

Таргетная терапия

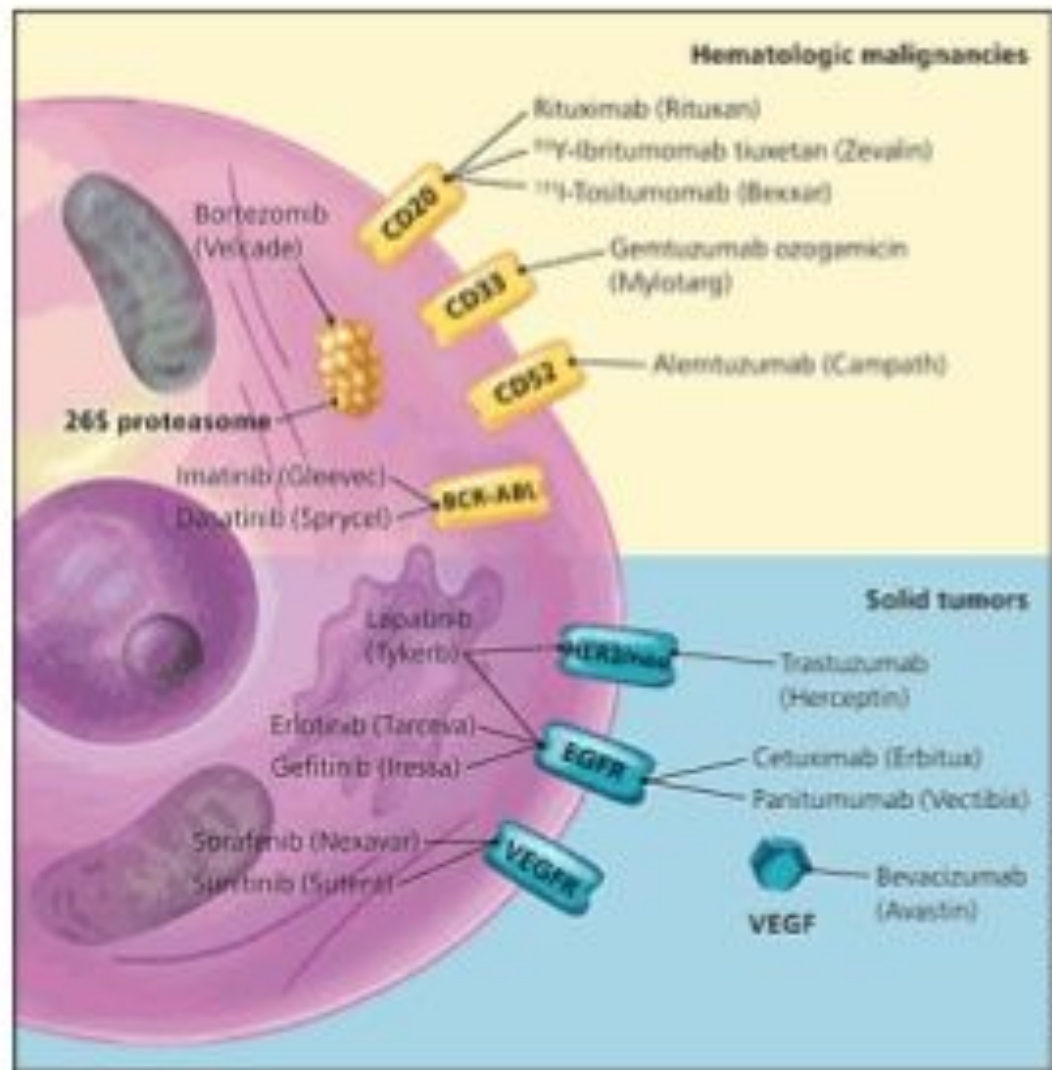
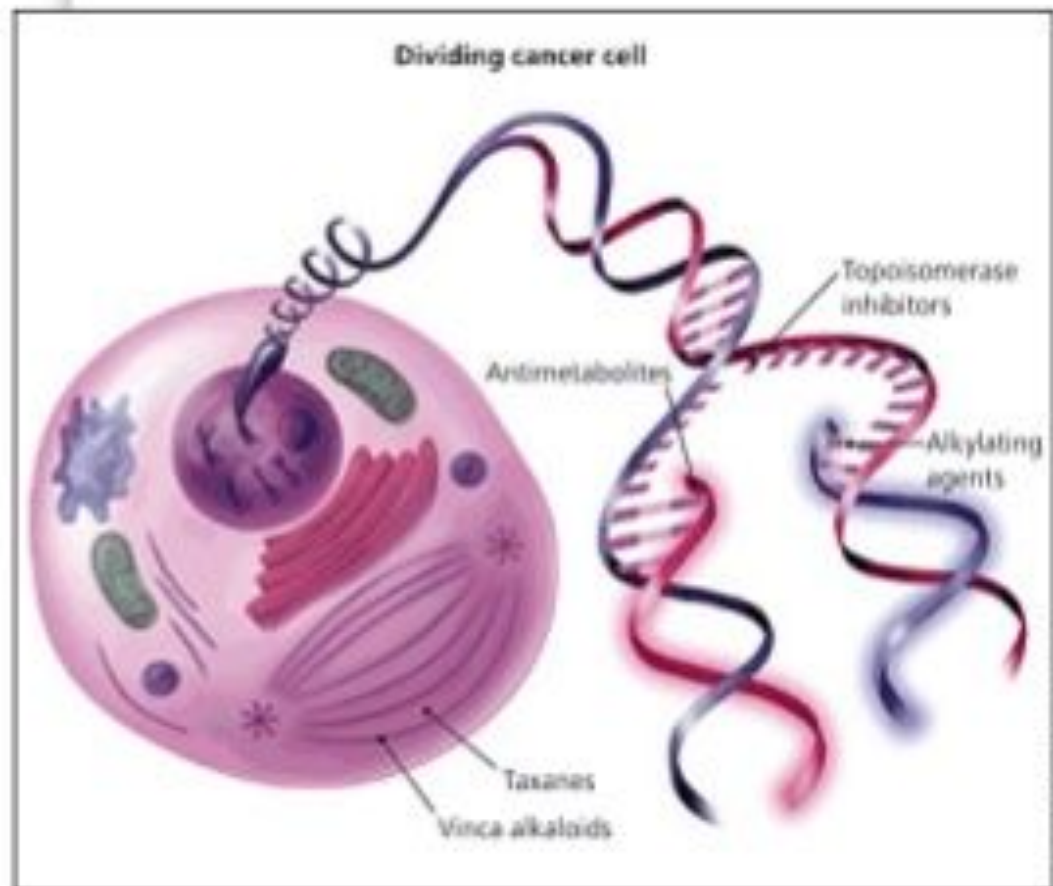
Дарашкевич Любовь

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

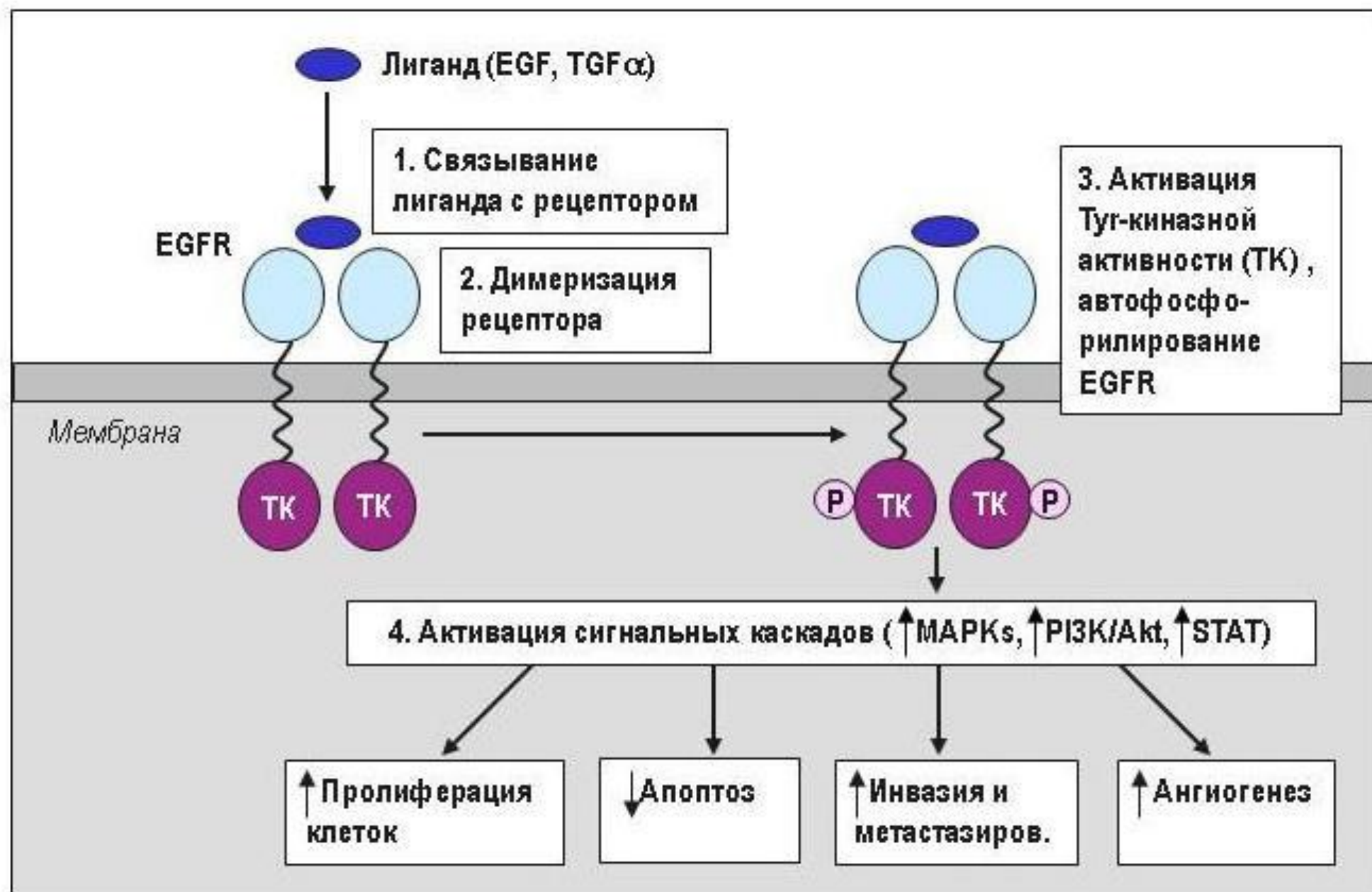
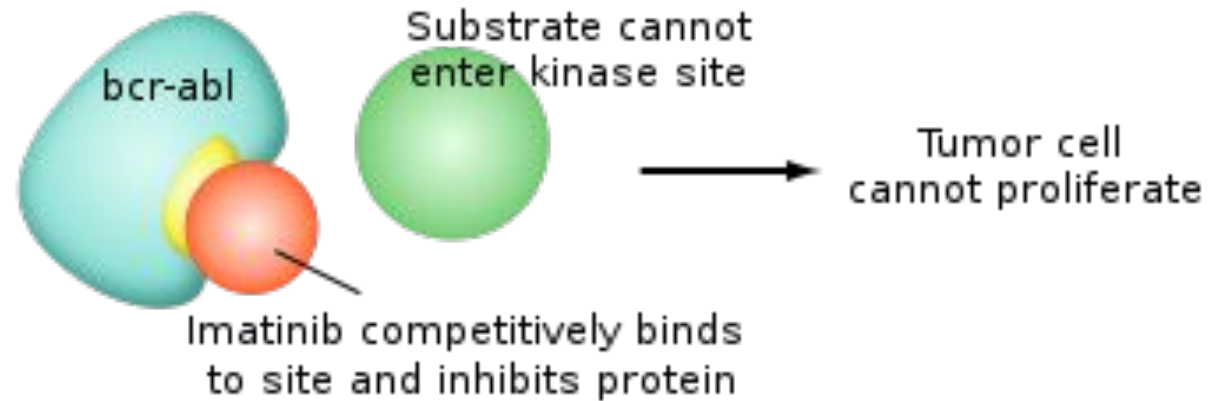
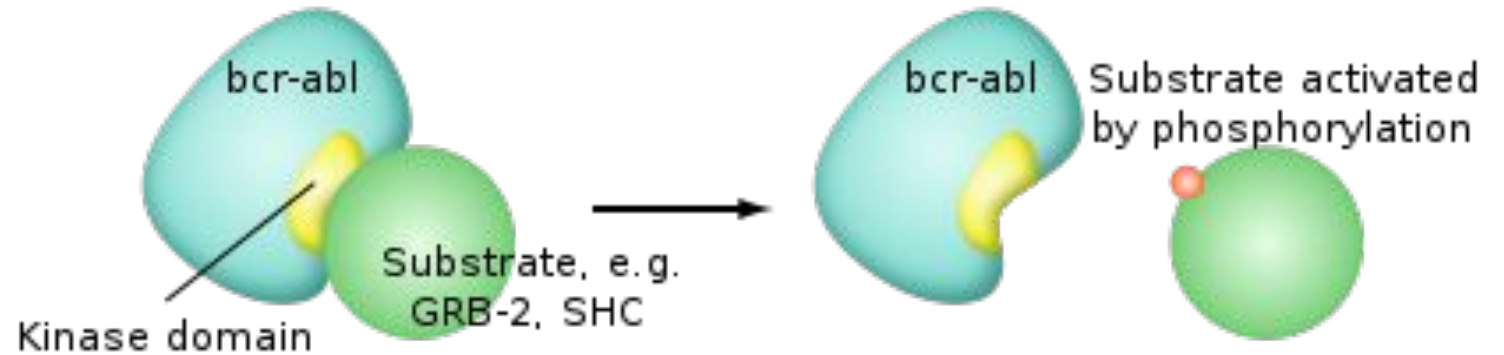


Рис. 19. Активация рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) при связывании с лигандом

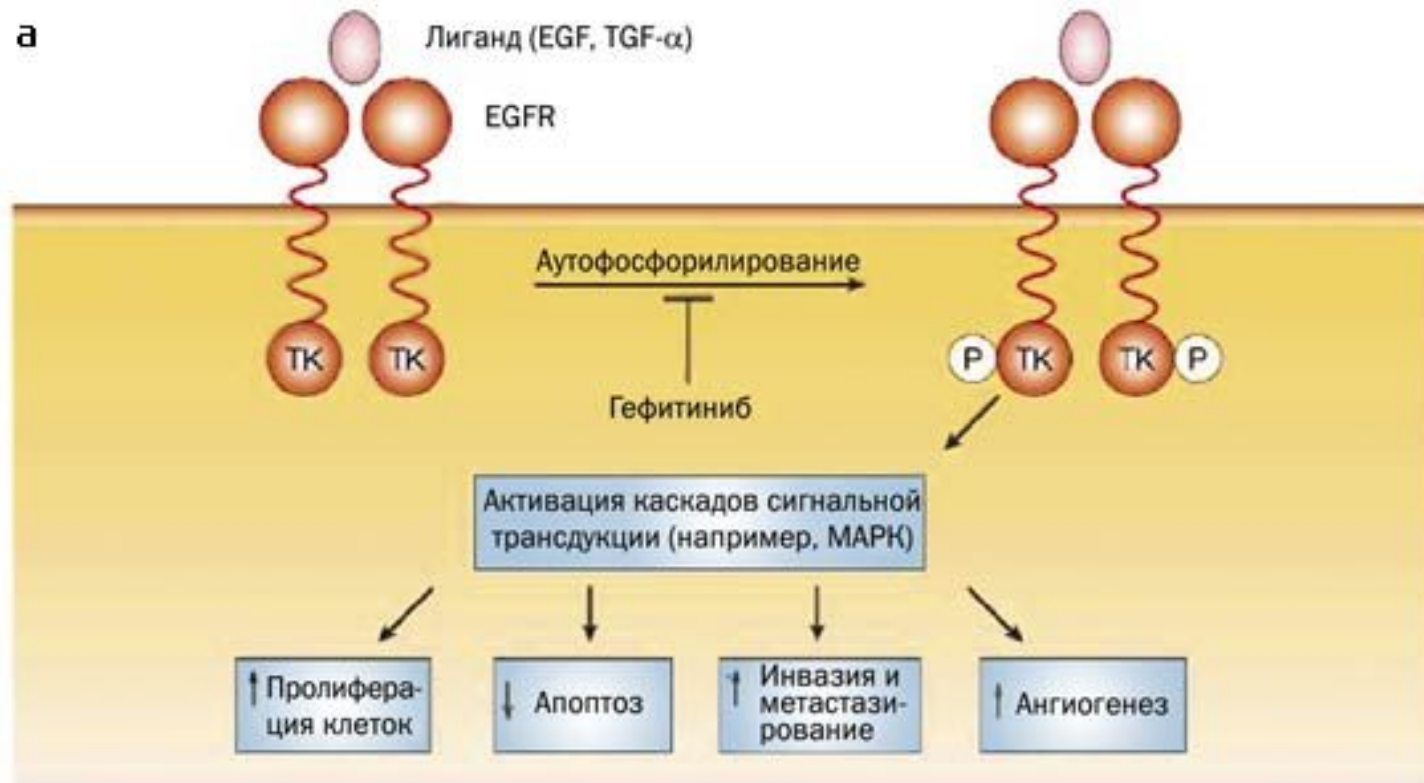
Мезилат иматиниба (Гливек, STI-571)

- 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.

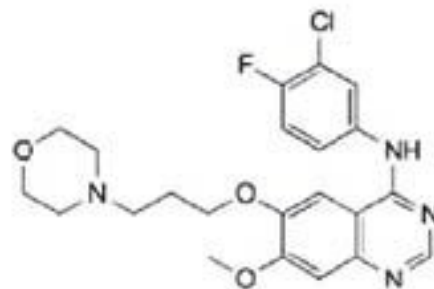


Гефитиниб (Иресса, ZD1839)

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 μM

IC_{50} (ERBB2) >3.7 μM

IC_{50} (KDR) >3.7 μM

IC_{50} (FLT-1) >100 μM

Эрлотиниб (Tarceva)

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

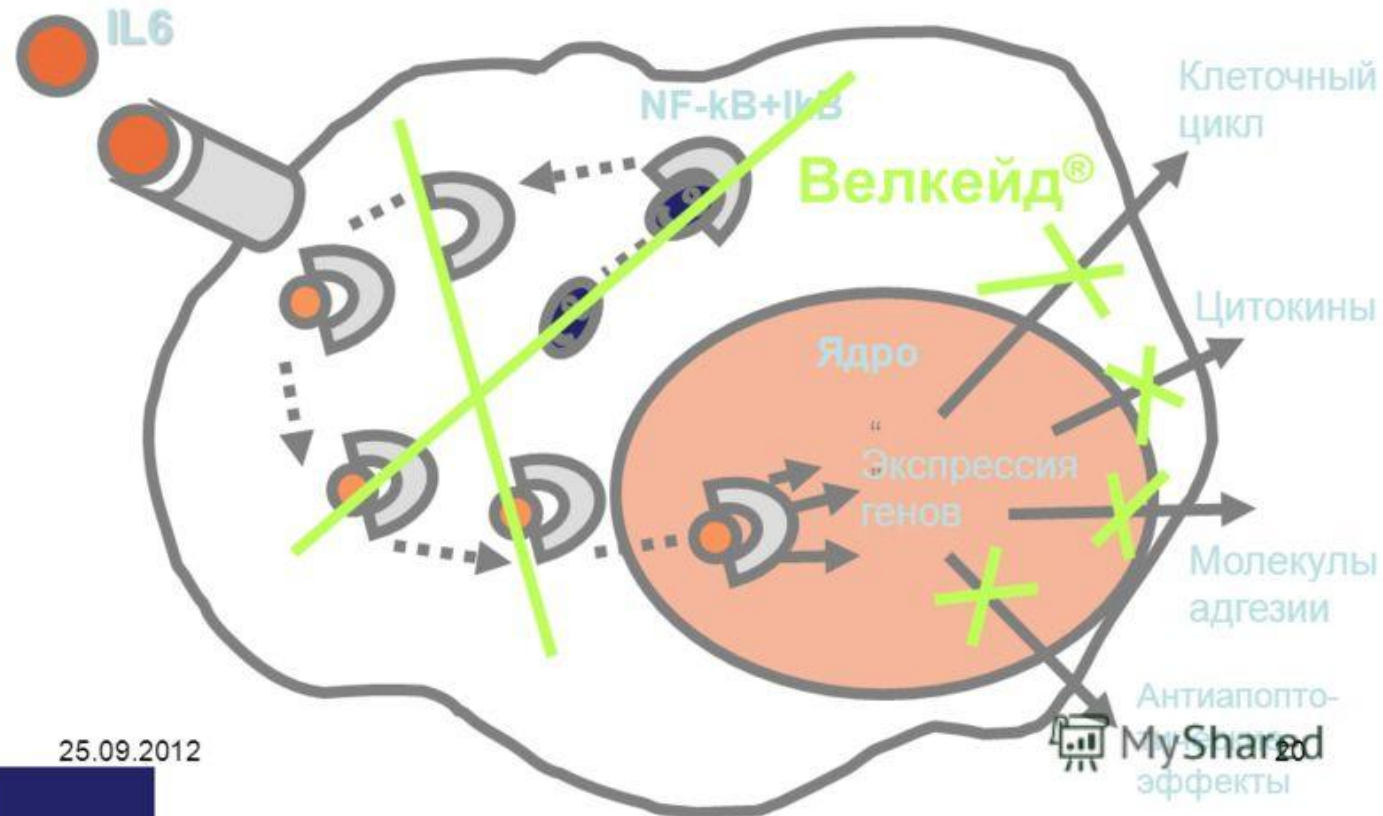
Эрлотиниб показал увеличение выживаемости больных метастатическим **немелкоклеточным раком легких.**

Бортезомиб (Velcade)

Препарат,
вызывающий апоптоз.

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

Биологические эффекты
бортезомиба (Велкейда)

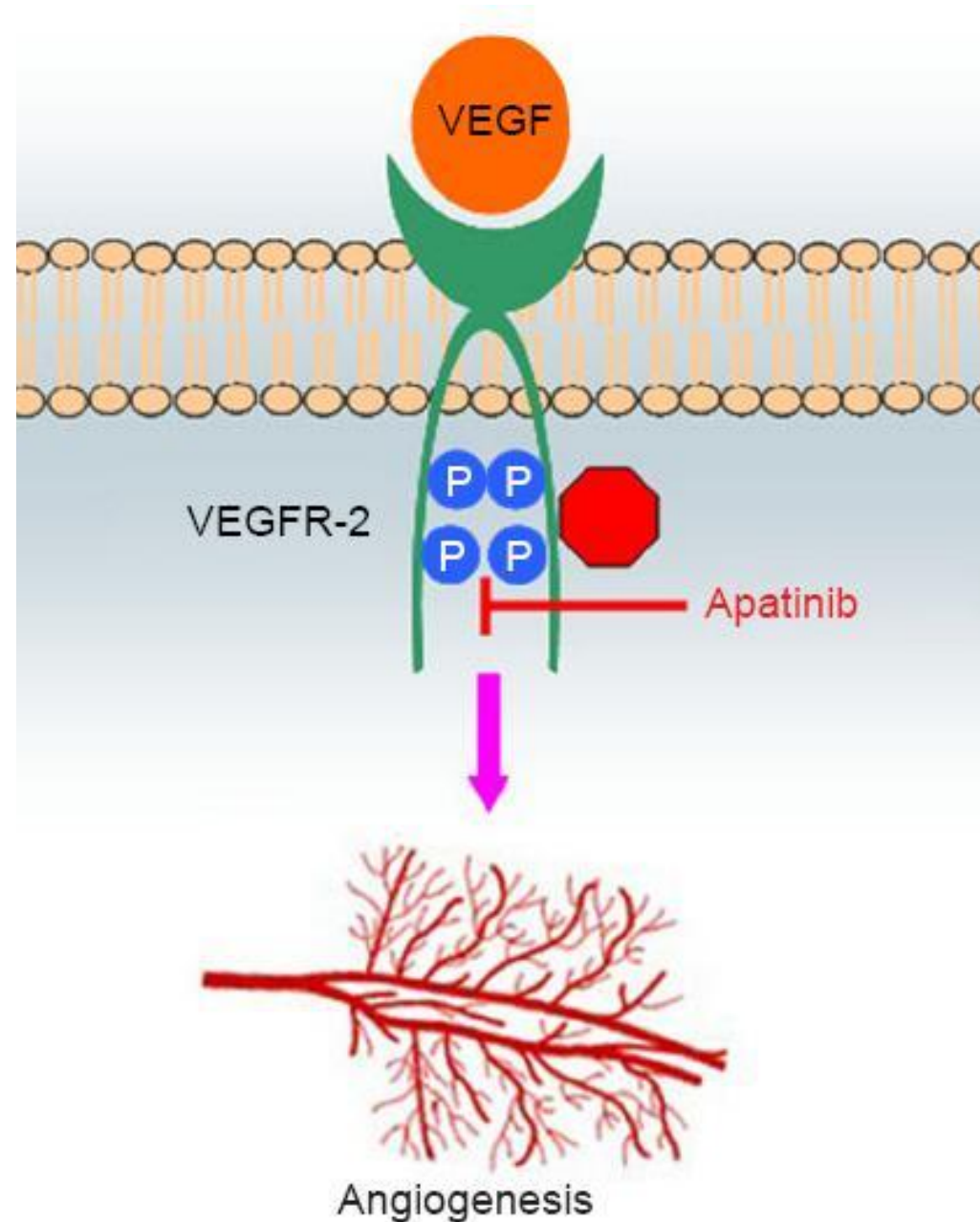


Апатиниб

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:

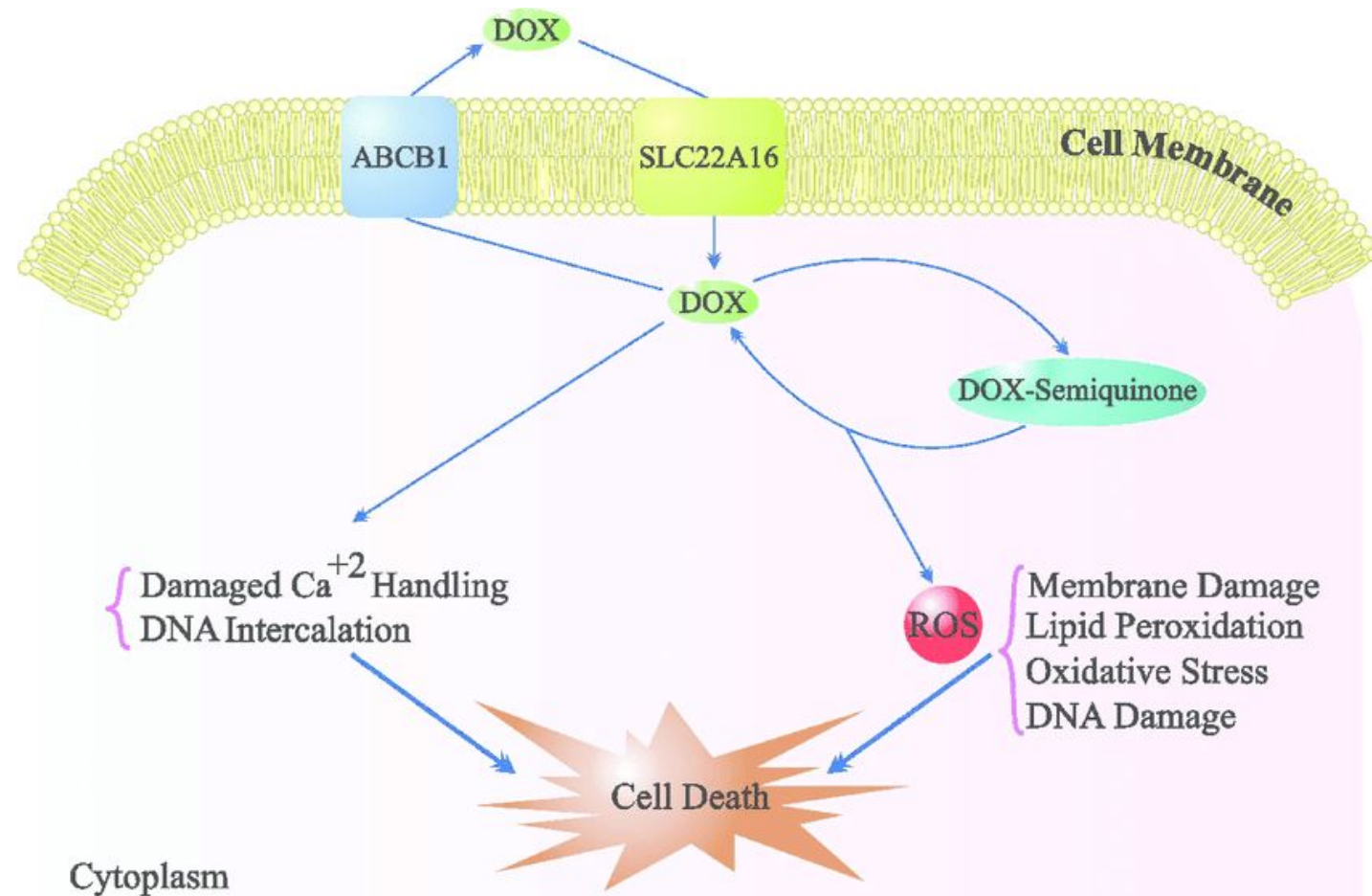
- метастатического рака желудка,
- метастатического рака молочной железы,
- распространенного печеночноклеточного рака.



АН-152 (AEZS-108, доксорубицин)

связывается с [D-Lys (6)]

Результаты клинических
испытаний фазы II в
отношении рака яичников



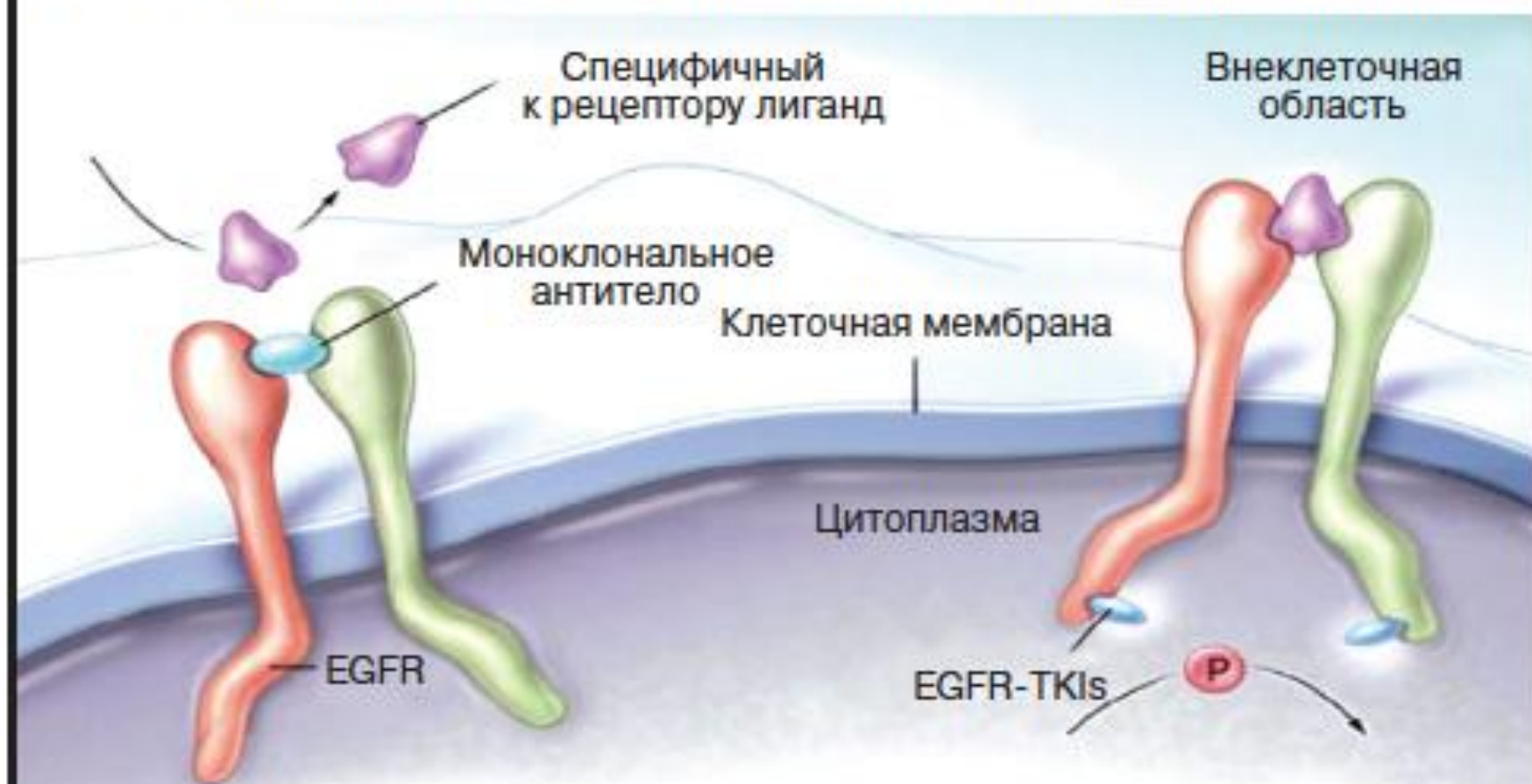
Другие препараты

- 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)

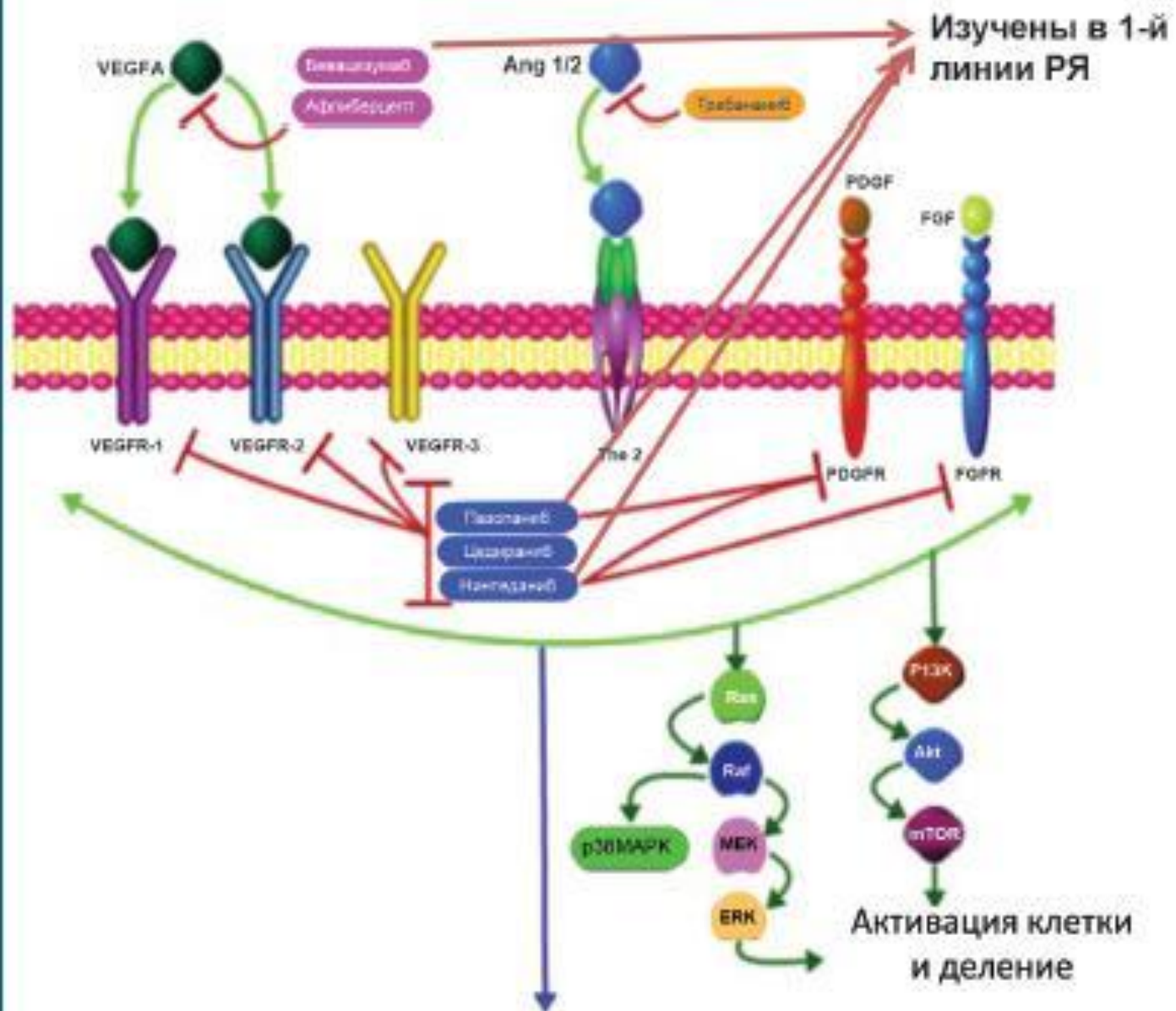
Рис. 3. Механизм действия МКА и ингибиторов тирозинкиназ.



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.

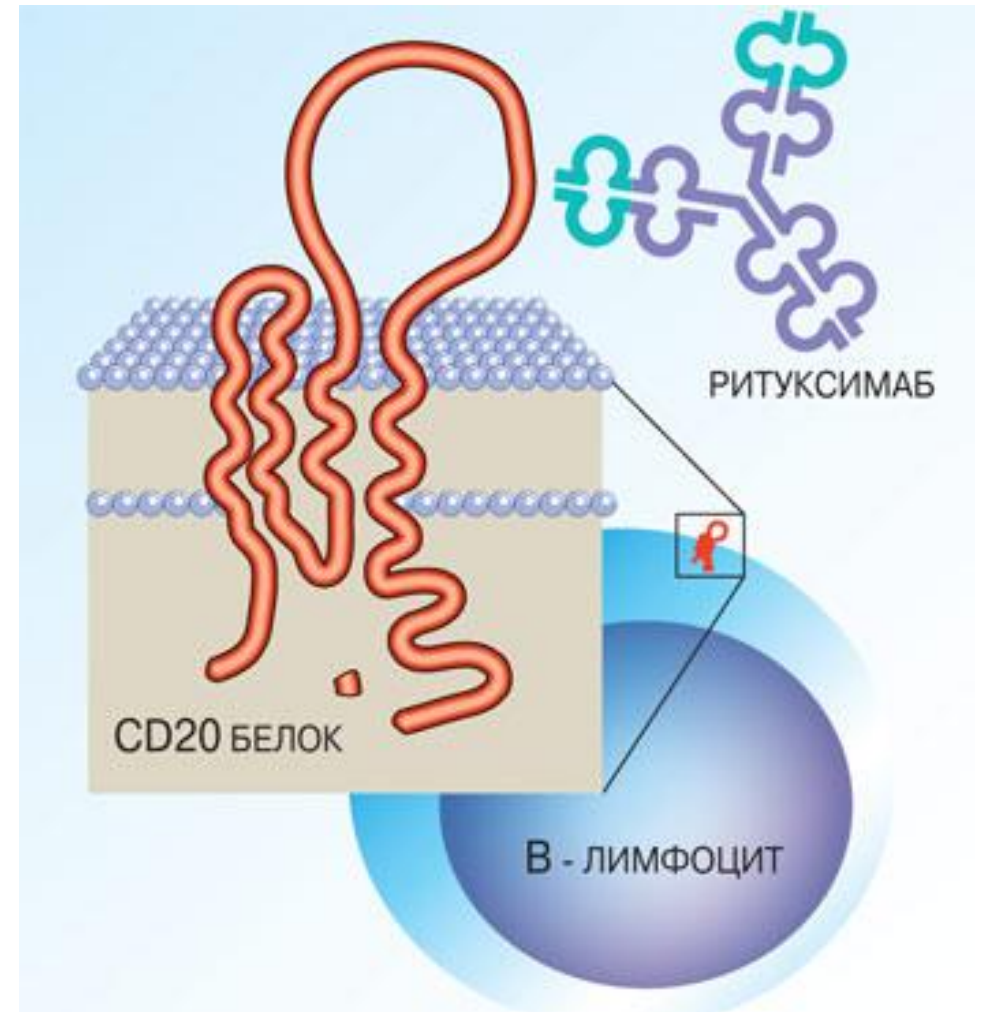


Ангиогенез, васкулогенез, повышение проницаемости сосудов

Моноклональные антитела

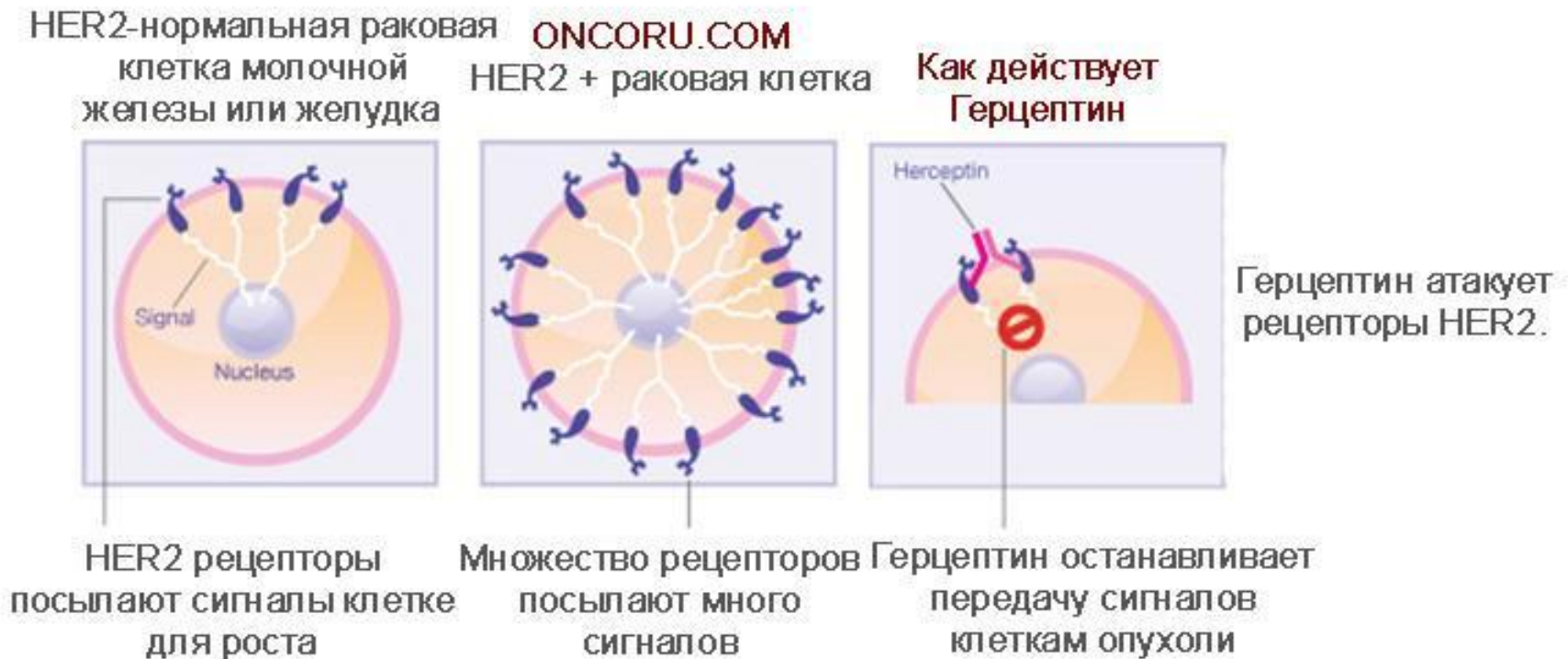
Ритуксимаб (торговые названия Мабтера или Ритуксан)

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



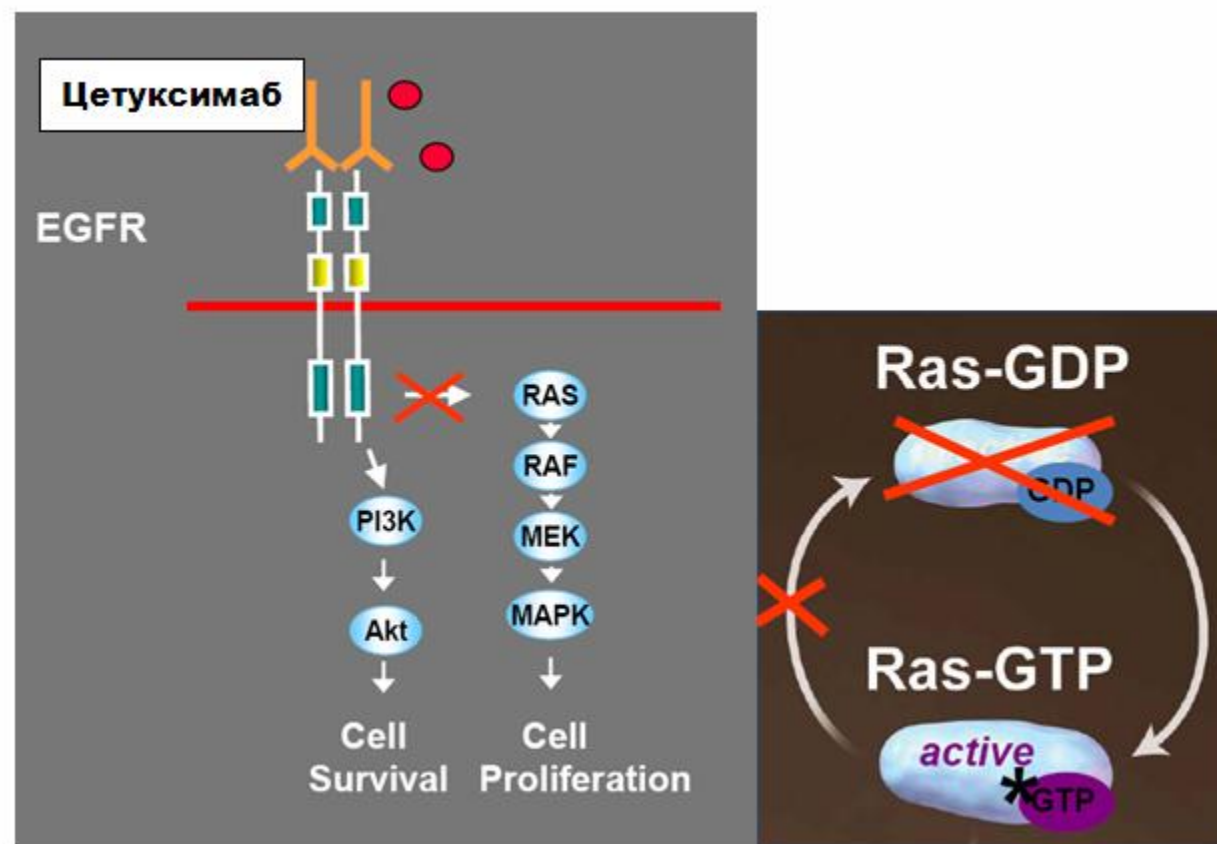
Трастузумаб (Герцептин)

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

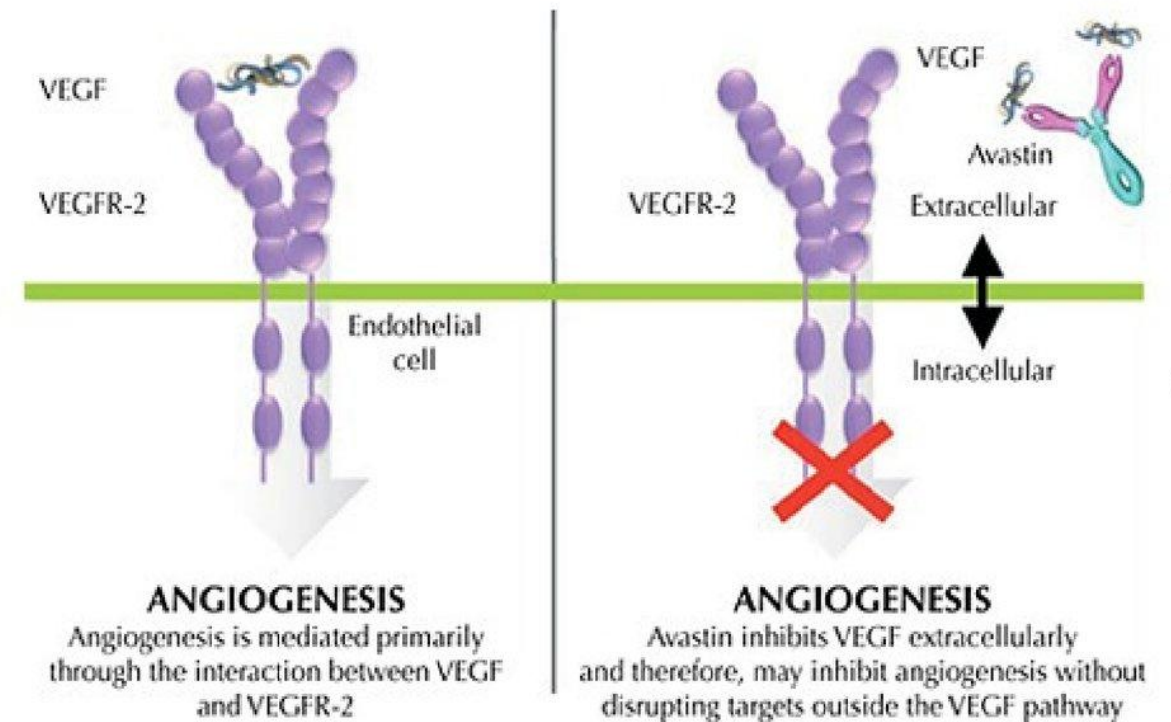
рака толстой кишки,

рака молочной железы,

немелкоклеточного рака легкого,

**и исследуется для
лечения саркомы.**

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



Ипилимумаб

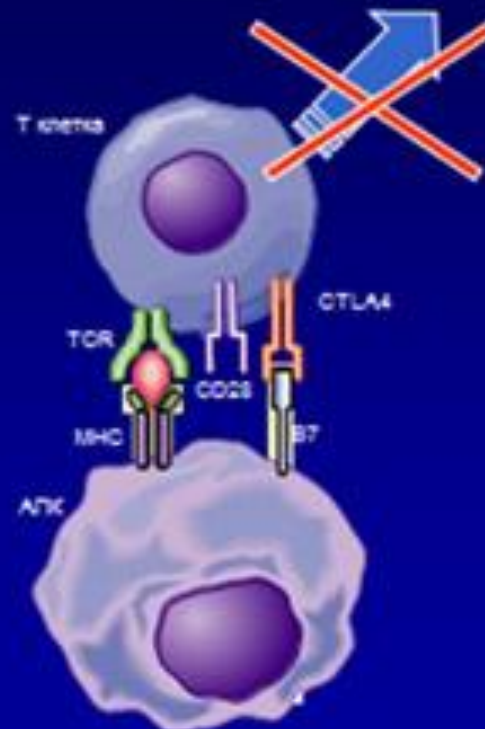
В настоящее время разрабатываются многие комплексные препараты «антитело-лекарственное средство».

Ипилимумаб блокирует тормозный сигнал, поступающий от CTLA4

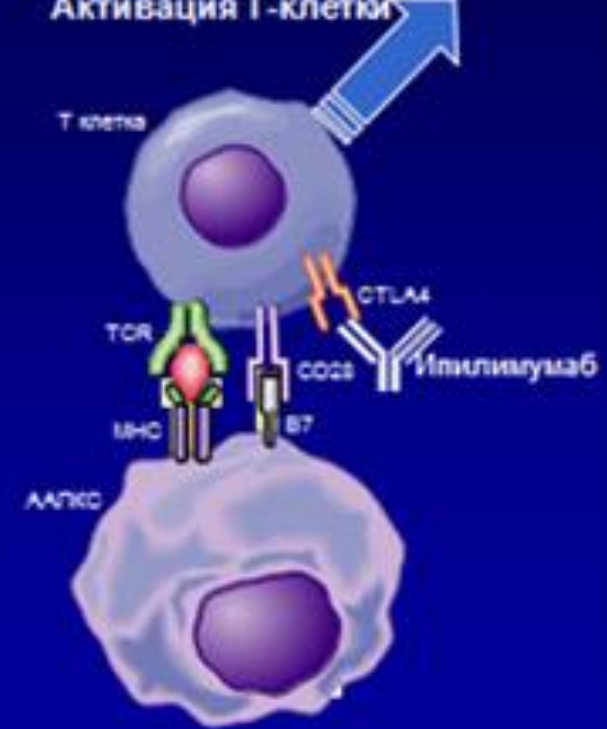
Ко-стимуляция через CD28:
Активация Т-клетки



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

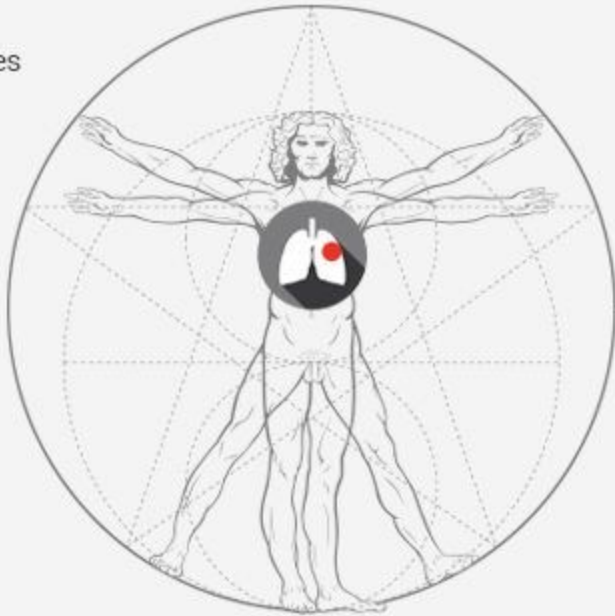
- High-energy particles damage or destroy cancer cells

CHEMOTHERAPY

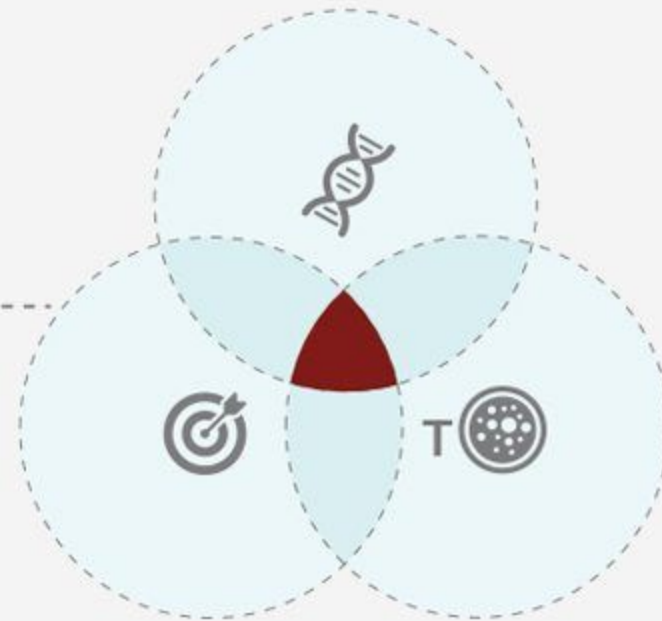
- Chemicals attack cancer

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!**