

# Таргетная терапия

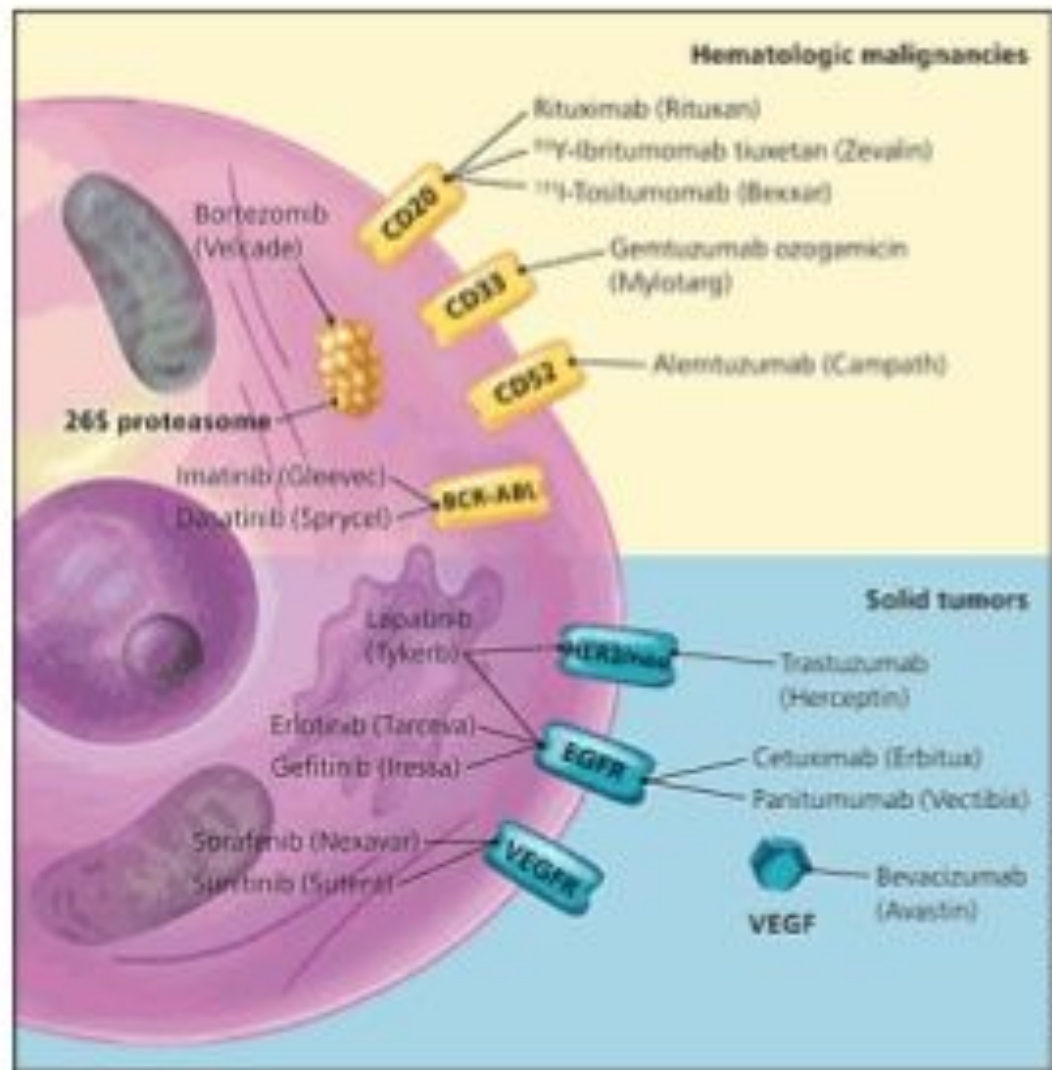
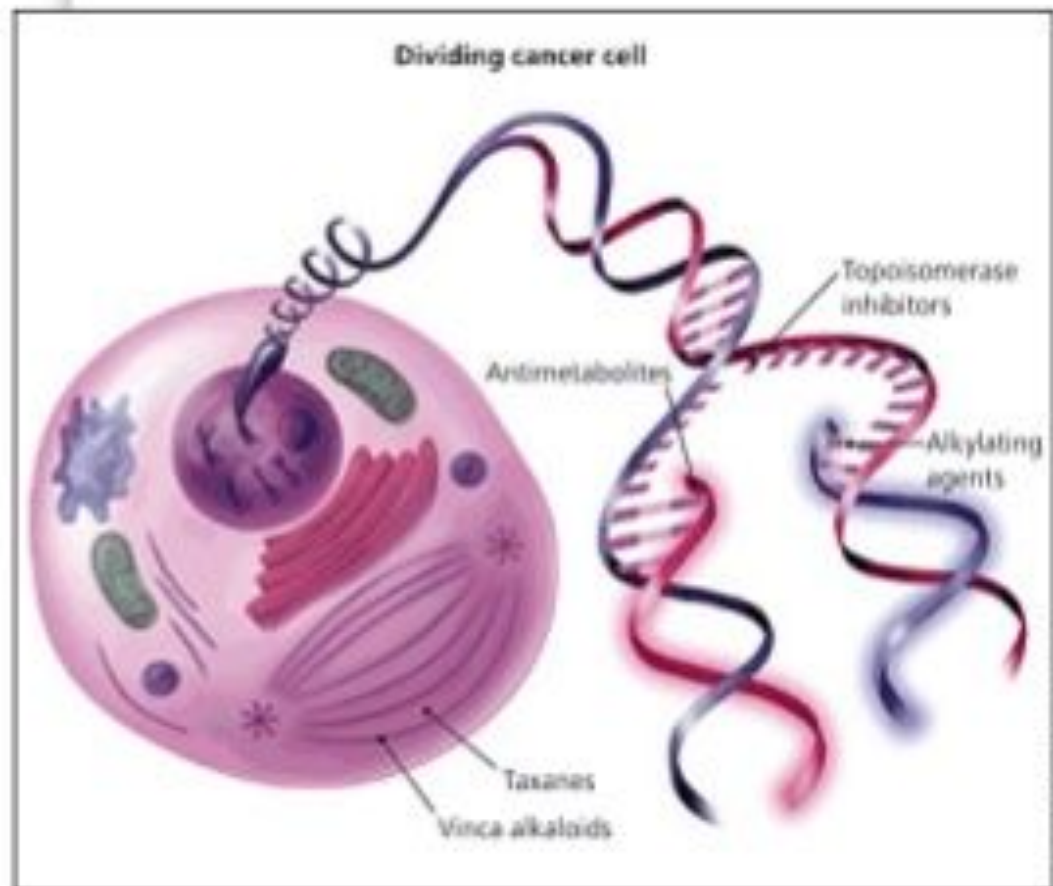
Дарашкевич Любовь

3 курс



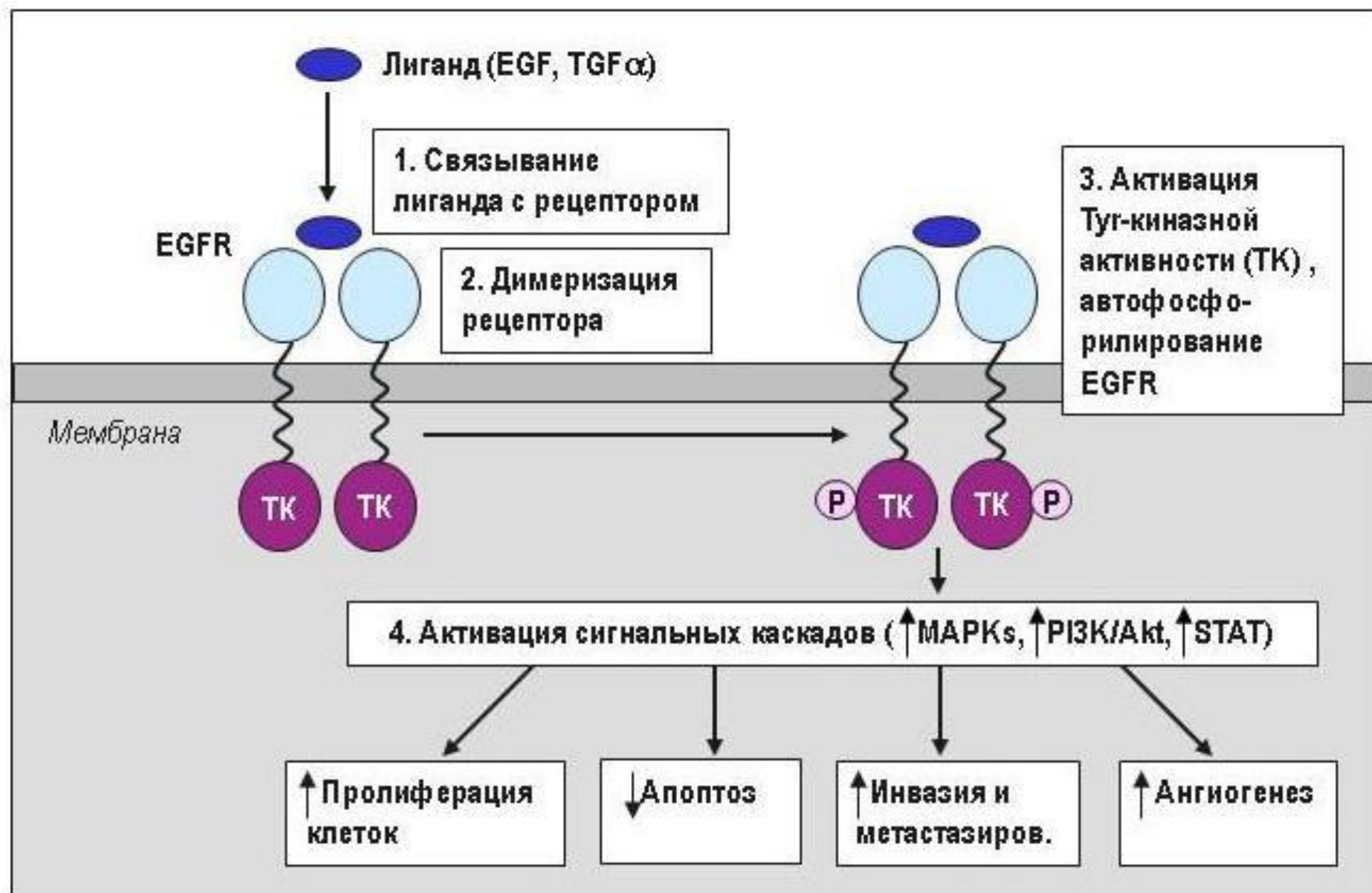
**Таргетная терапия** – это лечение препаратами, которые блокируют рост и распространение раковых клеток, **посредством воздействия на специфические молекулы**, которые участвуют в росте и развитии опухолевой клетки.

# Chemotherapy vs Targeted Therapy



# Виды таргетных препаратов:

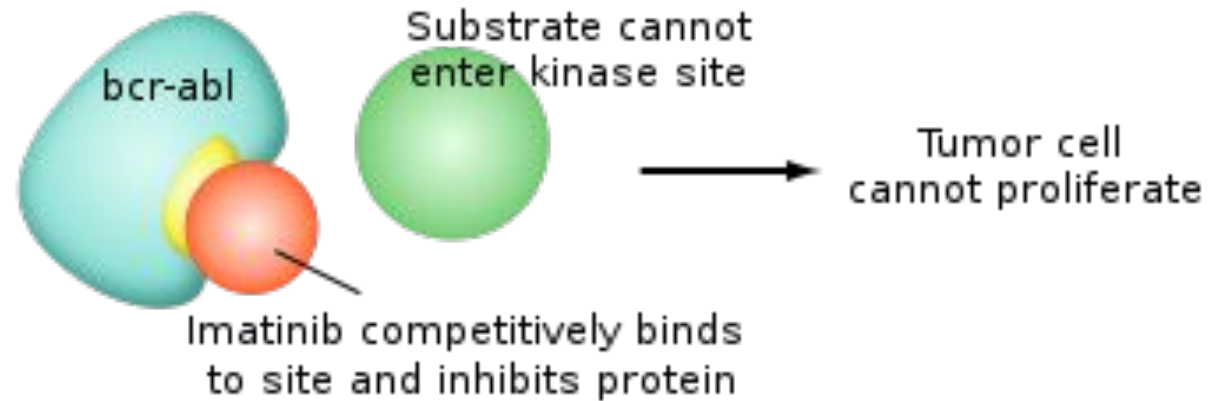
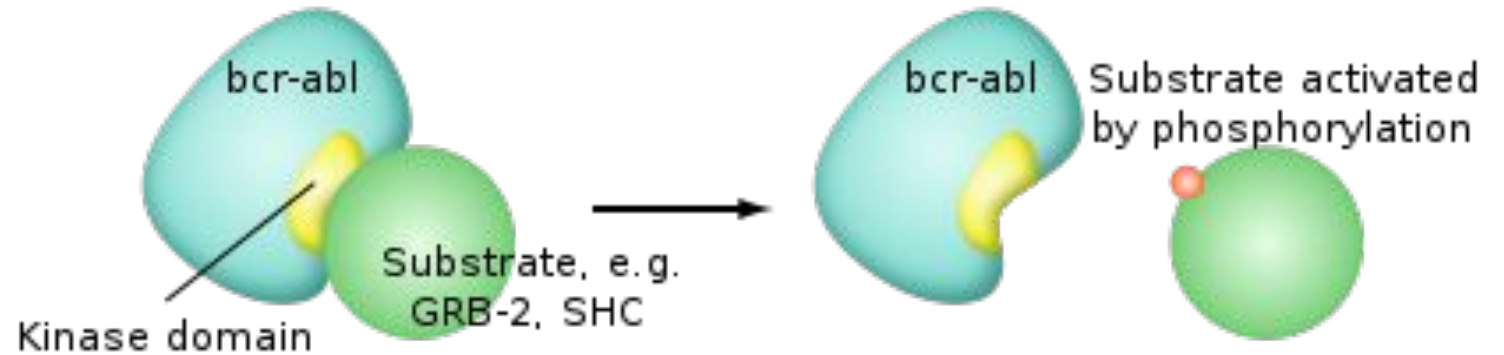
- малые молекулы (низкомолекулярные БАВ)
  - Ингибиторы тирозинкиназы
  - Ингибиторы серин / треонин киназы
- моноклональные антитела



**Рис. 19.** Активация рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) при связывании с лигандом

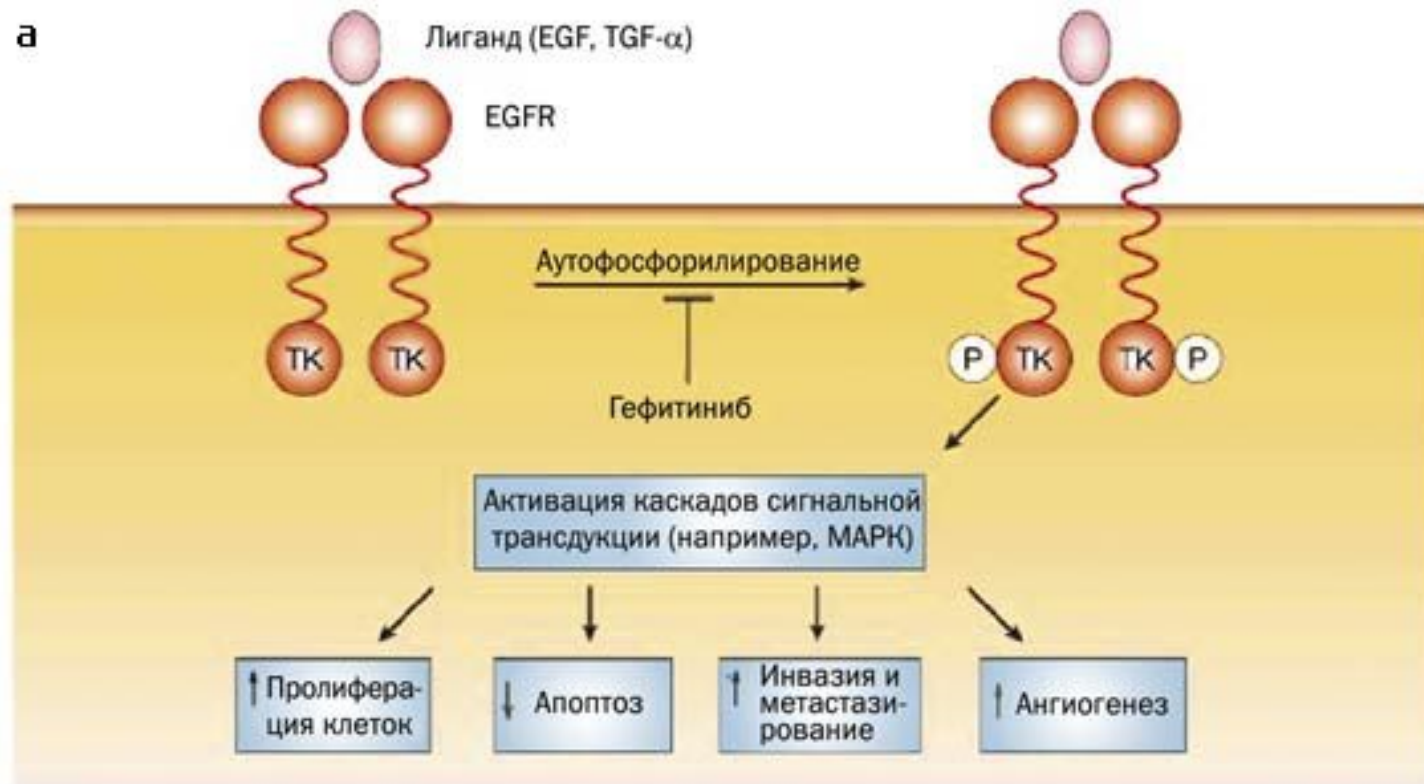
# Мезилат иматиниба (Гливек, STI-571)

- Ингибитор тирозиновой протеинкиназы с исключительным сродством к гибриднему белку BCR-ABL
- предназначен для лечения **хронического миелолейкоза** **желудочно-кишечной стромальной опухоли** и некоторых других видов рака.

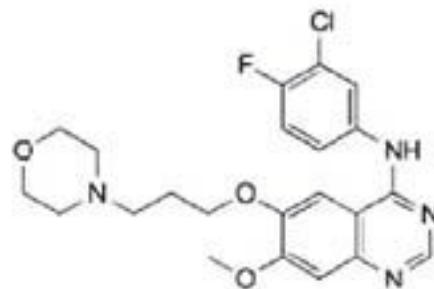


# Гефитиниб (Иресса, ZD1839)

нацелен на рецептор  
эпидермального фактора  
роста (EGFR)  
тирозинкиназы и одобрен в  
США для  
лечения **немелкоклеточн  
ого рака легких**



б



Гефитиниб (ZD1839)

4-(3-chloro-4-fluoroanilino)-7-methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazoline;  $C_{22}H_{24}ClFN_4O_3$ ;  $M_r = 446.90$

$IC_{50}$  (EGFR) = 0.033  $\mu M$

$IC_{50}$  (ERBB2) >3.7  $\mu M$

$IC_{50}$  (KDR) >3.7  $\mu M$

$IC_{50}$  (FLT-1) >100  $\mu M$

# Эрлотиниб (Tarceva)

ингибирует рецептор эпидермального фактора роста, и обладает аналогичным механизмом действия с гефитинибом.

Эрлотиниб показал увеличение выживаемости больных метастатическим **немелкоклеточным раком легких.**

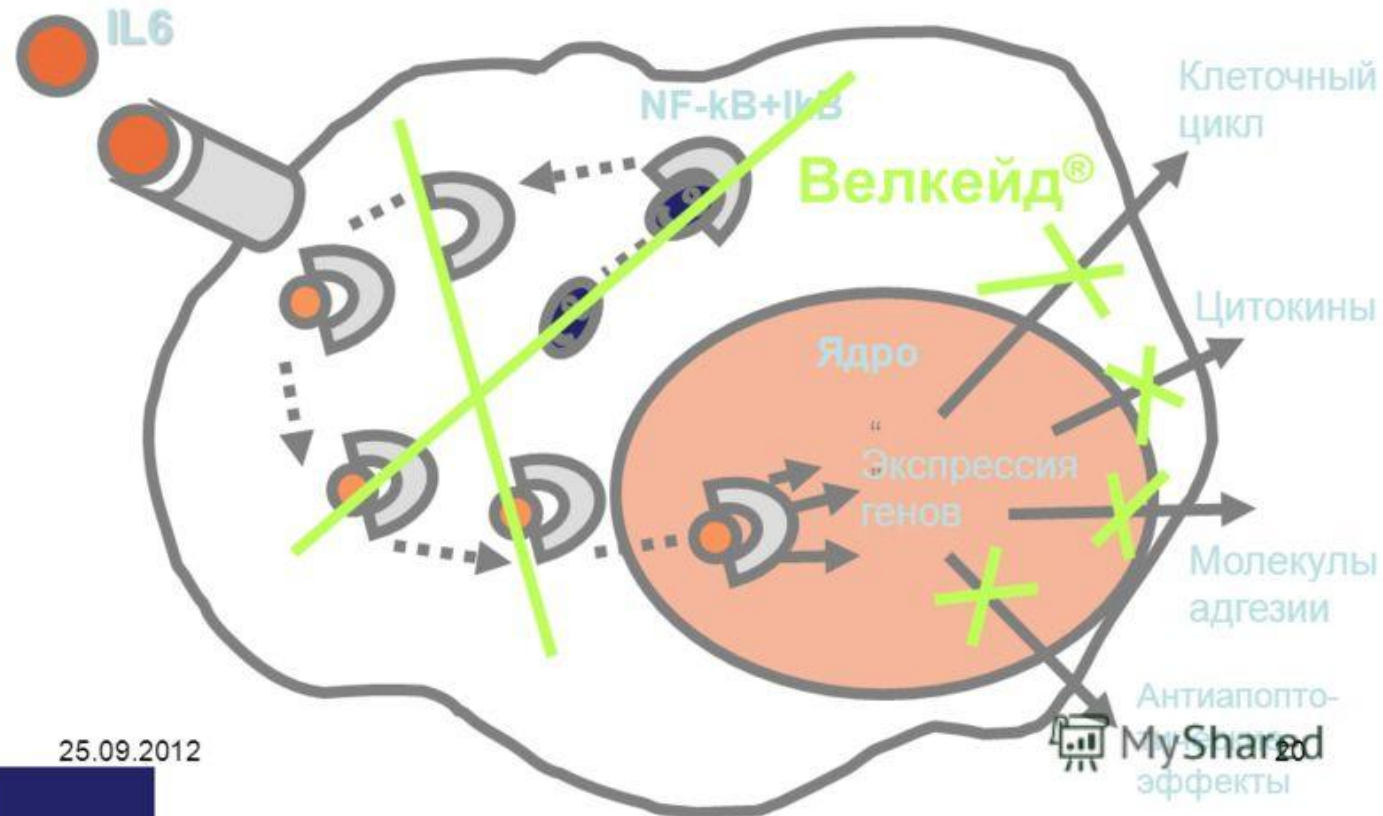


# Бортезомиб (Velcade)

Препарат,  
вызывающий апоптоз.

Он одобрен в США для  
лечения **множественной  
миеломы**, которая не  
ответила на другие виды  
лечения.

Биологические эффекты  
бортезомиба (Велкейда)

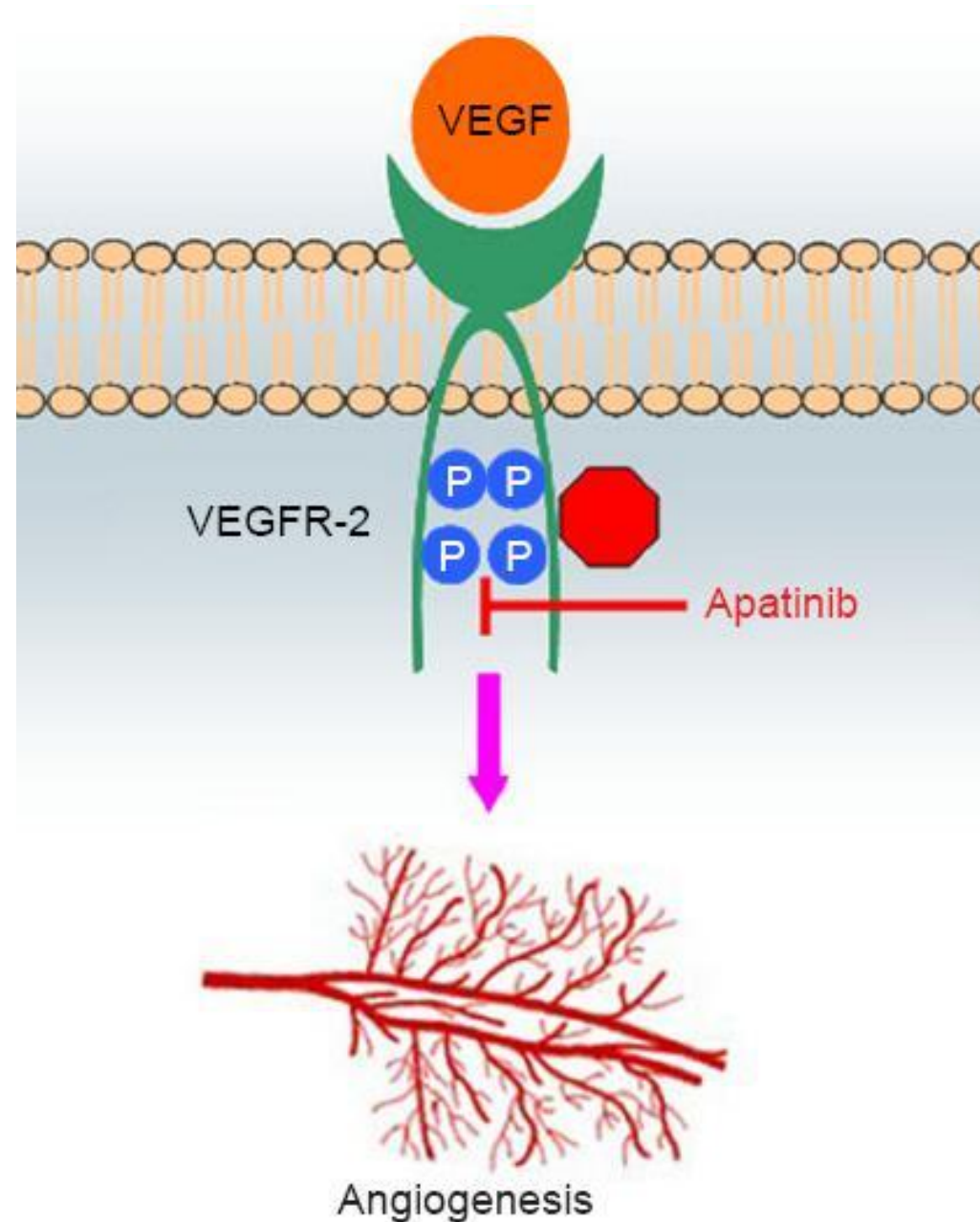


# Апатиниб

является селективным ингибитором VEGF-R2 , который показывает обнадеживающую противоопухолевую активность в широком диапазоне злокачественных новообразований на **клинических испытаниях**.

Апатиниб в настоящее время в клинической разработке для лечения:

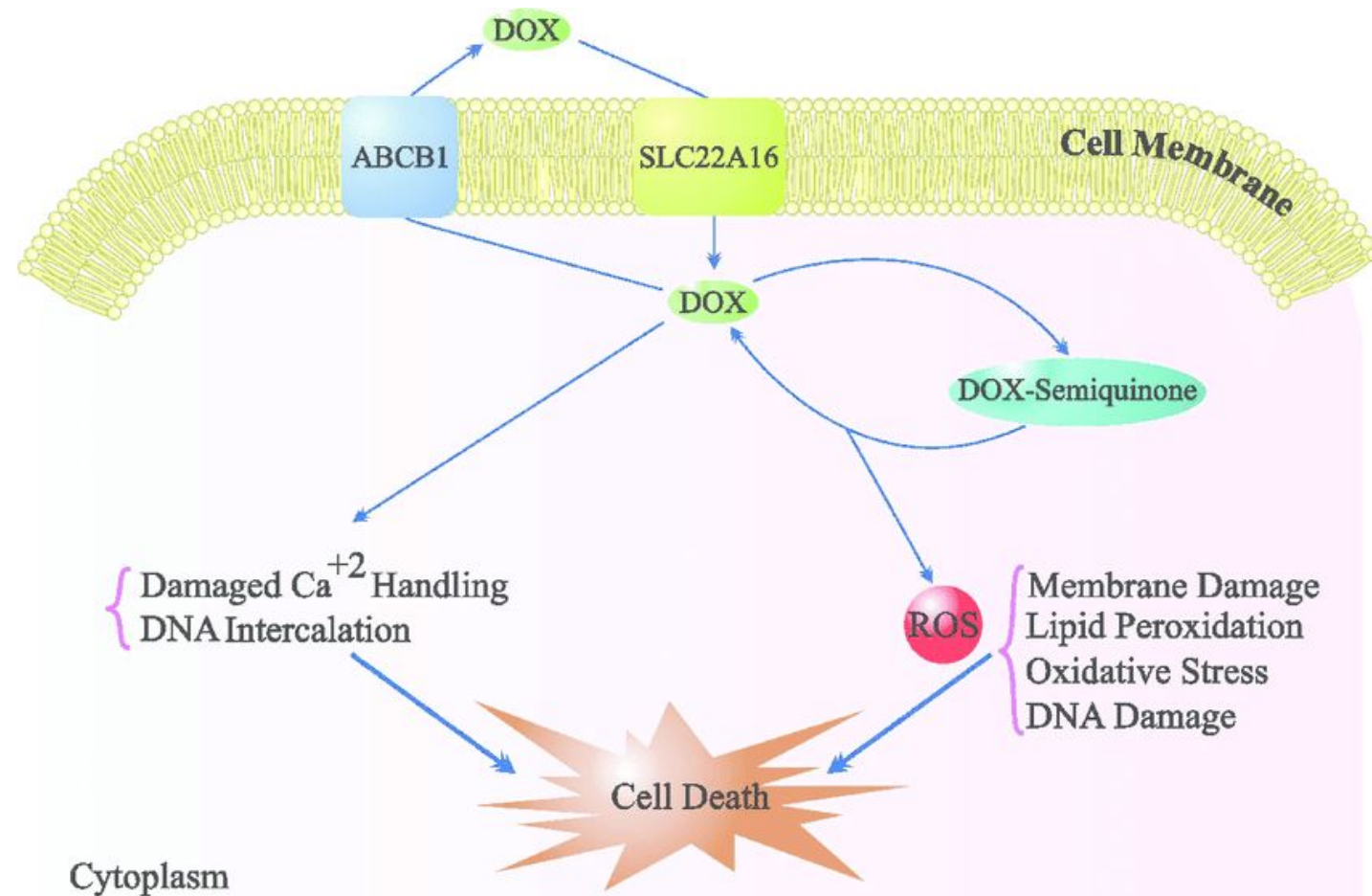
- метастатического рака желудка,
- метастатического рака молочной железы,
- распространенного печеночноклеточного рака.



# АН-152 (AEZS-108, доксорубин)

связывается с [D-Lys (6)]

Результаты клинических  
испытаний фазы II в  
отношении рака яичников



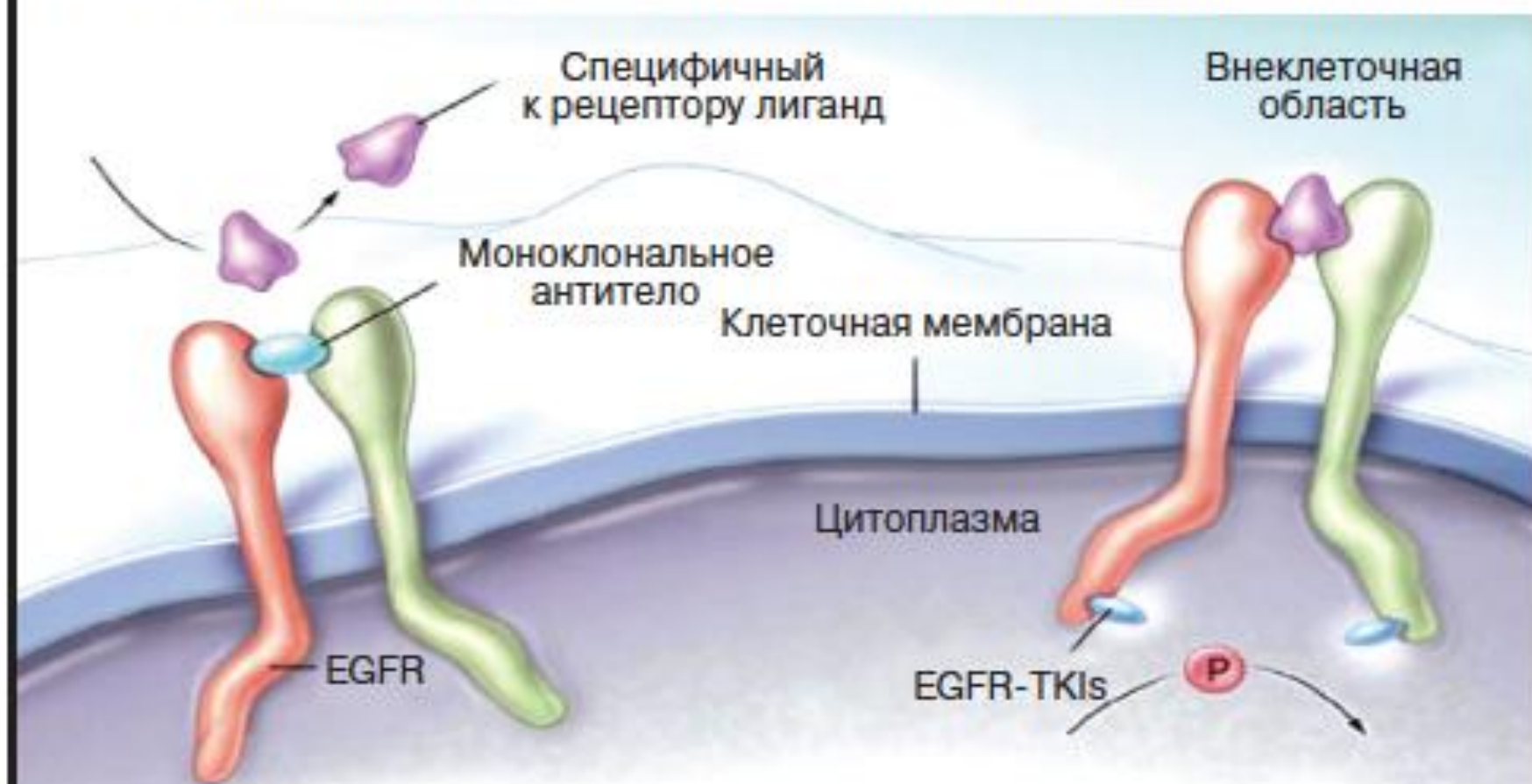
# Другие препараты

- Селективный модулятор рецептора эстрогена **тамоксифен** был описан как основа целенаправленной терапии.
- Ингибиторы Янус-киназы, например, одобренный FDA **tofacitinib**
- ALK-ингибитор, например, **кризотиниб**
- Vcl-2 ингибиторы (например, **обатоклак** на клинических испытаниях, **навитоклак** и **госсипол**.)
- Ингибиторы PARP (например, **инипариб**, **Олапариб** на клинических испытаниях)
- Ингибитор PI3K (например, **перифозин** в фазе III клинических испытаний)
- **Сорафениб (Nexavar)**
- **Сунитиниб (Сутент)**
- **Дазатиниб (Sprycel)**
- **Лапатиниб (Tykerb)**
- **Нилотиниб (Tasigna)**

# Ингибиторы серин / треонин киназы

- Темсиролимус (Торисел)
- Эверолимус (Афинитор)
- Вемурафениб (Зелбораф)
- Траметиниб (Мекинист)
- Дабрафениб (Тафинлар)

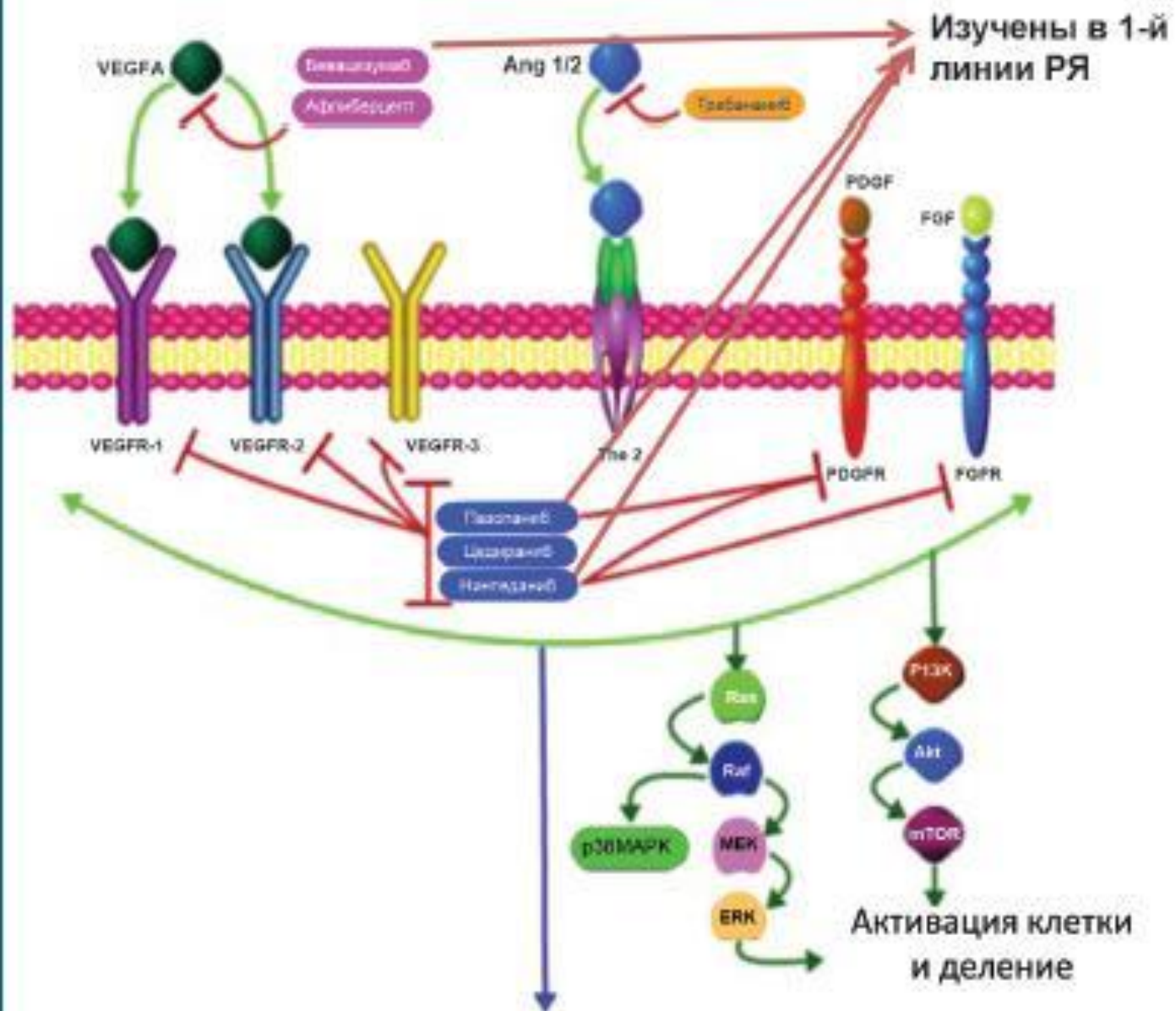
**Рис. 3. Механизм действия МКА и ингибиторов тирозинкиназ.**



Подавление пролиферации, инвазии, метастазирования раковых клеток и индуцированного опухолью неоангиогенеза

Индукция остановки цикла раковых клеток и потенцирования противоракового действия цитотоксических препаратов и лучевой терапии

Рис. 1. Механизмы действия антиангиогенных препаратов.

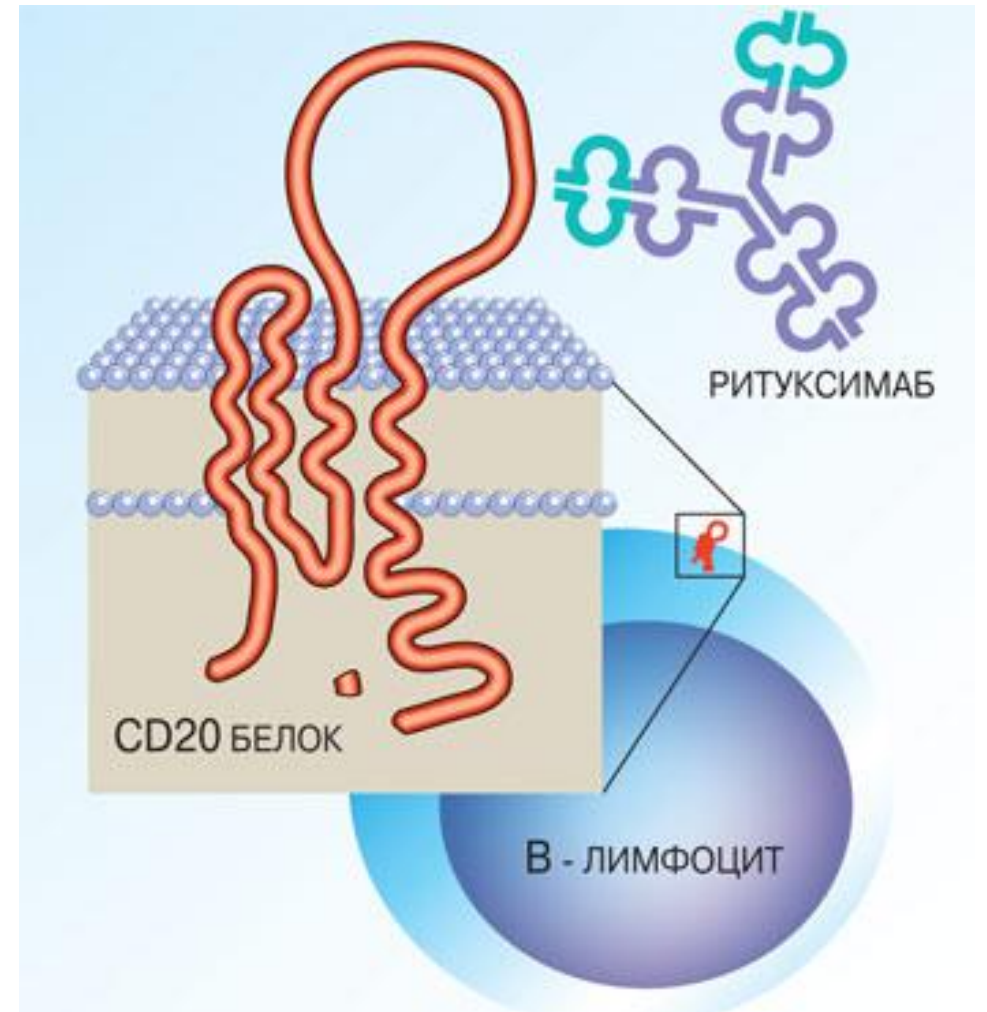


Ангиогенез, васкулогенез, повышение проницаемости сосудов

# Моноклональные антитела

Ритуксимаб (торговые названия Мабтера или Ритуксан)

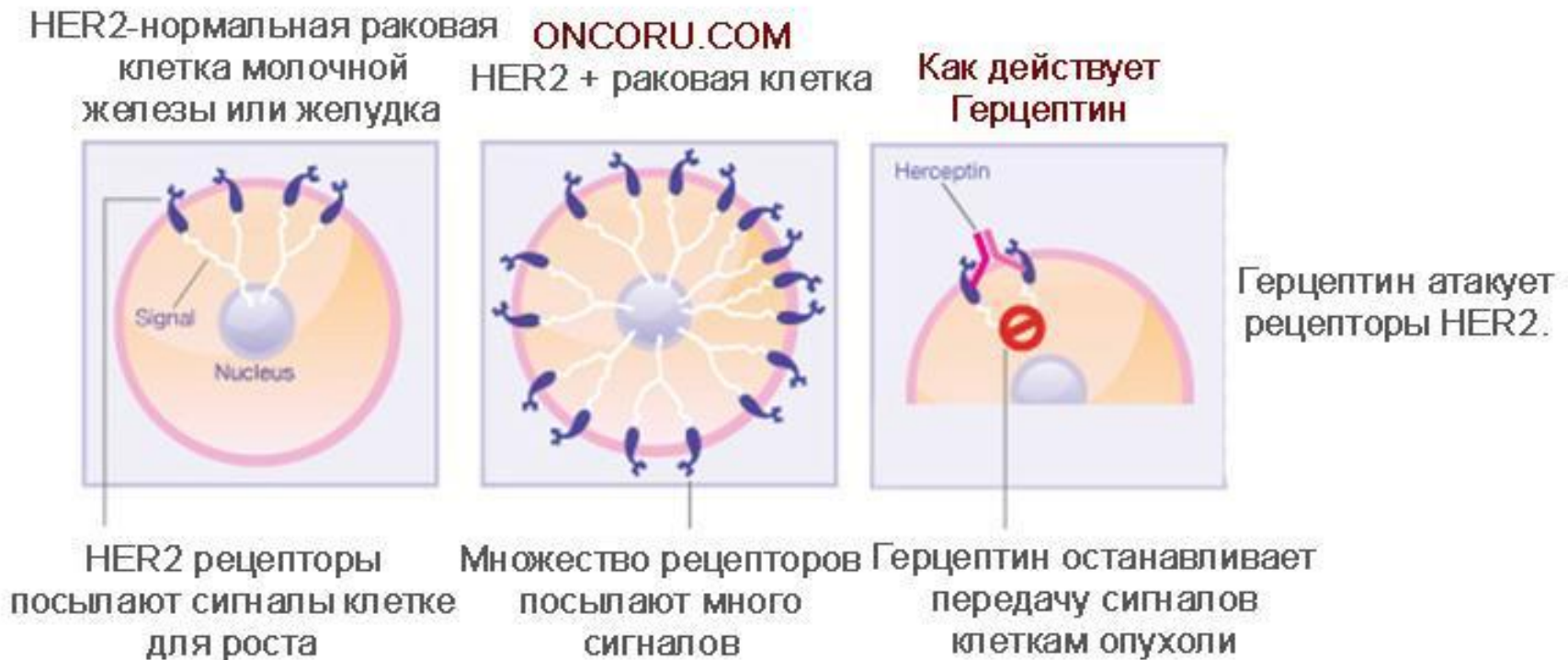
нацелены на CD20 в В-клетках. Он используется при **неходжкиновских лимфомах**.





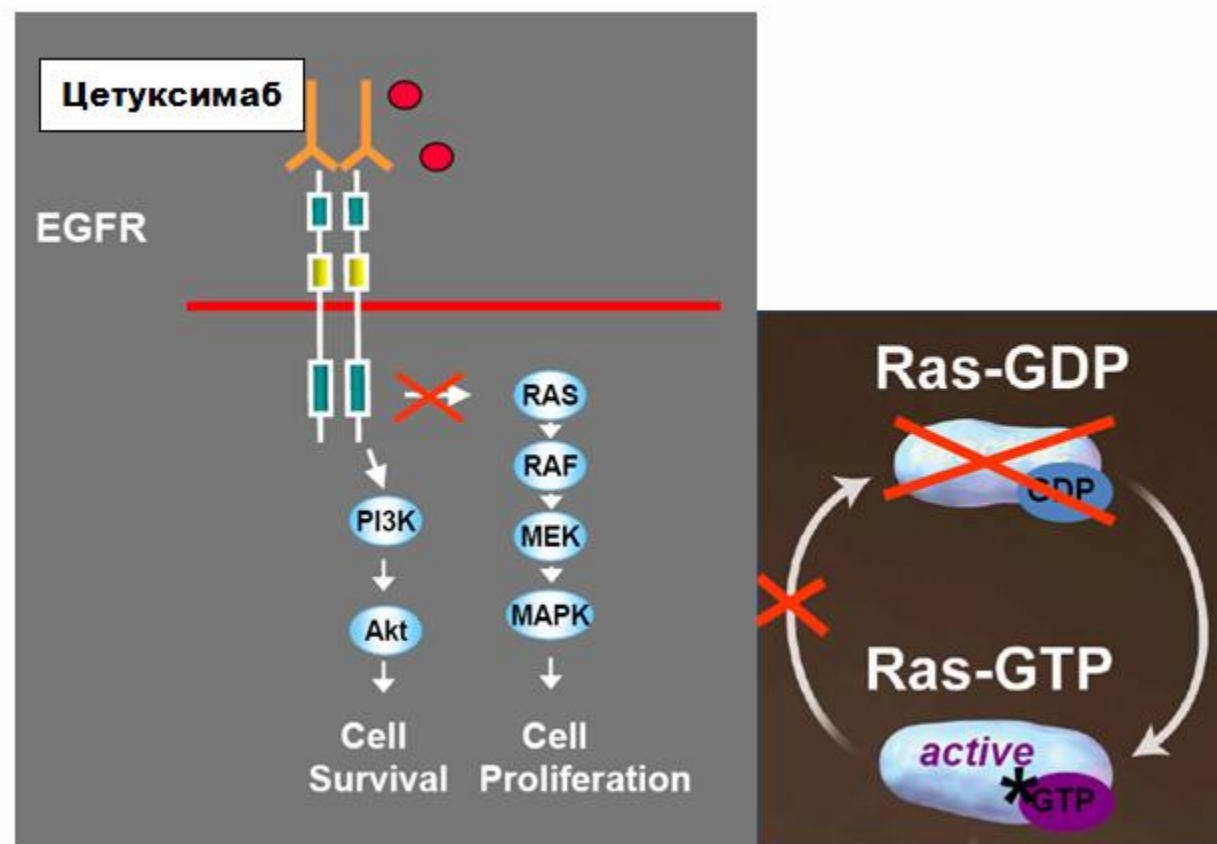
# Трастузумаб (Герцептин)

нацелен на рецептор HER2 / Neu (также известный как ErbB2),  
выраженный при некоторых типах **рака молочной железы**



# Цетуксимаб (Ербитукс) и Панитумумаб

нацелены на рецептор  
эпидермального фактора  
роста (EGFR). Они  
используются в лечении **рака  
толстой кишки и  
немелкоклеточного рака  
легкого.**



# Бевацизумаб (Авастин)

нацелен на циркулирующий VEGF-лиганд. Он одобрен для применения в лечении

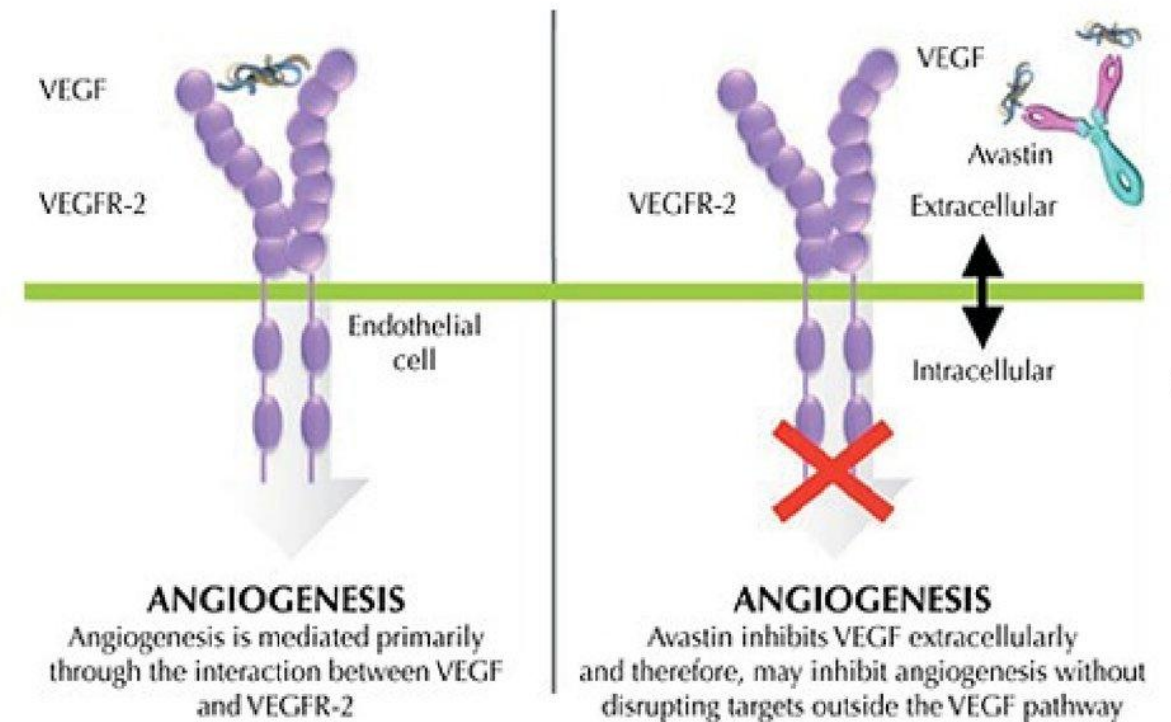
**рака толстой кишки,**

**рака молочной железы,**

**немелкоклеточного рака легкого,**

**и исследуется для  
лечения саркомы.**

Рекомендовано его использование для  
лечения **опухолей головного мозга**



# Ипилимумаб

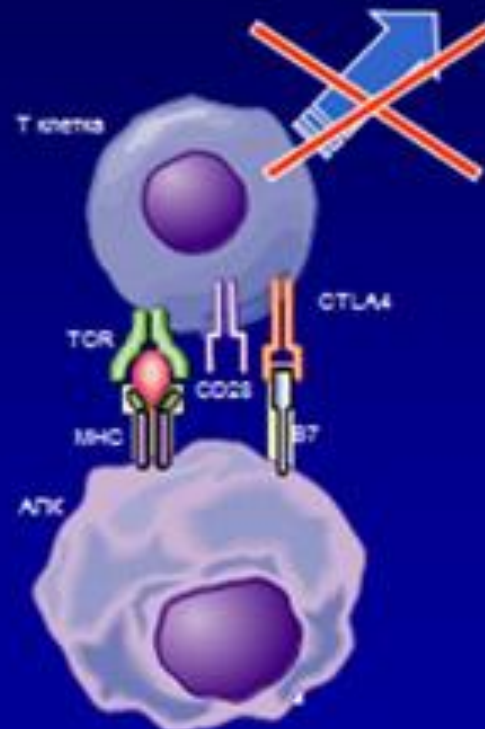
В настоящее время разрабатываются многие комплексные препараты «антитело-лекарственное средство».

## Ипилимумаб блокирует тормозный сигнал, поступающий от CTLA4

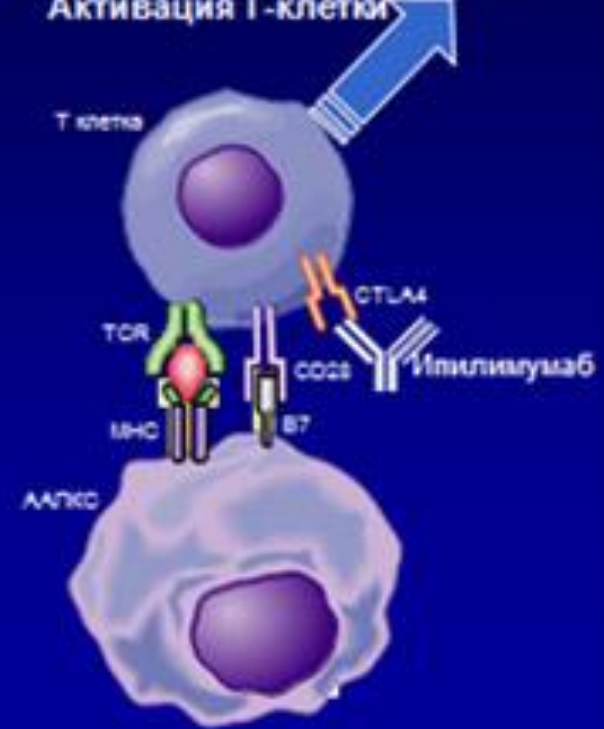
Ко-стимуляция через CD28:  
Активация Т-клетки



CTLA-4 блокирует ко-стимуляцию:  
Активации Т-клетки нет



Ипилимумаб «отключает» CTLA-4:  
Активация Т-клетки



Адаптировано из Lebbe et al. ESMO 2003

Есть ли 100 % показания к применению  
ТП?

HET

- Морфология
- Иммуногистохимия
- Геннетическое исследование (!)

Таргетные терапия – не панацея!



# TRADITIONAL MEDICINE vs. **PRECISION MEDICINE**

Traditionally, radiation, chemotherapy, and surgery were the only means by which doctors could treat cancer. With precision medicine, doctors use a patient's genes to uncover clues for treating the disease.

## RADIATION

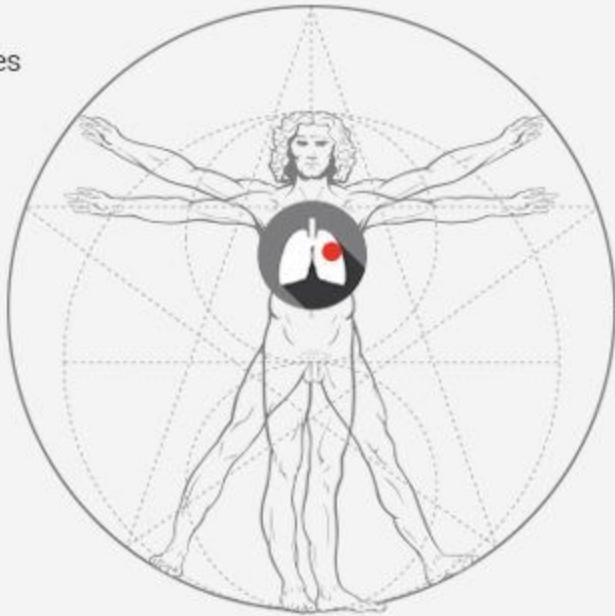
- High-energy particles damage or destroy cancer cells

## CHEMOTHERAPY

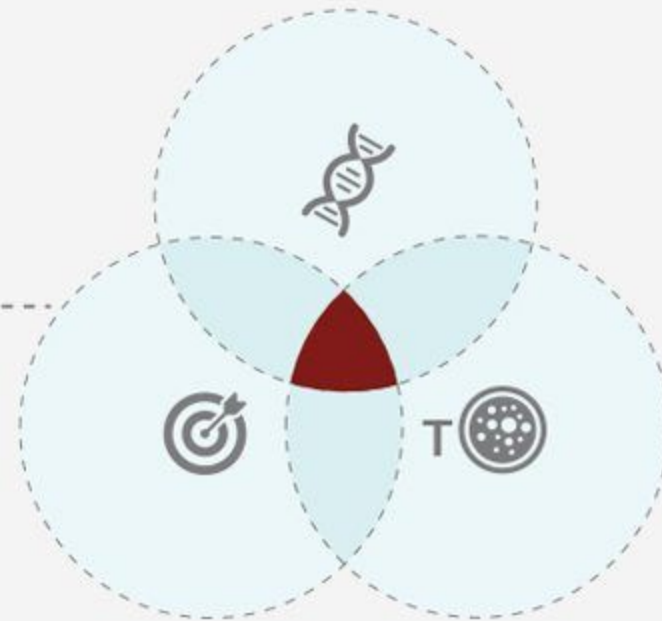
- Chemicals attack cancer

## SURGERY

- Operate on part of the body to diagnose or treat cancer



Advanced  
Personalized  
Treatment



## GENETICS

- Gene sequencing
- Locate cancer-causing genes

## IMMUNOTHERAPY

- Identify ways to customize treatment
- Find ways to turn immune system on
- Personalize treatment with immune-activating drugs

## TARGETED THERAPIES

- Drugs turn specific genes on or off

+ TRADITIONAL THERAPIES



**Спасибо за внимание!  
Всех с наступающим новым годом!**