

ОБЗОРЫ

УДК 616-006 + 615.03

3.3.6 Фармакология, клиническая

DOI: 10.37903/vsgma.2021.4.4

ОСОБЕННОСТИ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ© Данилов А.И.¹, Сливкин М.Д.², Евсеев А.В.¹, Фоминых С.Г.³, Шукиль Л.В.³¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28²Смоленский областной онкологический клинический диспансер, Россия, 214000, Смоленск, ул. Маршала Жукова, 19/2³Омский государственный медицинский университет, Россия, 644099, Омск, ул. Ленина, 12*Резюме*

Цель. Изучить возможности применения молекулярно-нацеленных таргетных препаратов в онкологической практике.

Методика. Работа выполнена в рамках изучения клинической картины и лечения онкологических заболеваний в Российской Федерации. В ходе подготовки использовались данные, опубликованные в современной научной литературе.

Результаты. Мишенями молекулярно-нацеленных таргетных препаратов являются факторы роста и их рецепторы, в первую очередь рецепторы эпидермального фактора роста и фактора роста эндотелия сосудов, белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов от рецепторных молекул, нерцепторные тирозинкиназы, белки семейства Ras, циклинзависимые киназы, молекулы, контролируемые апоптоз (Bcl2, p53 и др.) и ангиогенез.

Заключение. За последние пару десятилетий МНТП уверенно вошли в арсенал современной противоопухолевой химиотерапии и стали неотъемлемым компонентом комбинированной терапии гемобластозов и ряда солидных опухолей, в первую очередь рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 и GIST, для которых использование этих препаратов жизненно необходимо.

Ключевые слова: таргетная терапия, опухоли, онкологическая практика

FEATURES OF TARGETED THERAPY IN ONCOLOGICAL PRACTICE

Danilov A.I.¹, Slivkin M.D.², Evseev A.V.¹, Fomin S.G.³, Shukil L.V.³¹Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia²Smolensk Regional Oncological Clinical Dispensary, 19/2, Marshal Zhukov str., 214000, Russia³Omsk State Medical University, 12, Lenina St., 644019, Omsk, Russia*Abstract*

Objective. To study the possibilities of using molecular targeted drugs (MSTP) in oncological practice.

Methods. The work was carried out as part of the study of the clinical picture and treatment of oncological diseases in the Russian Federation. During the preparation, data published in the modern scientific literature were used.

Results. The targets of MNTP are growth factors and their receptors, primarily receptors of epidermal growth factor and vascular endothelial growth factor, proteins carrying out mitogenic signals from receptor molecules, non-receptor tyrosine kinases, Ras family proteins, cyclin-dependent kinases, molecules controlling apoptosis (Bcl2, p53, etc.) and angiogenesis.

Conclusions. Over the past couple of decades, MNTP has confidently entered the arsenal of modern antitumor chemotherapy and has become an integral component of the combined therapy of hemoblastoses and a number of solid tumors, primarily breast cancer with overexpression of HER2 and GIST, for which the use of these drugs is vital.

Keywords: targeted therapy, tumors, oncological practice

Введение

Онкологическая ситуация в мире остается неблагоприятной как в экономически развитых, так и в развивающихся странах. Ежегодно в мире регистрируется более 10 миллионов новых случаев онкологических заболеваний. Около 80% из них требуют проведения химиотерапии либо в самостоятельном, либо в адъювантном режиме [1].

В течение нескольких десятилетий продолжается активное изучение вопросов оптимизации химиотерапии злокачественных опухолей, подбора лучших режимов и комбинаций препаратов. Однако прогноз чувствительности к химиотерапии очень сложен и возможен лишь для определенных групп больных (а для конкретных случаев – практически нереален). Наличие же токсичности за счет воздействия на общие с опухолью мишени в организме пациента (клетки костного мозга, слизистые и т.д.) ограничивает использование многих цитостатиков [2].

Серьезным ограничением химиотерапии является ее направленность на повреждение генома и/или аппарата деления опухолевых клеток. Опухолевые клетки, как известно, характеризуются нестабильностью генома, вследствие чего достаточно быстро приобретают резистентность к противоопухолевым препаратам, и применение «новых» цитостатиков со старым механизмом действия редко приводит к значительным успехам. Продолжение лечения цитостатиками при прогрессировании опухоли на фоне терапии не рационально вследствие очевидной резистентности к лечению. В связи с этим сегодня значимые успехи терапии регистрируются лишь при опухолях, имеющих порог резистентности ниже, чем нормальные органы и ткани (герминогенные опухоли, лимфома Ходжкина, острый лимфобластный лейкоз) [1, 2].

Фундаментальным достижением последних двух десятилетий является образование нового класса таргетных молекулярно-ориентированных препаратов, создаваемых для воздействия на определенные, заранее установленные внутриклеточные молекулярные мишени, имеющие ключевое значение для жизнедеятельности опухолевых клеток [2].

История создания таргетных препаратов

Таргетная терапия (от англ. target – цель, мишень) представляет собой наиболее перспективный метод лекарственного лечения злокачественных опухолей, а также и самый «молодой», ведь только в 60-х гг. прошлого века были выявлены первые хромосомные нарушения при данных заболеваниях, а первые онкогены обнаружены в 1980-х гг.

Открытие онкогенов позволило по-новому взглянуть на возможности лечения онкологических заболеваний, ведь если существуют гены, способные запускать процессы опухолевого перерождения, можно попытаться каким-то способом инактивировать их и остановить тем самым начинающуюся болезнь. После того, как гены были идентифицированы, в последующем было установлено как они работают [1].

Первый ген, который удалось охарактеризовать подобным образом, был Her2, открытый в 1984 г. одним из самых известных исследователей в области молекулярной онкологии – Робертом Вайнбергом. Ген Her2 кодирует одноименный рецепторный белок, присутствующий на поверхности многих клеток [3].

Идея инактивировать «враждебные» белки в теле человека при помощи антител обсуждалась в медицинских кругах с начала 1970-х гг. Антитела – это белки, вырабатываемые клетками иммунной системы в ответ на появление в организме так называемых антигенов – чужеродных частиц (как правило, белков или других крупных молекул). В терапевтических целях используются моноклональные антитела, то есть антитела, продуцируемые идентичными иммунными клетками, клонированными из одной родительской клетки. Производство моноклональных антител впервые удалось «поставить на поток» благодаря методу создания гибридом, разработанному иммунологами Сезаром Мильштейном и Жоржем Келером. Для создания гибридом (то есть бессмертных гибридных клеток) используют клоны иммунных клеток млекопитающих (чаще всего мышей), способные продуцировать специфичные к определенным антигенам антитела [1].

В то же время, терапевтическое использование полученных с помощью гибридом мышиных антител имеет серьезные ограничения. Такие антитела сами по себе «чужеродные агенты» — их введение может вызывать сильную иммунную реакцию и создавать угрозу здоровью пациентов. Кроме того, инактивация мышиных антител иммунной системой приводит к значительному снижению эффективности их действия. Решение этих проблем наметилось благодаря развитию биотехнологии, когда методы генной инженерии позволили изменять кодирующие антитела гены.

Это дало возможность модифицировать структуру белков и создавать гибриды – «смешанные» антитела, в которых человеческая часть была больше мышьиной.

Полученный перспективный препарат в дальнейшем ждали годы доклинических и клинических исследований, в конечном счете продемонстрировавших его эффективность. В 1998 г. «Герцептин» был одобрен для использования в США, и наряду с одобренным годом ранее ритуксимабом стал одним из первых на фармацевтическом рынке таргетных препаратов для лечения онкологических заболеваний [4].

Механизм действия и клиническое применение таргетных препаратов

Большинство таргетных препаратов не обладает способностью убивать или выраженно повреждать опухолевые клетки (цитотоксическое воздействие), а лишь оказывают ингибирующее влияние на пролиферацию и/или стимулируют дифференцировку опухолевых клеток, за счет исключения механизмов, отвечающих за формирование злокачественного фенотипа (цитостатическое воздействие). В связи с этим основным эффектом при их использовании является не излечение, а длительное сдерживание опухолевого роста или, в лучшем случае, уменьшение опухолевой массы [5].

В онкологии целями для воздействия таргетных препаратов являются: 1) рецепторы к эпидермальным факторам роста (EGFR) и факторам роста сосудов – VEGF (рецепторы ангиогенеза – VEGFR); 2) белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов от рецепторных молекул; 3) молекулы, контролируемые запуск и течение программированной смерти клеток; 4) гены, отвечающих за рост и деление раковых клеток; 5) перспективная новая технология, направленная на «выключение» (сайленсинг, от англ. silence – молчание) генов на основе механизма РНК-интерференции (механизма ингибирования экспрессии гена на стадии трансляции с помощью малых интерферирующих РНК).

По своей химической структуре таргетные препараты подразделяют на антитела и «малые молекулы» (низкомолекулярные ингибиторы). Антитела – продукты природного происхождения с очень высокой специфичностью. Они не проникают внутрь клетки, мишенью являются мембранные рецепторы. Процедура получения антител дорогостоящая и всегда подразумевает иммунизацию какого-либо животного, как правило мышей. В-лимфоциты, полученные от иммунизируемой мыши, иммортализируются посредством слияния с бессмертными клетками – клетками миеломы. «Чистые» мышьиные антитела отторгаются иммунной системой человека, поэтому для преодоления реакций межвидовой несовместимости осуществляются генно-инженерные манипуляции. В одном из технологических подходов активный (противоопухолевый) эпитоп мышьиных антител вырезается и вставляется в «каркас» человеческого иммуноглобулина [1, 6].

Малые молекулы – продукт химического синтеза с умеренной специфичностью («мультитаргетные препараты»). Они проникают внутрь клетки и имеют широкий спектр мишеней. Способность малых молекул проникать в центральную нервную систему используется для профилактики и лечения метастазов в головной мозг [1].

Ингибиторы рецепторов факторов роста: рецепторы факторов роста представлены большим семейством различных трансмембранных белков, локализованными в поверхностных мембранах клеток. Каждый рецептор имеет 3 части (домена) – экстрацеллюлярный домен, ответственный за соединение с лигандом (фактором роста), трансмембранную липофильную часть и интрацеллюлярный домен, представляющий собой тирозинсодержащие киназы, с активации которых начинается каскад последующих реакций по передаче сигнала на белки-переносчики. В опухолях часто встречается гиперактивация сигнала от этих рецепторов. Этот феномен является результатом нескольких событий: гиперэкспрессии рецептора, аутокринной продукции самой опухолью избыточных количеств лиганда и мутации рецепторов, в результате которой они постоянно находятся в активированном состоянии, независимо от связывания с лигандом [7].

Механизм действия моноклональных антител: связываясь с экстрацеллюлярным доменом EGFR, они препятствуют его связыванию с природным лигандом и тем самым, предотвращают димеризацию рецептора и последующее аутофосфорилирование тирозинкиназ интрацеллюлярного домена рецептора. В результате не происходит активация белков, входящих в сигнальный каскад, клетка не получает пролиферативного сигнала, не делится, и в конечном итоге наступает апоптоз [1].

Таргетные препараты, блокирующие рецепторы ангиогенеза: неоангиогенез является важным патогенетическим фактором роста и прогрессирования опухолей, т.к. опухоль при достижении

определенного размера (1-2 мм в диаметре) уже не может расти без дополнительного поступления необходимых веществ. Для этого должен быть активирован механизм неоангиогенеза, т.е. образование новых сосудов. Этот момент является критическим для прогресса опухоли, т.к. в результате неоангиогенеза она превращается из небольшого неопасного для организма кластера мутантных клеток в опухоль, способную к злокачественному росту, инвазии и метастазированию. С другой стороны, подавление неоангиогенеза является важным механизмом противоопухолевого воздействия [4].

Таргетные препараты – ингибиторы тирозинкиназы: ряд препаратов ингибируют тирозинкиназную активность не только рецепторов некоторых факторов роста, но и химерного белка, продукта химерного гена BCR/ABL. Этот химерный ген образуется в гемопоэтических клетках вследствие транслокации гена ABL с 9-й на 22-ю хромосому. Следствием этого является образование «филадельфийской» (Ph) хромосомы. В результате экспрессии гена BCR/ABL образуется химерный белок p210BCR/ABL, обладающий повышенной тирозинкиназной активностью. Появление этого белка в гемопоэтических клетках-предшественниках приводит к нарушению нормального функционирования клетки и ее злокачественной трансформации. Со временем клетки, содержащие онкобелок p210BCR/ABL, вытесняют нормальные стволовые клетки и развивается клиничко-гематологическая. Высокий уровень экспрессии фактора роста эндотелия сосудов найден во многих опухолях (рак толстой кишки, рак молочной железы, рак желудка, рак легкого). Причиной этого считают условия гипоксии и оксидативного стресса, характерные для опухоли [6].

Таргетные препараты, блокирующие белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов: mTOR – это внутриклеточный белок – серин-треонинова киназа. Интегратор передачи сигнала по нисходящему пути. Регулятор синтеза белков усиливает трансляцию белков, управляющих ростом и делением клеток, запускает и стимулирует процесс клеточного роста, регулирует выработку нескольких факторов роста сосудов (ангиогенез), регулирует поглощение питательных веществ и клеточный метаболизм, ведет к метаболическим изменениям, характерным для рака. Нарушение регуляции mTOR приводит к развитию различных заболеваний, в том числе и различных типов рака. Путь сигнальной передачи mTOR играет ключевую роль в патогенезе почечно-клеточного рака [7].

Заключение

Во многом благодаря таргетной терапии терапевтический нигилизм в отношении лекарственного лечения целого ряда злокачественных опухолей преодолен. Улучшены контроль симптомов и качество жизни больных. Заболевания остаются неизлечимыми, однако с помощью современных подходов удалось увеличить медиану выживаемости больных.

Вместе с тем, до конца нерешенными проблемами остаются нежелательные реакции и лекарственная устойчивость, однако есть надежда, что целенаправленные усилия исследователей и врачей постепенно помогут преодолеть и их. В частности, благодаря применению различных терапевтических стратегий и использованию комбинированного лечения, уже сегодня получается в какой-то мере справляться с лекарственной устойчивостью. При этом эффективность медикаментозной терапии постоянно растет, что в последнее время обеспечивается еще и внедрением передовых направлений: генной и иммунной терапий, а также созданием лекарств с использованием нанотехнологий.

Учитывая широкий спектр применяемых в иммунотерапии стратегий, можно предположить, что в ближайшие несколько лет, это направление в лечение онкологических пациентов будет одним из ключевых.

Литература (references)

1. Переводчикова И.Н. Таргетные препараты и их место в современной терапии опухолевых процессов // Клиническая онкогематология. – 2009. – Т.2, №4. – С. 367-373. [Perevodchikova I.N. *Klinicheskaya onkogematologiya*. Clinical oncohematology. – 2009. – V.2, N4. – P. 367-373. (in Russian)]
2. Хвастунов Р.А., Скрыпникова Г.В., Усачев А.А. Таргетная терапия в онкологии // Лекарственный вестник. – 2014. – №4. – С. 3-10. [Khvastunov R.A., Skrypnikova G.V., Usachev A.A. *Lekarstvennyj vestnik*. Medicinal Bulletin. – 2014. – N4. – P. 3-10. (in Russian)]

3. Geyer C. E., Forster J., Lindquist D. et al. Lapatinib plus capecitabine for Her2-positive advanced breast cancer // New England Journal of Medicine. – 2006. – V. 355. – P. 2733-2743.
4. Hudis G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa or both for advanced renal cell carcinoma // New England Journal of Medicine. – 2007. – V.356. – P. 2271-2281.
5. Riely G.J., Pao W., Pham D.K. et al. Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib // Clinical Cancer Research. – 2006. – V.12. – P. 839-844.
6. Shepherd F., Pereira J., Cinleanu T.E. et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer // New England Journal of Medicine. – 2005. – V. 353. – P. 123-132.
7. Van Zandwijk N., Mathy A., Boerringer L. et al. EGFR and K-RAS mutations as criteria for treatment with tyrosine kinase inhibitors: retro- and prospective observations in non-small cell lung cancer // Annals of Oncology. – 2007. – V.18. – P. 99-103.

Информация об авторах

Данилов Андрей Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

Сливкин Максим Дмитриевич – врач-клинический фармаколог ОГБУЗ «Смоленский областной онкологический клинический диспансер». E-mail: maksonlongboy1994@gmail.com

Евсеев Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, заведующий научно-исследовательским центром ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: huroxia@yandex.ru

Фоминных Стелла Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: stella_fominyh@mail.ru

Шукиль Людмила Владимировна – доктор фармацевтических наук, доцент кафедры, заведующая кафедрой фармакологии, клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: stella_fominyh@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.