

Д.Б. Корман

Конъюгаты моноклональных антител с цитостатиками в таргетной терапии злокачественных опухолей

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва

Конъюгаты моноклональных антител (МАТ) с цитостатиками (КАЦ) предназначены для селективной доставки цитостатика в опухолевую клетку. Для клинического применения одобрены 3 КАЦ (гемтузумаб озогаминин, брентуксимаб ведотин, трастузумаб-DM1); несколько десятков разнообразных КАЦ, различающихся мишенями (опухоль-специфические антигены) для МАТ, проходят клинические испытания. В качестве цитостатиков в составе КАЦ в основном используются несколько производных веществ природного происхождения (антибиотики, ингибиторы микротрубочек), обладающие высокой противоопухолевой активностью, но не применимые в клинике в качестве самостоятельных лекарственных средств из-за значительной токсичности. Важное значение для реализации эффекта КАЦ имеет характер вставки (линкер), соединяющей МАТ с цитостатиком и обеспечивающей селективное интрацеллюлярное высвобождение цитостатика после интрализации КАЦ. В качестве иллюстрации рассмотрены структура, механизмы действия, результаты клинических испытаний нескольких разных КАЦ. Разработка КАЦ может способствовать внедрению в клиническую практику новых эффективных цитостатиков.

Ключевые слова: конъюгаты антитело-цитостатик; моноклональные антитела; таргетная терапия рака

На протяжении всей истории лекарственной терапии рака одним из путей повышения эффективности противоопухолевых препаратов считается разработка способов селективной доставки противоопухолевого агента в опухолевую клетку (ОК), что должно вести к повышению внутриклеточной концентрации действующего вещества без увеличения общей токсичности препарата («волшебная пуля» П.Эрлиха). Появление моноклональных антител (МАТ) открыло новый подход к этой проблеме.

Прикрепление цитостатического агента к антителу с образованием конъюгата «антитело-цитостатик» (КАЦ) используется как способ

селективной доставки цитостатика (Ц) в ОК в результате специфического связывания МАТ с опухоль-специфичной молекулой на поверхности ОК. Применение КАЦ в лечении злокачественных опухолей можно рассматривать как один из вариантов молекулярно-ориентированной (таргетной) терапии рака.

Появление противоопухолевых препаратов, созданных на основе МАТ, дало новый импульс этим исследованиям, т.к. позволило соединить в одном препарате противоопухолевый эффект МАТ и соединенного с ним Ц. Примерами могут служить уже введенные в клиническую практику брентуксимаб ведотин и трастузумаб эмтанзин.

Однако в последние годы основное внимание сосредоточено на создании и изучении КАЦ, в которых в качестве мишени для МАТ используются разные антигены поверхностных клеточных мембран, которые необязательно связаны с опухолевой прогрессией, как в случаях с противоопухолевыми МАТ, но селективно, в отличие от нормальных клеток, гиперэкспрессируются на мембранах большинства ОК. Такой подход значительно расширяет спектр возможных мишеней для КАЦ [1, 2].

В качестве указания на перспективность такого подхода можно рассматривать сведения, согласно которым ведущие мировые фармацевтические компании вкладывают сотни миллионов долларов в разработку КАЦ [3].

Каждый из трех компонентов, составляющих КАЦ — МАТ, Ц и соединяющая их вставка — являются ключевыми для проявления эффекта, планируемого при создании препарата [3, 4, 5].

МАТ должно быть специфичным для таргетной молекулы в ОК, при этом важным параметром, обеспечивающим эффективность КАЦ, считается плотность соответствующего антигена на поверхностной мембране ОК. Выбранное МАТ должно быть способным к быстрой интрализации после связывания с антигеном без изменения в процессе эндоцитоза.

Цитостатик в КАЦ должен быть высоко активным, чтобы индуцировать гибель ОК при интрацеллюлярных концентрациях, достигаемых после внутриклеточной деградации КАЦ, поскольку только ограниченное количество мо-

лекул Ц может быть прикреплено к молекуле МАТ без существенного изменения его биологических, иммунологических и фармакокинетических свойств (обычно в среднем 3-4 молекулы Ц на одну молекулу МАТ). Считается, что для образования эффективного КАЦ цитостатик должен быть эффективным при пиколярных интрацеллюлярных концентрациях.

Молекула, образующая химическую связь между аминокислотными остатками МАТ и Ц (линкер, linker) должна быть стабильной в циркулирующей крови и межклеточной жидкости, чтобы обеспечить достаточно высокое содержание Ц после попадания КАЦ в клетку. В то же время эта вставка должна обеспечивать быстрый внутриклеточный распад химической связи между Ц и соответствующим сайтом МАТ. Интрацеллюлярное высвобождение Ц возможно также в результате внутриклеточного катаболизма МАТ путем лизосомальной протеолитической деградации. Химическая структура линкера во многом определяет фармакокинетику и эффективность Ц [1, 2, 6, 7, 8].

В качестве агентов, использованных для создания КАЦ, уже одобренных или проходящих клинические испытания, обычно не применяли известные Ц, входящие в арсенал современной противоопухолевой химиотерапии. Акцент сделан на несколько веществ природного происхождения, у которых в экспериментальных исследованиях регистрировалась высокая противоопухолевая активность, но клиническое применение которых в виде самостоятельного лекарственного средства было невозможно из-за неприемлемой токсичности. Предполагалось, что применение этих веществ в составе КАЦ существенно уменьшит их токсичность при сохраненной противоопухолевой активности из-за селективного попадания в ОК.

В принятых для практического применения и наиболее продвинутых в клинических испытаниях КАЦ использованы синтетические производные трех природных веществ [3, 7, 9].

Одно из этих веществ является антибиотиком (калихеамицин), который выделен из ферментативной жидкости культуры бактерии *Micromonospora echinospora subsp. Calichensis* и относится к классу энединов. Характерной чертой молекулы калихеамицина является наличие двух тройных связей, разделенных двойной связью [10]. Биологический эффект калихеамицина обусловлен поражением ДНК. При попадании калихеамицина в организм в результате его химических превращений образуется дирадикал, способный удалять атомы водорода из дезоксирибозы молекулы ДНК, что ведет к двойным разрывам нитей ДНК [1, 10].

Два других вещества являются митотическими ядами, действующими на микротубулярный

аппарат клетки. Монометил ауристатин является синтетическим производным доластатина 10, природного цитостатического псевдопептида, первоначально выделенного из морского моллюска *Dorabella auricularia*. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* установлено, что доластатин обладает выраженной антимитотической активностью, более чем в 200 раз превосходящей активность винбластина [10].

Механизм противоопухолевого действия монометил ауристатина опосредован ингибированием полимеризации тубулина, нарушении микротубулярного аппарата клетки, блоком клеточного цикла в фазе G₂/M, ингибированием клеточной пролиферации и апоптозом. Имеются данные, согласно которым монометил ауристатин может диффундировать из опухоли в клетки воспаления в микроокружении опухоли, которые способны усиливать опухолевый рост и защищать опухолевые клетки от действия иммунной защиты. Предполагается, что действие монометил ауристатина на эти клетки может усиливать эффект КАЦ. При клинических испытаниях I-II фазы одного монометил ауристатина было обнаружено, что дозо-лимитирующая токсичность монометил ауристатина обусловлена выраженной миелосупрессией, а в переносимых дозах его эффективность незначительна.

В качестве цитостатического агента для создания КАЦ использовано также производное природного митотического яда майтанзина (мертанзин, DM1). Майтанзин по химическому строению относится к макролидам, выделен в 1972 — 1974 гг. из восточно-африканских кустарников *Maytenus ovatus* и *Maytenus buchananii*. Подобно винкаалкалоидам он ингибирует митоз на стадии метафазы, препятствуя образованию митотического веретена. Предклиническое изучение майтанзина показало эффективность соединения в весьма небольших дозах на широком спектре перевиваемых опухолей при отсутствии гематологической токсичности. Однако в клинических исследованиях, проводившихся до первой половины 1980-х годов, значительного эффекта и преимуществ перед винкаалкалоидами, в первую очередь, при раке молочной железы и неходжкинских лимфомах, не обнаружили и дальнейшего развития препарат не получил. Дозо-лимитирующей токсичностью майтанзина является поражение желудочно-кишечного тракта и ЦНС [1, 8, 10].

Конъюгаты МАТ с Ц, введенные в клиническую практику

Пока официальное одобрение регуляторных органов на практическое применение КАЦ получили только 3 препарата.

Первый КАЦ, одобренный для применения в клинике — **гемтузумаб озогамицин** — представляет собой конъюгат рекомбинантного гуманизированного МАТ (IgG4к) к антигену CD33 с полусинтетическим производным калихеамицина.

Антиген CD33 является адгезионным белком на поверхностной мембране лейкозных миелобластов и незрелых нормальных клеток миеломоноцитарного ряда, не экспрессируется на нормальных гемопоэтических плюрипотентных стволовых и негемопоэтических клетках. CD33 экспрессируется на поверхности бластных клеток у более 80% больных острым миелолейкозом. МАТ к CD33 содержит 98,3% аминокислотных последовательностей человеческого происхождения, остальная часть МАТ является мышинным антителом, которое связывает МАТ с CD33.

Гемтузумаб озогамицин связывается с CD33 миелобластов, после чего происходит эндоцитоз комплекса МАТ с калихеамицином, внутриклеточное высвобождение калихеамицина, диффузия его в ядро, что ведет к поражению ДНК (двойные разрывы спиралей ДНК в малой бороздке) и гибели ОК. Действие на нормальные миелоидные клетки-предшественники ведет к миелосупрессии, которая, однако, обратима, поскольку плюрипотентные гемопоэтические стволовые клетки при этом не поражаются [10].

Решение об ускоренном одобрении гемтузумаб озогамицина было принято FDA в 2000 г. на основании единственного исследования II фазы, в котором было показано, что у больных острым миелолейкозом старше 60 лет применение препарата для лечения первого рецидива привело к объективному эффекту в 26% случаев. Одобрение было условным, до получения результатов рандомизированного исследования III фазы [1, 8].

В 2010 г. FDA отозвало разрешение на применение препарата в связи с накоплением данных о его высокой токсичности, возникновении тяжелых осложнений с летальным исходом и недостаточной эффективности, выявленных при постмаркетинговых клинических испытаниях (существует точка зрения, что Александр Македонский умер от отравления калихеамицином в результате употребления воды из реки Стикс, являющейся природным резервуаром для *Micromonospora echinospora subsp. calichensis*). В Японии препарат по-прежнему используется в клинической практике.

Ведутся клинические исследования возможности применения гемтузумаб озогамицина фракционированными небольшими дозами в сочетании с разными режимами индукционной

терапии, что может снизить токсичность при сохранении эффективности [1, 4, 7, 11].

Вторым КАЦ, вышедшим на фармацевтический рынок, стал **брентуксимаб ведотин**, представляющий собой конъюгат химерного МАТ (брентуксимаб) к антигену CD30, локализованному на плазматической клеточной мембране, и синтетического ингибитора микротрубочек — монометил ауристатин Е. Соединение монометил ауристатина с вставкой, с помощью которой образуется конъюгат с МАТ, получило название ведотин.

CD30 относится к семейству рецепторов фактора некроза опухоли, которые участвуют в активации сигнального пути NF-κB, промотирующего выживаемость клеток. Экспрессия CD30 обнаружена на клетках большого числа гематологических и негематологических опухолей и не найдена на нормальных негематологических клетках, покоящихся моноцитах и лимфоцитах, а также на стволовых гемопоэтических клетках.

С каждой молекулой брентуксимаба с помощью протеаза-чувствительной вставки ковалентно соединено 4 молекулы монометил ауристатина. Эта вставка, включающая аминокислоты валин и цитруллин, обеспечивает стабильность конъюгата в кровотоке и экстрацеллюлярной жидкости и внутриклеточное высвобождение ведотина под действием внутриклеточного катепсина после интернализации конъюгата вследствие связывания с CD30. Монометил ауристатин не может применяться в виде самостоятельного препарата ввиду тяжелой системной токсичности. Направленная доставка препарата в ОК с помощью МАТ позволила избежать этой токсичности.

Основными показаниями к применению брентуксимаб ведотина являются анапластическая крупноклеточная лимфома и лимфома Ходжкина, в клетках которых обнаружена гиперэкспрессия CD30. Следует отметить, что при клиническом изучении только брентуксимаба зарегистрирована лишь минимальная эффективность при этих опухолях. При лимфоме Ходжкина брентуксимаб оказался полностью неэффективен, при анапластической лимфоме полная регрессия была зарегистрирована всего у 2 из 41 пациента (5%) [1]. В то же время при клинических испытаниях брентуксимаб ведотина наибольшая эффективность обнаружена именно при этих опухолях. Во время II фазы клинических испытаний эффективность при рецидивной или рефрактерной лимфоме Ходжкина составила 75% с медианой длительности ремиссии 20,6 мес., при анапластической лимфоме объективный эффект зарегистрирован в 86% случаев, в том числе у 57% больных имелась полная регрессия. Эти результаты дали

основание FDA в 2011 г. ускоренно зарегистрировать препарат для применения по этим показаниям [1, 10]. Ведутся клинические исследования III фазы для подтверждения этих эффектов, а также возможности использования препарата в комбинированной терапии [1, 4, 8, 9].

Первым КАЦ, принятым для лечения больных солидными опухолями, стал **адотрастузумаб эмтанзин (трастузумаб-DM1)**. В качестве МАТ в этом конъюгате выступает трастузумаб, представляющий собой МАТ к экстрацеллюлярному домену рецептора HER2 эпидермального фактора роста, широко применяемый при лечении больных с HER2-положительным раком молочной железы, а в качестве Ц использован мертанзин (DM1).

В молекуле трастузумаб-DM1 сульфгидрильная группа мертанзина связана с антителом стабильной тиоэфирной вставкой, при этом на одну молекулу антитела приходится в среднем 3,5 молекулы мертанзина.

Аффинность связывания трастузумаб-DM1 с HER2 такая же, как у трастузумаба. После образования комплекса HER2- трастузумаб-DM1 происходит интернализация комплекса и внутриклеточное высвобождение мертанзина в результате лизосомального распада трастузумаба. Антипролиферативное действие мертанзина обусловлено его связыванием с тубулином- β , что приводит к нарушению полимеризации/деполимеризации микротрубочек, блокированию образования правильно организованных микротрубочек, подавлению клеточного деления и последующей гибели ОК.

Хотя трастузумаб-DM1 сохраняет способность трастузумаба после связывания с рецептором блокировать внутриклеточную трансдукцию митогенных сигналов и индуцировать иммунологические реакции цитотоксичности, важное значение для его противоопухолевой эффективности имеет мертанзин. Об этом свидетельствует эффективность трастузумаб-DM1 при HER2-положительном раке молочной железы, резистентном к трастузумабу. В то же время направленная доставка Ц в ОК, благодаря связи с антителом, позволила более эффективно проявиться его противоопухолевой активности. В пользу этого, очевидно, говорит низкая эффективность майтанзина при первоначальных клинических испытаниях препарата, когда препарат применялся в виде самостоятельного средства [10].

В феврале 2013 г. FDA зарегистрировало трастузумаб-DM1 для применения у больных HER2-положительным раком молочной железы при резистентности к трастузумабу. Это решение было принято на основании результатов рандомизированного исследования III фазы (EMILIA),

в котором сравнили эффективность T-DM1 и комбинации лапатиниб+капецитабин у больных метастатическим HER2-положительным раком молочной железы при прогрессировании после терапии трастузумабом и таксанами. Эффективность T-DM1 по всем параметрам была выше — объективный эффект был зарегистрирован в 43,6% случаев против 30,8% в контрольной группе, длительность жизни до прогрессирования составила 9,6 мес. и 6,4 мес., общая выживаемость 30,6 мес. и 25,1 мес. соответственно ($p < 0,001$). Эти результаты были подтверждены в аналогичном исследовании TН3RESA. Однако в терапии 1-й линии больных метастатическим HER2-положительным раком молочной железы (исследование MARIANNE) непосредственная эффективность и выживаемость до прогрессирования при применении T-DM1 были практически одинаковыми с комбинацией трастузумаба с таксанами, хотя длительность ремиссии при лечении T-DM1 была выше (21 и 12,5 мес. соответственно) [1, 4, 8]. Показано, что ингибиторы микротрубочек, входящие в состав КАЦ, в результате активации интраопухолевых антиген-презентирующих дендритных клеток индуцируют поступление опухолевых антигенов в лимфоузлы, что ведет к активации Т-лимфоцитов. Эти данные послужили основанием изучить комбинацию КАЦ с ингибиторами иммунных контрольных точек. Начато клиническое изучение эффективности сочетания T-DM1 с пембролизумабом и атезолимумабом при HER2-положительном раке молочной железы [1].

Конъюгаты МАТ с Ц, проходящие клинические испытания

Создание и введение в клиническую практику первых эффективных противоопухолевых препаратов на базе КАЦ стимулировало дальнейшее развитие этого направления в создании новых препаратов. В настоящее время на клинических испытаниях разных фаз, в том числе в разных схемах комбинированной терапии, находится >60 различных КАЦ, при разработке которых использовались МАТ к > 30 различным антигенам. Наиболее часто (72% препаратов) эти КАЦ в качестве Ц имеют ингибиторы тубулина микротрубочек [1, 2, 6]. Ниже рассмотрена информация о некоторых, наиболее изученных в клинике КАЦ.

В препарате инотузумаб озогамидин калихеамицин, в отличие от гемтузумаб озогамидина, соединен с МАТ к антигену CD22, экспрессируемому на поверхности В-клеток. В результате, несмотря на сохранение цитостатической части КАЦ, спектр действия КАЦ изменился. В

клиническом исследовании III фазы (INO-VATE ALL), включавшем больных с рецидивным или рефрактерным острым лимфобластным лейкозом, лечение инотузумаб озогомицином привело к полной ремиссии в 80,7% случаев при 2-летней выживаемости 23% (в контрольной группе — больные получали стандартную химиотерапию — эти цифры составили 29,4% и 10% соответственно) [1, 4, 8].

Высокая экспрессия CD33 на миелобластах при остром миелолейкозе и эффективность гемтузумаб озогомицина указывали на потенциальную перспективность использования этого антигена в качестве мишени для разработки новых КАЦ для лечения лейкоза. Одним из таких препаратов, дошедшем до клинических испытаний, стал вадатуксимаб талирин, в котором МАТ к CD33 соединено специально сконструированным линкером с пирролобенздиазепиновым димером, синтетическим аналогом природных веществ с антибактериальной и противоопухолевой активностью, продуцируемых разными актиномицетами.

Во время I фазы клинических испытаний вадатуксимаб талирина было показано, что с помощью препарата в ряде случаев удавалось получить полные гематологические ремиссии у больных с острым миелолейкозом, особенно в случаях с высокой экспрессией CD33. Однако, поскольку в этом исследовании у нескольких больных была зарегистрирована тяжелая гепатотоксичность, приведшая к летальному исходу в 4 случаях, дальнейшие клинические испытания препарата были временно приостановлены [12].

Еще одним КАЦ, в котором в качестве цитотоксического компонента использован пирролобенздиазепиновый димер (D6.5, тезерин), является **ровалпитузумаб тезерин**. Препарат представляет собой КАЦ, в котором одна молекула МАТ к белку delta-like 3 (DLL3) соединена с двумя молекулами тезерина. DLL3 участвует в регуляции внутриклеточного Notch сигнального пути. В нормальных клетках он локализован интрацеллюлярно, однако в некоторых опухолях (нейроэндокринные опухоли, мелкоклеточный рак легкого) экспрессия этого белка обнаружена в поверхностных мембранах ОК. В результате реализуется селективное связывание ровалпитузумаб тезерина с этими опухолями, его интернализация с последующим внутриклеточным высвобождением тезерина в результате действия протеаз. Иминные группы тезерина связываются с гуанином в позиции N2 в малой борозде молекулы ДНК, что ведет к образованию внутринитевых сшивок ДНК [1, 13].

В экспериментах с ксенографтами опухолей человека показано, что противоопухолевая

эффективность ровалпитузумаб тезерина коррелирует с уровнем экспрессии DLL3 [1, 8]. Во время I фазы клинических испытаний препарата обнаружено, что в 88% случаев мелкоклеточного рака легкого (МКРЛ) (у 42 из 48 пациентов) имеется экспрессия DLL3, при этом в 67% опухолей экспрессия DLL3 регистрировалась более чем в 50% клеток [14]. Объективный эффект был зарегистрирован у 9 из 56 больных (16%) МКРЛ, при этом у 8 из этих 9 больных экспрессия DLL3 отмечалась в >50% клеток (среди больных с таким уровнем экспрессии DLL3 объективный эффект составлял 36%), что рассматривается как указание на возможность использования уровня экспрессии DLL3 в качестве предиктора эффективности ровалпитузумаб тезерина [15].

В **депатуксимаб мафодотине (АРТ-414)** ауристатин соединен с МАТ к одному из доменов активированного EGFR, гиперэкспрессия которого зарегистрирована только в опухолях, рост которых опосредован экспрессией EGFR. В результате препарат селективно связывается с ОК и не связывается с нормальными клетками. Конъюгация этого МАТ с ауристатином не препятствует проявлению собственной противоопухолевой активности МАТ, обусловленной ингибированием EGFR.

Во время I фазы клинических испытаний, включивших 60 пациентов с рецидивной глиобластомой с гиперэкспрессией EGFR (встречается ~ в 50% случаев глиобластомы), частичная ремиссия отмечена в 3 случаях (5,4%), стабилизация в 24 (43%), при этом 6 месяцев без прогрессирования прожили 25,3% больных. Ведется плацебо-контролируемое исследование II/III фазы, в котором изучается эффективность комбинации депатуксимаб мафодотина с химиолучевой терапией ранее не леченых больных глиобластомой с гиперэкспрессией EGFR [1].

Ауристатин использован для создания КАЦ глембатумаб ведотина, связывающимся с трансмембранным гликопротеином NMB (GPNMB) (остеоактивин), который экспрессируется в различных нормальных клетках (остеобласты, остеокласты, антиген-презентирующие клетки), участвует в регуляции дифференцировки остеобластов и развития остеокластов. В то же время гиперэкспрессия этого антигена обнаружена в клетках рака молочной железы, меланомы, глиомы, остеосаркомы. Показано, что высокий уровень GPNMB коррелирует с интенсивностью метастазирования, опухолевой инвазией и миграцией, с повышенным риском рецидива рака молочной железы и ухудшением выживаемости больных меланомой. Ведутся клинические испытания препарата при меланоме и раке молочной железы, в том

числе в комбинации с разными таргетными препаратами [16, 17].

Во время II фазы клинического исследования, в которое было включено 62 больных меланомой IV стадии, рефрактерных к ингибиторам киназ и ингибиторам контрольных иммунных точек, объективный эффект был зарегистрирован в 11% случаев с медианой длительности эффекта 6,0 мес. Медиана общей выживаемости составила 9,0 мес. [18].

Еще одним КАЦ, цитостатическую часть которого образует ауристатин, является препарат **AFS67E**, рассматриваемый, по данным предклинических исследований, как потенциально эффективный препарат для лечения В/Т-клеточных лимфом и острых и хронических лейкозов. Селективность доставки препарата в ОК осуществляется за счет МАТ к CD37, который экспрессируется не только на малигнизированных В-клетках, но и на Т-клетках и клетках острого миелолейкоза. Высокая экспрессия этого антигена обнаружена в >80% клеток неходжкинской лимфомы и Т-клеточной лимфомы, в 100% клеток хронического лимфолейкоза и острого миелолейкоза.

На ксенографатах этих опухолей и лейкозов зарегистрирована высокая противоопухолевая активность препарата, в том числе при резистентности к ритуксимабу. Особый интерес вызвала обнаруженная активность при остром миелолейкозе. Установлено, что само МАТ к CD37 не обладает проапоптотической и анти-тел-опосредованной клеточной цитотоксичностью. Противоопухолевый эффект AFS67E обусловлен только действием ауристатина, а МАТ к CD37 обеспечивает его селективную доставку в ОК [19].

Производное майтанзина — майтанзиноид ДМ4, использовался в качестве цитотоксической группы при разработке мирветуксимаб соравтанзина, в котором он соединен с МАТ к рецептору фолиевой кислоты альфа (RF α). RF α обеспечивает доставку в клетку 5-тетрагидрофолата, кофактора, необходимого для клеточной пролиферации. Гиперэкспрессия RF α обнаружена в поверхностных мембранах клеток многих злокачественных опухолей.

Во время рандомизированного клинического испытания III фазы FORWARD, в которое было включено 336 больных распространенным раком яичников и фаллопиевых труб, резистентных к препаратам платины, обнаружено увеличение частоты объективного эффекта у больных, получавших мирветуксимаб соравтанзин, по сравнению с пациентками, лечеными доксорубицином или паклитакселем (22% и 12% соответственно, $p=0,015$). Однако достоверного увеличения выживаемости до прогрессирования и общей

выживаемости не получено. В то же время в подгруппе пациентов с высоким уровнем экспрессии RF α (218 случаев) зарегистрировано увеличение выживаемости до прогрессирования на 31% ($p=0,049$) и общей выживаемости на 38% ($p=0,033$) [20].

В КАЦ **анетумаб равтансин** майтанзиноид ДМ4 соединен дисульфидной вставкой с полностью гуманизированным МАТ к мезотелину — гликопротеину, локализованному в поверхностной мембране клеток многих опухолей. Гиперэкспрессия мезотелина обнаружена в 100% случаев мезотелиомы плевры, в раке яичников, раке поджелудочной железы. Высокий уровень мезотелина зарегистрирован более чем в 50% случаев рака яичников, аденокарциномы легкого, трижды-негативного рака молочной железы. Экспрессия в нормальных тканях ограничена клетками плевры, перикарда и брюшины. Информация о физиологической роли мезотелина ограничена, установлено, что он может связываться с CA125 и участвовать в метастазировании CA125-экспрессирующего рака яичников по брюшине. Гиперэкспрессия мезотелина может индуцировать экспрессию матриксных металлопротеаз 7 и 9, что также может способствовать метастазированию.

Во время I фазы клинического изучения анетумаб равтансина у больных злокачественной мезотелиомой отмечены случаи выраженных длительных ремиссий, однако при рандомизированном исследовании II фазы, в которое было включено 248 больных прогрессирующей или метастатической мезотелиомой, преимуществ в эффективности (по выживаемости до прогрессирования) по сравнению с винорельбином не отмечено. Ведутся клинические испытания препарата при раке яичников [21, 22].

За прошедшие три десятилетия со времени разработки первых КАЦ стратегия создания новых эффективных противоопухолевых препаратов постоянно развивалась, несмотря на неудачи первых разработок, в которых антитела соединялись с известными Ц, чаще всего с доксорубицином. Этому способствовало совершенствование технологии получения МАТ, в том числе гуманизированных, обнаружение большого числа опухоль-специфических антигенов на поверхностных мембранах ОК, в первую очередь благодаря развитию технологии секвенирования генома, и успехи в конструировании линкеров, обеспечивающих эффективность Ц в составе КАЦ [7].

Введение в клиническую практику трех КАЦ и широкие клинические испытания нескольких десятков других аналогичных препаратов (небольшая часть которых описана в настоящем обзоре в качестве иллюстрации

развиваемых подходов) можно рассматривать, как указание на перспективность подобной стратегии создания новых противоопухолевых препаратов.

Обращает на себя внимание, что стандартные Ц почти не используются при разработке КАЦ. Возможно это связано с небольшой вероятностью существенного увеличения их эффективности в составе КАЦ при значительных затратах на их создание и возрастанием стоимости, что делает их неконкурентноспособными на фармацевтическом рынке. Акцент в этих разработках сделан на Ц (в основном природного происхождения), для которых установлена высокая противоопухолевая активность, но которые не могут использоваться в качестве самостоятельного лекарственного средства из-за высокой токсичности. Применение этих соединений в составе КАЦ может дать реальный шанс введению в клиническую практику новых эффективных Ц, что безусловно расширяет возможности лекарственной терапии рака.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Работа не имела спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

- Lampert J.M., Morris C.Q. Antibody-drug conjugates (ADCs) for personalized treatment of solid tumors: a review // *Adv. Ther.* — 2017. — Vol. 34. — № 5. — P. 1015-1035. — doi:10.1007/s1225-017-0519-6.
- Trail P.A., Dubowchik M., Lowinger T.B. Antibody drug conjugates for treatment of breast cancer: novel targets and diverse approaches in ADC design // *Pharmacol. Therapeutics.* — 2018. — Vol. 181. — № 11. — P. 126-142. — doi.org/10.1016/j.spharmthera.2017.-07-013.
- Beck A., Peichewrt J.M. Antibody-drug conjugates // *mABS.* — 2014. — Vol. 6. — № 1. — P. 15-17. — doi.org/10.4161/mabs.27436.
- Jerjian T.V., Glode A.E., Thompson J.A., O'Bryant C.L. Antibody-drug conjugates: a clinical pharmacology perspective on an emerging cancer therapy // *Pharmacotherapy.* — 2016. — Vol. 36. — № 1. — P. 99-116. — doi.org/10.1002/phar.1687.
- Sau S., Stltsaab H.O., Kashaw S.K., Tatiparti K., Lyer A.K. Advances in antibody-drug conjugates: a new era of targeted cancer therapy // *Drug Discov.Today.* — 2017. — Vol. 22. — № 10. — P. 1547-1556. — doi:10.1016/j.drugs.2017.05.011.
- Hamelton G.S. Antibody-drug conjugates for cancer therapy: the technological and regulatory challenges of developing drug-biologic hybrids // *Biologicals.* — 2015. — Vol. 43. — № 5. — P. 318-332. — doi.org/10.1016/j.biologicals.2015.05.006.
- Diamantis N., Bnerji U. Antibody-drug conjugates — an emerging class of cancer treatment // *Brit. J. Cancer.* — 2016. — Vol. 114. — P. 362-367. — doi:10.1038/bjc.2015.435.
- Thomas A., Teicher B.A., Hassan R. Antibody-drug conjugates for cancer therapy // *Lancet Oncol.* — 2016. — Vol. 17. — № 6. — P. 254-262. — doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30030-4.
- Bouchard H., Viskov C., Garcia-Echeverria C. Antibody-drug conjugates — a new wave of cancer therapy drugs // *Bioorg. med. chem. lett.* — 2014. — Vol. 24. — № 23. — P. 5357-5363. — doi: 10.106/j.bmel.2014.10.021.
- Корман Д.Б. Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов. — Москва: Практическая медицина, 2015. — 333 с.
- Walsra-Washer A., Robak T. Safety and tolerability of antibody-drug conjugates in cancer // *Drug Safety.* — 2019. — Vol. 42. — № 2. — P. 295-314. — doi:10/1007/s40264-018-0775-7.
- Stein E.M., Walter R.B., Erba H.R. et al. A phase I trial of vadatumab talirine as monotherapy in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia // *Blood.* — 2018. — Vol. 131. — № 4. — P. 387-396. — doi.org/10.1182/blood-2017-06-789800.
- Lashary B.H., Vallatharasu Y., Kolandra L., Hamid M., Uprety D. Rovalpituzumab tesarine: a novel DLL3-targeting antibody-drug conjugate // *Drugs RD.* — 2018. — Vol. 18. — № 4. — P. 255-258. — doi:10/1007/s40268-018-0247-7.
- Tanaka K., Isse K., Fujihira T. et al. Prevalence of delta-like protein 3 expression in patients with small cell lung cancer // *Lung cancer.* — 2018. — Vol. 115. — № 1. — P. 116-120. — doi.org/10/1016/j.lungcan.2017-11-018.
- Rudin C.M., Pietanza C., Bauer T.M. et al. Rovalpituzumab tesarine, DLL3-targeted antibody-drug conjugate in recurrent small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in class, open-label, phase I study // *Lancet Oncol.* — 2017. — Vol. 18. — № 1. — P. 42-51. — doi:10.1016/s1470-2045(16)30565-4.
- Roth M., Barris D.M., Piperdi S. et al. Targeting glycoprotein NMB with antibody-drug conjugate, glembatumab vedotin, for the treatment of osteosarcoma // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2016. — Vol. 63. — № 1. — P. 32-38. — doi.org/10.1002/psc.25688.
- Rose A.A., Biondim M., Curriel R., Sigel P.M. Targeting GPNMB with glembatumab vedotin: current development and future opportunities for the treatment of cancer // *Pharmacology and Therapeutics.* — 2017. — Vol. 179. — № 11. — P. 127-141. —doi.org/10.1016/pharmthera.2017.05.010.
- Ott P.A., Pavlick A.C., Johnson D.B. et al. A phase 2 study of glembatumab vedotin, an antibody-drug conjugate targeting glycoprotein NMB in patients with advanced melanoma // *Cancer.* — 2019. — Vol. 125. — № 7. — P. 1113-1123. — doi:10.1002/cncr.31892.
- Pereira D.C., Guevaral I., Jin L. et al. AGS67E, an anti-CD37 monomethyl-auristatin E-antibody conjugate as a potential therapeutic for B/T-cell malignancies and AML: a new role for CD37 in AML // *Mol. Cancer Ther.* — 2015. — Vol. 14. — № 7. — P. 1650-1660. — doi:10.1158/1535-7163.MCT-15-0067.
- Moore K.H., Martin L.P., O'Malley D.H. et al. A review of mirvetuximab sorvatansine in the treatment of platinum-resistant ovarian cancer // *Future Oncol.* — 2018. — Vol. 14. — № 2. — P. 123-136. — doi:10.2217/fon-2017-0379.
- Golfier S., Kopitz C., Kahnert A. et al. Anentumab ravtansine: A novel mesothelin-targeting antibody-drug conjugate cures tumors with heterogeneous target expression favored by bystander effect // *Mol. Cancer*

Ther. — 2014. — Vol. 13. — № 6. — P. 1537-1548. — doi:10.1156/1135-7163.MCT-13-0926.

22. Quanz M., Hagemann U.B., Zitzmanh-Kolbe S. et al. Anetumab ravtansine inhibits tumor growth and shows additive effect in combination with targeted agents and chemotherapy in mesothelin expressing ovarian cancer models // *Oncotarget*. — 2018. — Vol. 9. — P. 34103-34121. doi:10.18632/oncotarget 26135.

Поступила в редакцию 04.07.2019 г.

D.B. Korman

Antibody-drug conjugates for targeted cancer therapy

N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS,
Moscow

Monoclonal antibody (MAB) conjugates with cytostatic agents (ADC) are intended for selective delivery of a cytostatic agent to a tumor cell. Three ADC have been approved for clinical use (gemtuzumab ozogamicin, brentuximab vedotin, trastuzumab-DM1); a few dozens of other ADC are undergoing clinical trials. Several derivatives of natural substances (antibiotics and inhibitors of microtubules) having a high antitumor activity are used as cytostatic agents included in ADC. They are inapplicable in clinical practice as self-sustained drugs due to their considerable toxicity. Of great importance for the implementation of the ADC effect is the character of a linker connecting MAB with a cytostatic agent and ensuring selective intracellular release after ADC internalization. The structure, mechanisms of action, and the results of clinical trials of a number of ADC are considered here as an illustration (by way of example). The development of ADC can help introduce new effective cytostatic agents into clinical practice.

Key words: antibody-drug conjugates; monoclonal antibody; targeted drug delivery; cancer therapy