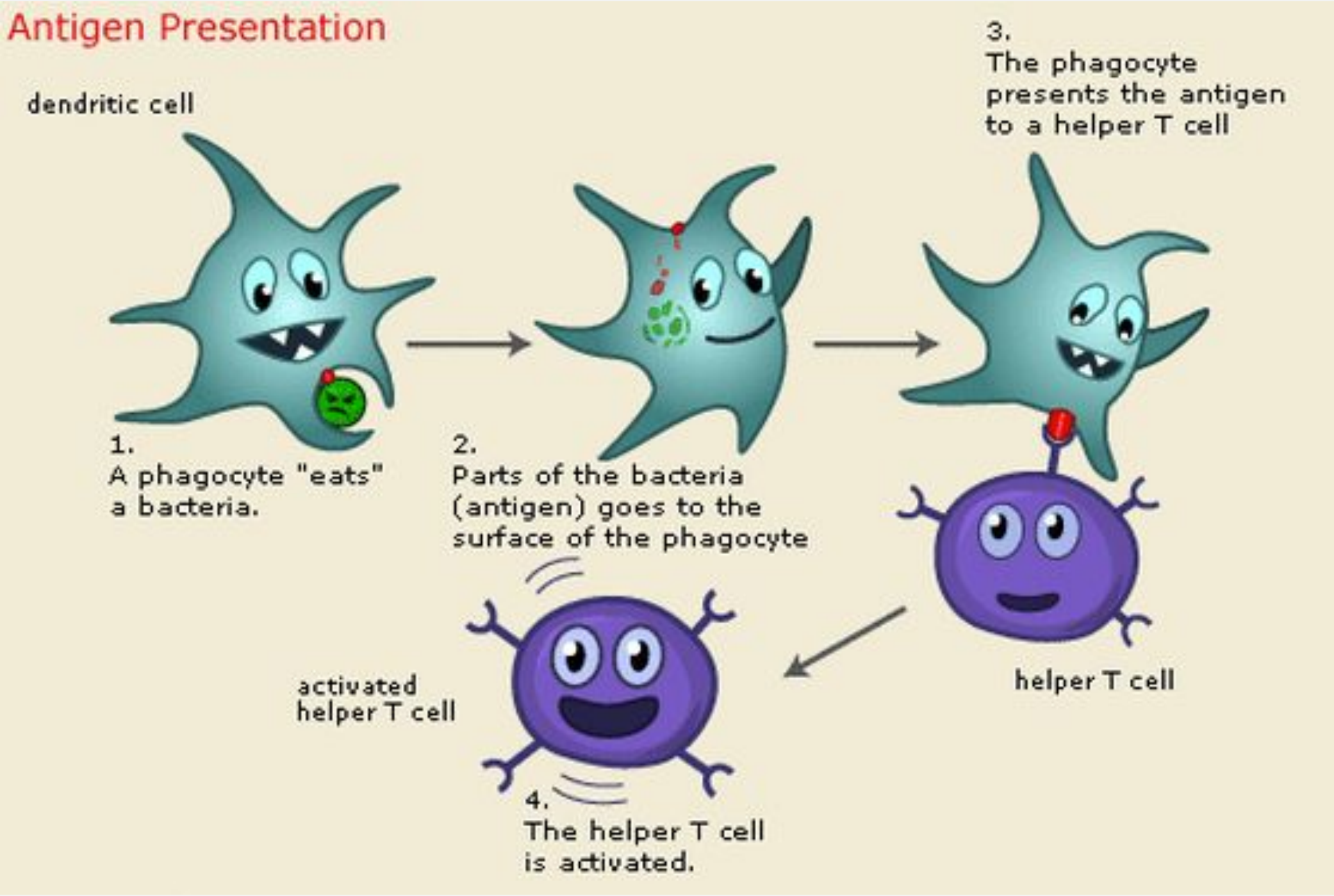
Базофил



Лимфоциты



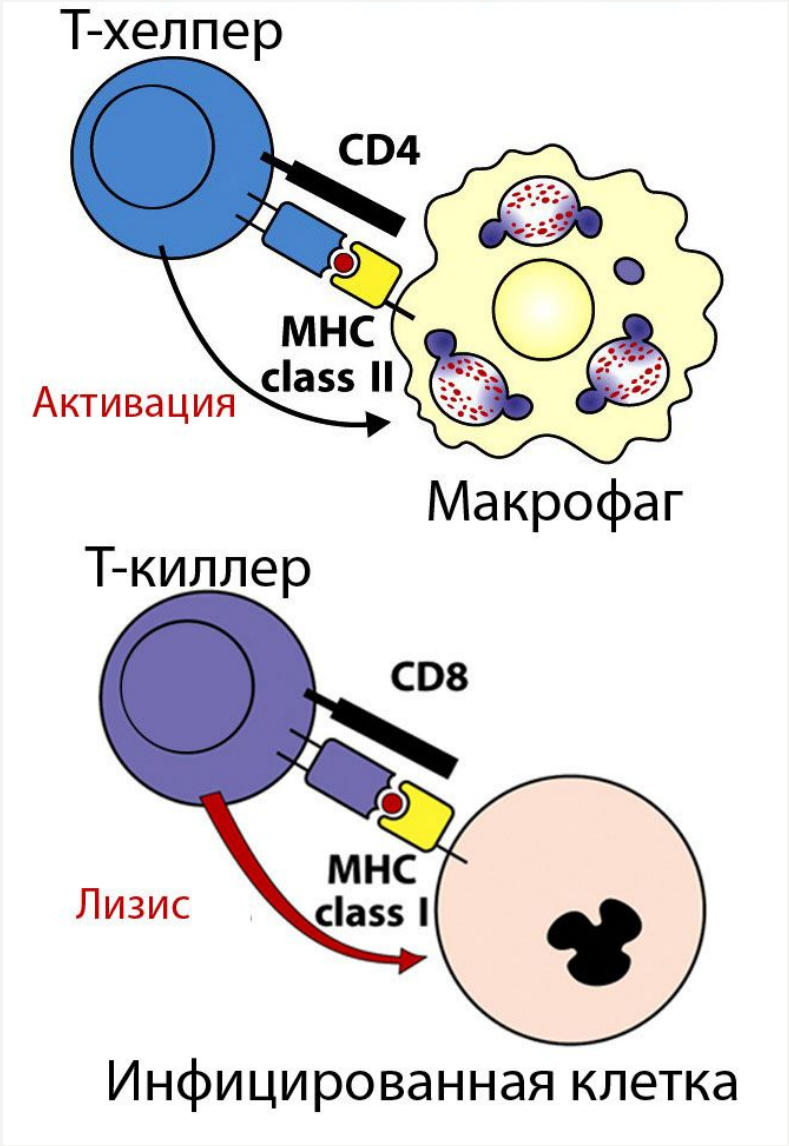
Нейтрофил


Antigen Presentation
dendritic cell
1.
A phagocyte "eats" a bacteria.
2.
Parts of the bacteria (antigen) goes to the surface of the phagocyte
3.
The phagocyte presents the antigen to a helper T cell
helper T cell
activated helper T cell
4.
The helper T cell is activated.

- **Т-лимфоциты – основные участники клеточного иммунного ответа**
- **Антиген** — любое вещество, которое организм рассматривает как чужеродное или потенциально опасное

Т-лимфоциты

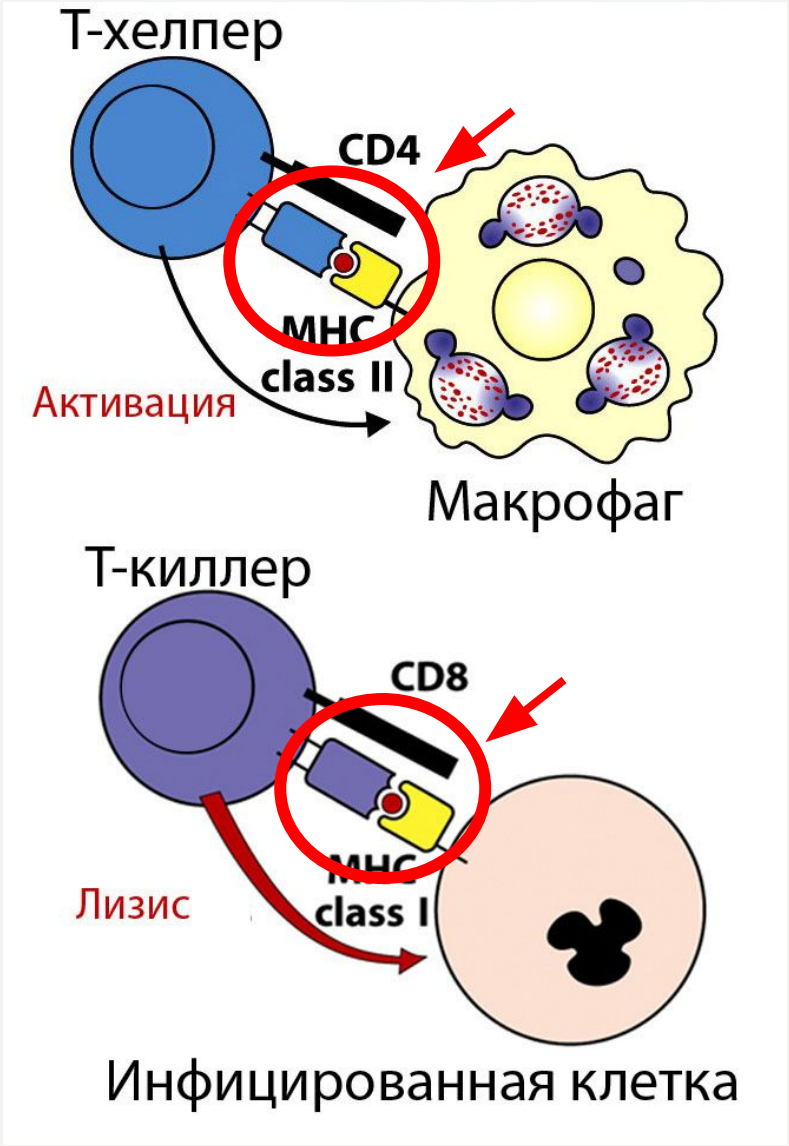
- Т-хелперы
- Т-киллеры
- Т-регуляторные клетки



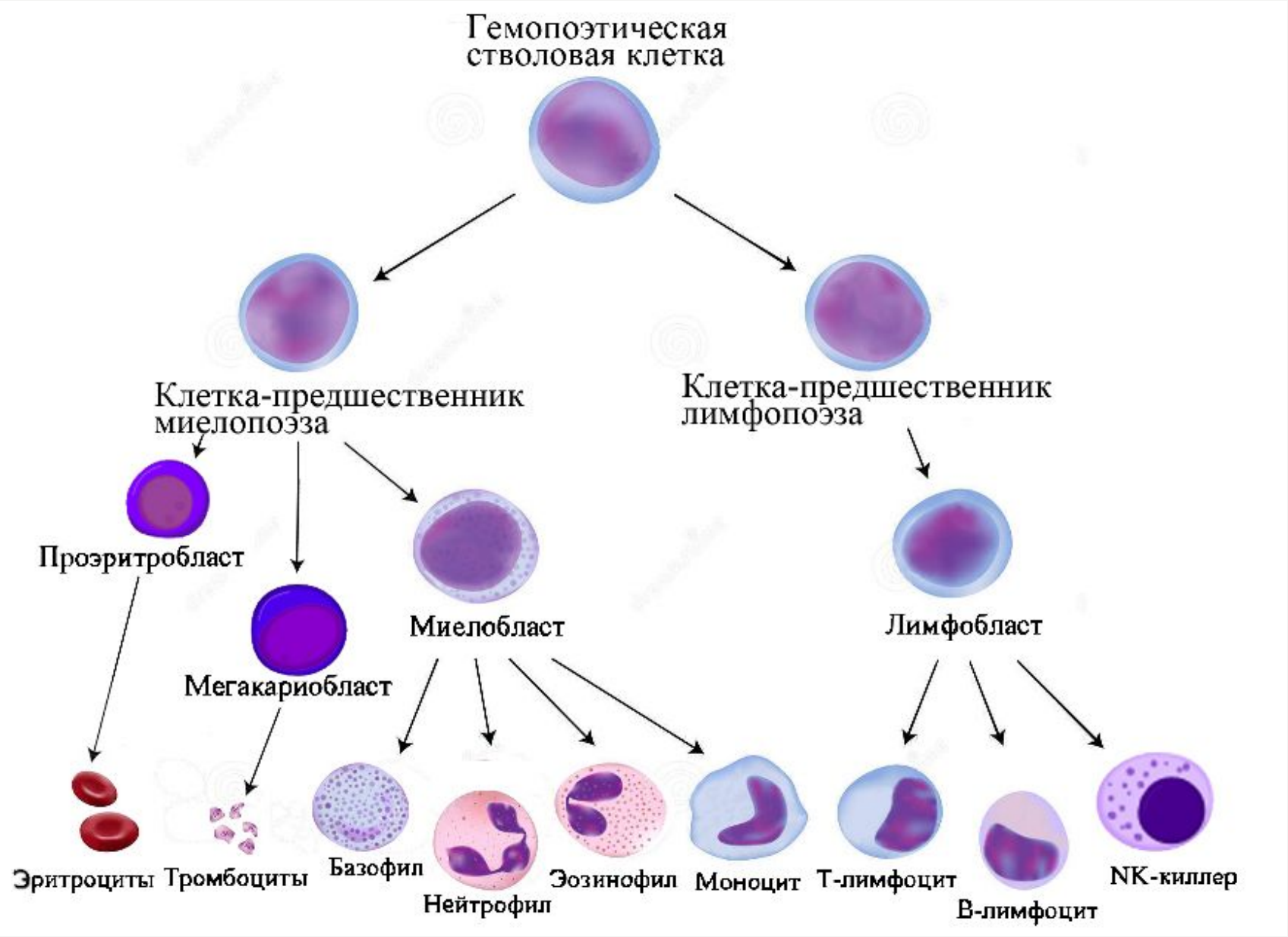
- **Т-лимфоциты – основные участники клеточного иммунного ответа**

Т-лимфоциты

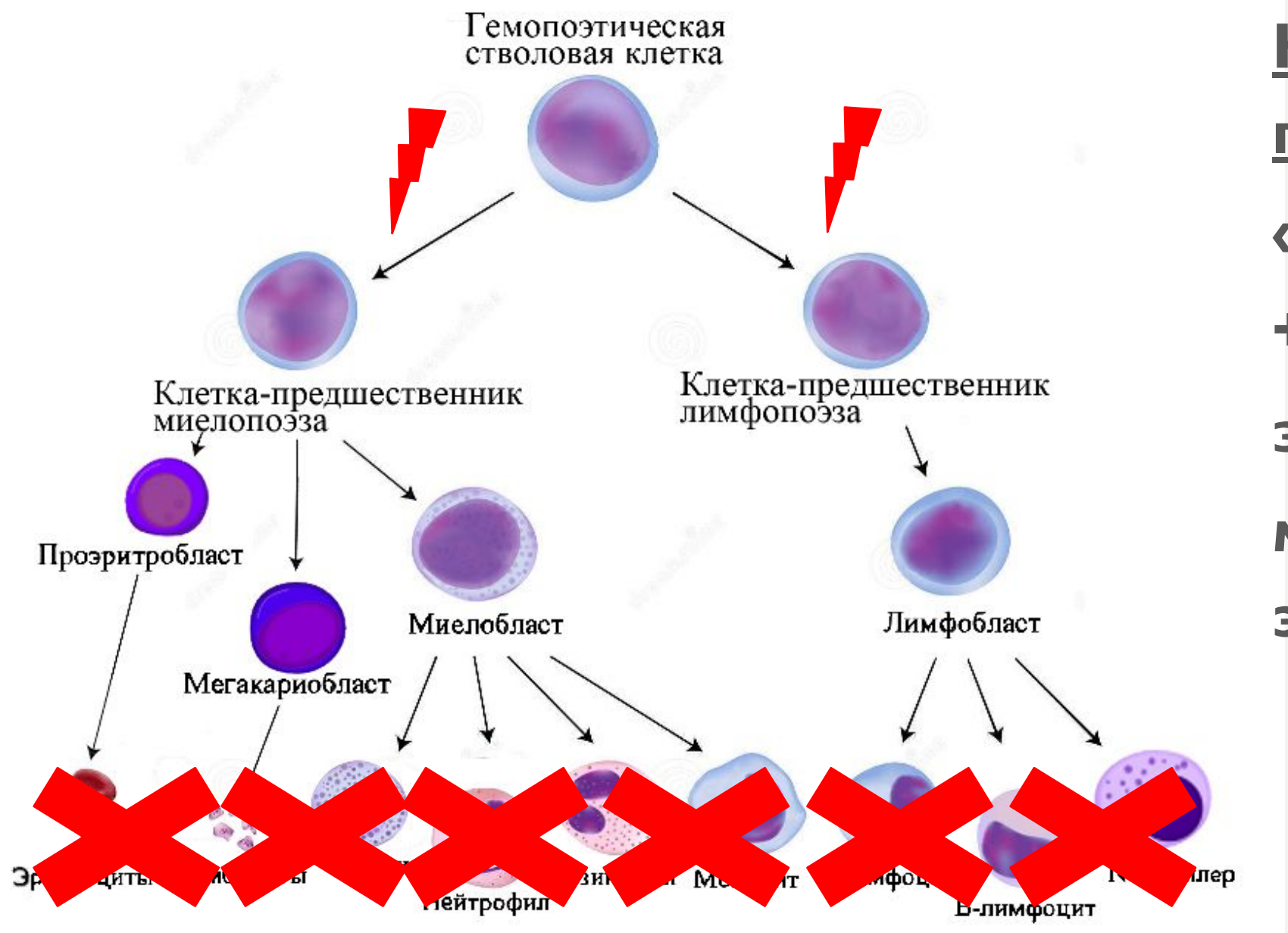
- Т-хелперы
- Т-киллеры
- Т-регуляторные клетки



ВВЕДЕНИЕ ЧАСТЬ 2



ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ



<u>Клинические проявления</u> =

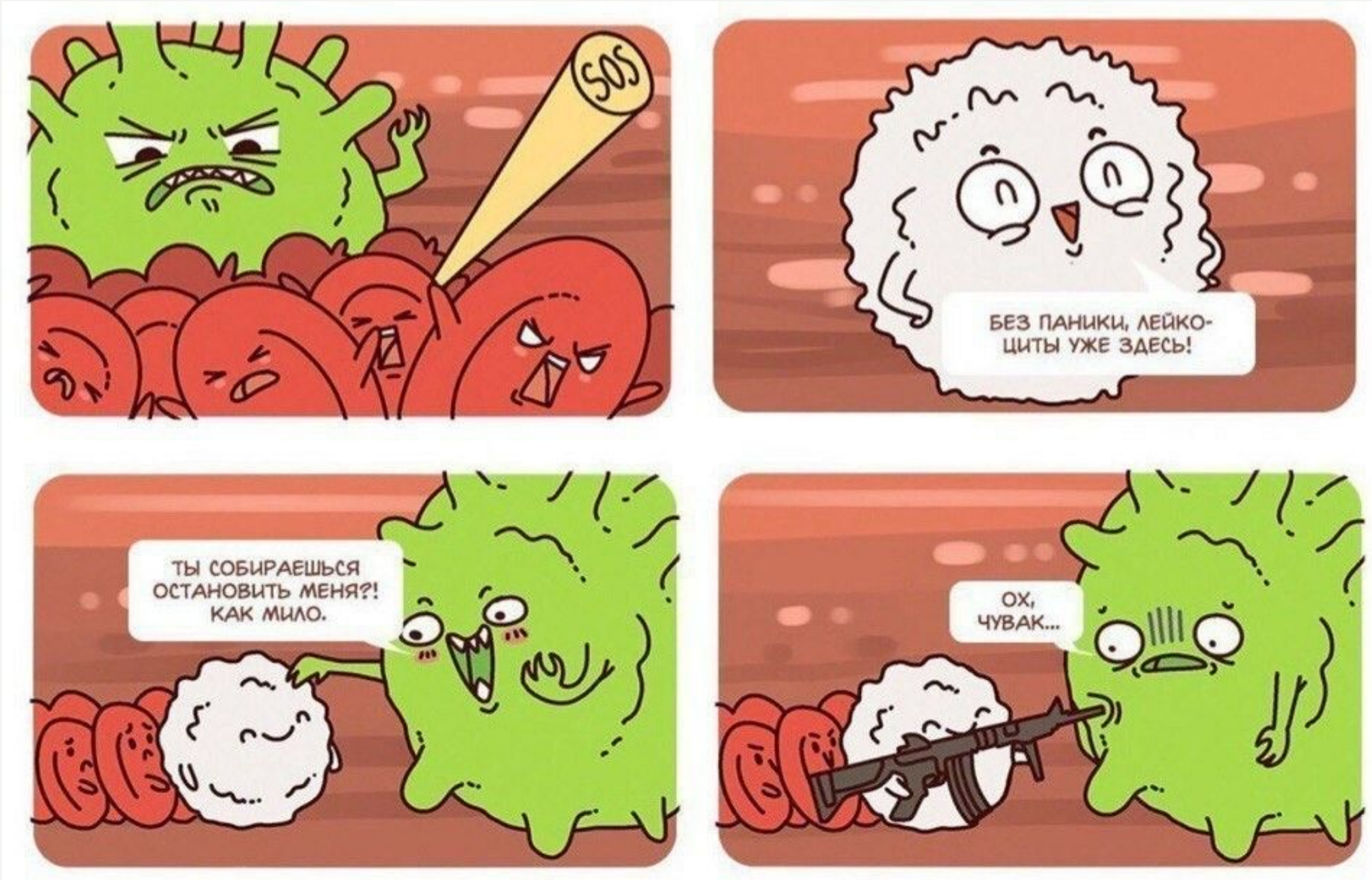
«плюс-ткань»

+ недостаток зрелых фор-менных элементов

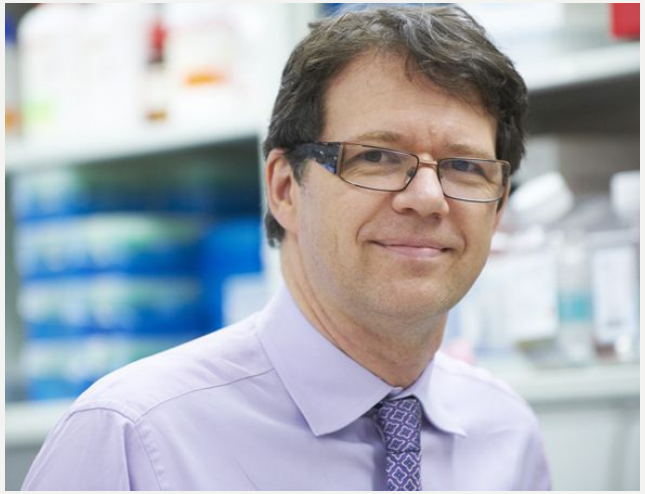
ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- Хирургический метод
- Лучевая терапия
- Химиотерапия
- Пересадка гемопоэтических стволовых клеток (для новообразований кроветворной системы)

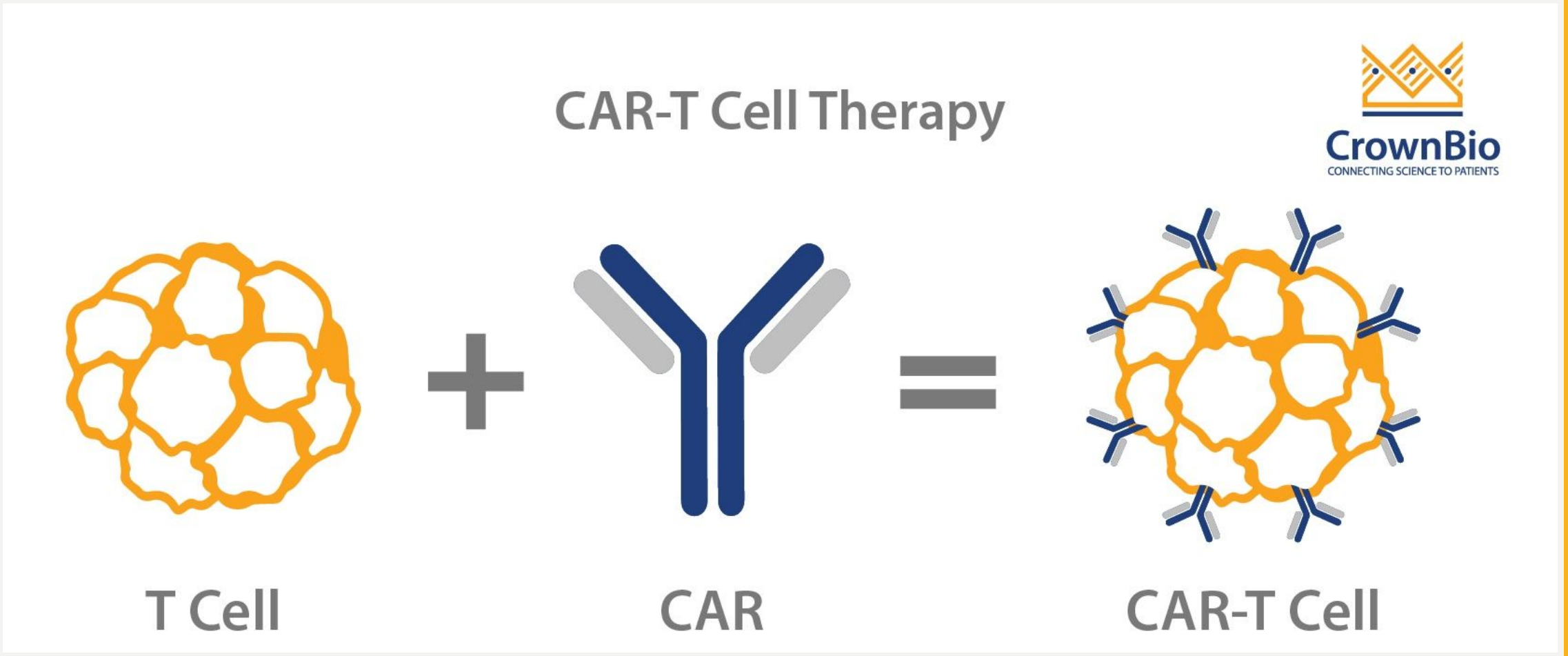
- Иммунотерапия


SOS
БЕЗ ПАНИКИ, ЛЕЙКО-
ЦИТЫ УЖЕ ЗДЕСЬ!
ТЫ СОБИРАЕШЬСЯ
ОСТАНОВИТЬ МЕНЯ?!
КАК МИЛО.
ОХ,
ЧУВАК...

CAR-T КЛЕТКИ



- **C**himeric **A**ntigen **R**eceptor Т-клетки
- CAR – это синтетические рецепторы, перепрограммирующие Т-клетки.
- Клетки остаются живыми и при встрече с мишенью переходят в активное состояние
- Клетки сохраняются в организме пациента после окончания лечения (профилактика рецидивов! НО: точная продолжительность неизвестна)
- Создатель- Мишель Саделайн



Ключевой участник клеточного иммунитета

Специфический рецептор

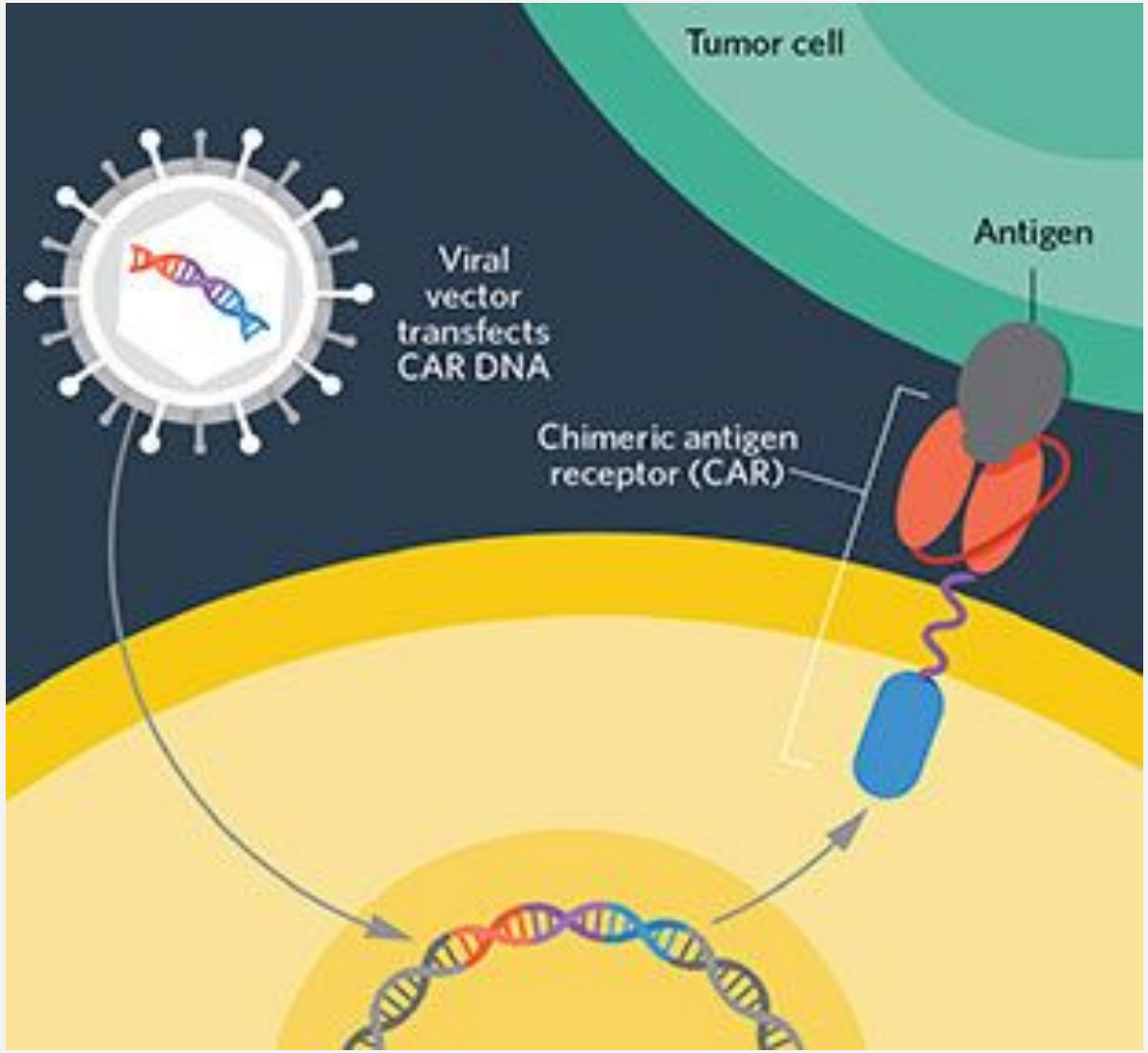
2 ОСНОВНЫХ ВОПРОСА

КАКУЮ ВЫБРАТЬ МИШЕНЬ?

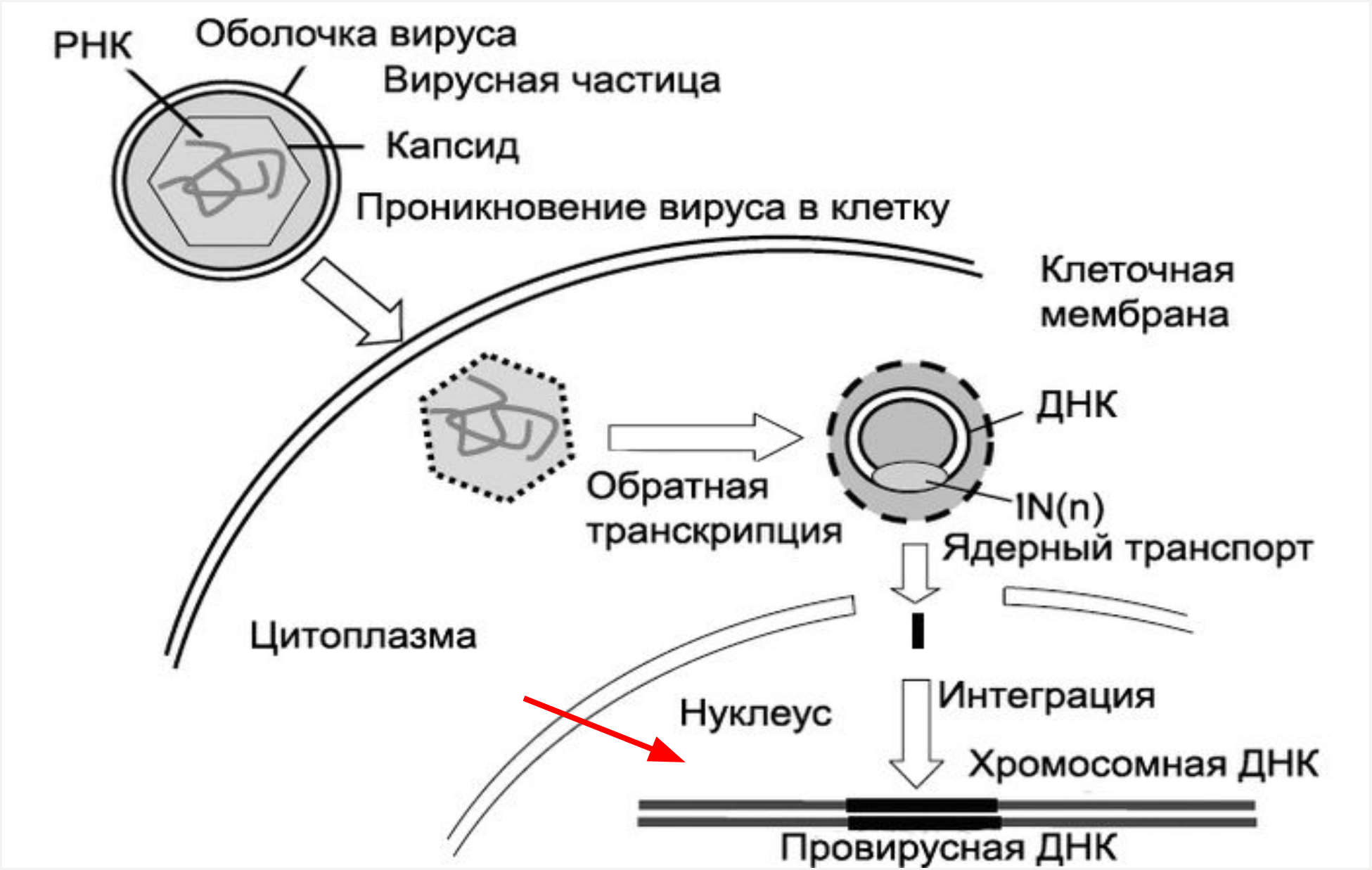
- Наилучшие клинические результаты продемонстрированы hgb использовании **антиCD19** Т-лимфоцитов

- Другие молекулы-мишени (CD20, CD33, CD123 GD2, Her2) находятся на стадии доклинических и клинических испытаний

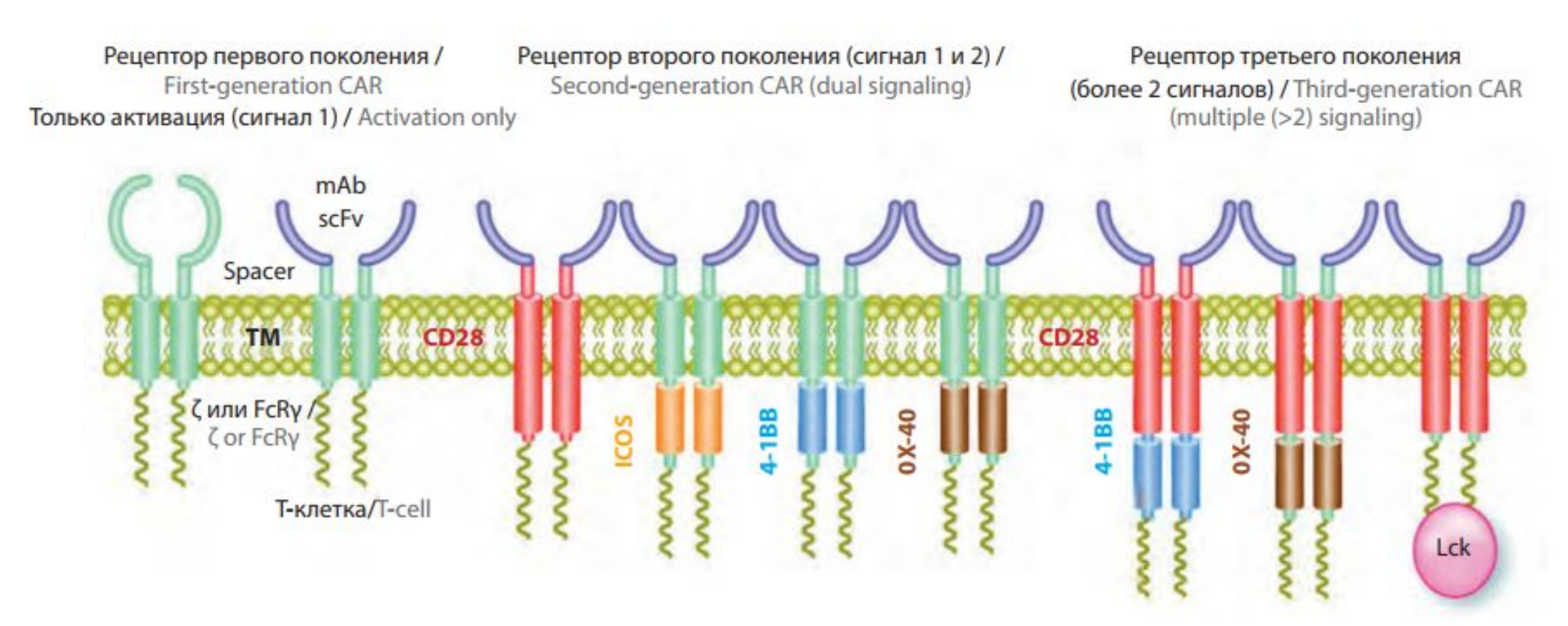
КАК «ИНТЕГРИРОВАТЬ» РЕЦЕПТОРЫ?



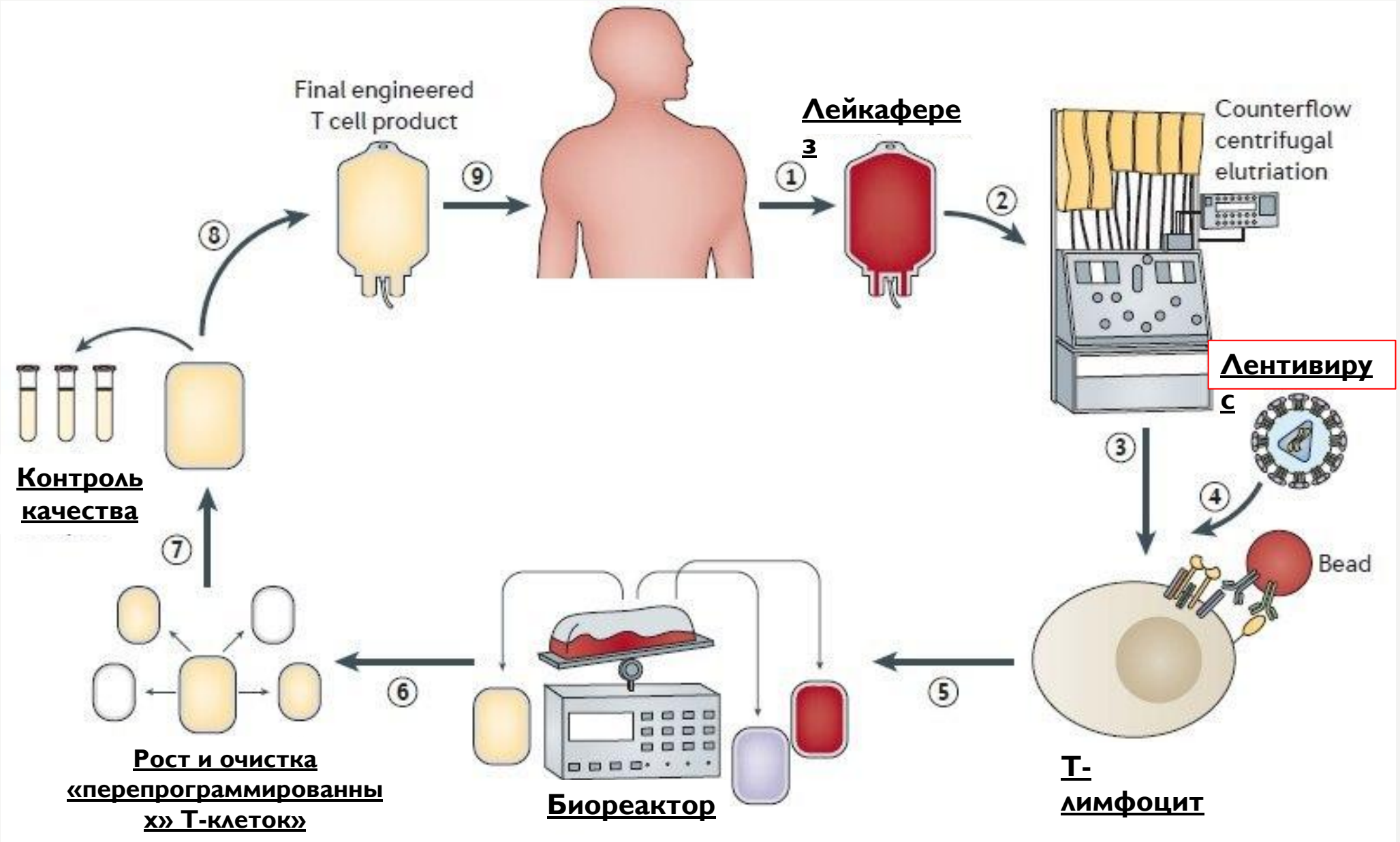
ЛЕНТИВИРУСНЫЙ ВЕКТОР



СТРУКТУРА ХИМЕРНОГО РЕЦЕПТОРА



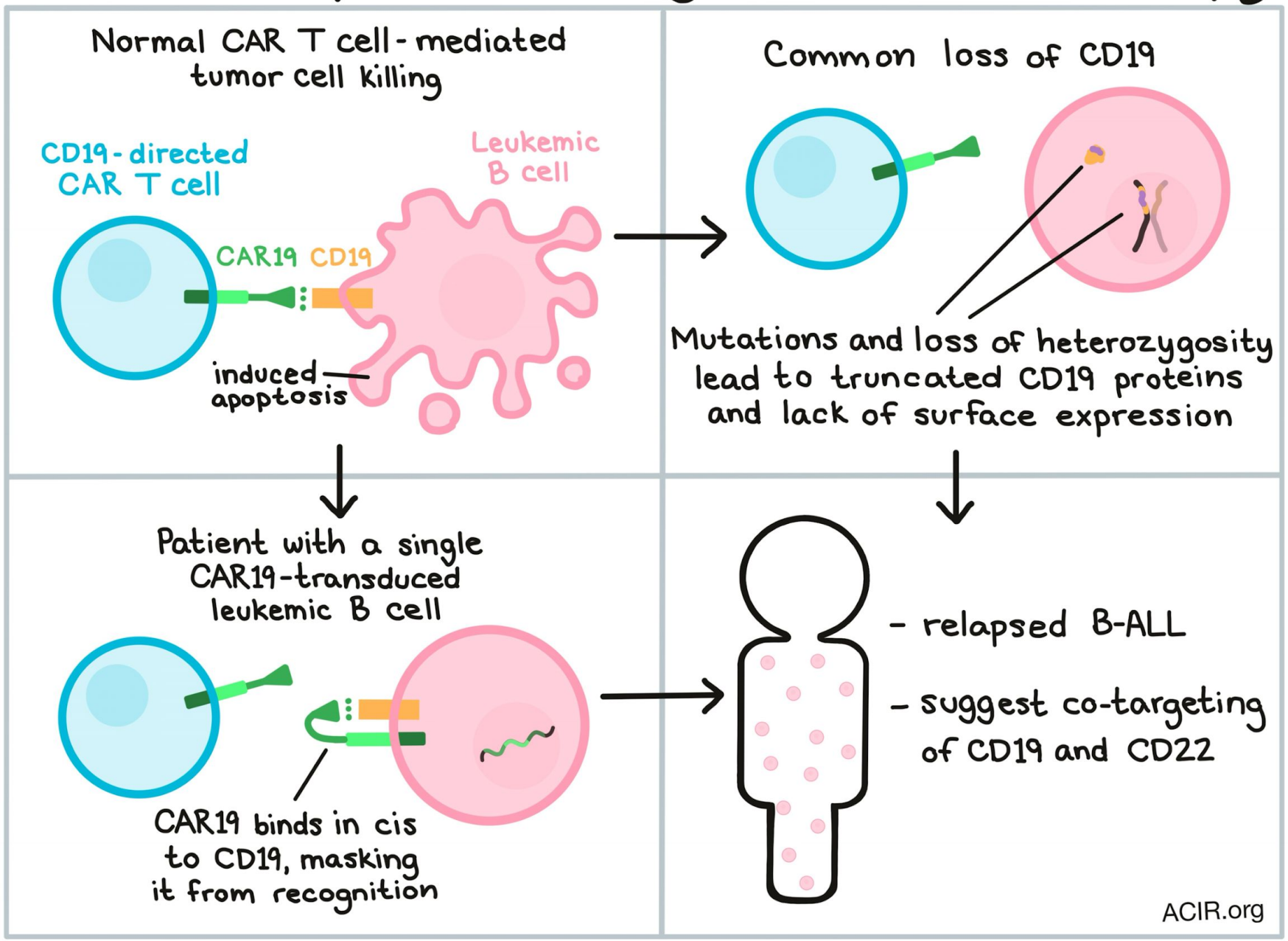
ТЕХНИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

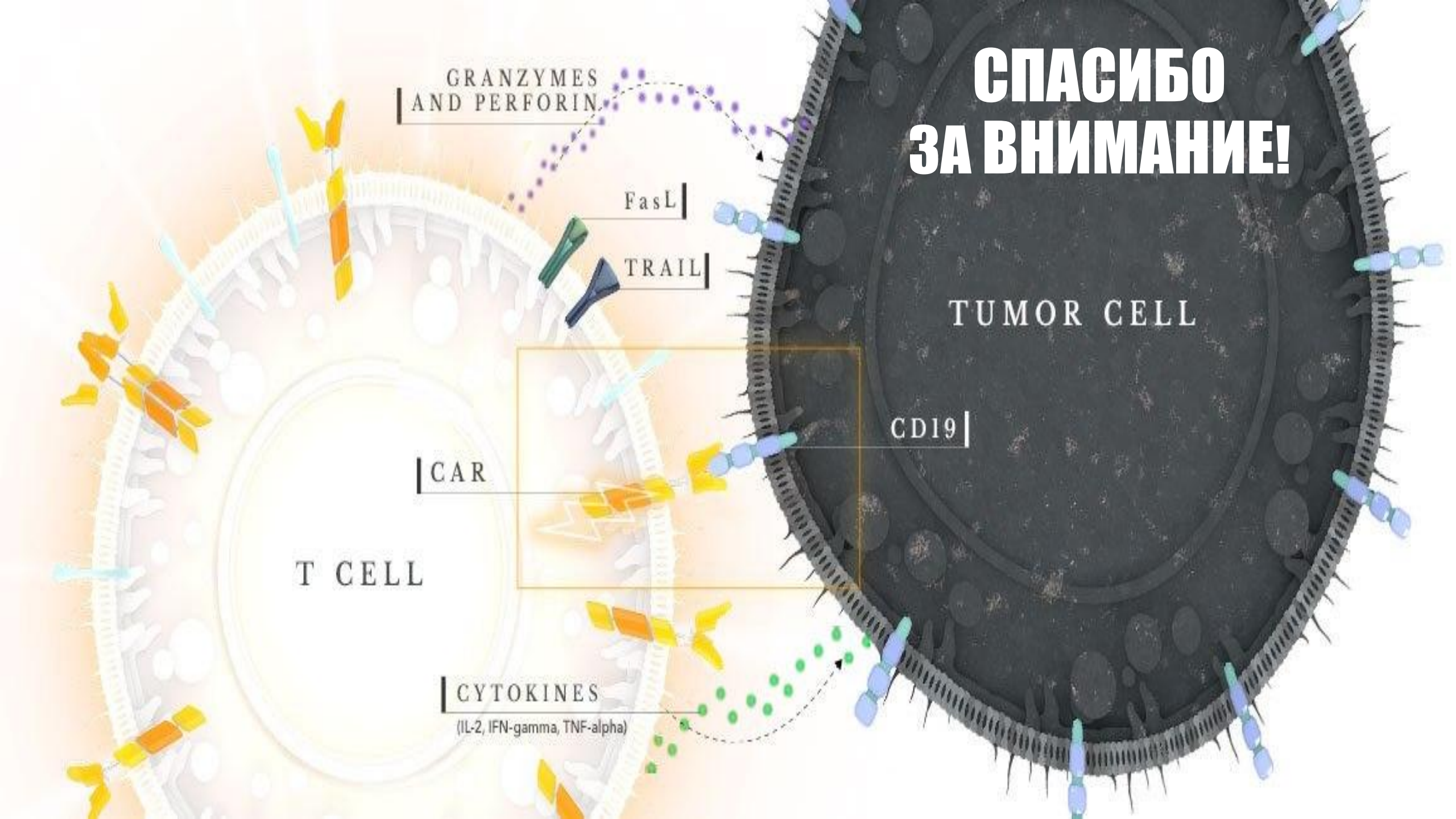


НЕДОСТАТКИ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Опухолевые клетки и клетки стромы могут «уклоняться» от иммунного ответа, реализуемого Т-клетками => необходимы дополнительные генетические модификации
- CAR-T клетки могут распознавать только антигены, расположенные на поверхности опухолевой клетки
- Высокая стоимость
- Вопрос селективности
- Синдром выброса цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-2): повышение температуры, усталость, миалгия, тошнота, анорексия, тахикардия, гипотония, сердечная дисфункцию, почечная и печеночная недостаточность, эритематозная/зудящую сыпь
- Нейротоксичность
- Аллергические реакции

B-ALL Relapse Following CAR T Cell Therapy





СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

Показатели клинического ответа на терапию CD19 CAR Т-клетками

Заболевание	CAR	Тип вектора	*n*	Реж. конд.	Т-клетки	Степень клин. ответа (%)	Ссылка
ОЛЛ у взрослых	CD28	gRV	16	CY	Аутологичные	88	30
ОЛЛ у детей	4-1BB	LV	25	CF	Аутологичные	90	31
ОЛЛ у детей	CD28	gRV	21	CY	Аутологичные	68	32
ОЛЛ у взрослых	CD28	gRV	53	CY	Аутологичные	83	33
ОЛЛ у детей	4-1BB	LV	2	Post-T	Аутологичные	100	29
НХЛ и ХЛЛ	CD28	gRV	15	CF	Аутологичные	53	34
Смеш. В-лимфома	CD28	gRV	20	Post-T	Аллогенные	30	35
НХЛ	4-1BB	LV	32	CY или CF	1:1 $CD4^+/CD8^+$	79	36

Клинический ответ на CD19 CAR терапию среди пациентов с рецидивирующими формами В-клеточных опухолей, устойчивых к химиотерапии. В данных исследованиях используются различные сигнальные элементы CAR (CD28 или 4-1BB), различные типы векторов (gRV или LV) и кондиционирующие режимы (Реж.конд.).