

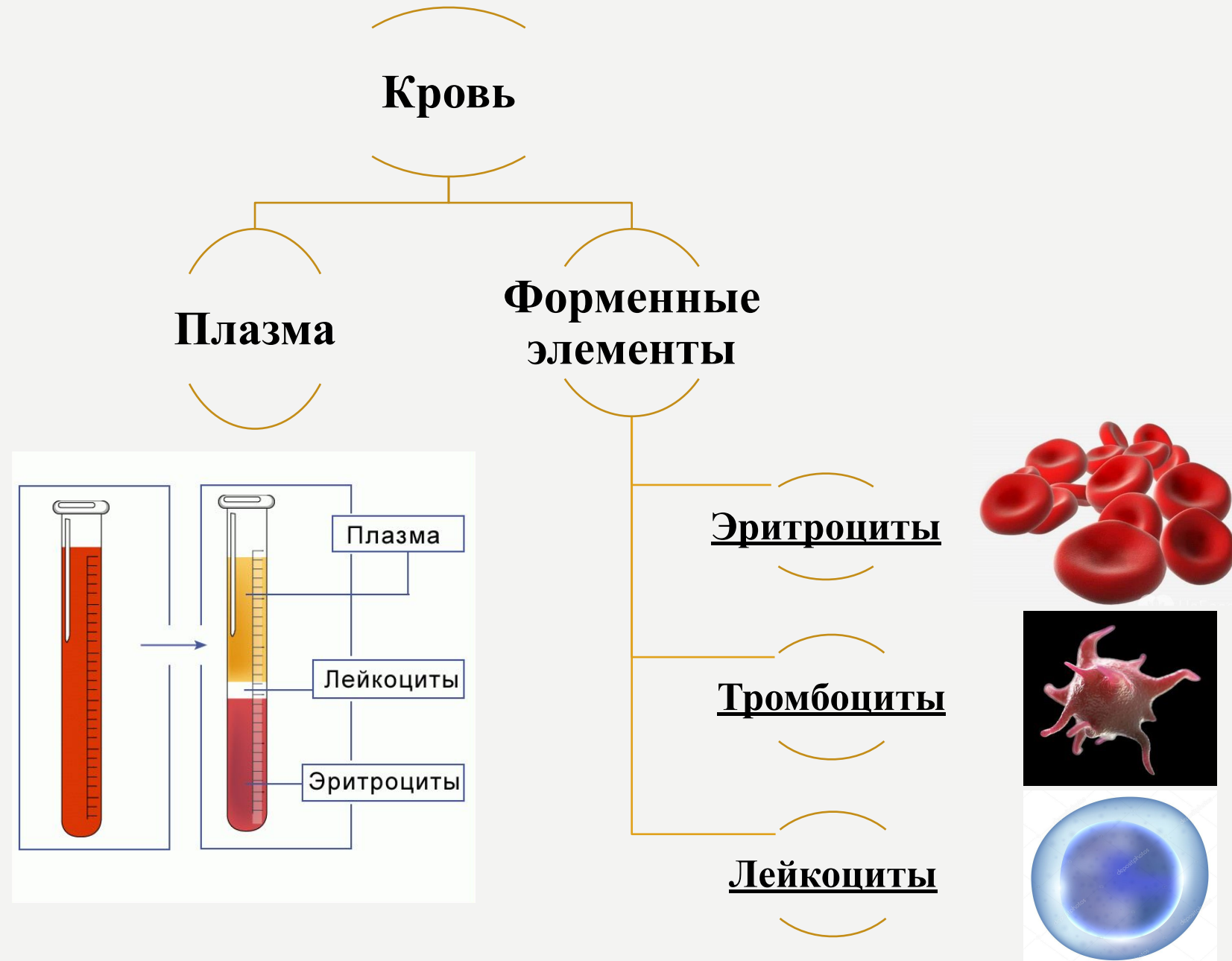
CAR-T КЛЕТКИ

ЖИВОЕ ЛЕКАРСТВО ПРОТИВ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА

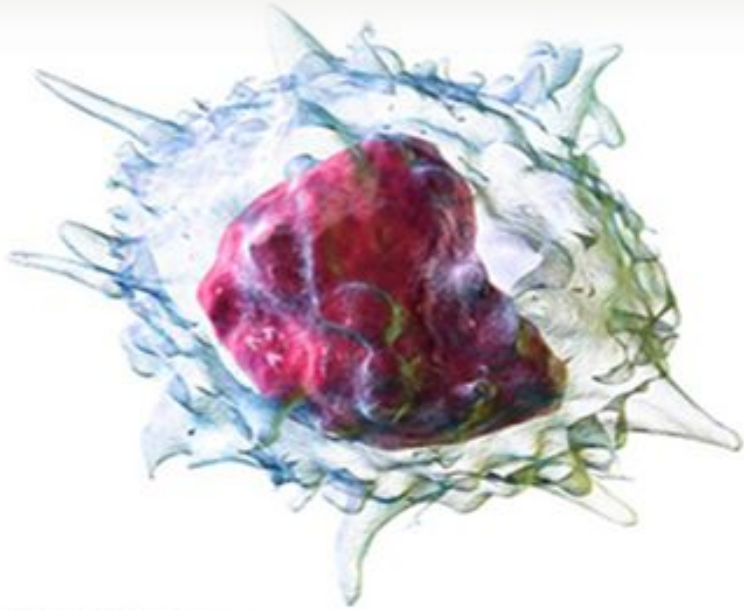
СТУДЕНТКА 6 КУРСА ФФМ МГУ

ЛЕБЕДЕВА С.А.

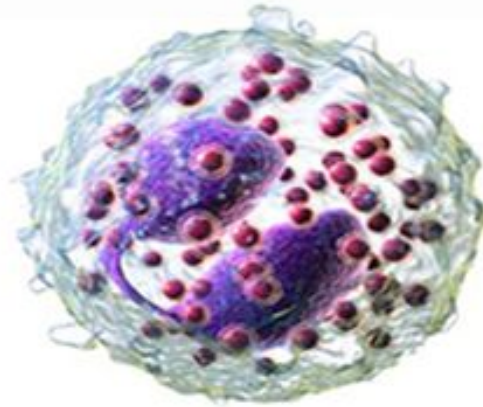
ВВЕДЕНИЕ ЧАСТЬ 1



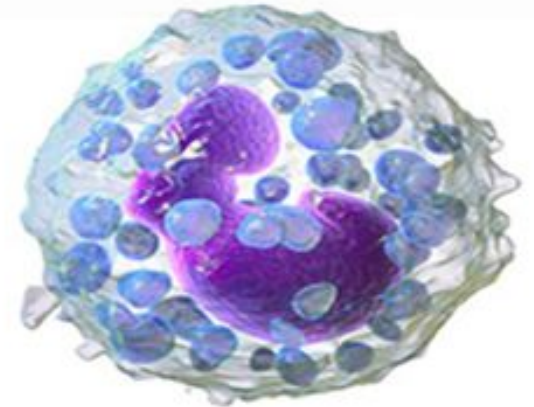
ЛЕЙКОЦИТЫ



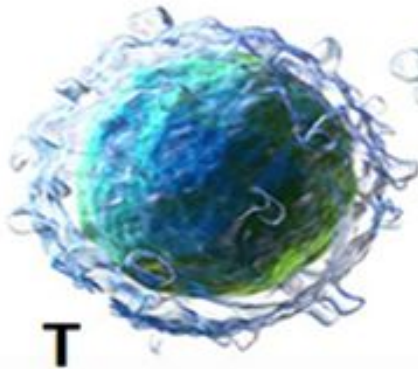
Моноцит



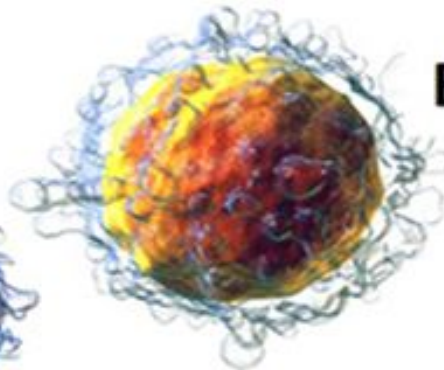
Эозинофил



Базофил

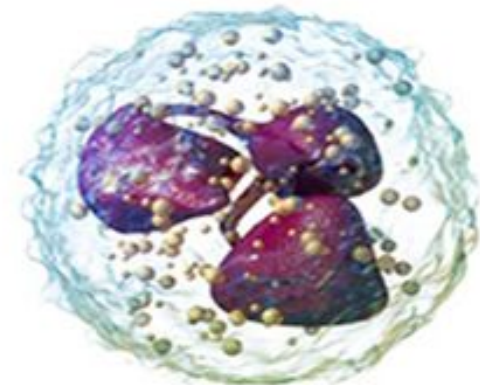


T



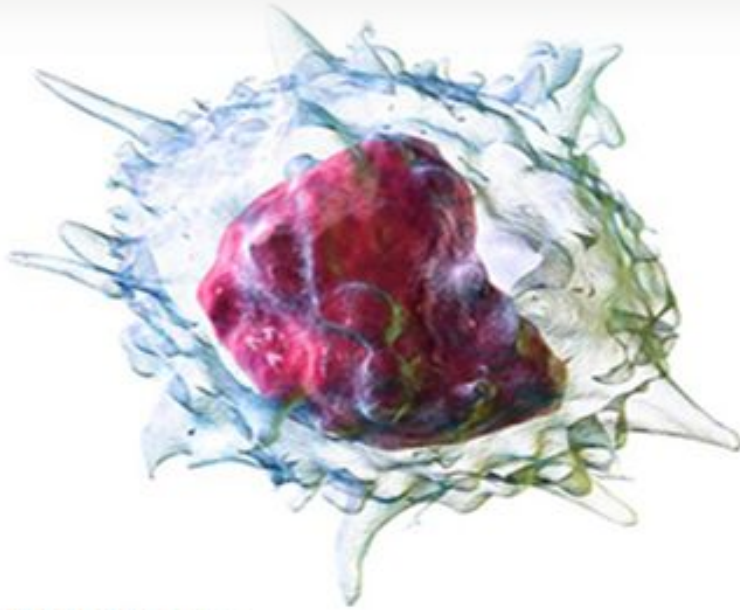
B

Лимфоциты

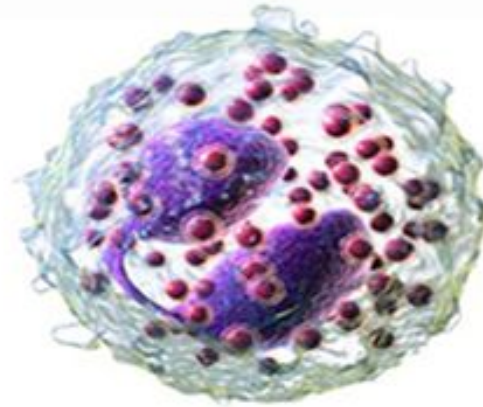


Нейтрофил

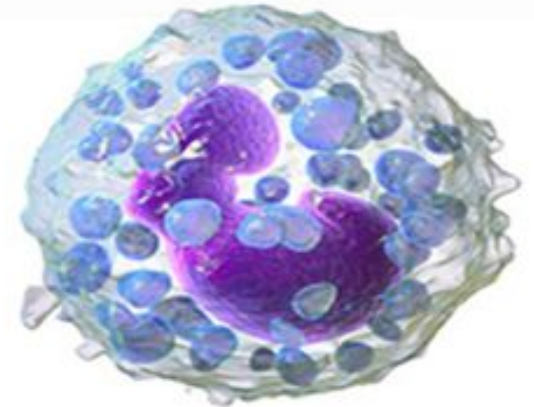
ЛЕЙКОЦИТЫ



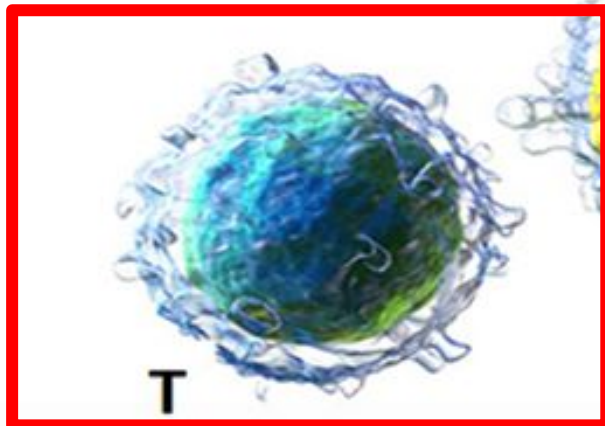
Моноцит



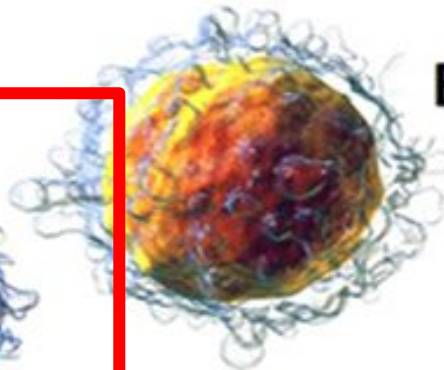
Эозинофил



Базофил

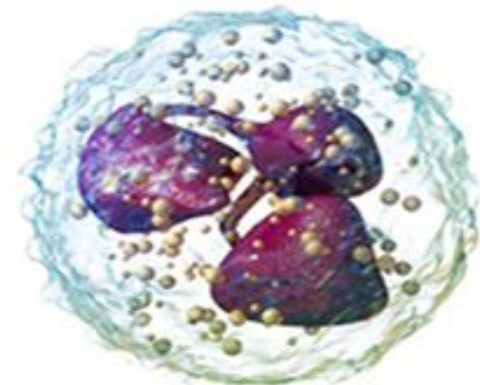


T



B

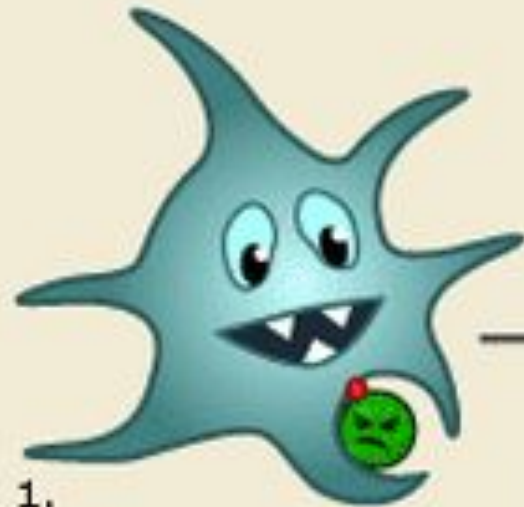
Лимфоциты



Нейтрофил

Antigen Presentation

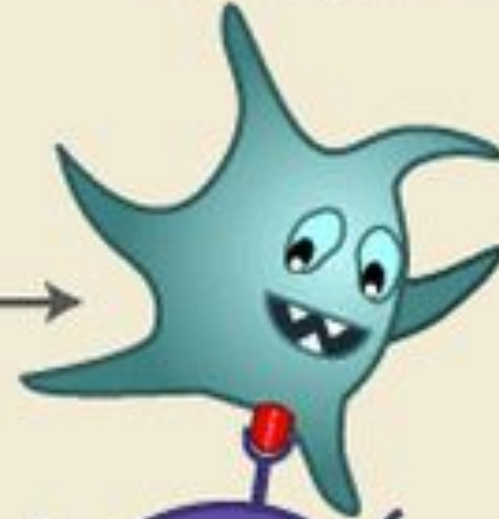
dendritic cell



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

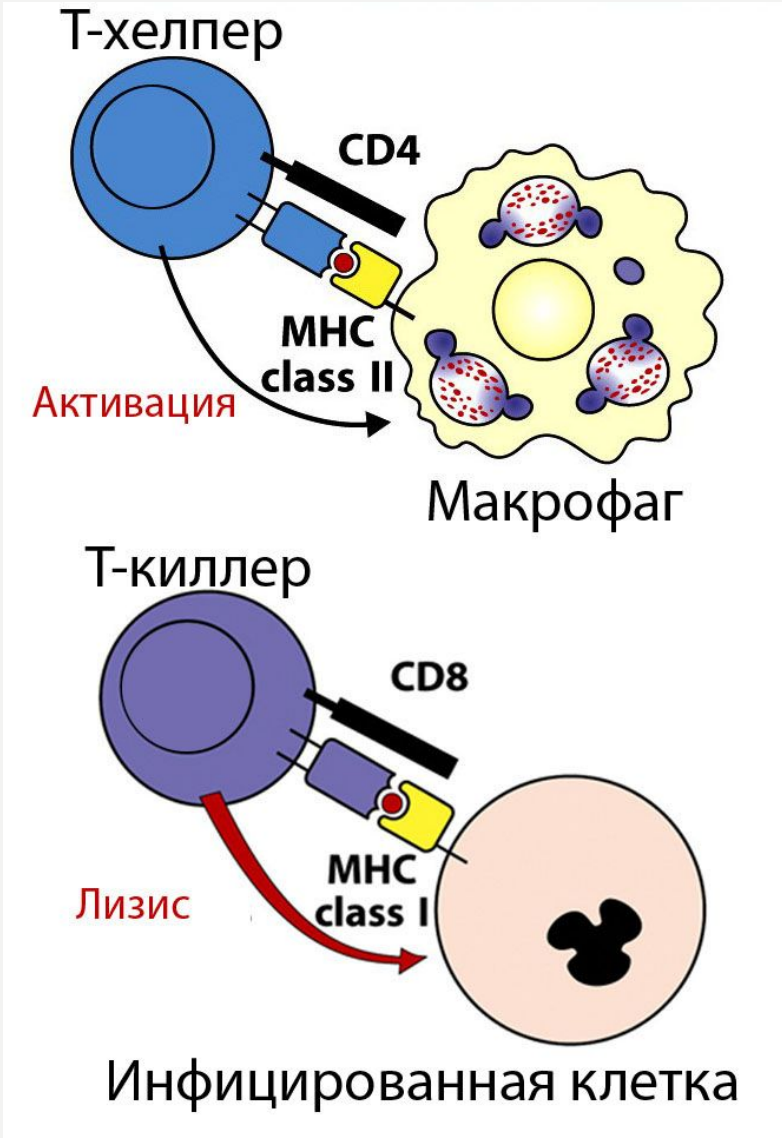
activated helper T cell



4. The helper T cell is activated.

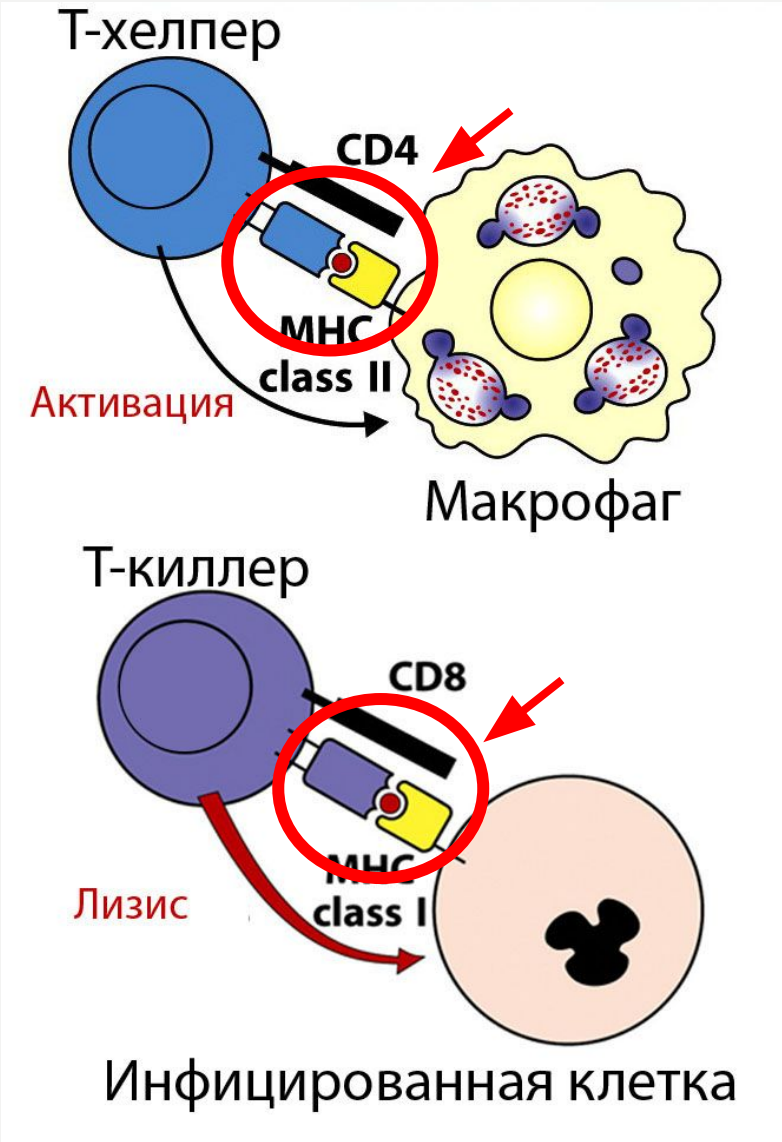
- **Т-лимфоциты – основные участники клеточного иммунного ответа**
- **Антиген** — любое вещество, которое организм рассматривает как чужеродное или потенциально опасное

Т-лимфоциты

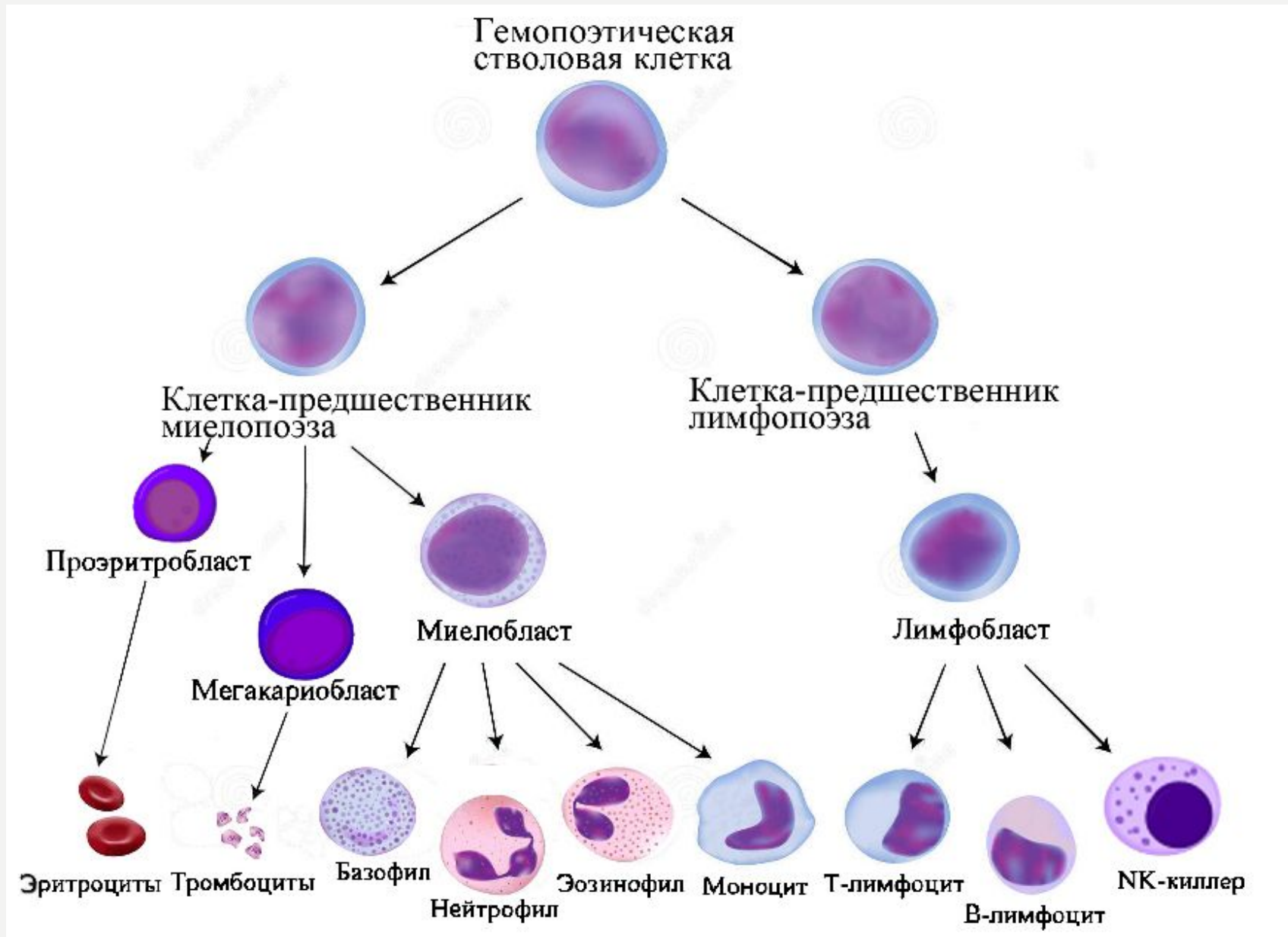


- Т-лимфоциты – основные участники клеточного иммунного ответа

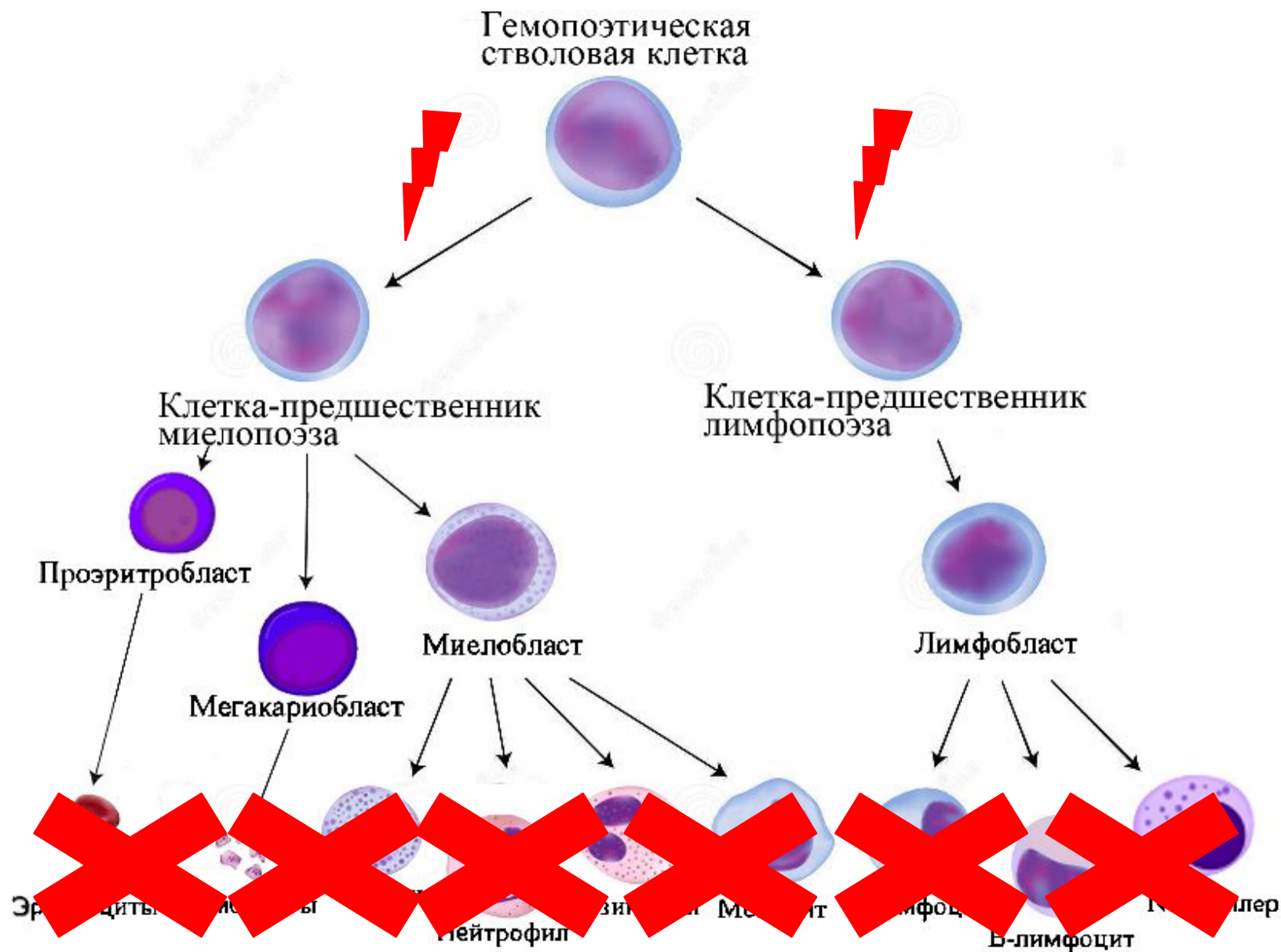
Т-лимфоциты



ВВЕДЕНИЕ часть 2



ОСТРЫЙ ЛЕЙКОЗ



Клинические проявления = «плюс-ткань»
+ недостаток зрелых форменных элементов

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

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



CAR-T КЛЕТКИ



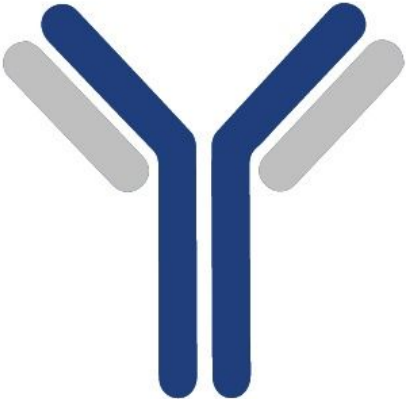
- Chimeric Antigen Receptor T-клетки
- CAR – это синтетические рецепторы, перепрограммирующие T-клетки.
- Клетки остаются живыми и при встрече с мишенью переходят в активное состояние
- Клетки сохраняются в организме пациента после окончания лечения (профилактика рецидивов! НО: точная продолжительность неизвестна)
- Создатель- Мишель Саделайн

CAR-T Cell Therapy



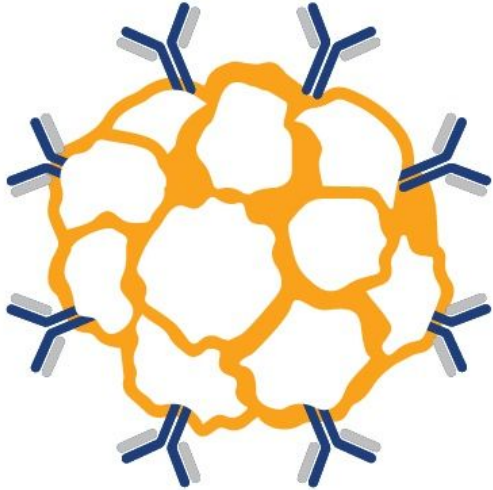
T Cell

Ключевой участник клеточного иммунитета



CAR

Специфический рецептор



CAR-T Cell

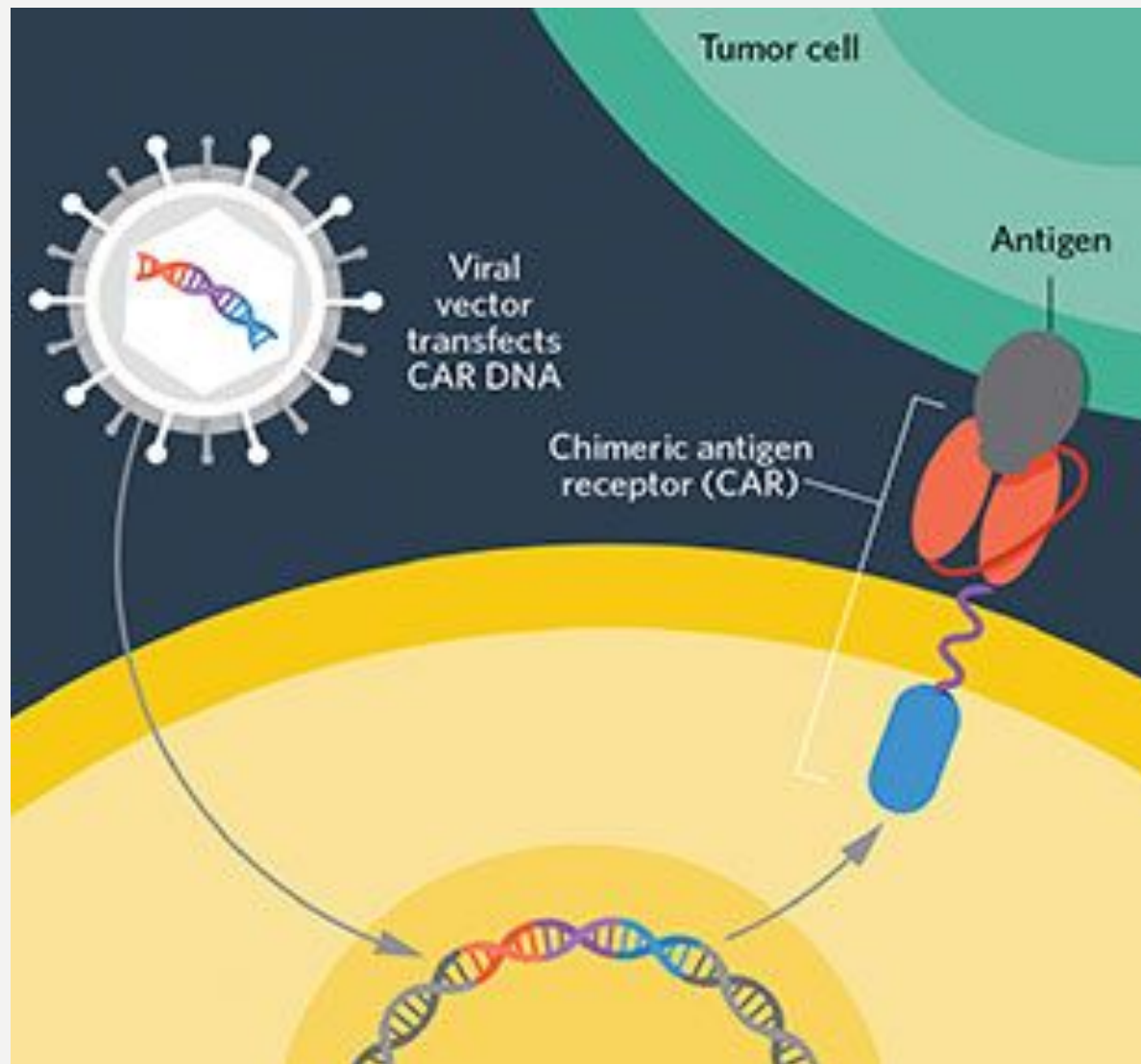
2 ОСНОВНЫХ ВОПРОСА

КАКУЮ ВЫБРАТЬ МИШЕНЬ?

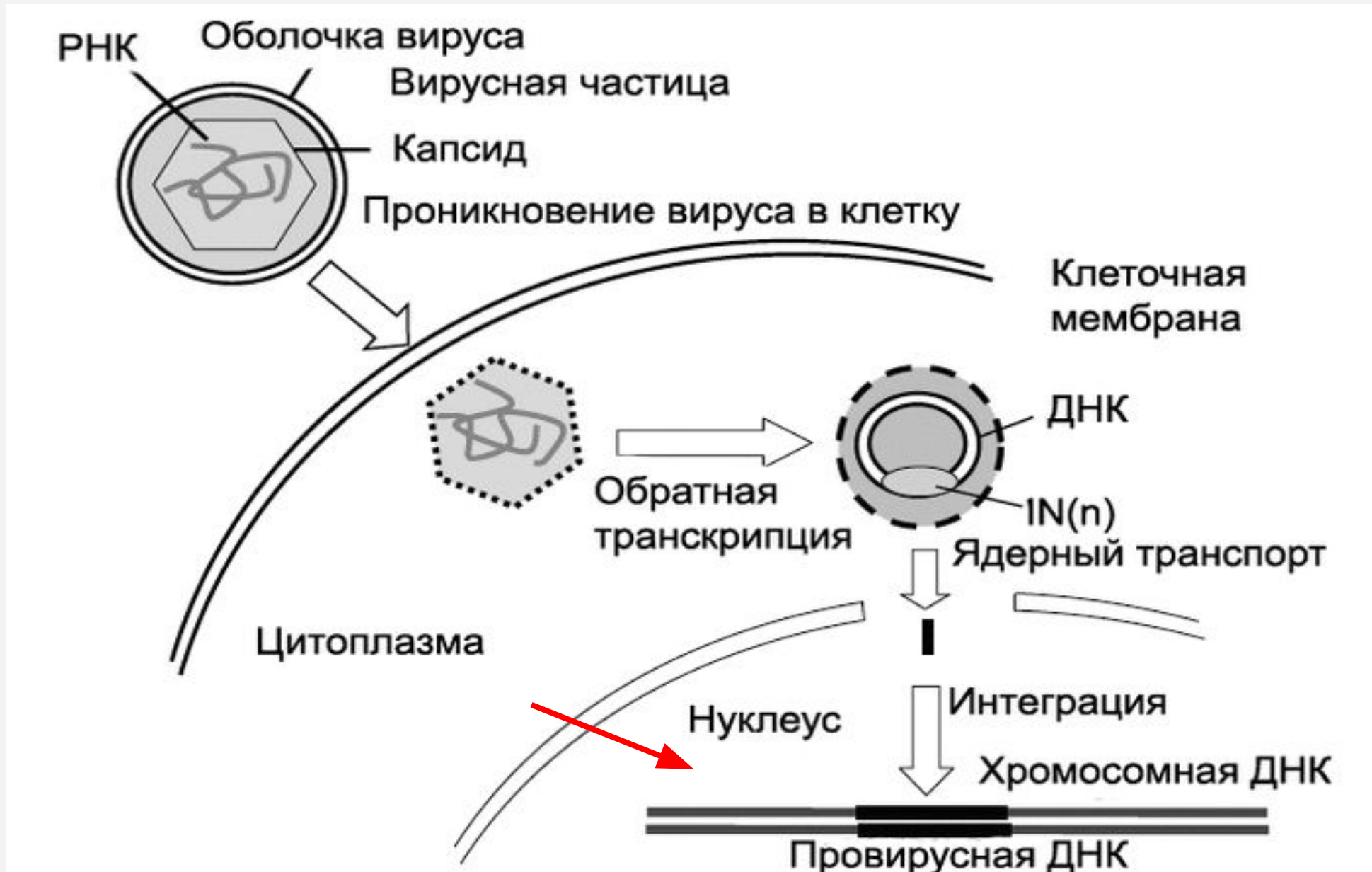
- Наилучшие клинические результаты продемонстрированы hgb использовании антиCD19 Т-лимфоцитов

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

КАК «ИНТЕГРИРОВАТЬ» РЕЦЕПТОРЫ?



ЛЕНТИВИРУСНЫЙ ВЕКТОР

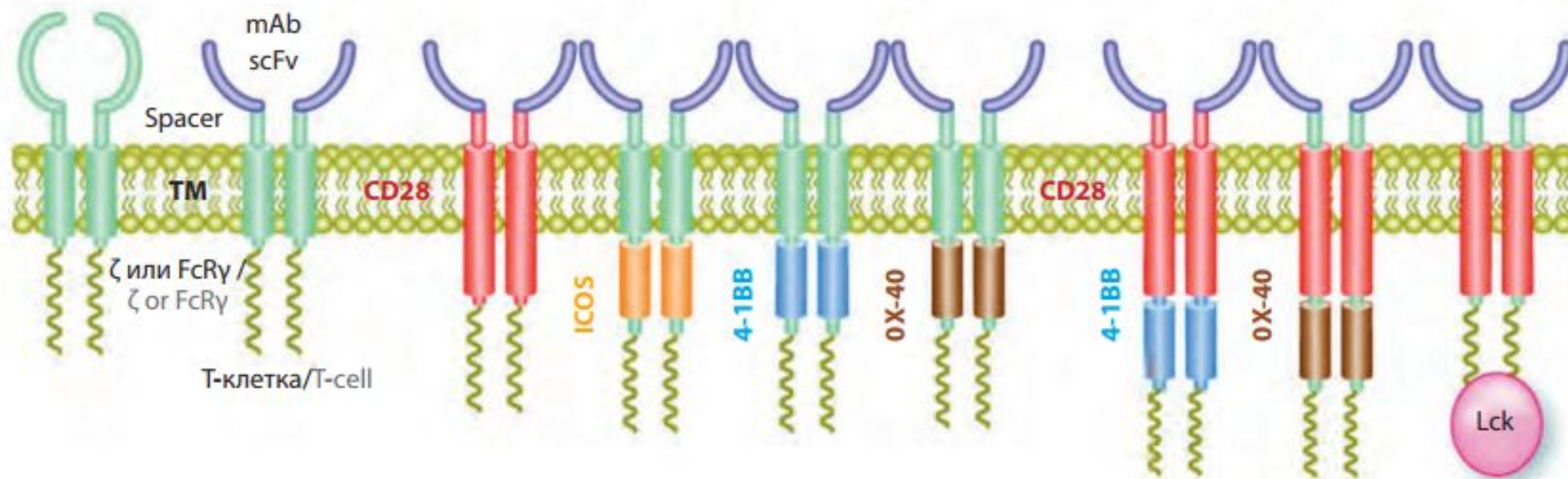


СТРУКТУРА ХИМЕРНОГО РЕЦЕПТОРА

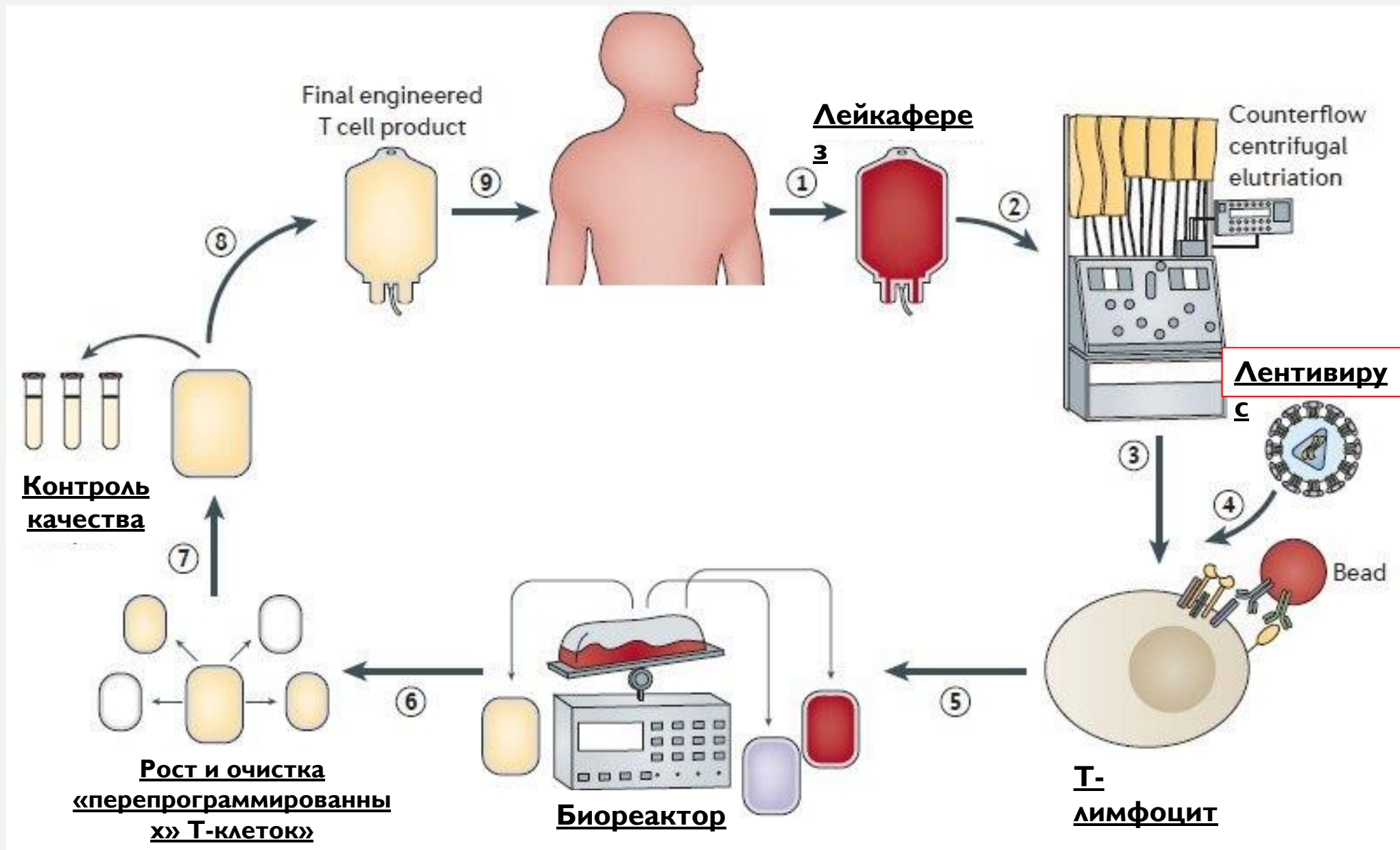
Рецептор первого поколения /
First-generation CAR
Только активация (сигнал 1) / Activation only

Рецептор второго поколения (сигнал 1 и 2) /
Second-generation CAR (dual signaling)

Рецептор третьего поколения
(более 2 сигналов) / Third-generation CAR
(multiple (>2) signaling)



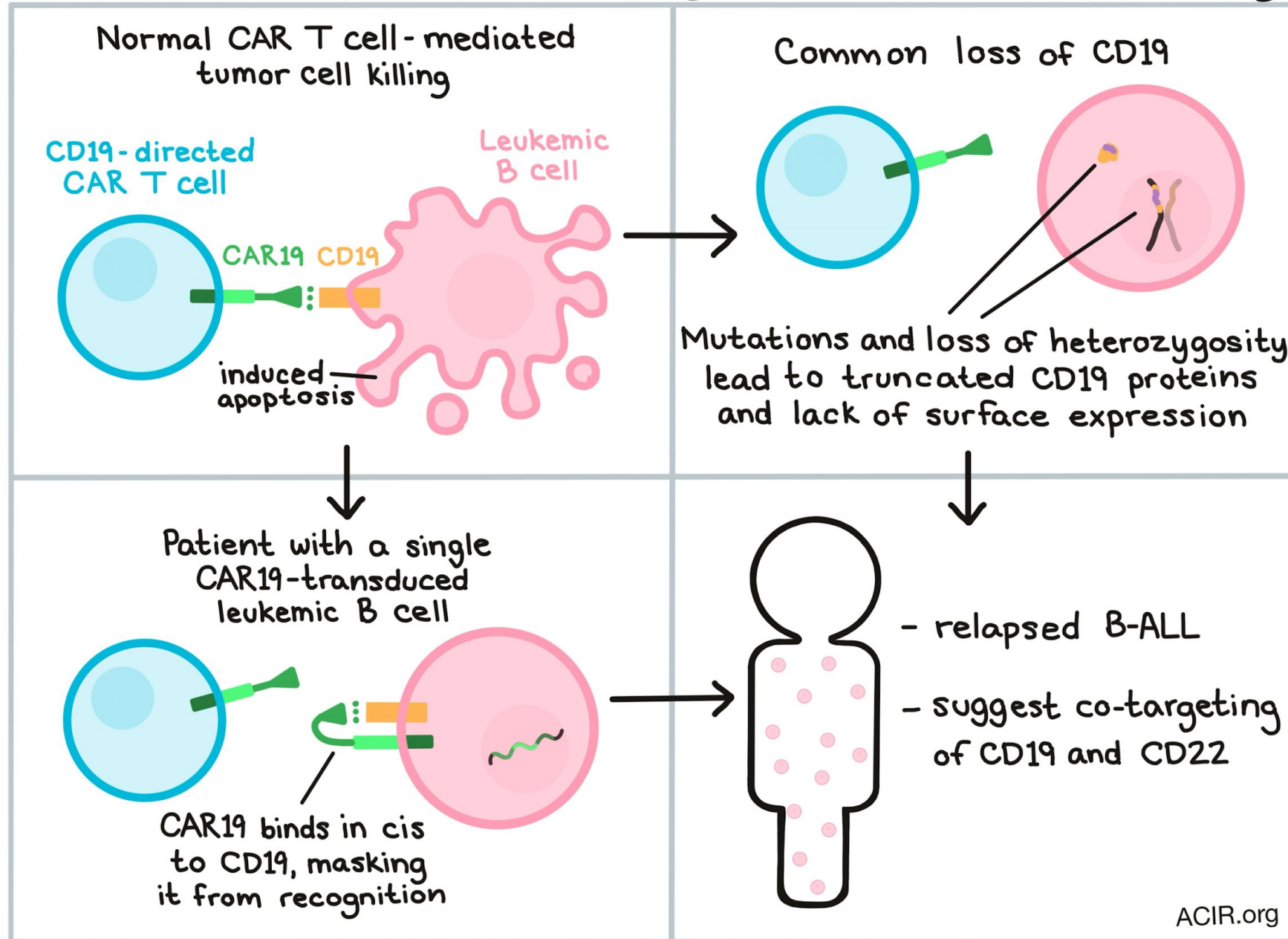
ТЕХНИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС



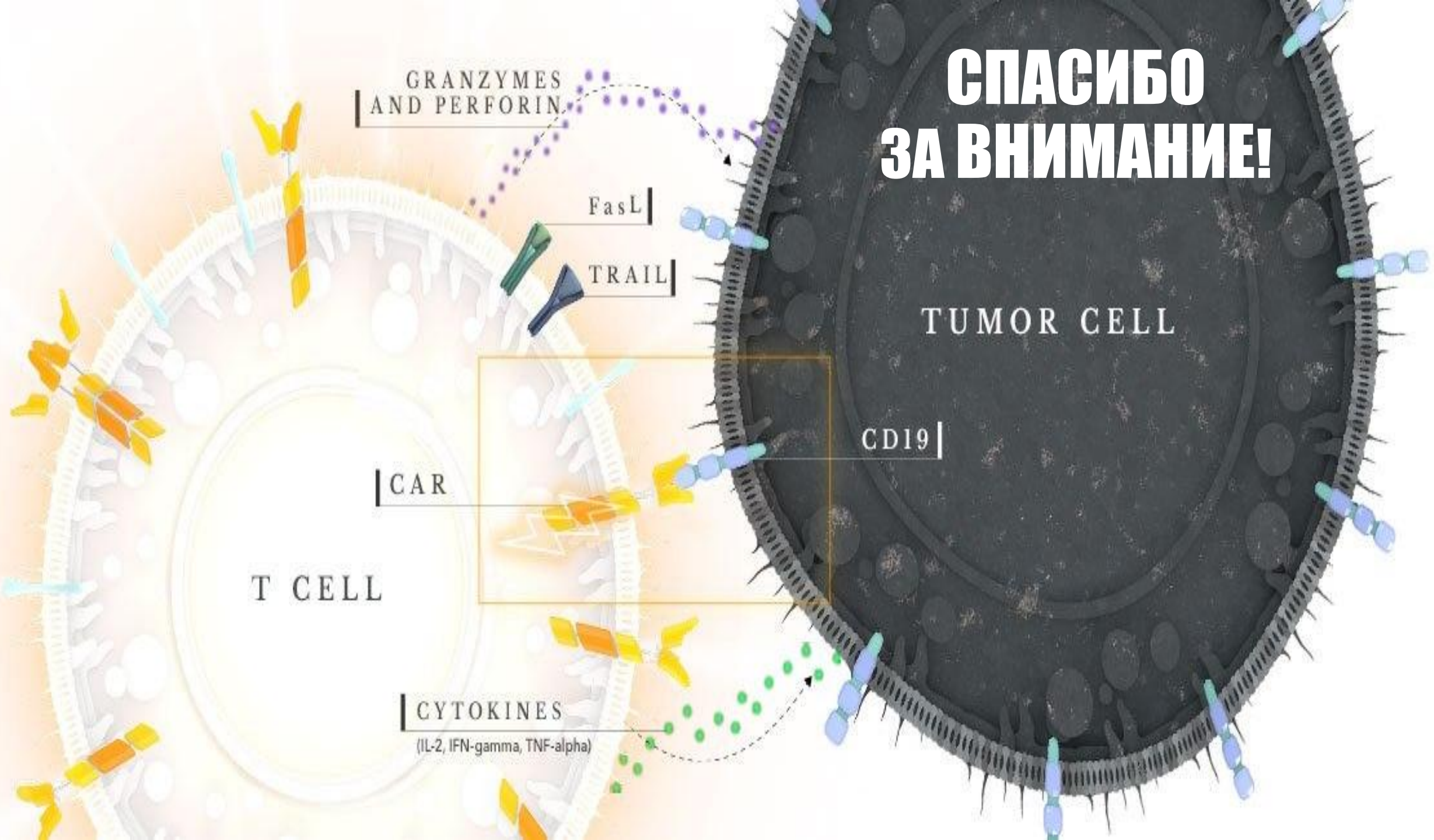
НЕДОСТАТКИ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- 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!**



GRANZYMES
AND PERFORIN

FasL

TRAIL

TUMOR CELL

CD19

CAR

T CELL

CYTOKINES

(IL-2, IFN-gamma, TNF-alpha)

Показатели клинического ответа на терапию CD19 CAR T-клетками

Заболевание	CAR	Тип вектора	n	Реж. конд.	T-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.).