

Молекулярно-ориентированная (таргетная) лекарственная терапия – новый вызов XXI века

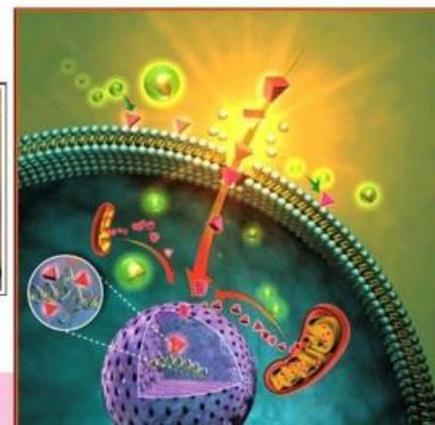
Савельева Марина Ивановна

Д.м.н.,

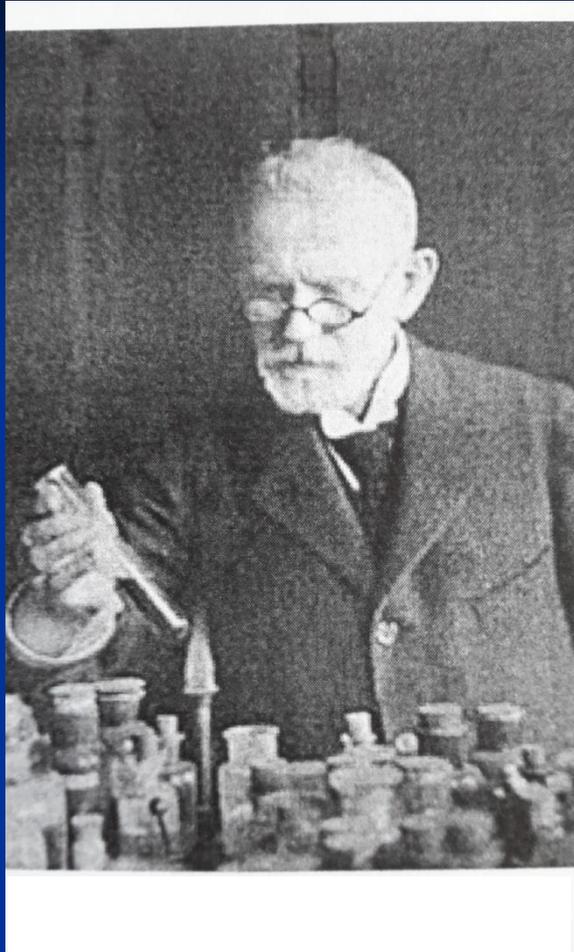
*Профессор кафедры клинической фармакологии и терапии
им. академика Б.Е. Вотчала*

*ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования» Минздрава РФ, г. Москва*

Ярославль, 22.10.21



Общие представления о таргетной терапии*



Концепция «мишени» была сформулирована в начале прошлого века Паулем Эрлихом

- Изначально предназначалась для координации исследований, направленных на изобретение АБП;
- Мишень – это фермент (др. биомолекула, органелла, физиологическая особенность и т.д.), который присутствует в патогенном организме, но при этом отсутствует в организме пациента;
- Лекарственные препараты, обладающие способностью специфически ингибировать молекулы-мишени, должны характеризоваться широким терапевтическим индексом, демонстрировать высокую антибактериальную активность при минимуме побочных эффектов;
- Подобный принцип лежит в основе действия «классических» противомикробных средств – антибиотиков, антимикотиков, противовирусных и т.д.
- Противоопухолевые агенты должны обладать сходными свойствами, но отличия между трансформированными и исходными клетками более тонкие и сложные.

Персонализированная Медицина

Новый подход
в медицине



Предсказание &
Прогнозирование

Диагностика

Лечение

Риск развития
заболевания, Начало
заболевания,
Доклиническая фаза
болезни

Молекулярная
патология

Таргетная
Терапия

Имму-
но-
тера-
пия

Клето-
-чная
тера-
пия

Молекулярная
диагностика

Эффективность и
безопасность ЛС,
лекарственные
взаимодействия,
фармакорезистентность

Генетика и
геномика

Фармакорезистентность,
ЛС-ген взаимодействия,
ген-ген взаимодействия



Новый тип здравоохранения

Система поддержки принятия решений врачей-онкологов:
GeneInsight and the Genomic Variant Interpretation Engine (GVIE)



The Building Blocks Of Total Cancer Care™



Новый тип здравоохранения

Функции Web-Портала:

1. Сбор данных через online обзоры;
2. Отчеты по результатам генетических вариаций;
3. Образование участников (пациентов) и медицинского персонала;
4. Безопасный доступ специалистов здравоохранения к персональной генетической вариантной информации;
5. Компьютерные запросы доступа к данным от ученых;
6. Компьютерные запросы по генетическому консультированию от участников исследования.



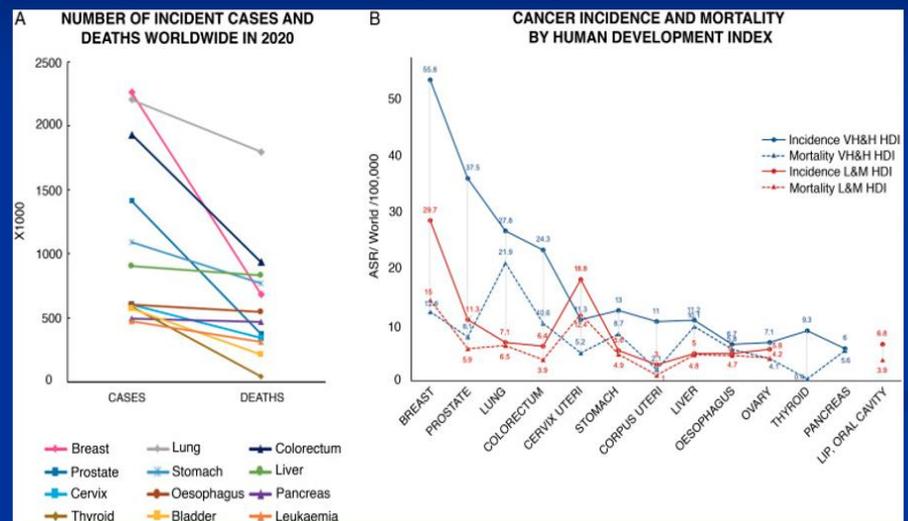
<http://www.hhs.gov/myhealthcare/news/community.html>

Web-Portal Architecture (Example, CPMC Study)



Заболеваемость и смертность от некоторых видов рака в мире.

(А) Предполагаемое количество случаев заболевания и смертей в 2020 году для наиболее частых видов рака в мире. (В) Показатели заболеваемости и смертности, нормированные по возрасту, для наиболее частых видов рака в странах с очень высоким/высоким (VH&H; синий) и низким и средним (L&M; красный) индексом развития человеческого потенциала (ИРЧП). Данные включают представителей обоих полов и всех возрастов. Данные по данным <https://gco.iarc.fr/today>, по состоянию на 10 июня 2021 года.



Современные представления об онкогенезе должны рассматриваться на самом тонком и сложном для понимания врача уровне - молекулярно-генетическом.

- Все живые существа на Земле, в том числе и человек, неразделимо связаны с окружающей средой, с которой они обмениваются информацией (сигналами) различного свойства и уровня сложности.
- Под действием различных физических факторов (температуры, давления, радиации), биологических агентов (вирусов, бактерий и др.) и токсических веществ формируются различные защитные механизмы, направленные на поддержание гомеостаза той или иной биологической системы.

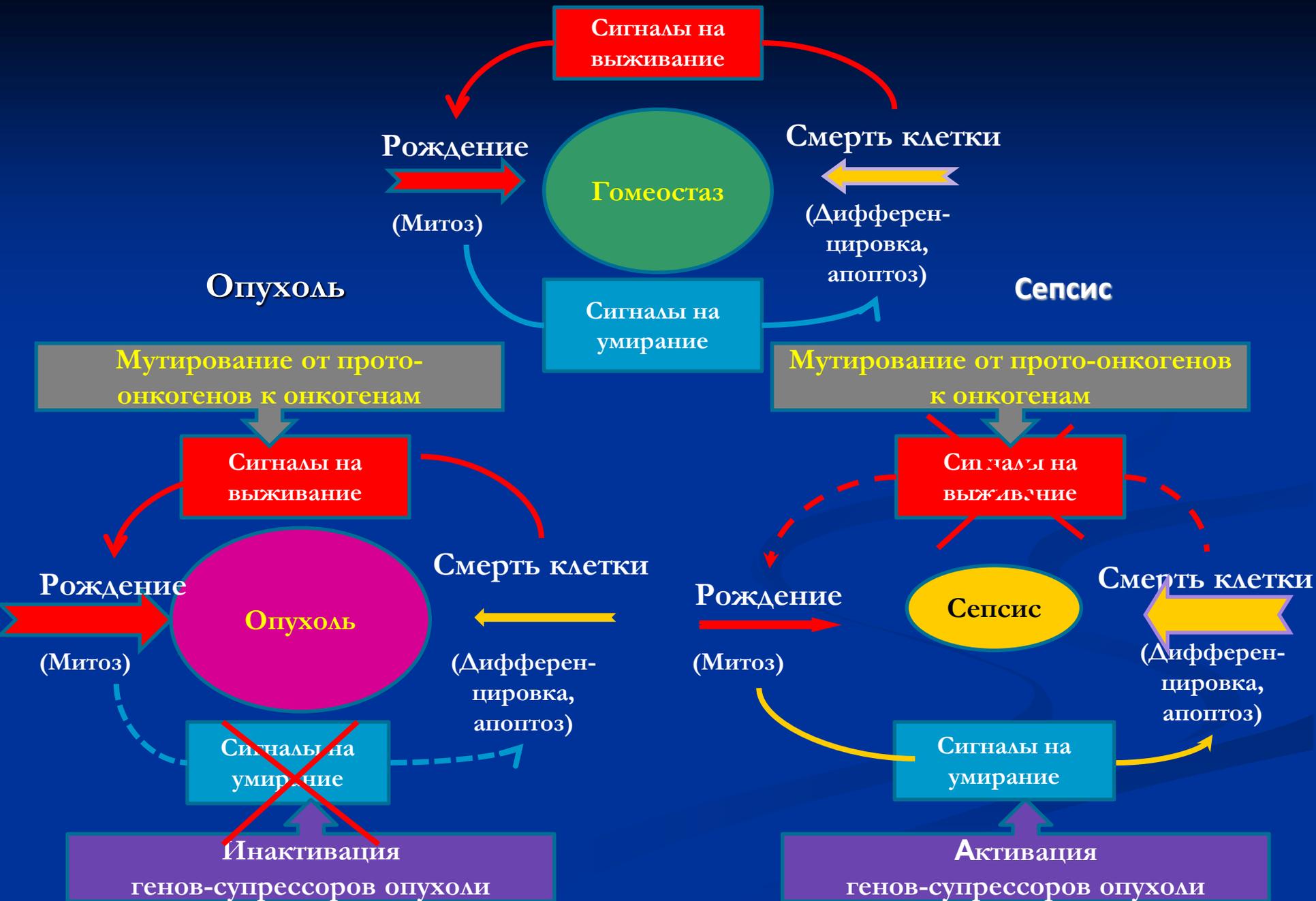
Подобный обмен информацией существует в биологической системе любой сложности по аналогии с компьютером, где обмен информацией осуществляется на уровне микропроцессоров:

- В человеческом сообществе – на уровне индивидов;
- В организме – на уровне клеток, в том числе нейронов;
- В клетке – на уровне макромолекул, в том числе белков;
- В белке – на уровне интерактивных доменов.

Онкогенез – результат взаимодействия генетических и эпигенетических факторов!



Тканевой гомеостаз



Надежда на исцеление в борьбе с лейкемией



Эмили Уайтхед

Emily Whitehead

Год рождения: 2006

Возраст: 9 лет

Место рождения: Филлисберг
Пенсильвания, США

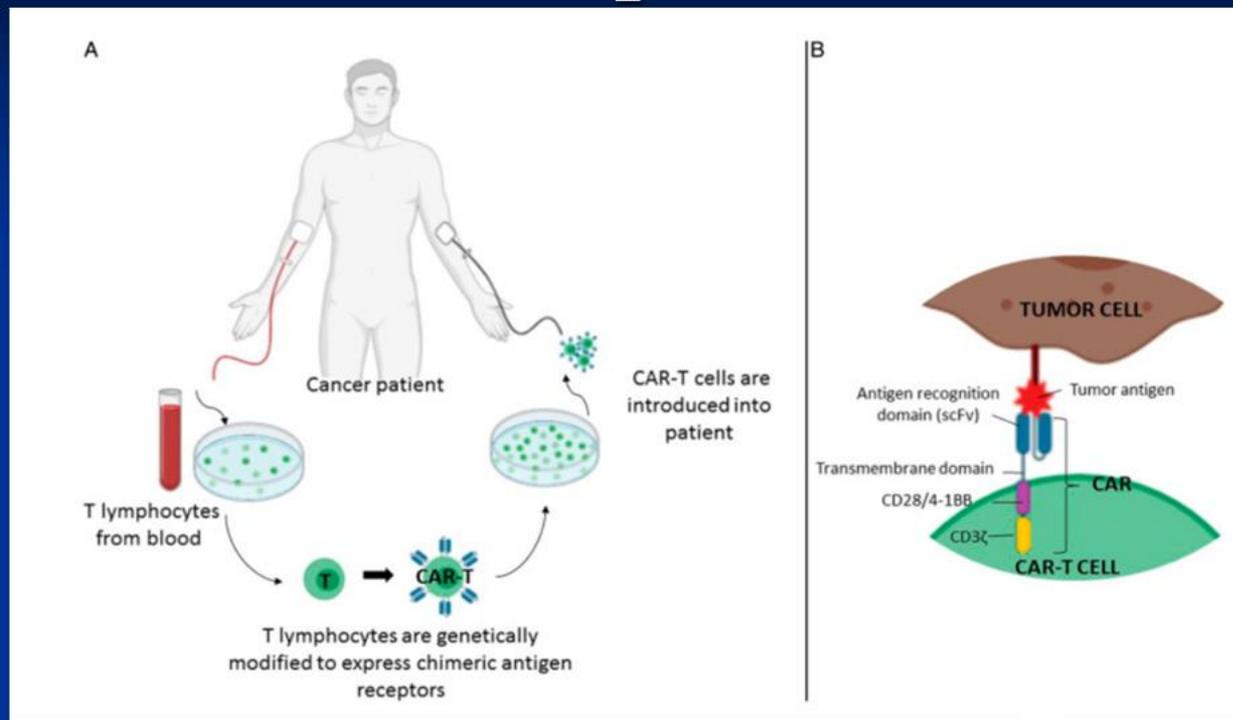
Гражданство: США

Диагноз: ОЛЛ

Терапия: CTL019

Осложнение терапии —
цитокиновый шторм

Клеточная терапия CAR-T



- (А) Т-лимфоциты, полученные от больных раком, подвергаются генетическим манипуляциям для получения CAR-T-клеток, которые распознают опухолевые клетки очень специфическим образом. (В) Взаимодействие между молекулой CAR и опухолевым антигеном. Молекула CAR - это рецептор, который образуется в результате слияния одноцепочечных переменных фрагментов (scFv) моноклонального антитела с одним или несколькими внутриклеточными сигнальными доменами Т-клеточного рецептора. CD3 ζ , CD28 и 4-1BB соответствуют сигнальным доменам на молекуле CAR.

Новое в фармакотерапии сепсиса!

Конгресс ВСРТ, Стокгольм 2019



All is not bad news !



- IL-7
- Stem cells
- Thrombomodulin
- Steroids



ADRENOS-2 Trial

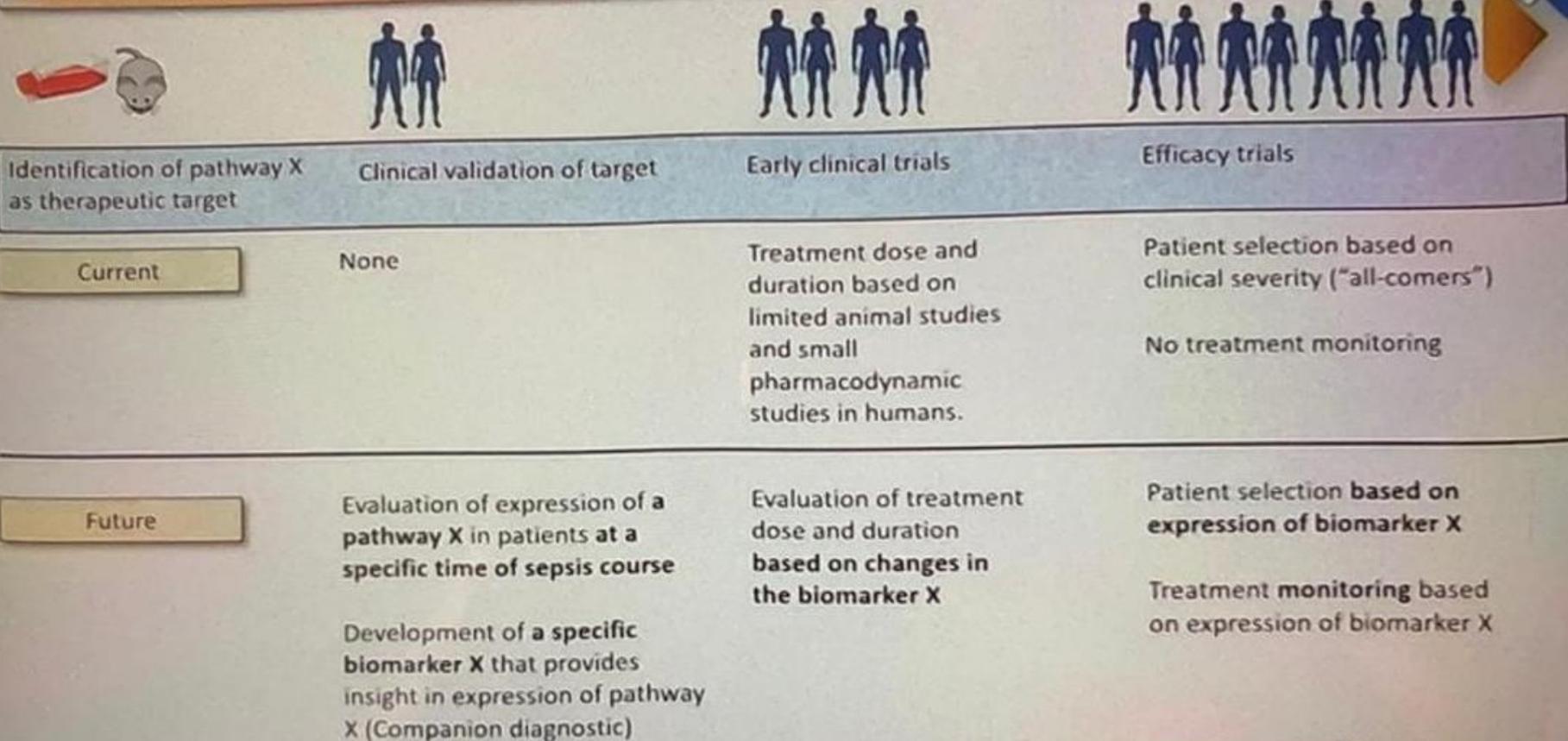
Ongoing trial

Primary objective:
To investigate the safety and tolerability of



Discovery and development

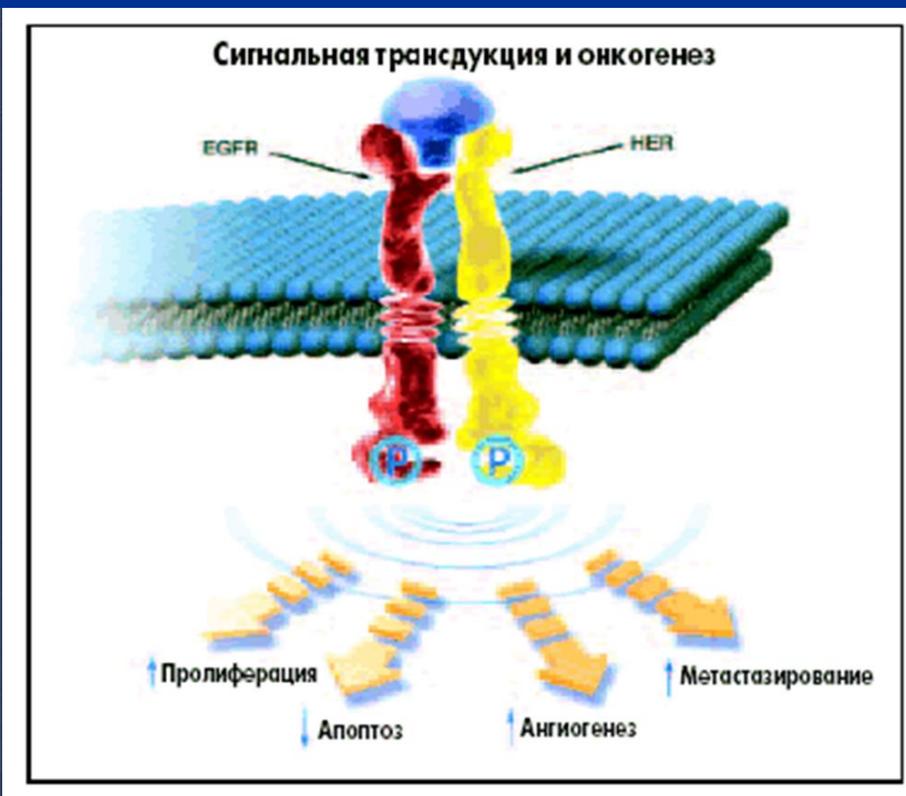
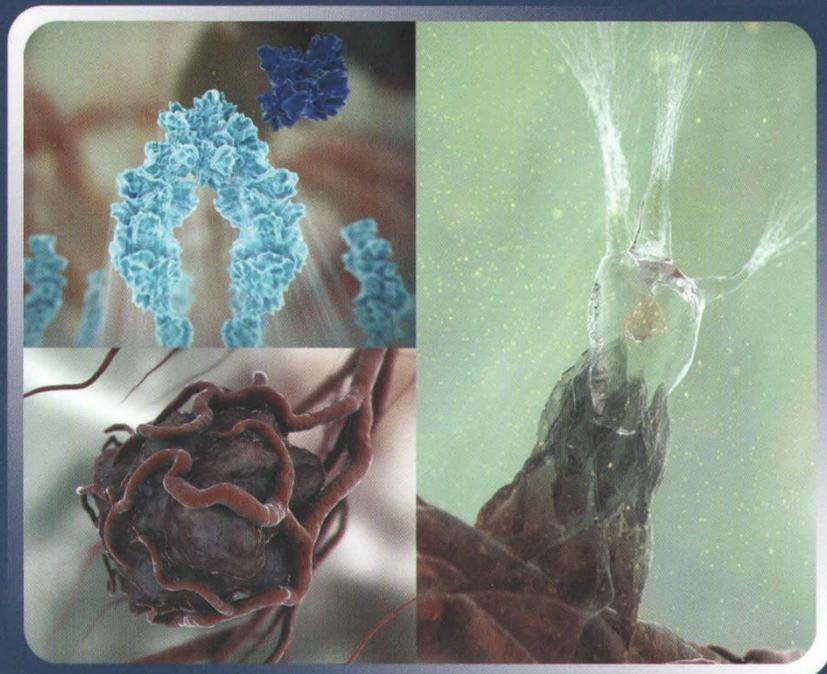
Phase III clinical trial



With the courtesy of & adapted from Tom Van der Poel

Изменение свойств опухолевых клеток дает преимущества в скорости пролиферации и борьбе за энергоисточники

Изменения активности супрессорных белков и контролируемых протоонкогенами сигнальных путей определяют зависимость клеток от прикрепления к субстрату и контактное торможение размножения



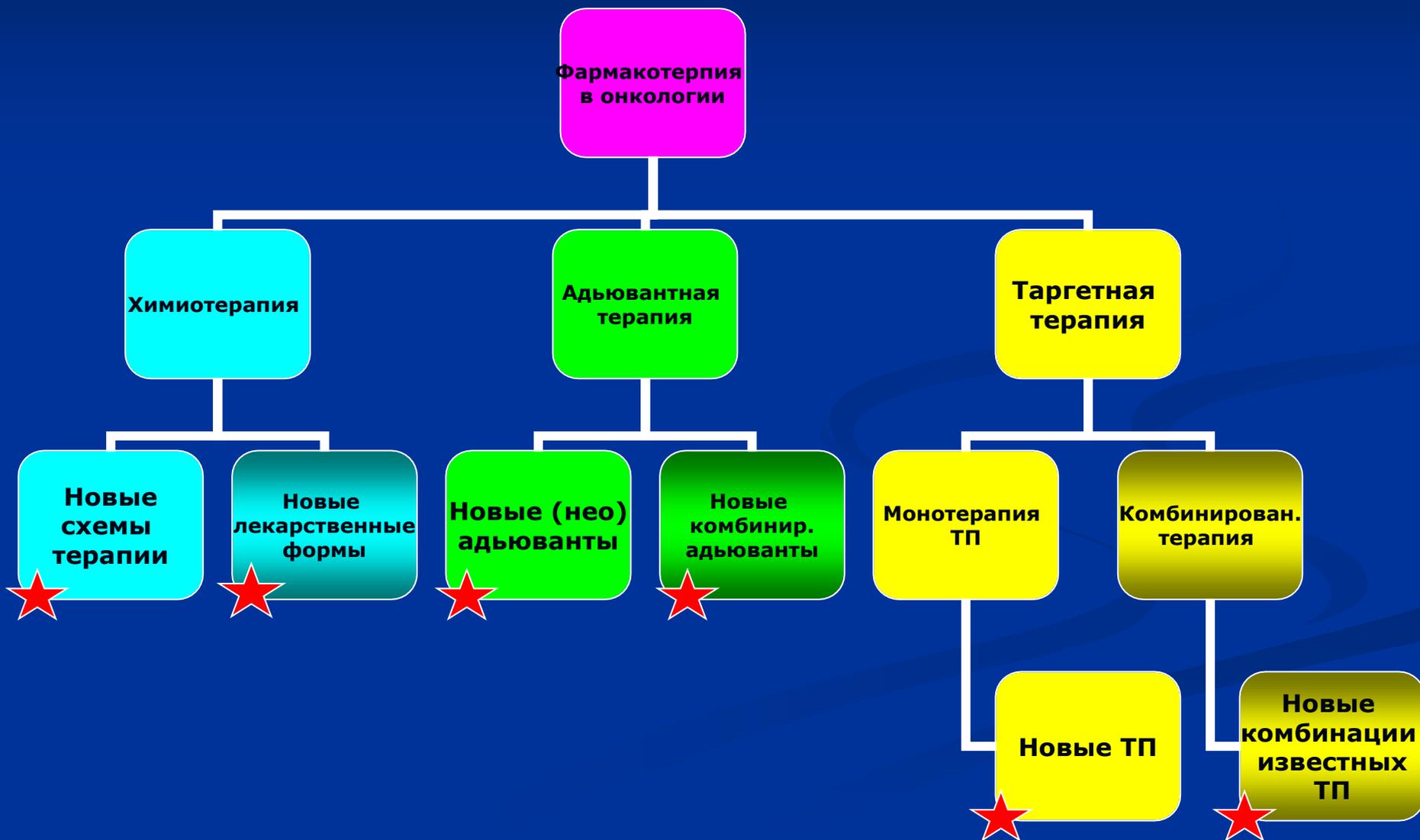
Сущность всего живого – выжить любой ценой!

Актуальность изучения/создания таргетных препаратов

1. Рост онкозаболеваемости (высокая выявляемость в развитых странах) на фоне увеличения продолжительности жизни.
2. Новое направление фармакотерапии (активное развитие с 2000 гг.).
3. Множество молекулярных мишеней (таргетов) для действия ЛС.
4. Революционные достижения на некоторых видах опухолей (ХМЛ и GIST для иматиниба, HER2+ РМЖ для тамоксифена, ЛХ для ритуксимаба).
5. Возможность комбинирования с другими видами противоопухолевой терапии (например, с химиотерапией).
6. Новая парадигма лечения опухолей как любых других хронических заболеваний: «Держать заболевание в хронической фазе, в стадии ремиссии и заниматься профилактикой обострений», т.е. лечение длительное и постоянное.
7. Лечение ТП дорогостоящее из-за высокой себестоимости (использование высоких технологий).

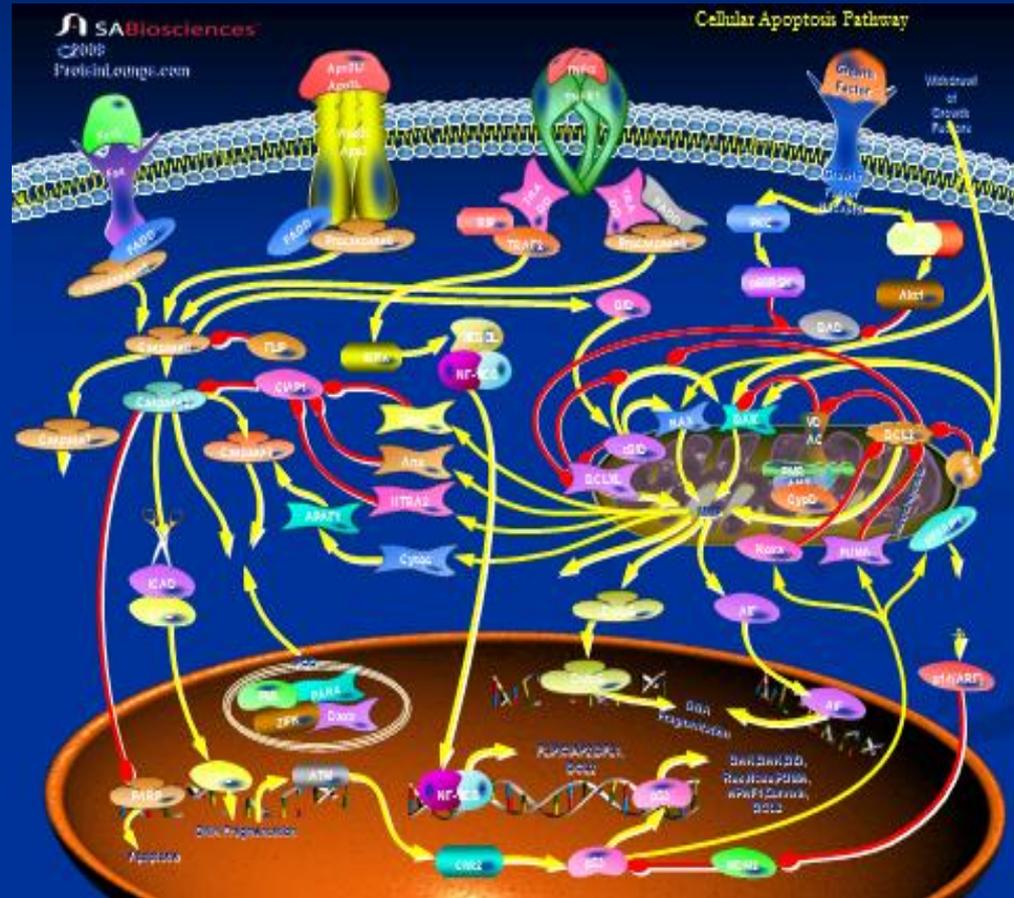


Направления развития фармакотерапии в онкологии (схема)



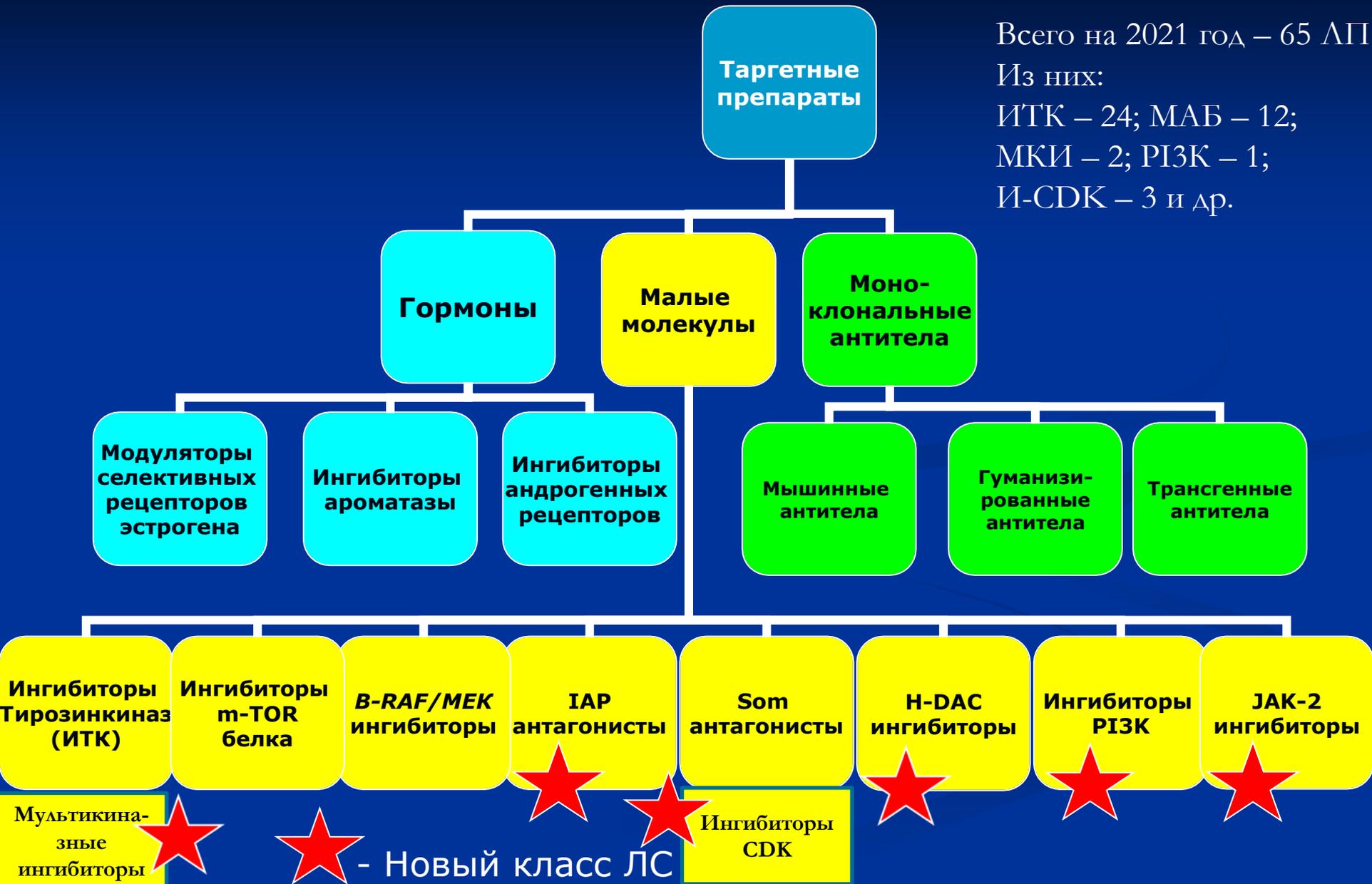
Предпосылки создания новых таргетных препаратов

1. Изучены основные молекулярные механизмы канцерогенеза (вне- и внутриклеточные сигнальные пути активации пролиферации, ангиогенеза, метастазирования и торможения апоптоза).
2. Определены молекулярные мишени для действия ТП (вне- и внутриклеточные, рецепторы, белки).
3. Сформированы классы ЛС, которые показали эффективность в онкологии (ИТК, mAnb, m-TOR ингибиторы и др.).
1. Выявлен высокий риск развития фармакорезистентности.
2. Отработаны модели для изучения ТП:
 1. Клеточные линии *in vitro*;
 2. Модели животных *in vivo*.
3. Определены методы и отработана методология оценки эффективности и безопасности ТП.
4. Определены алгоритмы проведения испытаний ТП (доклинические и клинические I-III фазы).
5. Возможность ускоренной регистрации ТП.



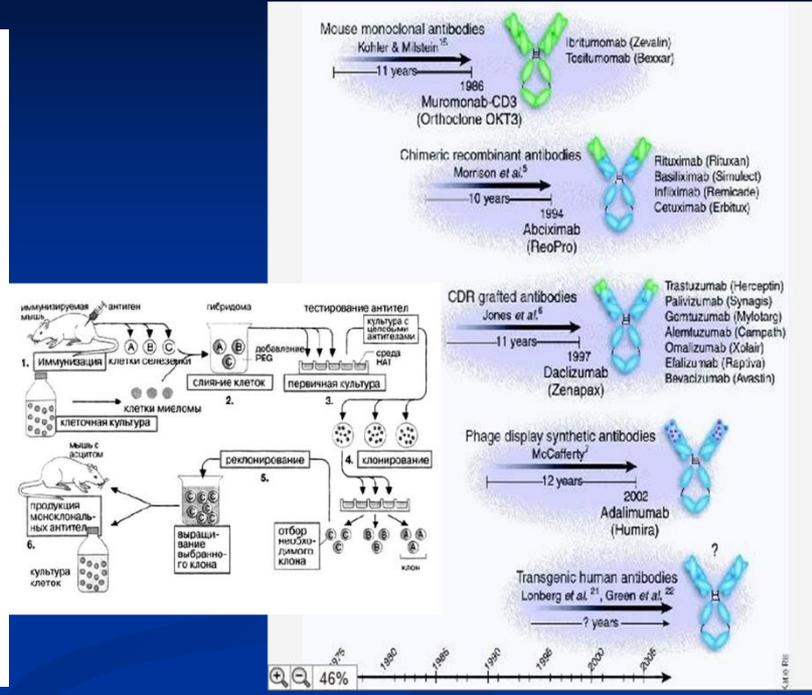
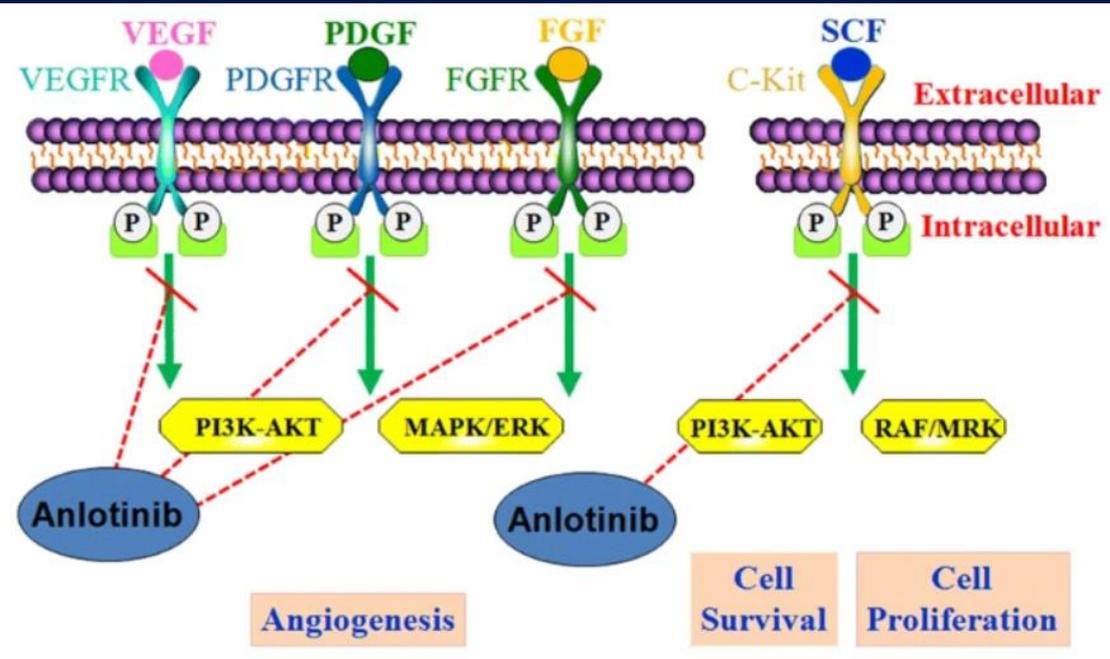
Классификация таргетных препаратов

Всего на 2021 год – 65 ЛП
Из них:
ИТК – 24; МАБ – 12;
МКИ – 2; РІЗК – 1;
И-CDK – 3 и др.



Механизм действия малых молекул на примере Анлотиниба

Моноклональные антитела



	VEGFR			PDGFR		FGFR				Others
	1	2	3	α	β	1	2	3	4	
Sorafenib	+	+	+	-	+	-	-	-	-	RET (+), c-KIT(+), FLT3(+)
Sunitinib	+	+	+	+	+	-	-	-	-	FLT3(+), c-KIT(+), RET(+), CSF1R(+)
Axitinib	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Vatalanib	+	+	+	-	+	-	-	-	-	c-KIT(+)
Nintedanib	+	+	+	+	+	+	+	+	-	FLT3(+), Src(+)
Pazopanib	+	+	+	+	+	+	-	-	-	c-KIT(+)
Anlotinib	+	+	+	+	+	+	+	+	+	c-KIT(+)

+ = target, - = no target



Терапевтические стратегии при ХМЛ – преодоление фармакорезистентности

Pre-1960

1960s-1990s

2000-2001

2006

2007

2013

2014

Ограниченные
возможности
терапии

Несколько видов
лечения, включая
интерферон альфа
и
гидроксимочевину

Иматиниб
(Гливек) стал
первой
молекулярно
направленной
терапией быстро
одобренной в
США и Европе

Дазатиниб
(Спрайзел) ИТК2
Одобен для
лечения ХМЛ при
неудаче или
непереносимости
иматиниба

Одобрение
нилотиниба
(Тасигна)
ИТК2 поколения,
более мощного
чем иматиниб

Бозутиниб
ИТК- одобрен
FDA в качестве
3 линии
терапии

Понатиниб
ИТК-3 поколения
Одобен FDA
При мутации
T315I

Выживаемость больных ХМЛ в зависимости от используемых методов терапии

Наилучшая 5-летняя ОВ	
Imatinib ^a	93%
IFN-α or SCT plus 2nd line imatinib ^b	71%
IFN-α or SCT ^c	63%
IFN-α	53%
Hydroxyurea	46%
Busulfan	38%

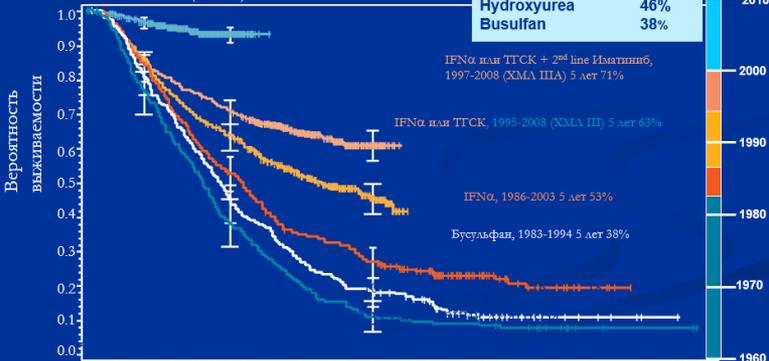
Иматиниб в первой линии, 2002-2008 (ХМЛ IV) 5 лет 93%

IFNα или ТКСК + 2nd line Иматиниб, 1997-2008 (ХМЛ IIIa) 5 лет 71%

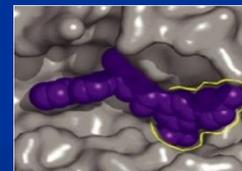
IFNα или ТКСК, 1995-2008 (ХМЛ III) 5 лет 63%

IFNα, 1986-2003 5 лет 53%

Бусульфан, 1983-1994 5 лет 38%



Adapted from R. Hehlmann, German CML Study Group.



Фармакорезистентность (ФР) на стандартной дозе Иматиниба

Первичная ФР

Вторичная ФР

Истинная ФР

(Связанная с объективными факторами)

Ложная ФР

(Связанная с субъективными факторами)

ФДинамика

ФКинетика

Иматиниба
Всасывание,
метаболизм,
выведение,
лекарственное
взаимодействие

Нарушение комплаенса
(перерывы в приеме
препарата)

**Биологические
факторы** (мутации и
др. генетич. ф-ры)

**Клинические
особенности
пациента**

Первичная
(ранние мутации
BCR-
ABL)

Вторичная
(клональная
эволюция на
фоне терапии)

**Фаза болезни,
риск по шкале
Sokal,
переносимость
ИТК-1**

**Фенотипиче-
ские и
генетические
изменения
(ФГенетика)**

**Иматиниб в
стандартной
дозе**

**Эскалация
ДОЗЫ
Иматиниба**

Дазатиниб / Нилотиниб

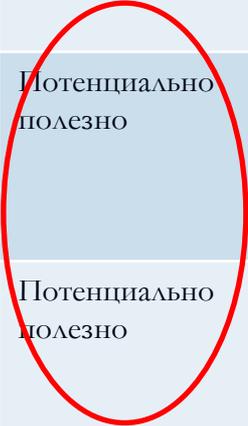
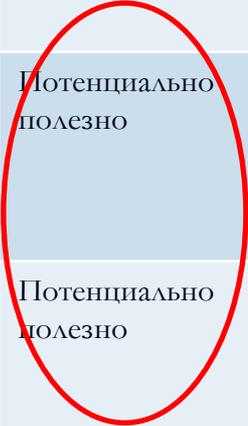
**Коррекция дозы ИТК-1
или ИТК-2**

ИТК -1

ИТК -2

Савельева М.И., 2013

Основные уровни доказательности пероральной терапии для проведения ТЛМ. Ингибиторы протеинкиназы *

Таргетный препарат (ТП)	Путь метаболизма	ФК вариабельность [(AUC) _{0-τ} CV%]	ФК-ФД взаимоотношения	Уровень доказанности для ТАМ
Тирозинкиназные ингибиторы				
Иматиниб (Гливек [®])	<i>Major:</i> CYP3A4/5 <i>Minor:</i> CYP1A1/2, 1B1, 2C9/19, 2D6	19-83%	Гематологический ответ ∞ C _{min} Цитогенетический ответ ∞ C _{min} Молекулярный ответ ∞ C _{min} Опухолевый ответ/Время до прогрессии (ТТР) ∞ (free)C _{min} Выживаемость до прогрессии (PFS) ∞ C _{min} Гематологическая токсичность ∞ (free)C _{min} Сыпь/задержка жидкости/тошнота/боль в скелетных мышцах ∞ C _{min} Число побочных реакций ∞ (free) AUC	Между потенциально полезно и рекомендовано 
Гефитиниб (Иресса [®])	CYP1A1, 2D6, 3A4/5	55-81%	PFS ∞ D8/D3 C _{min} ratio Общая выживаемость (OS) ∞ C _{min} Сыпь ∞ (free)C _{min} Кожная/Гастроинтестинальная токсичность ∞ C _{min}	Потенциально полезно 
Ерлотиниб (Гарцева [®])	<i>Major:</i> CYP3A4/5 <i>Minor:</i> CYP1A1/2, 2C8, 2D6	36-64%	Ответ ∞ C _{min} Общая выживаемость (OS) ∞ C5-10 h OS ∞ C _{min} Сыпь/паронихия ∞ C _{min} Кожная токсичность ∞ AUC	Потенциально полезно 

* Widmer N. et al., Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two – Targeted therapies, Eur J Cancer (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.04.015>

Чувствительность к ингибиторам тирозинкиназ при различных мутациях гена BCR-ABL in vitro^{1,2}

		IC ₅₀ fold increase (WT = 1)			
		Bosutinib	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
	Parental	38.31	10.78	> 50	38.43
	WT	1	1	1	1
P-LOOP	L248V	2.97	3.54	5.11	2.80
	G250E	4.31	6.86	4.45	4.56
	Q252H	0.81	1.39	3.05	2.64
	Y253F	0.96	3.58	1.58	3.23
	E255K	9.47	6.02	5.61	6.69
	E255V	5.53	16.99	3.44	10.31
C-Helix	D276G	0.60	2.18	1.44	2.00
	E279K	0.95	3.55	1.64	2.05
ATP binding region (drug contact sites)	V299L	26.10	1.54	8.65	1.34
	T315I	45.42	17.50	75.03	39.41
	F317L	2.42	2.60	4.46	2.22
SH2-contact	M351T	0.70	1.76	0.88	0.44
Substrate binding region (drug contact sites)	F359V	0.93	2.86	1.49	5.16
A-LOOP	L384M	0.47	1.28	2.21	2.33
	H396P	0.43	2.43	1.07	2.41
	H396R	0.81	3.91	1.63	3.10
	G398R	1.16	0.35	0.69	0.49
C terminal lobe	F486S	2.31	8.10	3.04	1.85

Sensitive	≤ 2
Moderately resistant	2.01-4
Resistant	4.01-10
Highly resistant	> 10

Детекция и мониторинг мутаций BCR-ABL. Рекомендации экспертов European Leukemia Net 2011*



- Показания к анализу мутаций киназного домена BCR-ABL.
- ПГО – полный гематологический ответ,
- ЧЦО- частичный цитогенетический ответ (Ph+ <35% при стандартном цитогенетическом исследовании),
- ПЦО- полный цитогенетический ответ (Ph+ 0% при стандартном цитогенетическом исследовании),
- БМО – большой молекулярный ответ (BCR-ABL < 0.01%),
- ДХА Ph+ - дополнительные хромосомные aberrации в Ph+ клетках.

1. O'Hare T, Eide CA, Deininger MW. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia.

Blood 2007;110:2242–2249.

2. Redaelli S, Piazza R, Rostagno R et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants.

J Clin Oncol 2009;27:469–471.

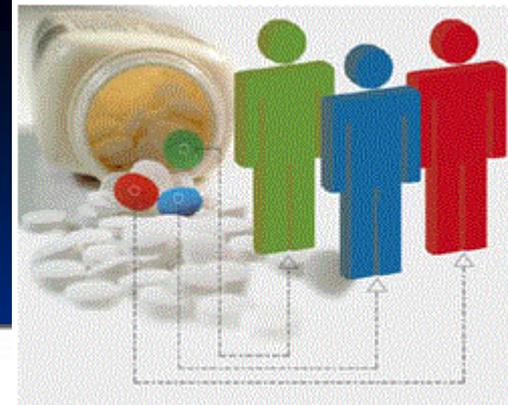
*Мутации киназного домена BCR-ABL при хроническом миелолейкозе
Е.Ю.Челышева, О.А.Шухов, О.В.Лазарева, А.Г.Туркина

Безопасность применения таргетной терапии



- Предполагаемая безопасность таргетной терапии также вызывает много сомнений. Так, исследователями из Нидерландов был проведён систематический обзор данных о побочных эффектах лечения новыми биопрепаратами (в эту группу также входят все таргетные препараты) с 1995 года. Оказалось, что у каждого 4-го такого препарата уже после аккредитации и регистрации обнаруживались новые проявления побочного воздействия, требующие расширения противопоказаний к применению.
- Основные побочные эффекты были связаны с иммуномодулирующим действием биологических и таргетных препаратов, наиболее тяжёлые из них - выраженные аллергические и аутоимунные реакции. При этом для выявления некоторых потенциально летальных побочных эффектов препаратов требовался срок до 9 лет после официальной регистрации.
- К сожалению, реальных путей изменения такой картины в ближайшем будущем не предвидится. Проблема в редкости некоторых побочных реакций или в развитии их в отдалённом периоде после окончания применения препарата. Тем не менее, важно до начала лечения информировать пациентов о возможных опасностях использования нового, пусть даже зарегистрированного средства.

Экономическая целесообразность ПМ



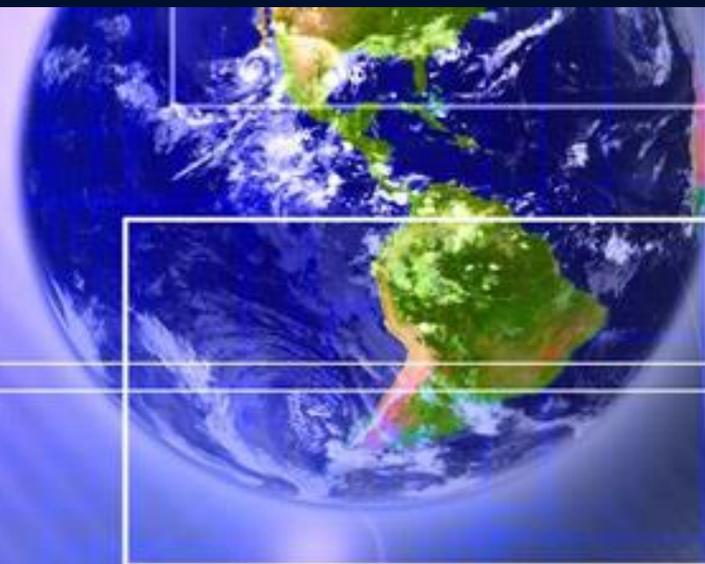
«Дерево решений» для управления онкологическим заболеванием

Клиническое прогрессирование болезни



Заключение

- Таким образом, молекулярно-ориентированная (таргетная) фармакотерапия, как новый вид лекарственной терапии демонстрирует следующие вызовы для медицинского сообщества:
 - Патоморфоз заболеваний на фоне увеличения продолжительности жизни (выживаемости) за счет увеличения времени ремиссии с улучшением качества жизни;
 - Наряду с высокой эффективностью – риск фармакорезистентности, связанный с быстрым мутированием опухолей;
 - Наряду с хорошей переносимостью - сохраняющийся риск НЛР и отдаленной токсичности (через 5-9 лет);
 - Формирование нового типа здравоохранения: Тесно объединяющего с помощью IT-технологий науку и практическую медицину с клиническими исследованиями и лабораторно-генетической службой, а также с биобанками, быстро реагирующего на появление мутаций и тем самым более экономически выгодного.



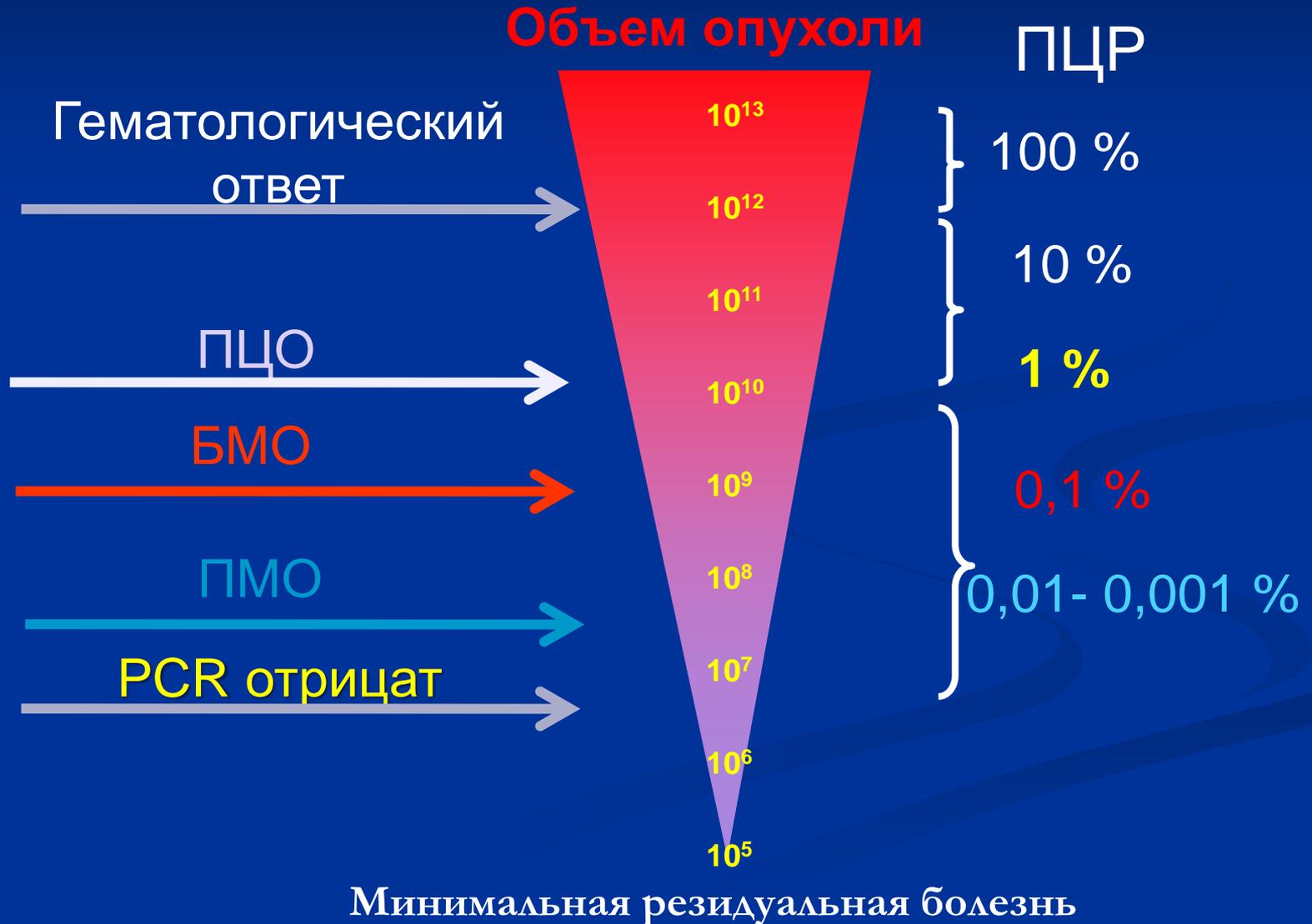
“ Difficulties are just things to overcome, after all.”

«Трудности – вещи преодолимые, несмотря ни на что!»

--Ernest Shackleton,
Antarctic explorer



Характеристика ответа на лечение ИТК в сопоставлении с данными молекулярного мониторинга



Таргетные противоопухолевые препараты, одобренные FDA – всего 65 ЛП на 2021 год

Класс ТП	ТП	Год	Терапевтическая мишень	Показания к назначению
Тирозинкиназные ингибиторы	Иматиниб (Гливек®)	2001	Остановка кластера регион-Абельсона комплекса	Ph+ хронический миелолейкоз (CML) и острой лимфолейкоз (ALL); миелодиспластический синдром – миелопролиферативные заболевания (MDS/MPD); агрессивный системный мастоцитоз (ASM); гиперэозинофильный синдром (HES); хроническая эозинофильная лейкемия (CEL); дерматофибросаркомапротубарнс (DFSP); гастроинтестинальные опухоли (GIST)
	Гефитиниб (Иресса®)	2003	Рецептор эпидермального ростового фактора (EGFR)	Немелкоклеточный рак легких (NSCLC); Рак поджелудочной железы
	Ерлотиниб (Гарцева®)	2004	EGFR	NSCLC
	Сорафениб (Нексавар®)	2005	Рецептор васкулоэндотелиального ростового фактора (VEGFR), PDGFR, RAF, MEK, экстрацеллюлярная сигналь-регулирующая киназа (ERK)	Гепато-целлюлярная карцинома (HCC) Почечно-клеточная карцинома (RCC)
	Сунитиниб (Сутент®)	2006	Fms-like тирозинкиназа 2 (FLT3), PDGFR, VEGFR, c-KIT	RCC, GIST Панкреатический NET
	Дазатиниб (Спайсел®)	2006	BCR-ABL, прото-онкоген Src тирозин-протеинкиназы	Ph+ CML, ALL
	Лапатиниб (Гайверб®)	2007	EGFR, HER2	HER2+ рак молочной железы

Таргетные противоопухолевые препараты, одобренные FDA.

Ингибиторы протеинкиназы*

Класс ТП	Таргетный препарат (ТП)	Год	Терапевтическая мишень	Показания к назначению
<i>B-Raf/MEK</i> ингибиторы	Вемурафениб (Зелбораф®)	2011	Серин/треонин-протеин киназа B-Raf (B-RAF)	Меланома с B-RAF V600E мутацией
	Дабрафениб (Тафинлар®)	2013	B-RAF/Митоген-активирующая протеинкиназа (MEK)	Меланома с B-RAF V600E мутацией
<i>M-TOR</i> ингибиторы	Эверолимус (Афинитор®, Вотубиа®)	2010	Белок <i>m-TOR</i>	RCC

Разнообразные группы

Класс ТП	Таргетный препарат (ТП)	Год	Терапевтическая мишень	Показания к назначению
Ингибиторы гистон диацетилазы	Вориностат (Золинза®)	2009	Гистон диацетилаза (HDAC)	Кожная Т-клеточная лимфома (CTCL)
	Ромидеписин (Истодакс®)	2009	Гистон диацетилаза (HDAC)	Кожная Т-клеточная лимфома (CTCL)
Ретиноиды	Бексаротен (Гаргретин®)	1999	Ретиноидный X рецептор (RXR)	Кожная Т-клеточная лимфома (CTCL)
Не определен	Ритуксимаб (Джасаки®)	2011		Средний и высокий риск миелофиброза

* Widmer N. et al., Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two – Targeted therapies, Eur J Cancer (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2014.04.015>