

The background of the slide is a light gray gradient with several realistic water droplets of various sizes scattered across it. The droplets have highlights and shadows, giving them a three-dimensional appearance. The word "ИММУНОТЕРАПИЯ" is centered in the middle of the slide in a bold, black, sans-serif font.

ИММУНОТЕРАПИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- **ИММУНОТЕРАПИЯ** - РАЗДЕЛ ПРАКТИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ, ЗАДАЧА КОТОРОГО — ЛЕЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ, КОТОРЫЕ ВОЗДЕЙСТВУЮТ ПРИЦЕЛЬНО НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ: ПРЕПАРАТАМИ АНТИТЕЛ ИЛИ СЫВОРОТОК, МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ, ПРЕПАРАТАМИ МИКРОБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ЦИТОКИНОВАЯ И АНТИЦИТОКИНОВАЯ ТЕРАПИЯ, КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ.

История

- В одной истории болезни Вильям Коли находит свидетельство необычного излечения от злокачественной опухоли шеи после того, как пациент заразился и переболел тяжелой формой рожистого воспаления. Тщательное изучение литературных источников натолкнуло его на мысль, что все дело именно в инфекции, вернее, в ее возбудителе.
- Первый случай введения живой стрептококковой культуры датируется 2 мая 1891 г. Культура была приобретена в лаборатории Роберта Коха, после ее введения молодому итальянцу 35 лет с саркомой шеи и миндалин развилась клиника тяжелой инфекции. Спустя некоторое время на страницах The American Journal of the Medical Sciences Вильям Коли описывает регресс опухоли и указывает, что «состояние пациента в настоящий момент (спустя два года) очень хорошее»
- В течение последующих 45 лет тысячи пациентов получили лечение вакциной Вильяма Коли. У пациентов с неоперабельными саркомами была достигнута небывалая по тем временам почти 50%-ная пятилетняя безрецидивная выживаемость.
- Сам Вильям Коли считал, что при введении Коли-токсина в организме человека начинают образовываться «токсические факторы», которые вредны для опухолевых клеток³. Отчасти он был прав. Как потом выяснилось, одним из активных начал вакцины является компонент клеточной стенки бактерий, который и повинен в лихорадке, наблюдаемой при его введении, — липополисахарид. Он является мощнейшим активатором иммунной системы.



ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК И ОРГАНИЗМА.

- **1. ФОРМИРОВАНИЕ ОПУХОЛЕВЫХ АНТИГЕНОВ**

- ✓ Внедрение новой генетической информации с **вирусными частицами** (например, белки папилломавируса человека E6 и E7 при раке шейки матки)
- ✓ Изменение онкогенеза или деятельности опухолевых супрессоров под действием **канцерогенов**, в результате чего появляются новые аминокислотные последовательности или накапливаются белки, которые в норме не экспрессируются или экспрессируются в очень небольших количествах (например, RAS, p53)
- ✓ Аномально **высокий уровень протеинов**, которые в норме присутствуют в гораздо меньших количествах (например, простат-специфический антиген, меланома-ассоциированные антигены) или экспрессируются только в период эмбрионального развития (раковый эмбриональный антиген)
- ✓ Экспонирование **антигенов, в норме скрытых в клеточной мембране**, в связи с нарушением гомеостаза мембраны в опухолевых клетках
- ✓ **Высвобождение антигенов, в норме заключенных внутри клетки или ее органелл, при гибели опухолевой клетки**

2. ИММУННЫЙ ОТВЕТ. (В ОСНОВНОМ КЛЕТОЧНЫЙ)

- **Т-лимфоциты** – основные клетки, ответственные за непосредственное распознавание и уничтожение опухолевых клеток.
- **Естественные киллеры (НК)** – это еще одна популяция эффекторных клеток, обладающих активностью против опухолевых клеток. В отличие от ЦТЛ, НК-клетки не имеют рецепторов к антигенам, но все равно способны распознавать нормальные клетки, инфицированные вирусом, или опухолевые клетки. Их активность против опухолевых клеток названа естественной, поскольку не индуцируется никаким специфическим антигеном.
- **Макрофаги** в активированном состоянии могут уничтожать опухолевые клетки в комбинации с рядом факторов, включая лимфокины (растворимые факторы, синтезируемые Т-лимфоцитами) и интерферон. Они менее эффективны, чем цитотоксический механизм, опосредованный Т-клетками.
- **Дендритные клетки** – это специальные антиген-презентирующие клетки, присутствующие в барьерных тканях (например, в коже, лимфоузлах). Они играют основную роль в инициации опухоль-специфичного иммунного ответа.
- **Лимфокины** синтезируются в иммунных клетках и стимулируют рост или индуцируют активность других иммунных клеток. К ним относятся IL-2, также известный как фактор роста Т-лимфоцитов, и интерфероны. IL-2 синтезируется дендритными клетками и специфически активирует ЦТЛ, таким образом, усиливая противоопухолевый иммунный ответ.
- **Регуляторные Т-клетки** в норме присутствуют в организме и препятствуют развитию аутоиммунных реакций. Они образуются в активную фазу иммунного ответа на патогены и ограничивают мощный иммунный ответ, который мог бы повредить здоровым клеткам организма. Накопление этих клеток в опухоли ингибирует противоопухолевый иммунный ответ.
- **Миелоид-зависимые супрессорные клетки** представляют собой незрелые миелоидные клетки и их предшественники. Эти клетки в большом количестве накапливаются в опухоли и мощно подавляют иммунный ответ.

НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ ЗАЩИТНЫХ СИЛ ОРГАНИЗМА

- ✓ **СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ** к **ОАА** в процессе взаимодействия антиген-презентирующих клеток и супрессорных Т-лимфоцитов
- ✓ Подавление иммунного ответа **химическими, физическими или вирусными агентами** (например, разрушение Т-хелперов под воздействием ВИЧ)
- ✓ Подавление иммунного ответа **цитотоксическими лекарственными препаратами или радиацией**
- ✓ Подавление иммунного ответа **самой опухолью** посредством различных сложных и в большинстве своем неописанных механизмов, которые влекут за собой различные нарушения, в т. ч. ослабление функции Т-клеток, В-клеток и антиген-презентирующих клеток, снижение продукции IL-2 и увеличение количества циркулирующих растворимых рецепторов IL-2 (которые связывают и, таким образом, инактивируют IL-2).

КОНЦЕПЦИЯ «ИММУНОРЕДАКТИРОВАНИЯ»

- Стадии:
- 1. ПРОЦЕСС УСТРАНЕНИЯ (ELIMINATION)
- 2. РАВНОВЕСИЯ (EQUILIBRIUM)
- 3. ИЗБЕГАНИЯ (ESCAPE)
- ✓ ПОТЕРЯ/ИЗМЕНЕНИЕ АНТИГЕНОВ ЛИБО ИХ ТРАНСПОРТНЫХ СИСТЕМ
- ✓ СОЗДАНИЕ МИКРООКРУЖЕНИЯ (СЕКРЕЦИЯ IL-6,-10, TGF-бета и т.д) КОТОРОЕ ПРИВЛЕКАЕТ КЛЕТКИ, ПОДАВЛЯЮЩИЕ ЦИТОТОКСИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ Т-КЛЕТОК (TREG, MDSC и д.р).
- ✓ АПРЕГУЛЯЦИЯ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК ИММУНИТЕТА. (PD-1, PD-2)

Виды ИММУНОТЕРАПИИ

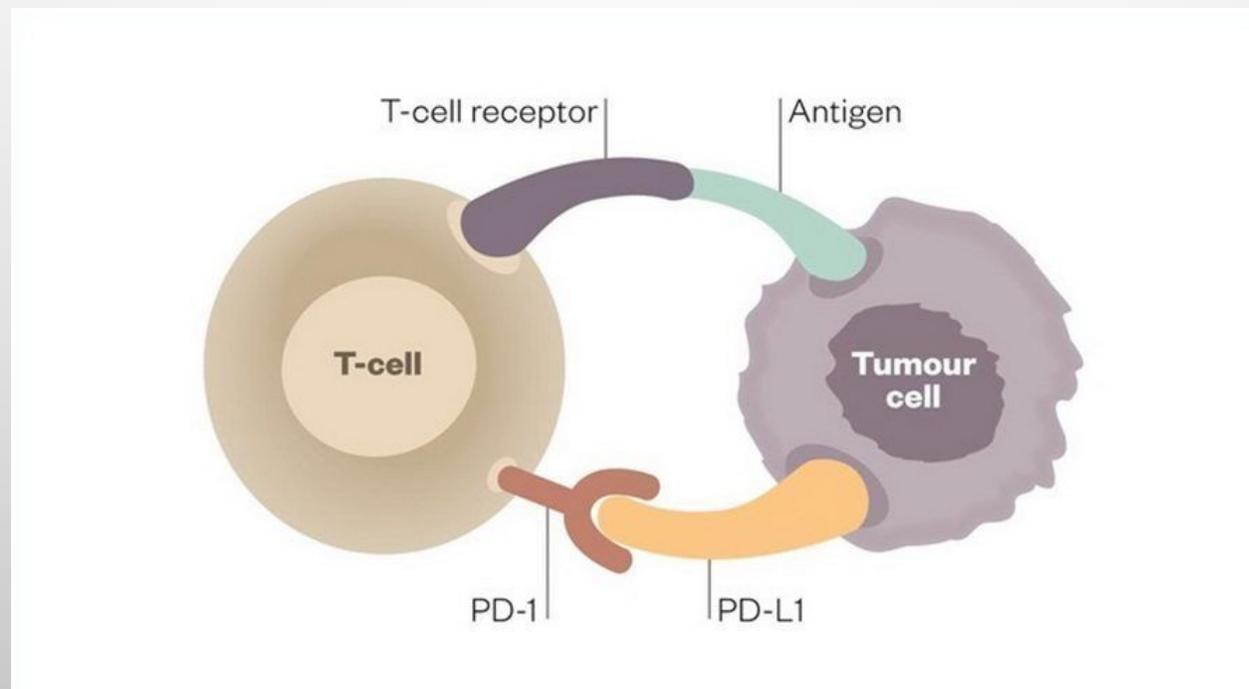
- 1. Моноклональные антитела
- 2. Ингибиторы контрольных точек
- 3. Противораковые вакцины
- 4. Модуляторы работы иммунитета
- 5. Клеточная иммунотерапия

1. Моноклональные антитела

- Помечают раковые клетки и делают их заметными для иммунитета
- Разрушают мембрану раковых клеток
- Блокируют рост опухоли или кровеносных сосудов
- Блокируют вещества, которые мешают иммунитету распознавать рак
- Непосредственно разрушают опухоль

2. ИНГИБИТОРЫ КОНТРОЛЬНЫХ ТОЧЕК

Опухолевые клетки могут усилить экспрессию лигандов PD-L1 и PD-L2 на своей поверхности. Взаимодействие PD-L1 и PD-L2 с рецептором PD-1 (на лимфоцитах) конкурирует со стимулирующими сигналами CD80/86-CD28 и, таким образом, снижает активность цитотоксических лимфоцитов. Как результат лимфоцит не сможет атаковать опухолевую клетку. Этот один из способов, которым опухоль перепрограммирует свое микроокружение, лишая иммунную систему возможности атаковать.



3. ПРОТИВОРАКОВЫЕ ВАКЦИНЫ

ПАЦИЕНТУ ВВОДЯТ ВЕЩЕСТВА, КОТОРЫЕ ВЫРАБАТЫВАЮТ ОПУХОЛЕВЫЕ КЛЕТКИ, ЧТОБЫ СТИМУЛИРОВАТЬ ИММУННЫЕ ОТВЕТ.

- ВАКЦИНЫ ИЗ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК
- ВАКЦИНЫ ИЗ ОТДЕЛЬНЫХ АНТИГЕНОВ
- ВАКЦИНЫ ИЗ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК

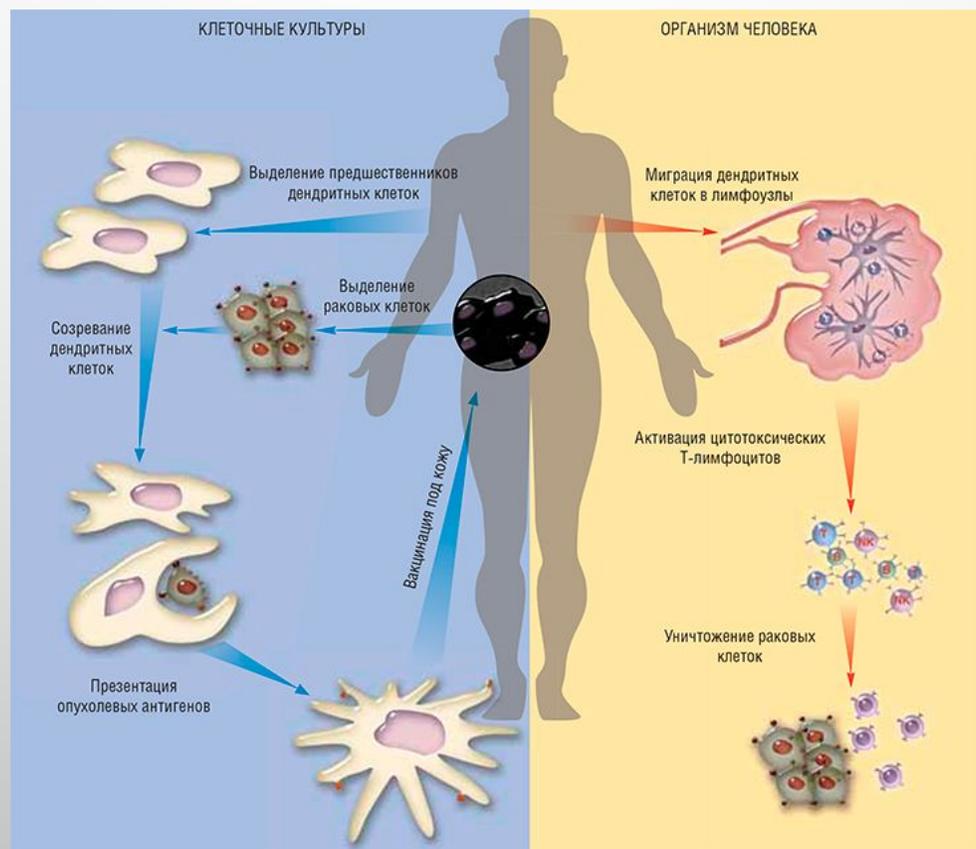
4. МОДУЛЯТОРЫ РАБОТЫ ИММУНИТЕТА

УЛУЧШАЮТ РАБОТУ ИММУНИТЕТА НЕСПЕЦИФИЧЕСКИ

- ИНТЕРФЕРОНЫ
- ИНТЕРЛЕЙКИНЫ
- ФАКТОРЫ РОСТА

5. КЛЕТочная ИММУНОТЕРАПИЯ

- У ПАЦИЕНТА БЕРУТ СОБСТВЕННЫЕ ИММУННЫЕ КЛЕТКИ, АКТИВИРУЮТ ИХ ПРОТИВ КОМПОНЕНТОВ ОПУХОЛИ, РАЗМНОЖАЮТ НОВЫЙ АКТИВИРОВАННЫЙ КЛОН И ВОЗВРАЩАЮТ ОБРАТНО В ОРГАНИЗМ.



ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

1. КЛЕТКИ ПОГИБАЮТ В ПРЕДЕЛАХ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ

2. ЧРЕЗМЕРНАЯ АКТИВАЦИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

- ✓ КОЖНЫЕ РЕАКЦИИ
- ✓ ГРИППОПОДОБНЫЕ СИМПТОМЫ
- ✓ ТОШНОТА/РВОТА
- ✓ АД
- ✓ МЫШЕЧНЫЕ БОЛИ
- ✓ ОТЕКИ
- ✓ ДИАРЕЯ