

УДК 616-006.6.085.277.3:577.29  
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-101-113>

## Молекулярные мишени таргетной терапии злокачественных новообразований

**Боденко В.В.<sup>1,2</sup>, Ларькина М.С.<sup>1</sup>, Прач А.А.<sup>2</sup>, Плотников Е.В.<sup>2</sup>,  
Белоусов М.В.<sup>1</sup>, Чернов В.И.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)  
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)  
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук  
Россия, 634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

### РЕЗЮМЕ

В течение последних двух десятилетий таргетная терапия активно развивается и, демонстрируя впечатляющие клинические результаты, завоевывает все большую роль в терапии онкологических заболеваний. В значительной мере этому способствовало углубленное понимание механизмов развития рака и главным образом открытие молекулярных мишеней. Однако таргетная терапия способна радикально изменять результаты лечения и прогнозы течения заболевания в одних онкологических контекстах, в других же эффективность сменяется лекарственной устойчивостью.

В лекции проанализированы и систематизированы терапевтические подходы нацеливания на ряд важнейших молекулярных мишеней, которые являются ключевыми для осуществления конкретного этапа в многостадийном процессе патогенеза опухолей человека: поддерживающих хроническую пролиферативную передачу сигналов, способствующих уклонению от супрессоров клеточного роста, обеспечивающих индукцию ангиогенеза, формирующих иммунный надзор и активирующих инвазию и метастазирование. Представлены применяемые в России таргетные терапевтические препараты на основе антител и низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ, проанализированы механизмы молекулярного взаимодействия препаратов и мишеней, а также возможные факторы развития резистентности и способы преодоления резистентных механизмов.

**Ключевые слова:** EGFR, HER2, VEGF, BCR-ABL1, CDK4/6, CTLA-4, PD-1, c-Met

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Для цитирования:** Боденко В.В., Ларькина М.С., Прач А.А., Плотников Е.В., Белоусов М.В., Чернов В.И. Молекулярные мишени таргетной терапии злокачественных новообразований. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(2):101–113. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-101-113>.

✉ Боденко Виталина Васильевна, bodenkovitalina@gmail.com

## Molecular targets for metastasis-directed therapy in malignant tumors

Bodenko V.V.<sup>1,2</sup>, Larkina M.S.<sup>1</sup>, Prach A.A.<sup>2</sup>, Plotnikov E.V.<sup>2</sup>, Belousov M.V.<sup>1</sup>, Chernov V.I.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University

2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>2</sup> National Research Tomsk Polytechnic University

30, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

<sup>3</sup> Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences

5, Kooperativny Str., Tomsk, 634009, Russian Federation

### ABSTRACT

Over the past two decades, targeted therapy has actively developed and, demonstrating impressive clinical results, has gained an increasingly important role in the treatment of cancer. This was facilitated to a large extent by an in-depth understanding of the mechanisms of cancer development, and mainly, the discovery of molecular targets. Despite the fact that targeted therapy can radically change the results of treatment and the prognosis of the disease course in some cancer cases, its effectiveness is sometimes replaced by drug resistance, in others.

The authors of the lecture analyzed and systematized therapeutic approaches to addressing a number of important molecular targets that are key for implementing a specific stage in human tumor pathogenesis. These include maintaining chronic proliferative signaling, promoting evasion of cell growth suppressors, inducing angiogenesis, forming immune surveillance, and activating invasion and metastasis. The lecture presented targeted therapy drugs used in the Russian Federation, including antibody-based drugs and small molecule tyrosine kinase inhibitors. It also analyzed mechanisms of molecular interaction between these drugs and their targets, as well as possible factors for developing resistance and ways to overcome these resistance mechanisms.

**Keywords:** EGFR, HER2, VEGF, BCR-ABL1, CDK4/6, CTLA-4, PD-1, c-Met

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious and potential conflict of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**For citation:** Bodenko V.V., Larkina M.S., Prach A.A., Plotnikov E.V., Belousov M.V., Chernov V.I. Molecular targets for metastasis-directed therapy in malignant tumors. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(2):101–113. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-101-113>.

## ВВЕДЕНИЕ

Таргетная терапия является молодым и наиболее перспективным методом медикаментозного лечения злокачественных новообразований. Углубленное понимание механизмов развития рака, в том числе открытие молекулярных мишеней, способствовало бурному развитию таргетной медицины в течение двух последних десятилетий. Согласно концепции D. Hanahan и R.A. Weinberg, основными отличительными признаками рака являются: поддержание пролиферативной передачи сигналов, уклонение от супрессоров клеточного роста, индукция ангиогенеза, уклонение от иммунного надзора, активация инвазии и метастазирования, сопротивление гибели клеток. Мутация генома опухолевых клеток опреде-

ляется как основополагающий признак, инициирующий злокачественную трансформацию [1, 2].

На сегодняшний день в арсенале онкологов имеется широкий спектр таргетных терапевтических препаратов, нацеленных на молекулярные мишени, которые являются ключевыми для осуществления конкретного этапа в многостадийном процессе патогенеза опухолей человека. Традиционно таргетная терапия основана на применении низкомолекулярных ингибиторов тирокиназ (суффикс -ib) (табл. 1) и моноклональных антител (суффикс -mab) (табл. 2), воздействующих на опухолевые мишени, которыми могут являться рецепторные тирозинкиназы и их лиганды (рис.).

Рецепторные тирозинкиназы (receptor tyrosin kinases, RTK) – трансмембранные белки, состоя-

щие из экстрацеллюлярного домена, выполняющие функцию рецептора для сайт-специфического связывания с лигандами трансмембранного и каталитического интрацеллюлярного тирозинкиназного домена. Последний участвует в фосфорилировании субстратов – переносе фосфатного остатка аденозин-трифосфорной кислоты (АТФ) на тирозиновый остаток специфических клеточных белков-мишеней для сериновых или треониновых киназ. Связывание лиганда с тирозинкиназным рецептором приводит к конститутивной активации нижестоящих сигнальных путей. Таким образом, тирозинкиназные рецепторы передают сигналы от внеклеточных лигандов к нижестоящим сигнальным эффекторам, включающие преимущественно серин или треониновые киназы или же другие важные белки, например RAS (retrovirus associated DNA sequences).

Многие киназы, являясь регуляторами нормальных клеточных процессов в здоровом организме, таких как ангиогенез, пролиферация, дифференцировка, выживание или миграция клеток, также играют ключевую роль в механизмах образования и прогрессирования рака. В процессе онкогенеза киназные белки-мишени могут гиперэкспрессироваться в результате генетической мутации или транслокации, перехватывать нижестоящие сигнальные пути, становиться невосприимчивыми к нормальным регуляторным механизмам и выполнять функции, обеспечивающие формирования и рост опухоли.

Как хорошо зарекомендовавшие себя в клинической практике, так и вновь создаваемые таргетные препараты нацелены на мишени, которые являются ключевыми звеньями патогенеза развития опухоли.

Ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) могут действовать за счет конкуренции за АТФ в АТФ-связывающем кармане киназы в активной (1-й тип ИТК) или неактивной конформации (2-й тип ИТК), осуществлять взаимодействие за пределами сайта связывания АТФ, вызывая аллостерическое ингибирование активности киназы (3-й тип ИТК), или образовывать необратимую ковалентную связь с активным центром киназы, чаще всего путем реакции с нуклеофильным остатком цистеина (4-й тип ИТК, необратимое ингибирование) [3, 4]. Ингибиторы тирозинкиназы обладают цитостатическим действием, приводящим к сдерживанию опухолевого роста.

Моноклональные антитела, связываясь с экстрацеллюлярным доменом целевого рецептора, действуют посредством ряда механизмов, включая антителозависимую клеточную цитотоксичность, интернализацию с последующей деградацией или же ингибирование димеризации рецептора [5, 6]. Моноклональные антитела могут быть химерными (-ximab), гуманизированными (-zumab) или полностью человеческими (-umab). Применяются самостоятельно или в виде конъюгата с цитотоксическим агентом (трастузумаб эмтанзин, трастузумаб дерукстефан, брентуксимаб ведотин, энфортумаб ведотин).

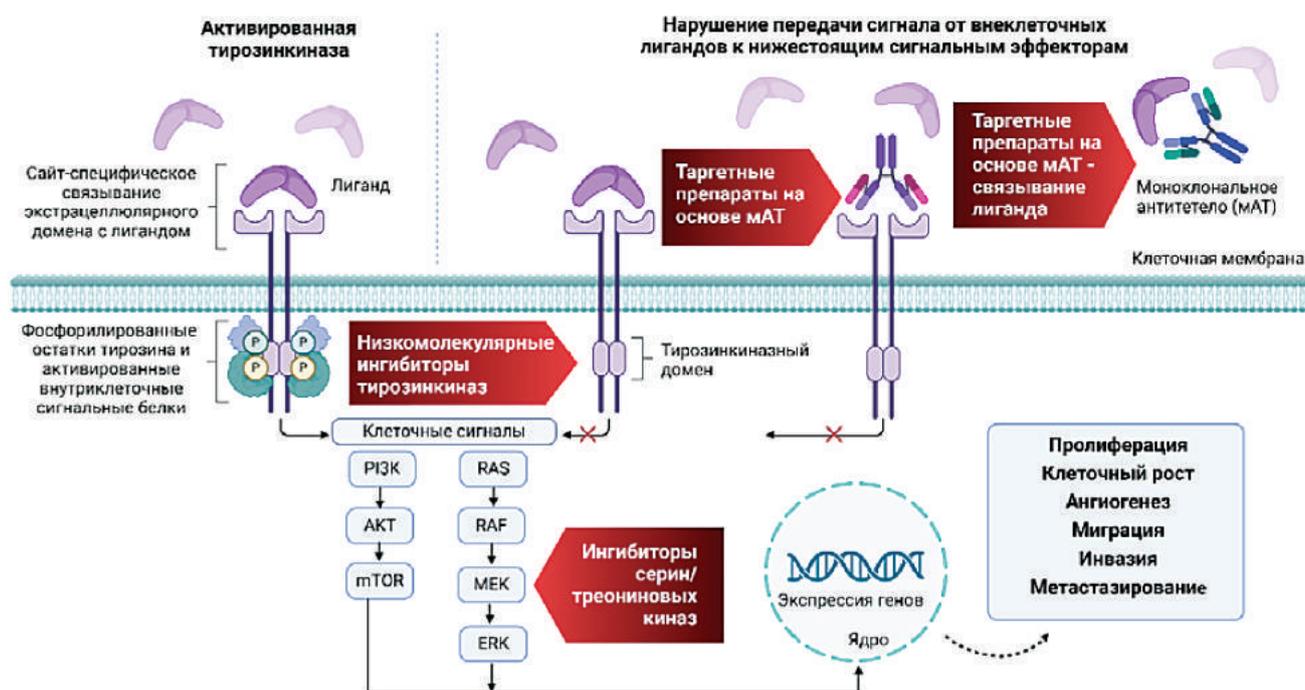


Рисунок. Методы таргетной терапии

Целью настоящей лекции является анализ терапевтических подходов нацеливания на ряд важнейших молекулярных мишеней злокачественных новообразований, включая рассмотрение проблемы развития резистентности и способов преодоления резистентных механизмов. Материал лекции ориентирован на исследователей и специалистов в области таргетной медицины и онкологии.

## НАЦЕЛИВАНИЕ НА МИШЕНИ, ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ХРОНИЧЕСКУЮ ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ ПЕРЕДАЧУ СИГНАЛОВ

Нормальным клеткам для перехода из состояния покоя в фазу активной пролиферации необходимы митогенные сигналы роста, передающиеся с помощью трансмембранных рецепторов. Опухолевые клетки, напротив, обладают способностью автономно поддерживать хроническую пролиферацию. Устойчивая пролиферация осуществляется за счет увеличения количества лигандов факторов роста, возрастания экспрессии рецепторных белков на поверхности опухолевых клеток, стабилизации рецептора в димерном состоянии, активации в отсутствие лиганда.

Распространенным и широко изученным фактором роста является эпидермальный фактор роста (EGF) и его рецепторы с тирозинкиназной активностью – представители семейства ErbB: EGFR (HER1, ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), Her 3 (ErbB-3). Рецепторы семейства ErbB обеспечивают пролиферацию, выживание и дифференцировку клеток в норме, при этом имеют повышенную экспрессию при ряде злокачественных образований. Так, гиперэкспрессия EGFR (HER1) наблюдается при немелкоклеточном раке легких, диссеминированном раке предстательной железы, раке головы и шеи, глиоме и глиобластоме, а также раке толстой кишки и поджелудочной железы. Наиболее часто гиперэкспрессия HER2/c-neu встречается при раке молочной железы (15–20% случаев), реже при новообразованиях яичников, желудка, простаты и поджелудочной железы. Значение гиперэкспрессии HER3 при злокачественных опухолях не столь высоко, по сравнению с HER1 и HER2. Этот феномен может наблюдаться при раке молочной железы, яичников, желудка и простаты [7].

Исследование кристаллической структуры показало, что внеклеточный домен рецепторов семейства ErbB состоит из четырех субдоменов, из которых домены I и III участвуют в связывании лигандов, а домены II и IV – во внутримолекулярном взаимодействии и обеспечивают аутоингибирование. Рецепторы эпи-

дермального фактора роста обычно существуют в неактивном мономерном состоянии в виде компактной «связанной» конформации, обусловленной внутримолекулярной связью между доменами II и IV, и переходят в активированное состояние после связывания с лигандом и последующей димеризации. Для осуществления этого процесса домены I и III образуют лиганд-связывающий карман и открывают субдомен II, обеспечивая димеризацию между идентичными рецепторами (гомодимеризацию) или с другими членами семейства (гетеродимеризацию). При этом HER2, в отличие от других членов семейства, существует в устойчивой открытой конформации, позволяющей димеризоваться без связывания с лигандом.

Для многих тирозинкиназных рецепторов переход к активной конформации киназы обеспечивается аутофосфорилированием активационной петли в киназном домене. Однако это не относится к рецепторам ErbB, для которых переход в активную форму происходит скорее за счет образования димера киназных доменов, в котором одна киназа аллостерически активирует другую. Далее киназные домены катализируют фосфорилирование тирозиновых остатков (за пределами киназного домена в С-концевом хвосте), создавая сайты связывания для белков или ферментов, участвующих в последующей передаче сигнала. Взаимодействие рецепторов эпидермального фактора роста с внеклеточным лигандом запускает каскад биохимических реакций посредством сигнальных путей RAS-RAF-MAPK, PI3k/AKT, а также фосфоинозитид-специфичной фосфолипазы C (PLC $\gamma$ ) [7, 8].

Существует три поколения EGFR/HER1-направленных ИТК, одобренных для терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Применение обратимых АТФ-конкурирующих ИТК первого поколения (гефитиниб, эрлотиниб, икотиниб) и ИТК второго поколения (афатиниб и дакотиниб) с необратимым ингибированием значительно улучшило эффективность лечения заболевания по сравнению с классической химиотерапией. При этом, несмотря на благоприятный ранний ответ на терапию, у большинства пациентов через 9–14 нед проявлялась медленная прогрессия опухоли из-за развития резистентности, которая примерно в половине случаев обусловлена мутацией второго сайта T790M в экзоне 20 [1].

Необратимый ИТК третьего поколения (осимертиниб) ковалентно связывается с цистеином в сайте взаимодействия АТФ внутриклеточного домена EGFR, практически двухсоткратно увеличивая эффективность терапии против мутации T790M, и демонстрирует потенциальную эффективность при лечении метастазов в головной мозг. Еще одним преимуществом этого лекарственного средства является

значительное снижение токсичности для кожи и желудочно-кишечного тракта по сравнению с ИТК дикого типа. В то же время актуальной и нерешенной проблемой остается развитие резистентности, возможными причинами которой могут быть точечная мутация цистеина в положении 797 (C797X), который является сайтом связывания для осимертиниба. Кроме того, в процессе лечения могут наблюдаться мутации других аминокислотных остатков EGFR, амплификация EGFR, а также появление EGFR-независимой резистентности, в частности активация обходных сигнальных путей для передачи сигнала.

К EGFR/HER1-направленным антителам, одобренным к применению в России, относятся цетуксимаб (химерное моноклональное антитело IgG1) и панитумаб (рекомбинантное человеческое моноклональное антитело IgG2). В результате связывания с EGFR антитела предотвращают внутриклеточное лиганд-опосредованное фосфорилирование тирозинкиназы, что приводит к ингибированию нижестоящих сигнальных путей, включая пути RAS-RAF-MAPK и PI3K-Akt/mTOR. Препараты этой группы нашли применение для терапии метастатического колоректального рака (панитумаб), рака головы и шеи (цетуксимаб).

Лапатиниб – двойной ингибитор тирозинкиназы, блокирует активность тирозинкиназ HER1 и HER2 путем взаимодействия с АТФ-связывающим участком внутриклеточного домена рецептора, одобрен для терапии HER2-позитивного рака молочной железы (РМЖ).

К HER2-направленным антителам, одобренным для терапии РМЖ, относятся трастузумаб и пертузумаб. Трастузумаб как HER2-направленное гуманизированное моноклональное антитело IgG1, связываясь субдоменом IV, подавляет внутриклеточные сигнальные пути PI3K и MAPK и активирует иммунный ответ. Пертузумаб представляет собой моноклональное антитело, которое, связываясь с субдоменом II HER2, ингибирует димеризацию HER2 с другими рецепторами человеческого эпидермального фактора роста EGFR, HER3, HER4. Клинические исследования показали, что трастузумаб в комбинации с пертузумабом обеспечивает более эффективную блокаду сигнального пути HER.

Представители нового класса таргетной терапии в лечении рака – конъюгаты моноклональных антител с лекарственными средствами – доказали свою высокую эффективность при допустимой системной токсичности. Такие конъюгаты состоят из трех основных частей: моноклонального антитела, химического линкера и цитотоксического агента. В качестве цитотоксического соединения применяют

ся высокоактивные ингибиторы тубулина (аналоги ауристатина и аналоги майтанзина); соединения, повреждающие ДНК (дуокармазин, калихеамицины и пирролобензодиазепины); ингибиторы РНК-полимеразы II (аманитин) и ингибиторы топоизомеразы I (дерукстекакан, говитекан) [9, 10]. Помимо эффектов, опосредованных цитотоксическим агентом, моноклональные антитела могут проявлять свою внутреннюю противоопухолевую активность, например блокировать целевые антигены и запускать антителозависимые иммунные ответы [11].

Так, для пациентов, у которых заболевание прогрессирует после терапии комбинацией трастузумаба и пертузумаба, стандартным лечением второй линии является трастузумаб эмтанзин. Трастузумаб эмтанзин (T-DM1) состоит из моноклонального антитела IgG1 против HER2, трастузумаба, конъюгированного с ингибитором полимеризации тубулина, микротрубочек, цитотоксическим агентом DM1, через нерасщепляемый тиоэфирный линкер.

Трастузумаб дерукстекакан (T-DXd) представляет собой новый HER2-направленный конъюгат антитела с лекарственным средством, состоящий из гуманизированного моноклонального IgG1, антитела против HER2, с той же аминокислотной последовательностью, что и у трастузумаба, конъюгированного с цитотоксическим агентом дерукстекаканом. При этом дерукстекакан через расщепляемый катепсинами малеимидный тетрапептидный линкер ингибирует ДНК-топоизомеразу I. Повышенная активность катепсинов в злокачественных клетках и в опухолевом микроокружении позволяет направленно высвободить цитотоксическое лекарственное средство [12]. Таким образом, после связывания с HER2 на опухолевых клетках T-DXd подвергается интернализации и внутриклеточному расщеплению линкера лизосомальными ферментами, а после высвобождения цитотоксический агент DXd проникает в ядро и вызывает повреждение ДНК и апоптозную гибель клеток.

Несмотря на внушительные успехи терапии конъюгатами «антитело – лекарственное средство», к ограничениям их применения относятся врожденная и приобретенная резистентность, а также токсичность препаратов. Так, трастузумаб дерукстекакан чаще вызывает миелосупрессию и интерстициальные заболевания легких, в частности пневмонию, по сравнению с трастузумабом эмтанзином. В то же время трастузумаб эмтанзин характеризуется более высоким риском развития гепатотоксичности, кардиотоксичности и тромбоцитопении по сравнению с трастузумабом дерукстекаканом [13].

Другой мишенью, обеспечивающей интенсивный и нерегулируемый рост клеток, является химерный

белок BCR-ABL1, который способствует злокачественному перерождению и усиленной пролиферации гемопоэтических клеток в костном мозге с их последующим поступлением в кровь. В стволовой клетке крови в результате реципрокной транслокации, при которой часть хромосомы 9, содержащей ген *ABL*, транслоцируется на хромосому 22 и соединяется с геном *BCR*, образуется аномальная филадельфийская хромосома (Ph), несущая онкоген BCR-ABL1. Данный ген кодирует химерный белок BCR-ABL1 в изоформах, различающихся по размеру в зависимости от конкретной точки разрыва в гене *BCR*, реже от вариаций точки разрыва *ABL1*.

Три наиболее распространенных изоформы BCR-ABL1 идентифицируются по молекулярной массе белка как p210 (e13a2 или e14a2, 210 кДа), p190 (e1a2, 190 кДа) и p230 (e19a2, 230 кДа) [14]. Экспрессируясь примерно у 95% пациентов, p210 является характерным признаком хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ) [15, 16]. От 20 до 30% пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) также являются BCR-ABL1-положительными (Ph + ОЛЛ). Такие пациенты, как правило, имеют худший прогноз по сравнению с BCR-ABL-отрицательными пациентами. Более чем две трети пациентов с Ph-положительным ОЛЛ экспрессируют более короткую изоформу p190, около трети пациентов имеют экспрессию изоформы p210 [17, 18]. Слитный белок BCR-ABL1 обладает повышенной активностью киназы ABL, что приводит к образованию комплекса GRB2/GAB2/SOS и последующей хронической активации сигнальных путей PI3K/AKT, MAPK, а также путей JAK/STAT [19]. Гемопоэтические клетки, трансформированные BCR-ABL1, демонстрируют снижение потребности в факторах роста и апоптоза, а также повышенную жизнеспособность и измененную адгезию [20, 21].

Терапия, нацеленная на мутантный белок BCR-ABL1, в первую очередь была представлена ИТК, действующих путем конкуренции с АТФ в АТФ-связывающем сайте на киназе ABL, что приводит к ингибированию фосфорилирования тирозина белков, участвующих в передаче сигнала. Терапия иматинибом, ИТК первого поколения, улучшила исходы пациентов, продемонстрировав стойкую цитогенетическую ремиссию. Тем не менее некоторые пациенты изначально не реагируют на иматиниб, в то время как у других наблюдается первоначальный ответ, за которым затем следует прогрессирование заболевания. Основной причиной устойчивости к иматинибу являются точечные мутации в киназном домене BCR-ABL, выявляемые в 50% или более случаев. Мутации в киназном домене способны нарушать

связывание иматиниба, что приводит к лекарственной устойчивости [22, 23].

Дазатиниб, nilотиниб и бозутиниб, ИТК второго поколения, ингибируют большинство устойчивых к иматинибу мутаций BCR-ABL1, за исключением T315I. Определяющими для их выбора являются следующие мутации: V229L (предпочтительнее терапия nilотинибом), F317L/V/I/C, T315A (терапия бозутинибом или nilотинибом), Y153H, E255K/V, F259V/C (терапия бозутинибом или дазатинибом) [24]. Мутация T315I, или замена аминокислоты треонина (Thr315) на изолейцин (Ile315) в положении 315 киназного домена ABL1, наиболее устойчива к лекарственному ингибированию из-за ряда факторов, включающих потерю водородных связей с боковой цепью T315 в сайте связывания лекарства и мишени, изменение топологии АТФ-связывающего кармана, а также, вероятно, за счет увеличения собственной киназной активности [22, 23, 25, 26]. По этой причине T315I-мутантный вариант киназы сложно ингибировать с помощью миметиков АТФ.

Асциминиб и понатиниб, ИТК третьего поколения, разработаны для преодоления мутации T315I. Препараты показаны пациентам с ХМЛ или с Ph-положительным ОЛЛ, имеющим резистентность и (или) непереносимость к иматинибу, дазатинибу, nilотинибу или мутацию T315I. Понатиниб представляет собой АТФ-конкурентный ИТК, однако, в отличие от ИТК второго поколения, он не образует водородных связей с боковой цепью T315 в киназном домене ABL. Асциминиб, в свою очередь, имеет иной сайт связывания и представляет собой первый ингибитор STAMP (specifically targeting the ABL myristoyl pocket), подавляющий активность BCR-ABL1-киназы путем взаимодействия с миристоиловым карманом [24, 26].

## НАЦЕЛИВАНИЕ НА МИШЕНИ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ УКЛОНЕНИЮ ОТ СУПРЕССОРОВ КЛЕТОЧНОГО РОСТА

Помимо поддержания устойчивой передачи сигналов пролиферативной активности, клеткам опухоли требуется обходить механизмы ингибирования клеточной пролиферации. Переход от одной стадии клеточного цикла к другой контролируется действием циклинзависимых киназ (CDK), активируемых при взаимодействии с циклинами D-типа. Так, переход от фазы G1 к фазе S осуществляется после связывания CDK4/6 с циклином D1 и последующим фосфорилированием ассоциированного с ретинобластомой белка 1 (Rb1). Ингибирование CDK4/6 вызывает дефосфорилирование Rb1, ведущее к ингибированию прогрессирования клеточного цикла [27].

Примерно в 75% случаев диссеминированного рака молочной железы опухоли обладают HER2-отрицательным статусом, однако характеризуются высокой экспрессией рецепторов эстрогена и (или) прогестерона. Таким больным HER2-направленная таргетная терапия не показана. У пациентов с гормонально чувствительными новообразованиями часто наблюдается гиперэкспрессия циклина D1, которому отводится ключевая роль в регуляции клеточного цикла. Стойкая активация комплекса циклин D1-CDK4/6 обуславливает эффективность применения циклинзависимых ингибиторов, таких как абемациклиб, палбоциклиб, рибоциклиб. Их эффект обусловлен ингибированием фосфорилирования Rb и блокированием клеточного цикла из фазы G1 в фазу S, что вызывает апоптоз опухолевых клеток [28].

### НАЦЕЛИВАНИЕ НА МИШЕНИ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ ИНДУКЦИЮ АНГИОГЕНЕЗА

Прогрессирующий рост опухоли и метастазирование сопровождаются постоянным ростом новых кровеносных сосудов [29], который инициируется «ангиогенным переключением». При «ангиогенном переключении» баланс между проангиогенными и антиангиогенными факторами смещается в сторону активаторов, что приводит к стимулированию васкуляризации тканей [30]. Гипоксия, возникающая в результате быстрого роста опухоли, является основным стимулом продукции индукторов ангиогенеза. Примечательно, что активация ангиогенеза фиксируется даже на ранних стадиях, предшествующих появлению солидных опухолей, что позволяет предположить следующее: индукция ангиогенеза является дискретным событием в канцерогенезе [29].

Мощным проангиогенным фактором является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Сигнальные белки, включая VEGF, а также основной фактор роста фибробластов (FGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF), связываются с рецепторами клеточной поверхности на эндотелиальных клетках сосудов, регулируя «ангиогенный переключатель» [31, 32].

Терапия ИТК, направленная на ангиогенез опухолевого микроокружения, представлена мультицелевыми ингибиторами. Для терапии карциномы щитовидной железы одобрены следующие препараты. Вандетаниб – ИТК, нацеленный на ангиогенный VEGFR-2, EGFR и Ret-тирозинкиназы, участвующий в росте, прогрессировании и ангиогенезе опухоли, а также ленватиниб – мультикиназный ингибитор рецепторов VEGF1-3 и FGF1-4. Регорафениб – мультикиназный ингибитор дифенилмочевины, воз-

действующий на ангиогенные (VEGFR1-3, TIE2), стромальные (PDGFR-β, FGFR) и онкогенные рецепторы тирозинкиназы (KIT, RET и RAF), одобрен для терапии метастатического колоректального рака. Акситиниб – ИТК, характеризующийся сродством к рецепторам ангиогенным VEGF1, 2 и 3, PDGFR и c-KIT одобрен для терапии почечно-клеточной карциномы. Сунитиниб – мультикиназный ингибитор, активный в отношении более 80 киназ, среди которых рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFRα и PDGFRβ), фактора роста сосудистого эндотелия (VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3), а также KIT, FLT, CSF-IR и RET, одобрен для терапии гастроинтестинальных стромальных опухолей, почечно-клеточного рака, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Сорафениб – мультикиназный ИТК, одобрен для терапии гепатоцеллюлярной карциномы, почечно-клеточного рака и рака щитовидной железы. Бевацизумаб и рамуцирумаб – моноклональные антитела IgG1, селективно связывающиеся с VEGF и ингибирующие его биологическую активность, одобрен для лечения опухолей различных локализаций.

### НАЦЕЛИВАНИЕ НА ИММУННЫЕ КОНТРОЛЬНЫЕ ТОЧКИ

В норме клетки, несущие онкогенный потенциал, как обладатели генетических и эпигенетических модификаций, распознаются иммунными клетками как чужеродные и уничтожаются NK-киллерами, дендритными клетками и Т-лимфоцитами. Однако раковые клетки могут эффективно уклоняться от иммунного надзора посредством снижения экспрессии молекул человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), опухоль-ассоциированных антигенов на своей поверхности или же непосредственно блокируя активацию Т-лимфоцитов способами клональной делеции или анергии.

Рецепторы и их лиганды, способствующие ингибированию или активации иммунного ответа, известны как иммунные контрольные точки. К иммунным контрольным точкам, подавляющим пути активации Т-лимфоцитов, относят гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4), рецептор запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) и его лиганды (PD-L1 и PD-L2). Считается, что CTLA-4 регулирует пролиферацию Т-лимфоцитов на ранних стадиях иммунного ответа, прежде всего в лимфатических узлах, тогда как PD-1 подавляет Т-клетки на более поздних стадиях иммунного ответа, преимущественно в периферических тканях [33]. Терапия, направленная на ингибирование иммунных контрольных точек, представляет собой

моноклональные антитела, нацеленные на эти молекулы. Блокирование рецепторов или лигандов позволяет предотвратить приобретенную периферическую толерантность к опухолевым антигенам, следовательно, способствует восстановлению противоопухолевого иммунного ответа.

На сегодняшний день существует два основных класса антител иммунных контрольных точек: мАТ, нацеленные на пути CTLA-4, и мАТ, нацеленные на PD-1 (или) его лиганд PD-L1. Первым таким лекарственным средством, одобренным для лечения неоперабельной или метастатической меланомы, стал ипилимумаб, направленный на CTLA-4. Пембролизумаб и ниволумаб, направленные на PD1, также были одобрены для лечения пациентов с поздней стадией меланомы. Позже эти препараты были разрешены для лечения опухолей других локализаций, включая немелкоклеточный рак легких, почечно-клеточный рак (ПКР), плоскоклеточный рак головы и шеи, а также лимфому Ходжкина [34].

Следует отметить, что большинство пациентов не реагируют на монотерапию препаратами этого класса, кроме того, нередки случаи первичной и приобретенной устойчивости к лечению, что приводит к ускользанию иммунитета и прогрессированию опухолевого процесса. Двойная блокада иммунных контрольных точек за счет совместного использования ингибиторов CTLA-4 и PD-1, является более мощной терапевтической стратегией и демонстрирует синергический противоопухолевый эффект. Анти-CTLA-4- и анти-PD-1-агенты усиливают противораковый иммунный ответ посредством разных, но дополняющих друг друга механизмов – действуют в разное время и в разных местах на протяжении эволюции Т-клеток. Одной из таких комбинаций является совместное применение ипилимумаба и ниволумаба.

## НАЦЕЛИВАНИЕ НА МИШЕНИ, АКТИВИРУЮЩИЕ ИНВАЗИЮ И МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ

Распространение опухолевых клеток из первичного очага поражения в другие органы и ткани является основной причиной летальности рака. Согласно каскадной теории метастазирования, этот процесс состоит из последовательных этапов, которые можно объединить в следующие фазы. Первая фаза – физическое распространение опухолевых клеток из первичного очага, которая включает в себя трансформацию опухолевых клеток и клеточную инвазию вглубь окружающих тканей, интраваскулярную инвазию опухолевых клеток в лимфатические и кровеносные капилляры и сосуды, миграцию к участкам

высвобождения и экстравазацию. Вторая фаза – колонизация и пролиферация новых опухолевых клеток, приводящие к образованию микрометастазов с возможностью прогрессирования до макроскопических опухолей.

Эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) – процесс морфологической и функциональной трансформации эпителиальных клеток и обретения ими мезенхимальных свойств: повышенная инвазивность, подвижность, способность к миграции. К индукторам ЭМП относят трансформирующий ростовой фактор бета (TGFβ), факторы роста гепатоцитов (HGF), факторы роста фибробластов (FGF), инсулиноподобные факторы роста (IGF) и др.

Рецептор фактора роста гепатоцитов (с-Met) участвует в иницировании и развитии различных видов рака у человека и опосредует пролиферацию, миграцию и инвазию опухолевых клеток. Взаимодействие с-Met и его лиганда HGF активирует передачу сигналов нижестоящий путей PI3K/Akt и Ras/MAPK, запуская реструктуризацию цитоскелета и различные клеточные реакции, включая миграцию клеток, митогенез, морфогенез, пролиферацию, инвазию и ангиогенез.

Низкомолекулярные ингибиторы с-Met можно разделить на селективные и мультикиназные ингибиторы. Капматиниб является селективным АТФ-конкурентным ИТК, нацеленным на с-Met, включая мутантный вариант, полученный путем пропуска экзона 14 (мутация METex14). Пропуск экзона 14 приводит к образованию усеченного рецептора с-Met с отсутствующим регуляторным доменом, что снижает его негативную регуляцию, и, следовательно, возможность деградации белка с-Met, приводит к его устойчивой активации и онкогенезу [35]. К мультикиназным ИТК, в частности с ингибированием с-Met, относятся кризотиниб (мишени ALK, ROS1, с-Met, RON), применяемый для терапии ALK + или ROS1 + НМРЛ, и кабозантиниб (мишени MET, VEGF, GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, KIT, TRKB, FLT3 и TIE-2), применяемый для лечения ПКР. Было обнаружено, что амплификация гена *MET* связана с приобретенной устойчивостью терапии к семейству EGFR. Также было показано, что активация *MET* увеличивает экспрессию VEGF-A, способствуя ангиогенезу и росту эндотелиальных клеток.

Терапия моноклональными антителами подразделяется на антитела против с-Met (такие как онартузумаб и эмибетузумаб), антитела против HGF (такие как фиклатузумаб и рилотумумаб), одобренные FDA, но на данный момент еще не разрешенные в России [36].

Таблица 1

Зарегистрированные в Российской Федерации ингибиторы тирозинкиназ, классифицированные в зависимости от мишени			
Механизм действия	Мишень (киназы)	Название	Показания
Ингибирование гиперэкспрессированного или мутантного белка (ангиогенез)	VFGFR1, VFGFR2, VFGFR3	Акситиниб (Акситиниб, Инлита®)	Почечно-клеточный рак
	VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) и VEGFR3 (FLT4), FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, PDGFR $\alpha$ , а рецепторы тирозинкиназ KIT и RET	Ленватиниб (Ленватиниб, Ленвима®)	Рак щитовидной железы
	VFGFR1, VFGFR2, VFGFR3, PDGFR $\alpha$ и $\beta$ , FGFR1, FGFR2, FGFR3	Нинтеданиб (Варгатеф®)	Немелкоклеточный рак легкого
	TIE, KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFv600E, PDGFR, FGFR, CSF1R	Регорафениб (Стиварга®)	Колоректальный рак, гастроинтестинальные стромальные опухоли
	Мультикиназный (>80 киназ), в том числе PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , VEGFR1, VEGFR2 и VEGFR3, KIT, FLT, CSF-IR, RET	Сунитиниб (Флутриксан, Сунитиниб, Сунитиниб-Амедарт, Сунитиниб-Химрар, Валеотиниб, Сутент®, Сунитиниб-Промомед)	Гастроинтестинальные стромальные опухоли, почечно-клеточный рак, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы
Ингибирование гиперэкспрессированного или мутантного белка (ангиогенез, пролиферация)	VEGF, EGFR/HER1	Вандетаниб (Капрелса)	Рак щитовидной железы
Ингибирование гиперэкспрессированного или мутантного белка (пролиферация)	EGFR/HER1, HER2, HER3 и HER4	Афатиниб (Гиотриф®, Гефитиниб-Промомед)	Немелкоклеточный рак легкого с мутациями EGFR
	EGFR/HER1, HER2, HER3 и HER4	Гефитиниб (Гефитиниб, Валкира®, Гефитиниб-Тл, Гетинекс®, Гефтесса, Лангерра)	Немелкоклеточный рак легкого с мутациями EGFR
	EGFR/HER1, HER2 и HER4	Дакомитиниб (Визимпро®)	Немелкоклеточный рак легкого с мутациями EGFR
	EGFR/HER1, HER2	Лапатиниб (Брестокэр, Лапатиниб-Промомед, Лапатиниб-Химрар, Тайверб®)	HER2+ рак молочной железы
	EGFR/HER1	Осимертиниб (Осимертиниб, Рецевмо™)	Немелкоклеточный рак легкого с мутациями EGFR (делеции в экзоне 19 или замены L858R в экзоне 21, с мутацией T790M)
	EGFR/HER1	Эрлотиниб (Эрлотиниб, Эрлатера, Эрлотиниб-Тл)	Немелкоклеточный рак легкого
Ингибирование гиперэкспрессированного или мутантного белка (уклонение от супрессоров клеточного роста)	CDK4/6	Абемациклиб (Зенлистик)	HR+ и HER2- рак молочной железы
	CDK4/6	Палбоциклиб (Итулси)	HR+ и HER2- рак молочной железы
	CDK4/6	Рибоциклиб (Рисарт)	HR+ и HER2- рак молочной железы
Ингибирование внутриклеточных киназ (нижестоящих сигнальных путей)	MEK	Биниметиниб (Мектови)	Меланома
	MEK1/2	Кобиметиниб (Котеллик®)	Меланома с мутацией BRAF V600
	MEK1/2	Селуметиниб (Коселуго)	Плексиформная нейрофиброма
Ингибирование внутриклеточных киназ (нижестоящих сигнальных путей)	BRAF	Вемурафениб (Зелбораф®)	Меланома с мутацией BRAF V600
	BRAF	Энкарафениб (Брафтови)	Меланома с мутациями BRAF, рак толстой кишки с мутациями BRAF
Ингибирование гиперэкспрессированного или мутантного белка и внутриклеточных киназ	c-CRAF, BRAF, мутантная BRAF, KIT, FLT-3, RET, RET/PTC, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 и PDGFR $\beta$	Сорафениб (Сорафениб, Сорафениб-Амедарт, Эффароникс®, Нексавар®, Сорафениб-Промомед)	Гепатоцеллюлярная карцинома, почечно-клеточный рак и рак щитовидной железы

Продолжение табл. 1

Механизм действия	Мишень (киназы)	Название	Показания
Ингибирование гиперэкспрессированного или мутантного белка	Тирозинкиназа Брутона (ВТК)	Занубрутиниб (Брукинза®)	Мантйноклеточная лимфома
	Тирозинкиназа Брутона (ВТК)	Ибрутиниб (Ибрутиниб-Натив)	Мантйноклеточная лимфома
	Тирозинкиназа Брутона (ВТК)	Акалабрутиниб (Калквенс®)	Хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома, мантйноклеточная лимфома
Ингибирование гиперэкспрессированного или мутантного белка	BCR-ABL1, c-KIT	Иматиниб (Иматиниб, Неопакс®, Иматиниб-Тева, Иматиниб Гриндекс)	Ph+ хронический миелолейкоз, Ph+ острый лимфобластный лейкоз
	BCR-ABL1, BCR-ABL1 мутантные формы за исключением T315I мутации, c-KIT, Eph, PDGFβ	Нилотиниб (Нилотиниб, Нилотиниб-Промомед)	Ph+ хронический миелоидный лейкоз
	BCR-ABL1, BCR-ABL1 мутантные формы за исключением T315I мутации, семейство Src (в том числе, Src, Lyn и Hck), c-KIT, Eph, PDGFβ	Дазатиниб (Дазатиниб, Мирсониб, Дазатиниб-натив, Дазатиниб-Химрар)	Ph+ хронический миелоидный лейкоз, Ph+ острый лимфобластный лейкоз
	BCR-ABL1, BCR-ABL1 мутантные формы за исключением T315I мутации, семейство Src (в том числе Src, Lyn и Hck)	Бозутиниб (Бозутиниб, Бозулиф)	Ph+ хронический миелоидный лейкоз
	BCR-ABL1, BCR-ABL1 мутантные формы (в том числе T315I мутация)	Асциминиб (Сцембликс)	Ph+ хронический миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз с мутацией T315I
	BCR-ABL1, BCR-ABL1 мутантные формы (в том числе T315I мутация)	Понатиниб (Айклусиг®)	Ph+ хронический миелоидный лейкоз, Ph+ хронический миелоидный лейкоз с мутацией T315I, Ph+ острый лимфобластный лейкоз
Ингибирование гиперэкспрессированного или мутантного белка	ALK	Алектиниб (Алеценза®)	ALK+ немелкоклеточный рак легкого
	ALK	Церитиниб (Зикадия®)	ALK+ немелкоклеточный рак легкого
	ALK, ROS1 TYK1, FER, FPS, TRKA, TRKB, TRKC, FAK, FAK2 и ACK.	Лорлатиниб (Лорвиква®)	Карцинома щитовидной железы, ALK+ немелкоклеточный рак легкого
Ингибирование гиперэкспрессированного или мутантного белка (пролиферация, инвазия-метастазирование и др.)	ALK, ROS1, c-Met, RON	Кризотиниб (Ксалкори®)	ALK+ или ROS1+ немелкоклеточный рак легкого
Ингибирование гиперэкспрессированного или мутантного белка (инвазия-метастазирование)	MET	Капматиниб (Табректа)	Немелкоклеточный рак легкого с мутацией METex14
Ингибирование гиперэкспрессированного или мутантного белка (инвазия-метастазирование, ангиогенез и др.)	MET, VEGF, GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, KIT, TRKB, FLT3 и TIE-2	Кабозантиниб (Кабометикс®)	Почечно-клеточный рак
Ингибирование гиперэкспрессированного или мутантного белка (мутация генома)	PARP1, PARP2 и PARP3	Олапариб (Линпарза®)	Рак яичников, маточных труб или перитонеального рака с мут гена BRCA

Окончание табл. 1

Механизм действия	Мишень (киназы)	Название	Показания
Ингибирование гиперэкспрессированного или мутантного белка	TRKA, TRKB и TRKC, кодируемые генами <i>NTRK1</i> , <i>NTRK2</i> и <i>NTRK3</i>	Ларотректиниб ( <i>Витракви</i> ®)	Солидные опухоли, экспрессирующие слитный ген <i>NTRK</i>
	TRKA, TRKB и TRKC, кодируемые генами <i>NTRK1</i> , <i>NTRK2</i> и <i>NTRK3</i> , <i>ROS1</i>	Энтректиниб ( <i>Розлитрек</i> ®)	Солидные опухоли, экспрессирующие слитный ген <i>NTRK</i>  ROS1- положительный немелкоклеточный рак легкого

Таблица 2

**Классификация таргетных препаратов на основе моноклональных антител (в том числе конъюгатов моноклональных антител с цитотоксическими агентами), зарегистрированных в Российской Федерации**

Механизм канцерогенеза	Мишень	Название	Показания
Пролiferативная передача сигнала	EGFR	Цетуксимаб (Эрбитукс®)	Метастатический колоректальный рак, рак головы и шеи
		Панитумумаб (Вектибикс)	Метастатический колоректальный рак с генами <i>RAS</i> дикого типа в опухоли
	HER2	Пертузумаб (Перьета®)	Рак молочной железы
		Трастузумаб (Герцептин®, Гертикад®, Тразимера®)	Рак молочной железы
		Трастузумаб дерукстекан (Энхерту)	Рак молочной железы
		Трастузумаб эмтанзин (Кадсила®)	Рак молочной железы
Ангиогенез	VEGF	Бевацизумаб (Авастин®, Авегра® Биокад, Версаво®, Стибевара®)	Метастатический колоректальный рак
		Рамуцирумаб (Цирамза®)	Рак желудка, аденокарцинома гастроэзофагеального перехода, немелкоклеточный рак легкого, метастатический колоректальный рак, гепатоцеллюлярная карцинома
Иммунотерапия: иммунные контрольные точки	CTLA-4	Ипилимумаб (Ервой®)	Меланома
		Тремелимумаб (Имджудо)	Немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак печени и гемобластозы
	PD-L1	Авелумаб (Бавенцио®)	Метастатическая карцинома Меркеля
		Атезолизумаб (Тецентрик®)	Местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак
		Дурвалумаб (Имфинзи®)	Немелкоклеточный рак легкого
	PD-1	Ниволумаб (Опдиво®)	Меланома, немелкоклеточный рак легкого, распространенный почечно-клеточный рак
Пембролизумаб (Китруда®, Пемброриа)		Меланома	
Пролголимаб (Фортека®)		Меланома	
Иммунотерапия	CD19, CD3	Блинагумаб (Блинцито®)	Острый лимфобластный лейкоз
	CD20	Обинутузумаб (Газива®)	Хронический лимфолейкоз
		Офатумумаб (Бонспри®)	Хронический лимфоцитарный лейкоз
		Ритуксимаб (Редитукс®, Ритуксара®, Ацеллбия®, Мабтера®)	В-клеточные неходжкинские лимфомы
	CD20, CD3	Мосунетузумаб (Лансумио®)	Фолликулярная лимфома
	CD22	Инотузумаб озогамидин (Биспонса)	CD22-положительный В-клеточный острый лимфобластный лейкоз
	CD30	Брентуксимаб ведотин (Адцетрис®)	CD30-положительная лимфома Ходжкина
	CD33	Гемтузумаб озогамидин (Милотарг®)	CD33-положительный острый миелоидным лейкозом
		Даратумумаб (Дарзалекс)	Множественная миелома
	CD38	Изатуксимаб (Сарклиза®)	Множественная миелома
Полатузумаб ведотин (Полайви®)		Диффузная В-крупноклеточная лимфома	
GD2	Динутуксимаб бета (Карзиба)	Нейробластома	

Механизм канцерогенеза	Мишень	Название	Показания
	SLAMF7	Элотузумаб (Эмплисити®)	Множественная миелома
Пролиферация, миграции и адгезия	Нектин-4	Энфортумаб ведотин (Падцев Онко)	Немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка новых таргетных препаратов, характеризующихся низкой токсичностью, а также способных обходить механизмы резистентности – важная задача медицины XXI в. Понимание механизмов развития злокачественных образований и определение ключевых мишеней патогенеза того или иного процесса в эволюции формирования опухоли является необходимым условием для решения данной задачи.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- O'Neill A.C., Alessandrino F., Tirumani S.H., Ramaiya N.H. Hallmarks of cancer in the reading room: a guide for radiologists. *American Journal of Roentgenology*. 2018;211(3):470–484. DOI: 10.2214/AJR.17.19425.
- Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646–674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- Zhang J., Yang P.L., Gray N.S. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nature Reviews Cancer*. 2009;9(1):28–39. DOI: 10.1038/nrc2559.
- Roskoski R.Jr. Classification of small molecule protein kinase inhibitors based upon the structures of their drug-enzyme complexes. *Pharmacological Research*. 2016;103:26–48. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.10.021.
- Waarts M.R., Stonestrom A.J., Park Y.C., Levine R.L. Targeting mutations in cancer. *The Journal of Clinical Investigation*. 2022;132(8):e154943. DOI: 10.1172/JCI154943.
- Weiner L.M., Surana R., Wang S. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*. 2010;10(5):317–327. DOI: 10.1038/nri2744.
- Rinne S.S., Orlova A., Tolmachev V. PET and SPECT Imaging of the EGFR Family (RTK Class I) in Oncology. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(7):3663. DOI: 10.3390/ijms22073663.
- Appert-Collin A., Hubert P., Crémel G., Bennisroune A. Role of ErbB receptors in cancer cell migration and invasion. *Frontiers in Pharmacology*. 2015;6:283. DOI: 10.3389/fphar.2015.00283.
- Khoury R., Saleh K., Khalife N., Saleh M., Chahine C., Ibrahim R. et al. Mechanisms of Resistance to Antibody-Drug Conjugates. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(11):9674. DOI: 10.3390/ijms24119674.
- Diamantis N., Banerji U. Antibody-drug conjugates – an emerging class of cancer treatment. *British Journal of Cancer*. 2016;114(4):362–367. DOI: 10.1038/bjc.2015.435.
- Chen Y.F., Xu Y.Y., Shao Z.M., Yu K.D. Resistance to antibody-drug conjugates in breast cancer: mechanisms and solutions. *Cancer Communications*. 2023;43(3):297–337. DOI: 10.1002/cac2.12387.
- Indini A., Rijavec E., Grossi F. Trastuzumab Deruxtecan: Changing the destiny of HER2 expressing solid tumors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4774. DOI: 10.3390/ijms22094774.
- Ma P., Tian H., Shi Q., Liu R., Zhang Y., Qi X., Chen Y. High risks adverse events associated with trastuzumab emtansine and trastuzumab deruxtecan for the treatment of HER2-positive/mutated malignancies: a pharmacovigilance study based on the FAERS database. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2023;22(8):685–696. DOI: 10.1080/14740338.2023.2204228.
- Braun T.P., Eide C.A., Druker B.J. Response and resistance to BCR-ABL1-targeted therapies. *Cancer Cell*. 2020;37(4):530–542. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.006
- Pane F., Frigeri F., Sindona M., Luciano L., Ferrara F., Cimino R. et al. Neutrophilic-chronic myeloid leukemia: a distinct disease with a specific molecular marker (BCR/ABL with C3/A2 junction). *Blood*. 1996;88(7):2410–2414. DOI: 10.1182/blood.V88.7.2410.bloodjournal8872410.
- Adnan-Awad S., Kim D., Hohtari H., Javarappa K.K., Brandstetter T., Mayer I. et al. Characterization of p190-Bcr-Abl chronic myeloid leukemia reveals specific signaling pathways and therapeutic targets. *Leukemia*. 2021;35(7):1964–1975. DOI: 10.1038/s41375-020-01082-4.
- Moorman A.V., Chilton L., Wilkinson J., Ensor H.M., Bown N., Proctor S.J. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;115(2):206–214. DOI: 10.1182/blood-2009-07-232124.
- Chissoe S.L., Bodenteich A., Wang Y.-F., Buriaton S.W., Cran D., Cliftree J. et al. Sequence and analysis of the human ABL gene, the BCR gene, and regions involved in the Philadelphia chromosomal translocation. *Genomics*. 1995;27(1):67–82. DOI: 10.1006/geno.1995.1008.
- Braun T.P., Eide C.A., Druker B.J. Response and resistance to BCR-ABL1-targeted therapies. *Cancer Cell*. 2020;37(4):530–542. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.006.
- Sattler M., Griffin J.D. Molecular mechanisms of transformation by the BCR-ABL oncogene. *Seminars in Hematology*. 2003;40:4–10. DOI: 10.1053/she.2003.50034.
- García-Gutiérrez V., Breccia M., Jabbour E., Mauro M., Cortes J.E. A clinician perspective on the treatment of chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Journal of Hematology & Oncology*. 2022;15(1):90. DOI: 10.1186/s13045-022-01309-0.
- Iacob R.E., Pene-Dumitrescu T., Zhang J., Gray N.S., Smithgall T.E., Engen J.R. Conformational disturbance in Abl kinase upon mutation and deregulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2009;106(5):1386–1391. DOI: 10.1073/pnas.0811912106.

23. Tokarski J.S., Newitt J.A., Chang C.Y., Cheng J.D., Wittekind M., Kiefer S.E. et al. The structure of Dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants. *Cancer Research*. 2006;66:5790–5797. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4187.
24. Туркина А.Г., Кузьмина Е.А. Результаты применения асциминиба, первого аллостерического ингибитора BCR::ABL1-тирозинкиназы, у больных хроническим миелолейкозом со множественной резистентностью к предшествующей терапии. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2023;16(3):311–320.
25. Куцев С.И., Вельченко М.В. Значение анализа мутаций гена *Vcr-Abl* в оптимизации таргетной терапии хронического миелолейкоза. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2008;1(3):190–199.
26. O'Hare T., Shakespeare W.C., Zhu X., Eide C., Rivera V., Wang F. et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell*. 2009;16(5):401–412. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.09.028.
27. O'Leary V., Finn R.S., Turner N.C. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2016;13(7):417–430. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.26.
28. Braal C.L., Jongbloed E.M., Wilting S.M., Mathijssen R.H.J., Koolen S.L.W., Jager A. Inhibiting CDK4/6 in breast cancer with palbociclib, ribociclib, and abemaciclib: similarities and differences. *Drugs*. 2021;81(3):317–331. DOI: 10.1007/s40265-020-01461-2.
29. Hanahan D., Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*. 1996;86(3):353–364. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80108-7.
30. La Mendola D., Trincavelli M.L., Martini C. Angiogenesis in disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(18):10962. DOI: 10.3390/ijms231810962.
31. Tirumani S.H., Fairchild A., Krajewski K.M., Nishino M., Howard S.A., Baheti A.D. et al. Anti-VEGF molecular targeted therapies in common solid malignancies: comprehensive update for radiologists. *Radio Graphics*. 2015;35(2):455–474. DOI: 10.1148/rg.352140119.
32. Cheng N., Chytil A., Shyr Y., Joly A., Moses H.L. Transforming growth factor-beta signaling-deficient fibroblasts enhance hepatocyte growth factor signaling in mammary carcinoma cells to promote scattering and invasion. *Molecular Cancer Research*. 2008;6(10):1521–1533. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-07-2203.
33. Buchbinder E.I., Desai A. CTLA-4 and PD-1 Pathways: similarities, differences, and implications of their inhibition. *American Journal of Clinical Oncology*. 2016;39(1):98–106. DOI: 10.1097/COC.0000000000000239.
34. Nikoo M., Rabiee F., Mohebbi H., Eghbalifard N., Rajabi H., Yazdani Y. et al. Nivolumab plus ipilimumab combination therapy in cancer: Current evidence to date. *International Immunopharmacology*. 2023;117:109881. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.109881.
35. Dhillon S. Capmatinib: first approval. *Drugs*. 2020;80(11):1125–1131. DOI: 10.1007/s40265-020-01347-3.
36. Drilon A., Cappuzzo F., Ou S.I., Camidge D.R. Targeting MET in lung cancer: Will expectations finally be MET? *Journal of Thoracic Oncology*. 2017;12(1):15–26. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.10.014.

## Информация об авторах

**Боденко Виталина Васильевна** – лаборант-исследователь, Научно-образовательная лаборатория химико-фармацевтических исследований, СибГМУ; аспирант, Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий, НИ ТПУ, г. Томск, bodenkovitalina@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0001-5097-9737>

**Ларькина Мария Сергеевна** – д-р фармацевт. наук, профессор кафедры фармацевтического анализа, СибГМУ, г. Томск, marialarkina@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1176-2441>

**Прач Анастасия Александровна** – аспирант, Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий, НИ ТПУ, г. Томск, nastya.prach@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6975-2361>

**Плотников Евгений Владимирович** – канд. хим. наук, доцент, Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий, НИ ТПУ, г. Томск, plotnikovev@tpu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4374-6422>

**Белюсов Михаил Валерьевич** – д-р фармацевт. наук, профессор, зав. кафедрой фармацевтического анализа, СибГМУ, г. Томск, belousov.mv@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2153-7945>

**Чернов Владимир Иванович** – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, руководитель отделения радионуклидной диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск, chernov@tnimc.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8753-7916>

(✉) **Боденко Виталина Васильевна**, bodenkovitalina@gmail.com

Поступила в редакцию 11.03.2024;  
одобрена после рецензирования 18.03.2023;  
принята к публикации 20.03.2024