



New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

10 (72) 2024

Сопредседатели редакционной коллегии:

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛотова
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЪЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н. ГУСЕЙНОВА (Азербайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ NEW DAY IN MEDICINE

*Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал*

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

10 (72)

2024

октябрь

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com> E:

ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

УДК 616-006.6:615.37

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ РАКА — ОБНОВЛЕНИЯ И НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

Х.И. Жуманиёзов^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-1185-9016>

Г. Г. Хакимова^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-4970-5429>

Г.А. Хакимов^{1,2,3}, <https://orcid.org/0009-0009-0237-0463>

М.Н. Таиметов^{1,3}, <http://orcid.org/0009-0003-1732-3308>

Х.А. Салохиддинов¹, <http://orcid.org/0009-0007-6236-1951>

¹Ташкентский педиатрический медицинский институт; Узбекистан, 100140, Ташкент, ул. Богишамол, 223

²Nano Medical Clinic; Узбекистан, 100069 Ташкент, ул. Чимбой 2А

³Ташкентский городской филиал Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии, 100140, Ташкент, ул. Богистон, 1

✓ Резюме

Биологическая терапия изменила облик онкологии, воздействуя на раковые клетки, одновременно снижая воздействие на нормальные ткани. В этой публикации основное внимание уделяется новым методам лечения, которые способствовали прогрессу в лечении некоторых злокачественных новообразований. Иммунотерапия, которая неоднократно доказывала свою прорывную эффективность при меланоме, а также терапия В-ALL с помощью CAR T-клеток, вносят большой вклад в этот прогресс. Эти методы лечения в настоящее время разрабатываются путем модификации биспецифических антител и CAR T-клеток для повышения их эффективности и биодоступности. Работа по улучшению терапии онколитическими вирусами также продолжается, и прилагаются усилия по улучшению иммуногенности и стабильности противораковых вакцин. Сочетание различных биологических методов лечения, иммунотерапия с помощью онколитических вирусов или противораковых вакцин приобретает все большее значение в терапии рака. Новые терапевтические мишени интенсивно ищутся среди неоантигенов, которые не являются иммунодефицитными, или антигенов, связанных с опухолевыми стромальными клетками. Примером является белок активации фибробластов α (FAP α), сверхэкспрессия которого наблюдается в случае прогрессирования опухоли. Также ищутся универсальные терапевтические мишени, такие как слияние генов нейротрофического рецептора тирозинкиназы (NTRK), ключевого генетического драйвера, присутствующего во многих типах рака. В этом обзоре также поднимается проблема микроокружения опухоли. Стромальные клетки могут защищать опухолевые клетки от химиотерапии и способствовать рецидиву и прогрессированию. В этой публикации также рассматривается проблема резистентности раковых стволовых клеток к лечению и представлены попытки избежать этого явления. В этом обзоре основное внимание уделяется наиболее важным стратегиям, используемым для улучшения селективности биологической терапии.

Ключевые слова: биологическая терапия, рак, рекомбинантные антитела, CAR T-клетки, онколитические вирусы, противораковые вакцины, микроокружение рака.

BIOLOGICAL THERAPY IN CANCER TREATMENT - UPDATES AND NEW DIRECTIONS

H.I. Zhumaniyozov^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-1185-9016>

G. G. Khakimova^{1,2,3}, <https://orcid.org/0000-0002-4970-5429>

G.A. Khakimov^{1,2,3}, <https://orcid.org/0009-0009-0237-0463>

M.N. Tashmetov^{1,3} <http://orcid.org/0009-0003-1732-3308>

HA. Salokhiddinov¹ <http://orcid.org/0009-0007-6236-1951>

¹Tashkent Pediatric Medical Institute; Uzbekistan, 100140, Tashkent, st. Bogishamol, 223

²Nano Medical Clinic; Uzbekistan, 100069 Tashkent, Chimboy st. 2A

³Tashkent city branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Oncology and Radiology, 100140, Tashkent, st. Bogiston, 1

✓ Resume

Biological therapies have changed the face of oncology by targeting cancer cells while reducing the impact on normal tissue. This publication focuses on new treatments that have contributed to advances in the treatment of certain malignancies. Immunotherapy, which has repeatedly proven breakthrough in melanoma, as well as CAR T-cell therapy for B-ALL, are major contributors to this progress. These treatments are currently being developed by modifying bispecific antibodies and CAR T cells to improve their effectiveness and bioavailability. Work to improve oncolytic virus therapy is also ongoing, and efforts are being made to improve the immunogenicity and stability of cancer vaccines. Combinations of different biological treatments, immunotherapy with oncolytic viruses or cancer vaccines are becoming increasingly important in cancer therapy. New therapeutic targets are being intensively sought among neoantigens that are not immunodeficiency or antigens associated with tumor stromal cells. An example is fibroblast activation protein α (FAP α), which is overexpressed during tumor progression. Universal therapeutic targets are also being sought, such as neurotrophic receptor tyrosine kinase (NTRK) gene fusions, a key genetic driver present in many types of cancer. This review also addresses the issue of the tumor microenvironment. Stromal cells may protect tumor cells from chemotherapy and promote relapse and progression. This publication also addresses the problem of cancer stem cell resistance to treatment and presents efforts to avoid this phenomenon. This review focuses on the most important strategies used to improve the selectivity of biological therapies.

Key words: biological therapy, cancer, recombinant antibodies, CAR T cells, oncolytic viruses, cancer vaccines, cancer microenvironment.

Актуальность

Рак является одной из основных причин смерти в мире, приносит огромные расходы и является тяжким бременем для человечества. Согласно отчету онлайн - базы данных GLOBOCAN за 2020 год, прогнозируется, что ежегодное число случаев рака в мире увеличится с 19,3 млн в 2020 году до 28,4 млн в 2025 году (рост на 47% по сравнению с 2020 годом) [1]. Онкологи подчеркивают, что классическая химиотерапия уже достигает пределов своей эффективности, поэтому необходимы другие методы, которые позволят добиться прогресса в лечении многих видов рака [2]. Эта проблема особенно затрагивает пожилых пациентов, которые чаще всего страдают этими заболеваниями и при этом в силу своего возраста и других нагрузок переносят химиотерапию гораздо хуже, чем молодые пациенты. Надежда возлагается на биологические методы лечения, которые могут уменьшить побочные эффекты, действуя более избирательно на раковые клетки.

Биологическая терапия рака подразумевает лечение природными молекулами, вырабатываемыми организмом или созданными в лаборатории. Эти терапии либо помогают иммунной системе бороться с раком, либо напрямую атакуют рак. К ним относятся лечение

моноклональными антителами, адоптивный перенос клеток, генная терапия, лечение цитокинами, противораковые вакцины, онколитические вирусы, иммуноконъюгаты и использование таргетной терапии. Биологические терапии, используемые при лечении рака, в настоящее время бурно развиваются и являются таргетными терапиями, которые идеально вписываются в формирующуюся тенденцию прецизионной онкологии, которая использует результаты, полученные методами секвенирования следующего поколения (NGS), для обнаружения новых редких мутаций в раковых клетках с целью адаптации лечения к конкретному пациенту [3]. В биологической терапии рака молекулы, которые нацелены на генетические аберрации в онкогенах и генах-супрессорах опухолей, приводящие к развитию опухоли, имеют важное значение. Классическими примерами таких молекул являются: иматиниб, ингибитор тирозинкиназы BCR-ABL, используемый при хроническом миелоидном лейкозе; вемурафениб, ингибитор серониновой/треониновой киназы BRAF для лечения меланомы; или осимертиниб, одобренный FDA и ЕС в 2017 году для лечения немелкоклеточного рака легкого при наличии мутации EGFR T790M [4,5,6,7].

Моноклональные антитела играют огромную роль в терапии рака. Первые данные об эффективности использования мышиных моноклональных антител против антигенов, сверхэкспрессируемых в неопластических клетках, были получены в исследованиях на лабораторных животных [8]. Проблема с использованием этих антител заключалась в том, что они были многовидовыми и, таким образом, не очень эффективными, поскольку они плохо взаимодействовали с компонентами иммунной системы человека, и, кроме того, они были иммуногенными и нейтрализовались иммунной системой человека [9]. Только разработка методов получения рекомбинантных антител открыла путь к терапии, что уже много раз способствовало успеху в онкологии, см. обзор [10]. Эти рекомбинантные антитела были созданы путем объединения вариабельной части мышиного антитела с константной частью человеческого [11]. Были получены химерные антитела со сниженной иммуногенностью, которые благодаря человеческому Fc-фрагменту могли взаимодействовать с клетками иммунной системы человека и с компонентами комплемента. Затем, путем дальнейшего снижения доли мышиной вариабельной части, были получены гуманизированные антитела, которые на 85–90% являются человеческими [9,12].

2. Стратегия лечения рака путем разблокирования эффекторных лимфоцитов как тип иммунотерапии.

В организме действие активирующего механизма контролируется противоположным ингибирующим механизмом, который предотвращает чрезмерную активацию. В иммунной системе такие тормоза являются контрольными точками иммунного ответа. К ним относятся рецепторы на защитных клетках, которые в физиологических условиях предотвращают аутоагрессию и повреждение тканей сверхактивными Т-лимфоцитами во время иммунного ответа [13]. Неопластические клетки используют этот механизм для выключения эффекторных Т-лимфоцитов, экспонируя на своей поверхности лиганды для рецепторов, принадлежащих иммунным контрольным точкам, таким как PD-1 [14]. Хотя лимфоциты инфильтрируют опухоль, они не способны уничтожать раковые клетки. Другим важным рецептором, принимающим участие в отрицательной регуляции Т-лимфоцитов, является CTLA-4, экспрессируемый на дендритных клетках [15] (таблица 1). После открытия этого механизма и выработки антител, нейтрализующих эти рецепторы, эффекторные Т-лимфоциты в микроокружении опухоли были разблокированы и получили возможность вызывать лизис неопластических клеток [16]. Этот метод стал настоящей революцией в лечении некоторых видов рака.

Таблица 1. Иммунные контрольные точки и их ингибиторы. CTLA-4-цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4, PD-1-программируемая смерть 1, PD-L1-программируемая смерть-лиганд 1.

Тип иммунной контрольной точки	Стадия иммунного ответа	Место действия	Присутствие на клетках	Ингибиторы иммунной контрольной точки
CTLA-4	Фаза ранней активации	Лимфатические узлы	Активированные Т- и В-клетки	Ipilimumab
PD-1	Эффекторная фаза	Периферическая ткань, микроокружение рака	Т- и В-клетки, естественные клетки-киллеры, супрессорные клетки миелоидного происхождения	Nivolumab, Pembrolizumab,
PD-L1	Эффекторная фаза	Периферическая ткань, микроокружение рака	Антигенпрезентирующие клетки, Т- и В-клетки, естественные клетки-киллеры, миелоидные супрессорные клетки, кроветворные клетки, раковые клетки	Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab

3. Рекомбинантные антитела в лечении рака

Полученные молекулы представляют собой комбинацию тяжелых и легких цепей двух антител (рисунок 1). При слиянии гибридом двух разных видов предпочтительно связываются легкие и тяжелые цепи одного и того же вида [18]. Такие клеточные линии вряд ли производят антитела с несовпадением цепей. С другой стороны, слияние двух гибридом одного вида приводит к образованию несовпадающих антител, которые не могут выполнять ожидаемые функции [17]. В такой ситуации только 1 молекула из 10 является гибридным антителом. Эти антитела извлекаются с помощью белка А с помощью хроматографии [19]. Антитела, продуцируемые квадрантом, являются биспецифичными и трифункциональными [19,20,21]. Это означает, что один вариабельный фрагмент антитела распознает один антиген, чаще всего молекулу CD3 на поверхности цитотоксического Т-лимфоцита, а другой фрагмент связывает другой антиген, который является маркером опухолевых клеток. Поэтому эти антитела используются для привлечения цитотоксического лимфоцита к неопластической клетке, что обеспечивает активацию этой защитной клетки и неопластический лизис [22]. Это приводит к более эффективной стимуляции иммунной системы хозяина для уничтожения раковых клеток. Это совершенно уникальное свойство антител. Благодаря тому, что эти антитела имеют классическую структуру молекулы IgG и содержат константный фрагмент Fc, они могут связываться с рецептором для этого фрагмента, который присутствует на гранулоцитах, макрофагах и дендритных клетках [22]. Третья функция этих антител заключается, таким образом, в связывании и активации дополнительной клетки. В результате Т-лимфоцит коактивируется при контакте с неопластической клеткой и при участии вспомогательной клетки, которая вырабатывает стимулирующие цитокины. Наконец, активированная вспомогательная клетка может фагоцитировать неопластическую клетку [23]. Это свойство биспецифических антител значительно повышает их эффективность. Создавая биспецифические антитела, были получены молекулы с уникальными свойствами, которые позволяют им получить эффект, недостижимый для других известных методов лечения. Среди трифункциональных антител для терапии, например, был представлен катумаксомаб, специфичный для CD3 и ЕpСAM, который используется для уменьшения перитонеального экссудата при экссудативном раке яичников [24,25]. Аналогичным образом, эртумаксомаб (Rexomun®, Fresenius Biotech GmbH, Бад-Хомбург, Германия), нацеленный на CD3 и онкоген

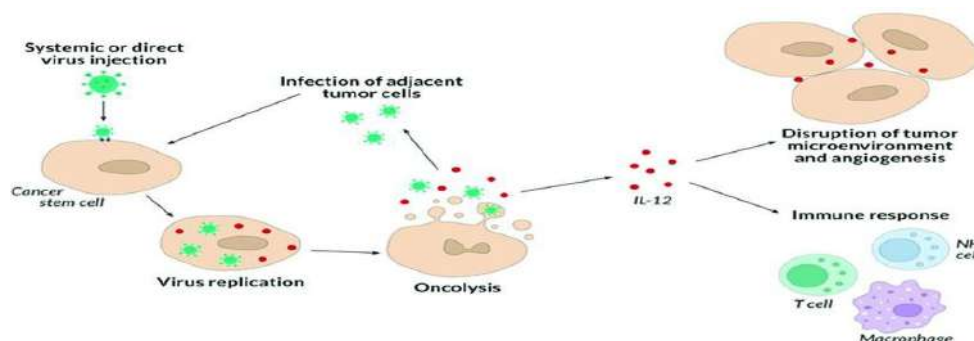
HER-2-пеп, значительно увеличил количество лимфоцитов, нацеленных на опухолевые клетки при перитонеальном карциноматозе [26]. Эртумаксомаб также доказал свою эффективность в клинических испытаниях фазы 1 и 2 при HER-2-положительном раке молочной железы, также в случае низкой экспрессии этого рецептора [27,28]. Было показано, что введение мосунетумаба, биспецифического моноклонального антитела IgG1 против CD3 и CD20, приводит к устойчивому ответу у пациентов с В-клеточной неходжкинской лимфомой (НХЛ). Мосунетумаб эффективен у пациентов с плохим прогнозом, а также рецидивирующей и рефрактерной к терапии CAR T-клетками НХЛ [9].

4. Целевая иммунотерапия на основе генетически модифицированных Т-клеток

Серьезной проблемой является ограниченный доступ CAR Т-клеток к неопластическим клеткам из-за специфического микроокружения опухоли. Одним из многих способов преодоления этого препятствия может быть стимуляция CAR Т-клеток к продукции и секреции гепараназы (HPSE). CAR Т-клетки, по-видимому, лишены способности производить HPSE и, следовательно, не могут эффективно разрушать внеклеточный матрикс в опухоли [29]. Модификация CAR Т-клеток для продукции HPSE позволяет им разрушать ECM и улучшает инфильтрацию опухолевой массы и усиливает противоопухолевую активность [30]. Более того, опухолеассоциированные стромальные клетки секретируют индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO), которая способствует подкислению микроокружения и снижает противоопухолевую активность CAR Т-клеток [31,32], а также способствует индукции Тreg-лимфоцитов. Серьезной проблемой является иммуносупрессивная среда опухоли, которая состоит из сигнализации аденозин-PGE2, способствующей сильному ингибированию пролиферации и активации эффекторных Т-лимфоцитов, NK и TAM-клеток, а также способствует активации Тreg, создавая благоприятные условия для роста опухоли [33]. Другими иммуносупрессивными агентами в микроокружении опухоли, которые могут быть терапевтическими мишенями, являются IL-4 и IL-10 [34,35]. Дополнительно важным для терапии было бы ингибирование TGFbeta, секретируемого как опухолевыми клетками, так и опухолеассоциированными клетками.

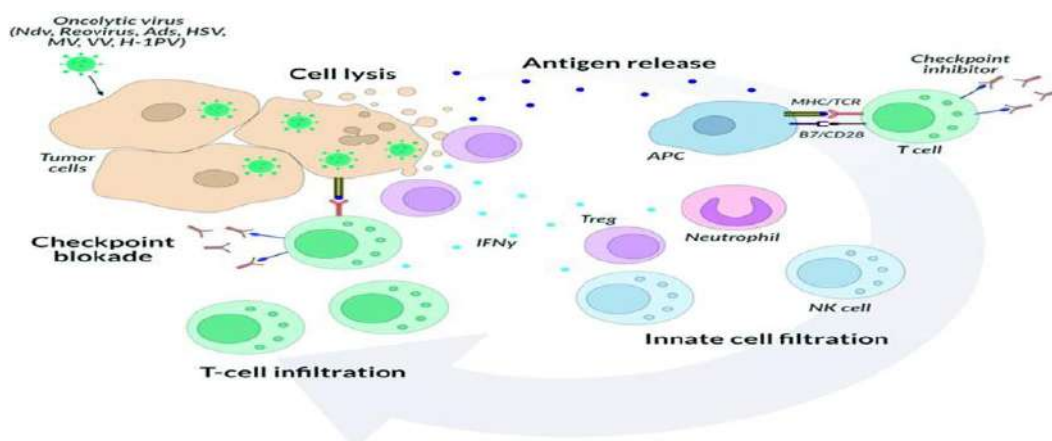
5. Онколитические вирусы

Идея использовать вирусы для борьбы с раком впервые возникла несколько десятилетий назад. Однако только развитие генной инженерии позволило реализовать первоначальные планы. Онколитические вирусы — это тип иммунотерапии, предназначенный для избирательной атаки и уничтожения раковых клеток и усиления противоракового иммунитета [36]. Неопластические клетки, инфицированные онколитическим вирусом, возвращаются под иммунологический надзор, поскольку начинают экспрессировать на своей поверхности молекулы главного комплекса гистосовместимости класса I (MHC I) [37].



Эффекты онковирусной терапии. Онколитические вирусы избирательно реплицируют и лизируют раковые клетки по сравнению с нормальными клетками, у которых эти эффекты отсутствуют.

Несмотря на восхищение научного мира, реакция организма человека, пораженного раком, на введение в его организм онколитического вируса все еще обычно неэффективна. С одной стороны, ей препятствуют защитные механизмы опухоли и ее разнообразный фенотип, а с другой стороны, введение онколитического вируса в организм стимулирует иммунную систему хозяина к ответу, тем самым ограничивая репликацию вируса [38]. Следовательно, комбинированная иммунотерапия, направленная на достижение нескольких целей, кажется многообещающей. Например, введение онколитического вируса перед операцией по удалению опухоли может изменить иммунный ответ организма и усилить эффекты последующего лечения ингибиторами контрольных точек. Текущие исследовательские интересы сосредоточены на комбинированном лечении рака [39].



Таким образом, текущие клинические испытания с использованием онколитических вирусов в терапии рака подчеркивают важность их комбинирования с ингибиторами контрольных точек, что приводит к усилению конечного эффекта за счет одновременного устранения раковых клеток и кардинальных изменений в ее микроокружении. Здесь, как и в случае с биспецифическими антителами, представляется важным разработать технологию комбинирования различных типов вирусов с ингибиторами контрольных точек.

На схеме показано сочетание онколитической вирусной терапии и ингибиторов иммунных контрольных точек. В результате действия онколитических вирусов происходит лизирование неопластических клеток и индукция иммунного ответа, а благодаря применению ингибиторов контрольных точек усиливается иммунная защита организма.

NdV — вирус болезни Ньюкасла,
 AdV — аденовирус,
 HSV — вирус простого герпеса,
 MV — вирус кори,
 VV — вирус осповакцины,
 H-1PV — протопарвовирус H-1.

6. Вакцины от рака

Противоопухолевые вакцины направлены на стимуляцию иммунного ответа против антигенов, ассоциированных с опухолью (TAAs) или антигенов, ассоциированных с опухолевой цепью (TSAAs) после иммунизации очищенными, рекомбинантными или синтетически полученными эпитопами.

Для воздействия на иммунную систему пациента опухолевыми антигенами используются различные методы. Поэтому предпринимаются попытки разработать пептидные (белковые/пептидные) противоопухолевые вакцины, генетические вакцины на основе ДНК или РНК и вакцины против целых опухолей на основе дендритных клеток [40,41,42,43,44,45]

(таблица 2). В случае генетических вакцин ДНК или РНК для ТААs вводится через плазмидный или вирусный вектор [46,47].

7. Прогресс таргетной терапии

Современные методы исследования противораковых препаратов, такие как NGS и передовые вычислительные методы, позволяют ускорить темпы поиска таргетных препаратов на основе малых молекул, таких как ингибиторы протеинкиназ или ингибиторы пути mTOR.

Протеинкиназы изменяют активность других белков, участвующих в различных функциях клеток, посредством реакции фосфорилирования. Нарушение их функций наблюдается при различных новообразованиях [4]. Терапевтический успех, достигнутый при использовании мутантного ингибитора киназы BCR-ABL, упомянутого во введении, у пациентов с ХМЛ, побуждает к исследованиям ингибиторов других киназ, участвующих в опухолеобразовании. В поисках ингибиторов протеинкиназ первая таргетная терапия была разработана при лечении ОМЛ мидостаурином у пациентов с мутацией FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3), которая встречается у 15–35% пациентов с ОМЛ. Было отмечено значительное продление общей выживаемости по сравнению с плацебо [48]. В настоящее время ингибиторы тестируются для многих протеинкиназ, включая серин-треониновые киназы PIM 1, 2 и 3. Киназы PIM сверхэкспрессируются при ОМЛ и солидных опухолях, таких как рак толстой кишки или опухоль простаты, что связано с плохим прогнозом [49,50,51]. Было показано, что ингибиторы киназы Pan-Pim из группы имидазопиридазин-тиазолидиндионов оказывают противоопухолевую активность при различных типах опухолей *in vitro* и *in vivo* [52].

Современные вычислительные методы, используемые в настоящее время, значительно упрощают точное определение структуры активных участков для молекулярных мишеней, необходимых для связывания молекул и ингибирования их активности или активации. В этом случае полезны вычислительные методы, основанные на биоинформатике и хемоинформатике, которые занимаются разработкой баз данных и статистических алгоритмов, позволяющих анализировать данные биологических и химических исследований [53]. Благодаря им можно идентифицировать молекулы, которые являются лучшими кандидатами на роль лекарств среди многих других. Методы молекулярной стыковки и исследования ADMET позволяют анализировать взаимодействия этих новых молекул-кандидатов с макромолекулами, являющимися мишенью, и определять, какие из них обладают наилучшими характеристиками потенциального лекарства [54].

8. Применение и потенциал биологической терапии

Из различных биологических терапий рекомбинантные антитела до сих пор играют наиболее важную роль в лечении рака, некоторые из них оказались прорывными методами лечения, например, ингибиторы контрольных точек. Вот почему такие методы лечения все еще интенсивно разрабатываются. FDA недавно одобрило не только блинатумомаб, но и некоторые другие антитела. Антитело против EGFR/cMET, амивантамаб, одобренное FDA в 2021 году по ускоренной процедуре, предназначено для пациентов с НМРЛ с мутацией экзона 20 EGFR при прогрессировании заболевания после платиновой терапии [55]. Доступные до сих пор ингибиторы EGFR не принесли положительных терапевтических результатов у пациентов с мутацией экзона 20, в то время как после амивантамаба ORR составил 40%, а средняя продолжительность ответа (DOR) — 11,1 месяца. Лечение было прекращено у 11% пациентов из-за побочных реакций. Наиболее распространенными побочными эффектами были сыпь, одышка, усталость, мышечные и скелетные боли или отеки [56]. Еще одним гуманизированным BsAb, одобренным FDA в 2021 году по ускоренной процедуре, является зенкутузумаб (MCLA-128). Целью этого BsAb является HER2 на другом эпителии, чем у трастузумаба и HER3. Этот препарат представляется многообещающим в монотерапии у пациентов с раком желудка, с прогрессированием после более раннего лечения [57]. Кроме того, он характеризуется

хорошей переносимостью. Этот препарат также подлежит тестированию с точки зрения комбинированной терапии с гормональной терапией трастузумабом и винорелбином [58].

С 2011 года, когда FDA одобрило ипилимумаб, первое антитело, нацеленное на иммунные контрольные точки, появились другие антитела, которые в настоящее время используются в клинике, такие как пембролизумаб, ниволумаб, а также дурвалумаб и атезолизумаб [59] (таблица 1). В США они используются как в качестве монотерапии, так и в комбинированной терапии с обычными противораковыми препаратами для примерно 70 типов рака [60]. Иммунотерапия обычно хорошо переносится, наиболее распространенными побочными эффектами являются сыпь, усталость или диарея. Важно, что иммуноонкологическая терапия обеспечивает документированные клинические преимущества по сравнению с химиотерапией. Они предоставляют информацию о применении и клиническом потенциале, помогая клиницистам понять важность новых терапевтических возможностей. Ингибиторы иммунных контрольных точек, используемые при лечении опухолей мозга, могут способствовать представлению антигенов, ассоциированных с опухолью, что приводит к улучшению ответа у пациентов, проходящих лечение глиомы мозга [61]. Следовательно, используемый предоперационный подход может усилить презентацию антигена, а также позволить ингибитору иммунной контрольной точки проникнуть через гематоэнцефалический и гематоопухолевый барьеры, тем самым увеличивая инфильтрацию иммунных клеток для дальнейшей сенсibilизации опухолей мозга и микрометастазов к иммунотерапии [62].

Однако многие пациенты по-прежнему не реагируют на эти эффективные терапии антителами из-за первичной или вторичной резистентности, связанной с опухолевыми клетками, например, индукции альтернативных внутриклеточных путей, сниженной экспрессии терапевтических целевых частиц [59]. Феномен резистентности к лечению антителами также может быть связан с эффектом микроокружения рака, как обсуждалось в разделе 7.

Почти все терапии CAR T-клетками, используемые в клинике, в основном направлены на В-клеточный лейкоз и нацелены на антиген CD19. Для лечения этого лейкоза было разработано несколько методов лечения: тисагенлеклейсел был одобрен для лечения детей с рефрактерным В-ОЛЛ [63], затем для пациентов до 25 лет с рецидивирующим В-ОЛЛ и для взрослых с диффузной В-крупноклеточной лимфомой [64]. Аксикабтаген цилолеуцел [65] также был одобрен для взрослых с рефрактерной диффузной В-крупноклеточной лимфомой. В 2020 году FDA одобрило брексукабтаген аутолейсел для пациентов с мантийноклеточной лимфомой [66,67], а в 2021 году оно одобрило аутологичные CAR T-клетки, направленные на антиген созревания В-клеток (BCMA) (идекабтаген виклеуцел) для пациентов с множественной миеломой [68]. Характерной чертой этого типа терапии является высокая частота ответа, и, несмотря на то, что он может даже вызывать серьезные побочные эффекты, как упоминалось в главе 4, он представляет большой интерес для врачей из-за своего высокого терапевтического потенциала.

Ситуация иная в случае солидных опухолей, для которых эта терапия неэффективна. Одна из проблем заключается в том, что CAR T-клетки могут распознавать только внеклеточные антигены. Улучшение эффектов терапии при солидных опухолях может быть достигнуто после разработки CAR T-клеток, нацеленных на несколько терапевтических мишеней, или путем поиска подходящих неоантигенов. Еще одним препятствием для использования этой терапии в больших масштабах является ее высокая стоимость, что делает терапию недостижимой для более бедных обществ.

Из изученных до сих пор онколитических вирусов использовался один из вышеупомянутых T-VEC (IMLYGIC®, Amgen Inc., Southend Oaks, CA, USA), который оказался относительно эффективным при лечении меланомы в качестве альтернативы другим методам лечения. Клинические исследования показывают, что использование онколитических вирусов совместно с другими методами лечения может улучшить прогноз пациентов [69]. Активность вирусов, заключающаяся в вызывании лизиса опухолеспецифических клеток вместе со стимуляцией иммунной системы, действует как потенциальная противораковая вакцина *in situ*.

В случае терапии онколитическими вирусами следует учитывать риски, связанные с использованием потенциально патогенных частиц, и, несмотря на «девирулентность» онколитических вирусов, следует соблюдать осторожность при их использовании. Более того, одного типа онколитического вируса недостаточно для уничтожения всех раковых клеток из-за гетерогенности раковых тканей и сложности раковых клеток. Отдельные раковые клетки и нетрансформированные опорные клетки могут быть устойчивы к определенным онколитическим вирусам, что указывает на то, что один тип виротерапевтического агента может быть неэффективен для всех типов рака. Ограниченная идентификация вируса и методы его доставки к отдельному пациенту различаются [70].

Выводы

Достижение пределов эффективности химиотерапии и ее токсичности для нормальных тканей побуждает к поиску новых схем лечения на основе персонализированной и комбинированной терапии, которые являются будущим медицины. Эволюция терапии рака обеспечивается современными методами молекулярной биологии, позволяющими лучше понять биологию рака и найти подходящую терапевтическую мишень, такими как метод NGS. Этот прогресс возможен также благодаря использованию все более совершенных методов биоинформатики, которые позволяют точно подгонять препарат под терапевтическую мишень.

Можно предположить, что биологическая терапия в широком смысле будет играть все более важную роль в лечении новообразований. В обзоре избранных исследований мы представляем ряд методов модификации терапии CAR Т-клеток, противораковых вакцин и структуры антител для улучшения их биодоступности, прочности связывания или стабильности. Кроме того, было обращено внимание на направления исследований, которые могут способствовать повышению эффективности биологической терапии. В частности, была подчеркнута необходимость рассматривать рак в контексте микросреды, что обосновано результатами исследований. Были продемонстрированы преимущества комбинирования различных биологических терапий, например, ингибиторов иммунных контрольных точек с онколитическими вирусами и противораковыми вакцинами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. UICC Global Cancer Control. [(accessed on 24 September 2021)]. Available online: <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>
2. Walewski J. Serendypity in a chase for a cure of cancer: Origin and perspectives of immunochemotherapy from nitrogen mustard to chimeric antigen receptors. *Nowotwory*. 2015;65:96-102. <https://doi.org/10.5603%2FNJO.2015.0020>)CrossRef (https://doi.org/10.5603%2FNJO.2015.0020)]
3. Han X.J., Ma X.L., Yang L., Wei Y.Q., Peng Y., Wei X.W. Progress in neoantigen targeted cancer immunotherapies. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020;8:728. doi: 10.3389/fcell.2020.00728. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7406675/>
4. Kannaiyan R., Mahadevan D. A comprehensive review of protein kinase inhibitors for cancer therapy. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2018;218:1249–1270. doi: 10.1080/14737140.2018.1527688.
5. Guilhot F., Schiffer C., Gambacorti-Passerini C., Niederwieser D., Resta D., Capdeville R., Zoellner U., Talpaz M., Druker B., Goldman J., et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N. Eng. J. Med.* 2002;346:645–652. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11870241/>PubMed
6. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., Haanen J.B., Ascierto P., Larkin J., Dummer R., Garbe C., Testori A., Maio M., et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 2011;364:2507–2516. doi: 10.1056/NEJMoa1103782. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3549296/>PMC
7. Khozin S., Weinstock C., Blumenthal G.M. Osimertinib for the treatment of metastatic EGFR T790M mutation-positive non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2017;23:2131–2135. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1773. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27923840/>PubMed

8. Masui H., Kawamoto T., Sato J.D., Wolf B., Sato G., Mendelsohn J. Growth inhibition of human tumor cells in athymic mice by anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *Cancer Res.* 1984;44:1002–1007. doi: 10.1016/S0022-5347(17)50005-1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6318979/>PubMed
9. Chames P., Van Regenmortel M., Weiss E., Baty D. Therapeutic antibodies: Successes, limitations and hopes for the future. *Br. J. Pharmacol.* 2009;157:220–233. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00190.x. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2697811/>PMC
10. Tansey E.M., Catterall P.P. Monoclonal antibodies: A witness seminar in contemporary medical history. *Med. Hist.* 1994;38:322–327. doi: 10.1017/S0025727300036632
11. Neuberger M.S., Williams G.T., Mitchell E.B., Jouhal S.S., Flanagan J.G., Rabbitts T.H. A hapten-specific chimaeric IgE antibody with human physiological effector function. *Nature.* 1985;314:268–270. doi: 10.1038/314268a0. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2580239/>PubMed
12. Jones P.T., Dear P.H., Foote J., Neuberger M.S., Winter G. Replacing the complementarity-determining regions in a human antibody with those from a mouse. *Nature.* 1986;321:522–525. doi: 10.1038/321522a0. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3713831/>PubMed
13. Dong H., Strome S.E., Salomao D.R., Tamura H., Hirano F., Flies D.B., Roche P.C., Lu J., Zhu G., Tamada K., et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: A potential mechanism of immune evasion. *Nat. Med.* 2002;8:793–800. doi: 10.1038/nm730. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12091876/>PubMed
14. Callahan M.K., Wolchok J.D. At the bedside: CTLA-4- and PD-1-blocking antibodies in cancer immunotherapy. *J. Leukoc. Biol.* 2013;94:41–53. doi: 10.1189/jlb.1212631. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4051187/>PMC
15. Momtaz P., Postow M.A. Immunologic checkpoints in cancer therapy: Focus on the programmed death-1 (PD-1) receptor pathway. *Pharmgenomics Pers. Med.* 2014;7:357–365. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4238865/>PMC
16. Asmar R., Yang J., Carvajal R.D. Clinical utility of nivolumab in the treatment of advanced melanoma. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2016;12:313–325. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4778791/>PMC
17. Lindhofer H., Mocikat R., Steipe B., Thierfelder S. Preferential species-restricted heavy/light chain pairing in rat/mouse quadromas. Implications for a single-step purification of bispecific antibodies. *J. Immunol.* 1995;155:219–225. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7602098/>PubMed
18. Smith W., Jarrett A.L., Beattie R.E., Corvalan J.R.F. Immunoglobulins secreted by a hybrid-hybridoma: Analysis of chain assemblies. *Hybridoma.* 1992;11:87–98. doi: 10.1089/hyb.1992.11.87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1737643/>PubMed
19. Chames P., Baty D. Bispecific antibodies for cancer therapy. *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* 2009;12:276–283. doi: 10.4161/mabs.1.6.10015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19333873/>PubMed
20. Grandjeanette C., Dicato M., Diederich M. Bispecific antibodies: An innovative arsenal to hunt, grab and destroy cancer cells. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2015;16:670–683. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25941884/>PubMed
21. Lindhofer H., Mocikat R., Steipe B., Thierfelder S. Preferential species-restricted heavy/light chain pairing in rat/mouse quadromas. Implications for a single-step purification of bispecific antibodies. *J. Immunol.* 1995;155:219–225. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7602098/>PubMed
22. Smith W., Jarrett A.L., Beattie R.E., Corvalan J.R.F. Immunoglobulins secreted by a hybrid-hybridoma: Analysis of chain assemblies. *Hybridoma.* 1992;11:87–98. doi: 10.1089/hyb.1992.11.87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1737643/>PubMed
23. Chames P., Baty D. Bispecific antibodies for cancer therapy. *Curr. Opin. Drug Discov. Dev.* 2009;12:276–283. doi: 10.4161/mabs.1.6.10015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19333873/>PubMed
24. Baeuerle P.A., Gires O. EpCAM (CD326) finding its role in cancer. *Br. J. Cancer.* 2007;96:417–423. doi: 10.1038/sj.bjc.6603494. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2360029/>PMC
25. Jager M., Schoberth A., Ruf P., Hess J., Lindhofer H. The trifunctional antibody ertumaxomab destroys tumor cells that express low levels of human epidermal growth factor receptor 2. *Cancer Res.* 2009;69:4270–4276. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2861. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19435924/>PubMed

Поступила 20.09.2024

