

НИИ онкологии
им. Н.Н. Петрова

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

Е.Н. Имянитов

С развитием молекулярной онкологии принципиально изменился подход к разработке новых средств противоопухолевой терапии. Благодаря интенсивным усилиям учёных, за последние 15 лет в клиническую практику были внедрены около двух десятков специфических молекулярных ингибиторов. Ещё более сотни таргетных препаратов в настоящий момент проходят различные стадии клинических испытаний.

Введение

Концепция «мишени» была сформулирована в начале прошлого века немецким учёным Паулем Эрлихом (Paul Ehrlich, рис. 1) и изначально предназначалась для координации исследований, направленных на изобретение антибактериальных препаратов. Мишень – это фермент (либо другая биологическая молекула, органелла, физиологическая особенность и т.д.), который присутствует в патогенном микроорганизме и необходим для жизнеспособности последнего, но при этом отсутствует в организме пациента. Таким образом, лекарственные препараты, обладающие способностью специфически ингибировать молекулы-мишени, должны характеризоваться исключительно широким терапевтическим индексом, а именно демонстрировать высокую антибактериальную активность при минимуме побочных эффектов. Подобный принцип лежит в основе действия «классических» противомикробных средств – антибиотиков, сульфаниламидов и т.д.

Ожидается, что эффективные противоопухолевые агенты будут обладать сходными свойствами, т.е. угнетать рост опухолевых клеток и обладать нейтральным влиянием на нормальные ткани. Главная проблема заключается в том, что биохимические отличия между бактерией и человеком неизмеримо выше, чем отличия между трансформированными и исходными клетками. Именно поэтому концепция «мишени» для «средства против рака» длительное время оставалась лозунгом, не имеющим предпосылок для реализации. Появление лекарств нового поколения – т.н. таргетных противоопухолевых препаратов – стало возможным лишь в конце XX века, благодаря бурному прогрессу молекулярной онкологии [40].

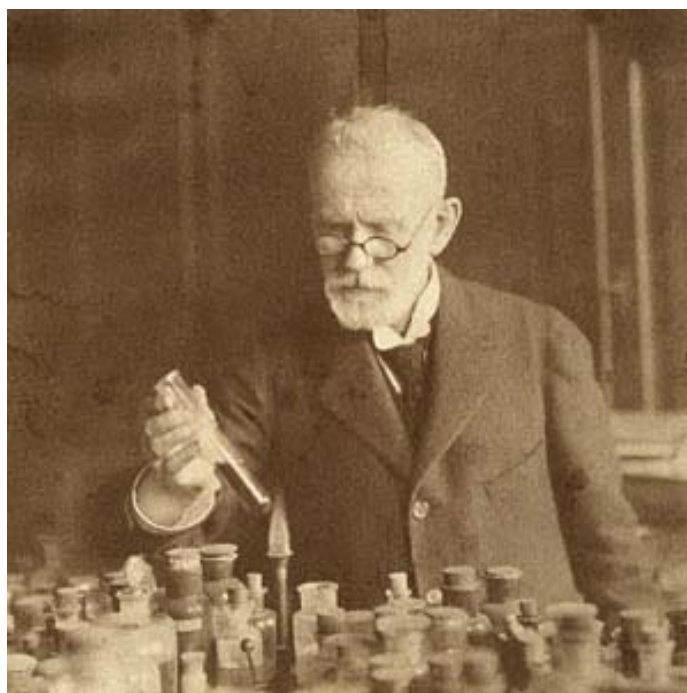


Рис.1. Paul Ehrlich (1854–1915).

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МИШЕНИ

Геномная нестабильность

В рамках маркетинга таргетных препаратов культивируется мнение, что все предшествующие противораковые средства были получены исключительно эмпирическим путём. Это утверждение соответствует действительности лишь отчасти.

Длительное время считалось, что главным отличием опухолевой клетки от нормальной является способность к интенсивному делению. Поэтому первые попытки поиска противораковых агентов были сконцентрированы на веществах, обладающих выраженным антипролиферативным эффектом. Следует подчеркнуть, что даже самые ранние этапы терапевтической онкологии не имеют ничего общего с бессистемным испытанием различных «ядов» - на самом деле, практически все цитостатики были разработаны на основе тщательного изучения биохимических особенностей трансформированных клеток.

Историю лекарственного лечения рака принято начинать с 1942 г., когда американские учёные Louis Goodman и Alfred Gilman (рис. 2) применили известный ингибитор лимфопозза – горчичный газ – для лечения больного лимфомой и добились временной ремиссии заболевания. В конце 1940-х гг. Sydney Farber (рис. 3) и Yellapragada SubbaRow (Subbarao) (рис. 4) внедрили в клиническую онкологию ингибитор фолиевой кислоты -

метотрексат. В 1950-х гг. появился 5-фторурацил – анти-метаболит, использующийся для лечения целого спектра онкологических заболеваний. Несколько позже в арсенал химиотерапевтов вошли производные платины, противоопухолевые антибиотики, ингибиторы микротрубочек и т.д. Применение «неспецифических» цитостатиков позволило несколько увеличить продолжительность жизни пациентов, страдающих злокачественными заболеваниями молочной железы, толстой кишки, лёгкого; более того, некоторые разновидности новообразований, например лимфомы и герминогенные опухоли, могут практически полностью излечиваться традиционными схемами химиотерапии даже при запущенной стадии заболевания [4].

Чем же обусловлен эффект цитостатиков, что является терапевтическим окном? Высокая скорость деления клеток вряд ли может представляться исключительной особенностью неоплазм. Многие нормальные клетки человека - предшественники элементов крови, эпителий кишечника – делятся значительно быстрее, чем клетки опухоли. Ключевым отличием опухолевых клеток от нормальных, обуславливающим эффект цитостатиков, считается т.н. геномная нестабильность – повышенная чувствительность к ДНК-повреждающим агентам, связанная с дефектом репарации ДНК [19, 23]. Именно эта особенность опухолевых клеток является мишенью для цитостатической терапии. Современные молекулярно-диаг-

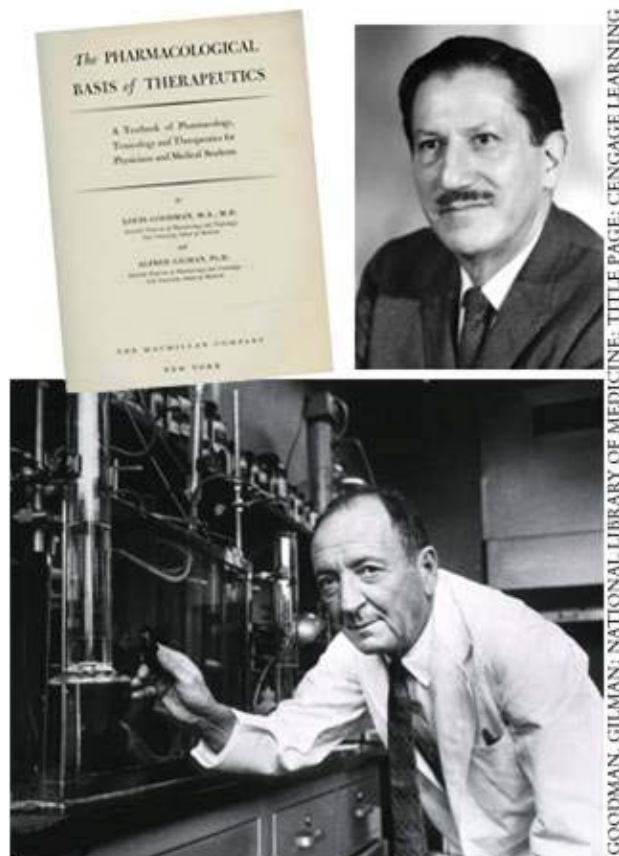


Рис.2. Louis Goodman (1906 – 2000; сверху) и Alfred Gilman (1908 – 1984; снизу).



Рис.3. Sydney Farber (1903 – 1973)

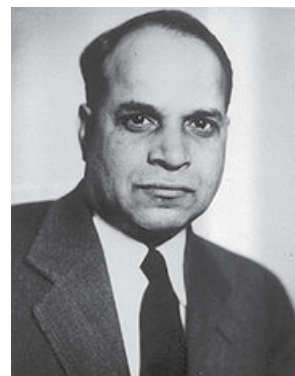


Рис.4. Yellapragada SubbaRow (1895 – 1948)



Рис.5. George Beatson (1848 – 1933)

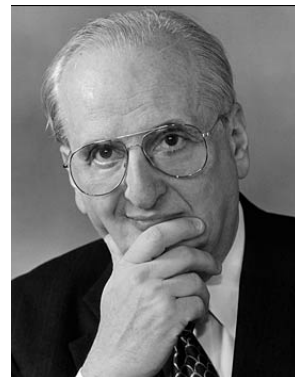


Рис. 6. Judah Folkman (1933 – 2008)

ностические подходы позволяют осуществлять подбор цитостатиков в зависимости от патогенетического варианта геномной нестабильности; так, BRCA1-мутированные новообразования демонстрируют выраженный регресс при назначении производных платины, а т.н. микросателлитная нестабильность может быть ассоциирована с высокой чувствительностью к иринотекану и метотрексату [2, 26].

Тканеспецифические гормоны и их рецепторы

Эффекты половых гормонов – эстрогенов у женщин и андрогенов у мужчин – являются неотъемлемым элементом нормальной жизнедеятельности организма. Помимо самой очевидной точки приложения – функционирования репродуктивной системы – стероидные гормоны влияют на деятельность мозга, гомеостаз костной ткани, свёртывание крови и т.д. Тем не менее, инактивация эстроген- или андроген-зависимого компонента эндокринной системы совместима с жизнью. К счастью, наиболее частые опухоли человека – рак молочной железы и рак простаты – демонстрируют определённую зависимость от стероидных гормонов.

Целесообразность антиэстрогенных мероприятий для лечения опухолей репродуктивной системы была заподозрена более века назад: первое сообщение о положительном эффекте овариэктомии на течение рака молочной железы было опубликовано в 1896 г. британским хирургом Джорджем Битсоном (George Beatson, рис. 5). Однако, яичники являются основным источником половых гормонов только у относительно молодых (пременопаузальных) женщин. Несмотря на возрастное прекращение функции яичников в период менопаузы, продукция эстрогенов у пожилых женщин сохраняется на относительно высоком уровне. В постменопаузе заметную физиологическую значимость приобретает внегонадный биосинтез эстрогенов, который осуществляется преимущественно в жировой и мышечной тканях, и, в несколько меньшей степени, в костях, коже, головном мозге и т.д. [24].

Первый успех в системной эндокринной терапии рака молочной железы был достигнут несколько случайным образом. Тамоксифен, один из наиболее широко применяемых онкологических препаратов, изначально разрабатывался как контрацептивное средство. К разочарованию его создателей, тамоксифен оказался неспособным контролировать фертильность у женщин. Однако, дальнейшее изучение его свойств продемонстрировало удивительные результаты: выяснилось, что тамоксифен способен оказывать антипролиферативное воздействие на клетки опухолей молочной железы [16]. Последующее широкомасштабное клиническое применение тамоксифена выявило его ограничения, что стимулировало разработку новых антиэстрогенных препаратов.

В то время как механизм действия тамоксифена основан на антагонизме с рецептором эстрогенов (ER), существуют и другие способы прерывания данного пролифе-

ративного каскада. Например, препарат Фазлодекс (Faslodex, Fulvestrant) оказывает прямое разрушающее воздействие на ER. Другая стратегия заключается в угнетении синтеза эстрогенов. Ключевым звеном данного процесса является фермент ароматаза, который осуществляет конверсию андрогенов в эстрогены. Внимание к этому ферменту как к потенциальной терапевтической мишени возникло относительно давно, когда выяснилось, что угнетение ароматазы лежит в основе противоопухолевого действия аминоглутемида. Однако, аминоглутемид, часто именуемый ингибитором ароматазы первого поколения, не получил широкого распространения ввиду большого количества выраженных побочных эффектов. Ингибиторы ароматазы второго поколения (фадрозол, форместан) также оказались непригодными для рутинного клинического использования. Настоящий успех пришёл лишь к т.н. третьему поколению ингибиторов ароматазы, которые начали своё триумфальное продвижение в онкологическую клинику в начале 1990-х гг. В настоящее время разрешены к клиническому применению три ингибитора ароматазы третьего поколения. Два препарата, а именно Аримидекс (Arimidex, Anastrozole) и Фемара (Femara, Letrozole), относятся к классу нестероидных («обратимых») ингибиторов. Третье средство, Аромазин (Aromasin, Exemestane), является стероидным («необратимым») ингибитором упомянутого фермента и часто классифицируется как инактиватор ароматазы [10, 15, 25].

Сходные по своей сути подходы применяются при лечении рака простаты. Главная задача лечебных мероприятий – предотвратить воздействие андрогенов на опухолевую ткань. В отличие от женских половых желёз, яички сохраняют гормональную продукцию в течение всей жизни мужчин, поэтому лечебный эффект кастрации наблюдается вне зависимости от возраста. Для связывания с рецептором андрогенов применяется препарат Касодекс (Casodex) [18].

Киназы

Одной из наиболее универсальных характеристик процесса злокачественной трансформации является активация процессов фосфорилирования белков. Поэтому специфические инактиваторы протеинкиназ представляют собой самый обширный класс таргетных препаратов.

HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2; синонимы: ERBB2, neu) является наиболее известной молекулой-мишенью. Этот онкоген был одновременно идентифицирован сразу несколькими исследовательскими коллективами в середине 1980-х гг. [6, 32, 35]. Ген HER2 кодирует рецепторную тирозинкиназу, способную к самостоятельной передаче сигналов от мембраны к ядру, а также к гетеродимеризации с другими белками семейства HER (EGFR/HER1, HER2, HER4) [11]. В 1987 г. Dennis Slamon и соавт. продемонстрировали высокую встречаемость активации HER2 в карциномах молочной железы [36]. Воспроизводимость этих наблюдений стала пред-