

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения «Санкт-
Петербургский клинический
научно-практический
центр специализированных
видов медицинской помощи
(онкологический)»

(Санкт-Петербург, Россия)

КОНЪЮГИРОВАННЫЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

Е.О. Степанова, Ф.В. Моисеенко, В.М. Моисеенко

ANTIBODY-DRUG CONJUGATES

Е.О. Степанова

Врач-онколог, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит А.

Ф.В. Моисеенко

Доктор медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит А.

В.М. Моисеенко

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)». 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68а, Лит А.

Е.О. Stepanova

Oncologist of St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological).

197758, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68a, Lit.A.

F.V. Moiseenko

MD, PhD, DSc, Head of the Department of Chemotherapy, St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Researcher, Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic Oncology and Rehabilitation, NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia, Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University. 197758, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68a, Lit.A.

V.M. Moiseyenko

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological).

197758, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68a, Lit.A.

В данной обзорной статье приводится анализ данных об истории, механизме действия, а также опыте клинического применения конъюгированных моноклональных антител, зарегистрированных для клинического применения на данный момент. Кроме того, в данной статье будут обсуждены новые возможности для применения этого перспективного направления противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: рак, таргетная терапия, противоопухолевые препараты, конъюгат-связанные моноклональных антитела, МКА.

This article is a literature review of the available data on the history of origin, mechanism of action, and the main currently available conjugate-linked monoclonal antibodies. The use of conjugate-linked monoclonal antibodies in the therapy of both solid and hematological malignancies is a promising direction of anti-tumor therapy.

Key words: cancer, solid tumors, antitumor drugs, antibody-drug conjugates, ADC.

Введение

Конъюгаты антитело-препарат (или конъюгат-связанные моноклональные антитела; КМА) – это класс таргетных терапевтических средств, разработанных путем конъюгации молекул с цитотоксическим действием и моноклональными антителами (МКА) с помощью химических линкеров. Благодаря избирательной доставке цитостатика в раковые клетки, несущие конкретный антиген, конъюгаты позволяют обеспечить более высокую внутриклеточную концентрацию противоопухолевого препарата на фоне меньшей системной токсичности.

После десятилетий интенсивных исследований и разработок были достигнуты значительные успехи в этой области, что привело к появлению данного класса препаратов как такового и одобрению для клинического применения более десяти из них. В настоящее время еще не менее 100 КМА, нацеленные на борьбу против различных антигенов, проходят клиническую оценку для лечения гематологических и солидных злокачественных опухолей.

Поскольку все компоненты КМА играют важную роль в эффективности и действии конъюгатов, выбор и сочетание этих компонентов (антитело, линкер и полезная нагрузка, а также метод конъюгации) определяют перспективы их использования. В данном обзоре обобщены история, строение, механизм действия, данные регистрационных исследований отдельных КМА и перспективы их совершенствования.

История разработки моноклональных антител

Paul Ehrlich (1854–1915) первым сформулировал идею «магической пули» («magic bullets»), которая предполагает доставку токсичного вещества к конкретной клетке с последующей ее гибелью. Однако потребовалось более полувека, чтобы приблизиться к практическому решению этого вопроса. Первым важным шагом была разработка гибридомной технологии получения моноклональных антител Дж. Келлером и Ц. Мильштейном. В 1984 г. авторы были удостоены за это Нобелевской премии [1].

Предпосылками к использованию данной технологии были следующие наблюдения: лимфоциты иммунизированных животных, вырабатывающие антитела, имеют очень короткую жизнь при культивировании в условиях *in vitro*; в то же время отдельные линии клеток миеломы могут постоянно делиться в культуре. При слиянии обоих типов клеток можно получить гибридомы, которые будут сохранять два важных свойства, а именно: продукцию антитела с заранее определенной специфичностью и непрерывный рост. Для получения клеток гибридомы, обладающих способностью продуцировать иммуноглобулины и выживать в культуре, клетки селезенки иммунизированного хозяина (например, мыши) могут быть «слиты» с клетками миеломы.

Первым лекарственным препаратом, разработанным по этой технологии и получившим одобрение FDA в 1997 г., был ритуксимаб для лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной В-клеточной CD20-позитивной неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности [4]. Серьезным недостатком этого антитела было наличие компонентов мышинового белка в его структуре, что потенциально могло быть причиной образования нейтрализующих антител. Поэтому вторым важным шагом, приблизившим к «магической пуле», была разработка технологии получения гуманизированных и полностью человеческих МКА. За эти работы такжн G. Winter в 2018 г. получил Нобелевскую премию. В основе этой технологии лежит так называемый «фаговый дисплей пептидов и антител» («for the phage display of peptides and antibodies»), который предполагает использование бактериофага или вируса, заражающего бактерию или клетку своими генами для получения конкретных белков (в том числе и МКА).

Третьим этапом в реализации концепции «магической пули» П. Эрлиха была собственно разработка КМА. Целесообразность присоединения токсического агента (растительного токсина или цитостатика) к МКА давно не вызывала сомнений, и основной идеей КМА было расширение терапевтического окна цитостатика за счет целенаправленной доставки в раковую клетку при сниженной системной токсичности. Реализация этой задачи оказалась чрезвычайно сложной. Первым, кто стремился этого достичь, был J. Mathe, который в 1957 г. попытался присоединить метотрексат к антилейкемическому антигену. Цитостатик отделялся от антитела еще в кровотоке и введение такого препарата не отличалось от стандартного внутривенного. Многочисленные попытки в течение почти 40 лет оказывались безуспешными, так как получить эффективное соединение (linker) МКА и цитостатика было чрезвычайно сложно. И только в конце 1990-х гг. удалось постепенно решить эту проблему.

Строение КМА

Как следует из самого названия, основными компонентами КМА являются антиген-специфическое МКА и мощный цитотоксический препарат, соединенные друг с другом с помощью химического линкера [11].

МКА является важным компонентом структуры конъюгата. Оно должно быть направлено против специфического уникального антигена с преимущественной экспрессией (желательно, экстрацеллюлярной) раковыми клетками, длительной полу-жизнью и низкой иммуногенностью. Из 14 зарегистрированных в настоящее время КМА только брентуксимаб ведотин является химерным МКА – все остальные или гуманизированные, или человеческие.

Лечение солидных опухолей с помощью КМА сложнее, чем гематологических опухолей в связи с наличием «binding site barrier». Это означает активное связывание антитела в области экстравазации, а также значительные затруднения в его пенетрации в отдаленные от сосуда области опухоли. Большой удельный вес и размеры МКА представляют серьезную проблему в связи с трудностями проникновения через капилляр и опухолевый матрикс.

Крайне желательно, чтобы антиген, против которого направлено антитело, не был секретлируемым во избежание связывания его в кровяном русле или в неопухолевых тканях, а после связывания комплекс антиген-антитело проникал в клетку. Этим требованиям отвечают следующие антигены:

- в онкологии: HER2, EGFR, TROP2, Nectin4;
- в гематологии: CD19, CD22, CD33, CD30, BCMA, CD79b.

Очень перспективными мишенями также представляются:

- компоненты неоваскулярной системы;
- субэндотелиального экстрацеллюлярного матрикса опухоли.

Последние представляют интерес, так как могут быть причиной гибели раковых клеток вследствие снижения концентрации факторов роста, продуцируемых матриксом.

В качестве основы для переменных доменов МКА чаще всего используются иммуноглобулины класса G (в частности, IgG1) из-за простоты производства, низкого клиренса из циркуляции и высокой степени активации антителозависимой (ADCC) и комплемент-зависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (CDC).

Цитотоксический препарат обычно называют «полезной нагрузкой» или «боеголовкой». Идеальный цитотоксический препарат должен обладать высокой противоопухолевой активностью в связи с тем, что только 2% молекул КМА достигают клеток-мишеней. Он также должен быть гидрофобным, что обеспечивает его эффективное проникновение через клеточные мембраны (14). Чаще всего с этой целью используются алкилирующие агенты и ингибиторы микротрубочек.

Соединение или линкер является третьим важнейшим элементом КМА. Оно должно обеспечивать стабильность соединения МКА и цитостатика. Как уже указывалось, потребовались десятилетия упорных усилий многих исследователей для получения хотя бы приемлемого линкера. Идеальный же линкер должен отвечать следующим параметрам:

- не должен вызывать агрегацию МКА;
- не должен преждевременно (в кровотоке) освобождать цитостатик;
- должен обеспечивать высвобождение цитостатика после попадания комплекса антиген-антитело в раковую клетку.

Линкеры можно разделить на два основных подтипа в зависимости от механизма высвобождения цитотоксического препарата: нерасщепляемые и расщепляемые линкеры. Нерасщепляемые линкеры более стабильны в системной циркуляции, а высвобождение цитотоксического препарата происходит внутри клетки за счет лизосомальной деградации антитела [15]. Из зарегистрированных препаратов только T-DM1 имеет нерасщепляемый линкер.

Расщепляемые линкеры менее стабильны в системной циркуляции, и их расщепление зависит от физиологических условий функционирования эндосом. На основании ключевых факторов, определяющих разрушение линкеров, различают кислотно-лабильные линкеры, расщепляемые при низком pH, пептидные линкеры, расщепляемые под действием протеаз, или дисульфидные линкеры, расщепляемые в результате восстановления под действием повышенной концентрации глутатиона.

Помимо выбора антитела, линкера и полезной нагрузки, для успешного создания КМА также важна методика, с помощью которой небольшое молекулярное соединение (т.е. линкер плюс полезная нагрузка) присоединяется к антителу. Как правило, наличие остатков лизина и цистеина на антителе обеспечивает доступные реакционные сайты для конъюгации, и первые препараты КМА использовали стохастическую конъюгацию с уже существующими остатками лизина или цистеина с помощью соответствующих реакций соединения. Недостатками такого метода являются низкая стабильность соединения и нефиксированное число молекул цитостатика (отношение лекарственного средства к антителу (DAR)).

В последние годы компанией ThioMab Genentech разработана так называемая site-specific conjugation-технология, которая позволяет стандартизовать число фиксированных молекул цитостатика и обеспечить высокую стабильность соединения. При этом число молекул цитостатика на одну молекулу МКА (DAR) удалось увеличить до 8–16.

Механизм действия КМА

Основная идея создателей КМА заключается в направленной доставке высокоэффективного цитотоксического препарата в опухолевые клетки и в предотвращении его системного токсического действия на структуры без мишени на поверхности, – таким образом, достигается расширение терапевтического окна [7]. Действие КМА с расщепляемыми линкерами начинается со связывания циркулирующих конъюгатов с антигеном-мишенью, интернализации комплекса антиген-антитело, затем следует лизосомальное слияние с эндосомой, что приводит к высвобождению цитотоксического препарата внутри клетки.

В дополнение к противоопухолевой активности цитотоксических препаратов моноклональные антитела могут также обладать прямой и непрямой

противоопухолевой активностью. Некоторые моноклональные антитела могут проявлять противоопухолевую активность за счет прямой модуляции биологической активности антигена-мишени – например, трастузумаб. Другие моноклональные антитела обладают иммуноопосредованной цитотоксичностью, реализуемой за счет ADCC и CDC [8].

ADCC – это реакция, при которой антитела покрывают клетку-мишень и привлекают эффекторные клетки, которые уничтожают клетки-мишени с помощью нефагоцитарных механизмов. Антитела могут связываться со своими специфическими антигенами на поверхности клеток-мишеней через их антигенсвязывающий фрагмент (Fab) и взаимодействовать с эффекторными клетками с помощью постоянного домена (Fc), действуя таким образом как мостики, связывающие эффектор с мишенью [9].

CDC в терапии на основе МКА инициируется связыванием белка комплемента с Fc-доменом МКА, опсонизирующих клетку-мишень [10]. Связывание белка комплемента запускает активацию комплементарного каскада и приводит к образованию мембранного комплекса, который образует поры, вызывающие лизис клеток-мишеней [11].

Другим ключевым свойством КМА является их способность привлекать другие иммунные клетки и молекулы, которые могут способствовать уничтожению клеток-мишеней [13]. Это привлечение опосредовано Fc-частью антитела, включающей вторую и третью константные области тяжелой цепи.

Очень важной особенностью механизма действия КМА является так называемый байстендорный эффект (bystander effect), который заключается в том, что после разрушения клетки гидрофобный цитостатик способен воздействовать на другие раковые клетки опухоли (в том числе без экспрессии антигена) и клетки микроокружения.

Эволюция КМА

1. Препараты первого поколения

На ранних этапах разработки КМА они состояли из обычного химиотерапевтического препарата, конъюгированного с мышинным антителом через нерасщепляемый линкер (BR96-доксорубин). Их эффективность и токсичность была такой же, как при стандартном внутривенном введении цитостатика, а мышинный белок вызывал как общие аллергические реакции, так и быстрое образование нейтрализующих антител, которые связывали вводимые мышинные антитела [11]. В дальнейшем использование гораздо более мощных цитотоксических агентов в комбинации с гуманизированными МКА привело к значительному повышению эффективности и безопасности препаратов, и в результате в 2000 г. FDA одобрило применение КМА первого поколения гемтузумаб озогамидин и инотузумаб озогамидин для лечения гемобластозов. В этих двух препаратах использова-

лись гуманизированные МКА IgG4, конъюгированные с мощным цитотоксическим калихеамицином через кислотно-лабильные линкеры. Однако такое сочетание оказалось небезупречным. Ведь кислые условия могут возникать в различных тканях, а линкеры в КМА первого поколения, как выяснилось, медленно гидролизуются в системной циркуляции, что приводит к неконтролируемому высвобождению цитостатика и сопровождается системной токсичностью.

Во-вторых, калихеамицин является гидрофобным веществом, которое легко вызывает агрегацию антител, что объясняет возникновение таких недостатков, как короткий период полураспада, более быстрый клиренс и иммуногенность. Более того, присоединение цитостатика в КМА первого поколения основано на стохастической конъюгации через остатки лизина и цистеина, что приводит к образованию группы высокогетерогенных смесей с переменным DAR. Непостоянство DAR оказывает влияние на фармакокинетические и фармакодинамические параметры и терапевтический индекс этих препаратов. Следовательно, КМА первого поколения демонстрируют неоптимальные терапевтические окна и нуждаются в дальнейшем совершенствовании.

2. КМА второго поколения

После оптимизации изотипов МКА, цитотоксической полезной нагрузки, а также линкеров были запущены КМА второго поколения, представленные брентуксимабом ведотином и адо-трастузумабом эмтанзином [11]. Моноклональным антителом у обоих препаратов является IgG1, который лучше подходит для биоконъюгации с низкомолекулярными цитостатиками и обладает более высокой афинностью к опухолевым клеткам по сравнению с IgG4. Другим важным преимуществом является использование новых цитотоксических препаратов, таких как ауристатины и митанзиноиды, обладающих высокой гидрофильностью и более высокой противоопухолевой активностью. При этом на каждое МКА удавалось нагрузить больше молекул цитостатика, не вызывая агрегации антител. В целом улучшение всех этих трех элементов привело к повышению клинической эффективности и безопасности КМА второго поколения. Однако очевидны были и недостатки:

- узкое терапевтическое окно из-за системной токсичности;
- агрегация или быстрый клиренс КМА с высоким DAR. Когда DAR превышает 6, повышается гидрофобность препарата и увеличивается его клиренс.

3. КМА третьего поколения

КМА третьего поколения представлены полатузумабом ведотином, энфортумабом ведотином, фам-трастузумабом дерукстекамом и некоторыми еще более новыми препаратами [11]. Благодаря внедрению технологии сайт-специфической конъюгации

были получены стандартизованные однородные КМА с хорошо охарактеризованными DAR (2 или 4) и предсказуемой цитотоксичностью. Для снижения иммуногенности в препаратах третьего поколения используются полностью гуманизированные антитела вместо химерных. Кроме того, разрабатываются антигенсвязывающие фрагменты (Fabs), поскольку Fabs более стабильны в системном кровотоке и могут легче интернализироваться в раковые клетки. Для конъюгации с антителами были разработаны более мощные цитостатики (PBD, тубулизин) и иммуномодуляторы с новыми механизмами действия. Для снижения иммуногенности и повышения стабильности в кровотоке используется также более гидрофильный линкер с пегилированием.

Таким образом, у КМА третьего поколения стабильность выше, терапевтическое окно шире, а значит, и системная токсичность у них ниже, а противоопухолевая активность – выше.

Адо-трастузумаб эмтанзин

Примерно у 15–20% больных раком молочной железы наблюдается гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста человека (HER2) [11]. Адо-трастузумаб эмтанзин, также известный как T-DM1, является первым КМА, одобренным для лечения солидных опухолей. Он состоит из гуманизированного анти-HER2 МКА, соединенного с DM1 посредством нерасщепляемого линкера со средним DAR 3,5. Линкер может поддерживать препарат стабильным в плазме крови, но после эндоцитоза в HER2-положительных раковых клетках способен высвобождать цитостатик. Полное расщепление трастузумаба протеазами в лизосоме позволяет высвободить метаболит, содержащий DM1 – лизин-МСС-DM1, который демонстрирует аналогичную цитотоксичность со свободным DM1. Важным недостатком препарата является отсутствие эффекта байстендера. Это объясняют тем, что метаболит лизин-МСС-DM1 активен при физиологическом pH, тогда как опухолевое микроокружение обычно имеет низкое pH. Кроме того, T-DM1 сохраняет эффекты трастузумаба: он может ингибировать сигнальный путь HER2, вызывать эффекты ADCC и CDC.

В 2013 г. трастузумаб эмтанзин (T-DM1) получил одобрение FDA для лечения больных HER2-положительным метастатическим раком молочной железы после терапии трастузумабом и таксанами, проведенной ранее. Одобрение было сделано на основании результатов исследования III фазы – EMILIA [16]. В общей сложности 991 пациентка с HER2-положительным местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы, ранее получавшая лечение трастузумабом и таксанами, была рандомизирована для терапии T-DM1 или комбинацией лапатиниба и капецитабина. Время до прогрессирования в группе T-DM1 составило 9,6 мес.,

тогда как в группе лапатиниб и капецитабин – 6,4 мес. ($p < 0001$). Медиана общей выживаемости также была выше в группе T-DM1 (30,9 мес. и 25,1 мес. соответственно). Наиболее частыми побочными эффектами ≥ 3 ст. в группе T-DM1 были: тромбоцитопения (12,9%), повышение АСТ (4,3%) и повышение АЛТ (2,9%). Стоит отметить, что в отношении T-DM1 существует предупреждение о возможной кардиотоксичности, поэтому рекомендуется систематический контроль фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

Вторым важным исследованием, которое расширило показания для применения T-DM1, стало KATHERINE [17]. В исследование были включены 1486 пациентов с диагностированным раком молочной железы, у которых не было полного регресса после неoadъювантной терапии и которые были рандомизированы для лечения T-DM1 или трастузумабом. Оказалось, что трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 88,3% у пациентов, получавших T-DM1, и 77,0% – трастузумаб (HR=0,51).

Таким образом, препарат в настоящее время рекомендуется как на этапе диссеминированного процесса, так и адъювантно.

Энфортумаб ведотин

Энфортумаб ведотин, также известный как ASG-22ME, одобрен FDA для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим уротелиальным раком. Он состоит из полностью человеческого антинектин-4 IgG1 каппа моноклонального антитела (AGS-22C3), связанного с цитостатиком MMAE через протеазно-растворимый линкер (MC-VC-PAVC) и имеет средний DAR приблизительно 3,8.

Нектин-4 – это трансмембранный белок, принадлежащий к семейству нектинов, который играет важную роль в клеточной пролиферации, миграции и адгезии [11]. Было обнаружено, что он экспрессируется во многих злокачественных опухолях, в том числе в уротелиальной карциноме. При иммуногистохимическом анализе в 60% образцов опухолей мочевого пузыря наблюдалось выраженное окрашивание, в то время как в нормальной ткани окрашивание, как известно, ограничено. Энфортумаб ведотин – первое и пока единственное конъюгат-связанное моноклональное антитело, одобренное FDA и имеющее мишенью нектин-4. Основанием для того, чтобы рекомендовать его в клиническую практику, послужило открытое рандомизированное многоцентровое исследование III фазы EV-301 [19].

В исследовании EV-301 были включены 608 пациентов с местно-распространенным или метастатическим уротелиальным раком, получавших ранее ингибиторы PD-1 или PD-L1 и химиотерапию на основе платины. Рандомизация предполагала разделение на две группы: энфортумаб ведотин (1,25 мг/кг) или монокимиотерапия (доцетаксел, паклитаксел или винфлунин). Как показал анализ, пациенты, по-

лучавшие энфортумаб ведотин, имели время до прогрессирования достоверно больше, чем получавшие химиотерапию (5,6 против 3,7 мес., $p < 0,001$); также оказалась достоверно выше общая выживаемость (12,9 против 9,0 мес., $p = 0,001$). Побочные эффекты ≥ 3 ст. наблюдались одинаково часто в обеих группах. В группе энфортумаб ведотина нежелательные явления были представлены макулопапулезной сыпью (7,4%), усталостью (6,4%) и снижением количества нейтрофилов (6,1%).

Фам-трастузумаб дерукстекан

Фам-трастузумаб дерукстекан, также известный как DS-8201 или T-DXd, является HER2-направленным КМА для лечения пациенток с неоперабельным или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, которые получили две или более предшествующих линий анти-HER2 терапии. Препарат состоит из гуманизированного антитела HER2 (трастузумаб), конъюгированного с новым ингибитором топоизомеразы I (DXd) через ферментативно-расщепляемый линкер на основе тетрапептида со средним DAR 7-8. DXd обладает большей противоопухолевой активностью, чем SN-38 – активный метаболит иринотекана [11].

Важным достоинством фам-трастузумаб дерукстекана является тетрапептидный линкер, полученный на основе новой технологии и способный длительно сохранять стабильность в плазме крови, что минимизирует риски системной токсичности.

В 2019 г. фам-трастузумаб дерукстекан был одобрен FDA на основании положительных результатов II фазы DESTINY-Breast01 [20]. В исследование были включены 184 пациентки с HER2-положительным, нерезектабельным и/или метастатическим РМЖ, которые получили две или более линии анти-HER2 терапии. Частота регресса опухоли при дозе 5,4 мг/кг оказалась неожиданно высокой и составила 60,3%, в том числе полных регрессов – 4,3% и частичных регрессов – 56%. Медиана продолжительности ответа превысила 1 год (!!!) и составила 14,8 мес. Наиболее распространенными токсическими реакциями ≥ 3 ст. были: нейтропения (20,7%), анемия (8,7%), тошнота (7,6%), лейкопения (6,5%), лимфопения (6,5%) и слабость (у 6,0%).

В исследовании DESTINY-Breast03 [21] проводилось сравнение эффективности фам-трастузумаб дерукстекана и T-DM1. Для этого было рандомизировано 524 пациентки с HER2 + диссеминированным раком молочной железы, ранее получавших лечение трастузумабом и таксанами. Частота лечебных эффектов в исследуемом КМА составила 79,7%, тогда как в группе T-DM1 – только 34,2% ($p < 0,001$). К 12-ти месяцам время до прогрессирования в группе фам-трастузумаб дерукстекана оказалось в 2 раза выше, чем у пациентов, получавших T-DM1 (75,8% и 34,1%,

$p < 0,001$). Общая выживаемость к этому времени также оказалась выше в группе КМА третьего поколения (94,1% и 85,9%, $p < 0,007$).

Важной особенностью фам-трастузумаба дерукстекана оказалась его высокая эффективность при метастатическом поражении головного мозга, которое наблюдается у 30–50% больных HER2-положительным раком молочной железы. В исследовании TUXEDO-1 у пациенток с поражением головного мозга после локальной терапии и после применения трастузумаба и пертузумаба применение КМА позволило получить интракраниальный регресс в 73,3% случаев, в том числе полный у 13,3% и у 60% – частичный. При этом время до прогрессирования составило 14 мес.

Эффективность и безопасность фам-трастузумаб дерукстекана оценивалась также у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого с гиперэкспрессией или мутацией HER2 в исследовании DESTINY-Lung01 [22]. Объективный регресс опухоли был зарегистрирован у 55% больных. При этом медиана продолжительности ответа оставила 9,3 мес., а медиана продолжительности жизни – 17,8 мес. Нежелательные побочные реакции ≥ 3 ст. наблюдались у 46% больных; в том числе это были нейтропения (19%) и анемия (10%). Исследователи также обратили внимание на высокую легочную токсичность препарата у этой категории больных. Интерстициальная болезнь легких наблюдалась у 26% (23 из 91) больных, а два пациента умерли от этого осложнения.

Фам-трастузумаб дерукстекан оказался также эффективным при HER2-положительных опухолях других локализаций. Так, в исследовании DESTINY-Gastric01 изучалась его эффективность у больных HER2-положительным раком желудка, которые ранее получали стандартную терапию. Как показал анализ, частота объективных регрессов в группе КМА составила 51%, тогда как в контрольной на фоне химиотерапии второй линии – 14%. При этом время до прогрессирования (5,6 мес. и 3,5 мес.) и общая выживаемость (12,5 мес. и 8,4 мес.; $p < 0,01$) также оказались выше в группе КМА. Нейтропения и анемия 3 ст. наблюдались у 51% и 38% больных. Также были зарегистрированы случаи интерстициальной легочной болезни у 12 из 125 больных (в том числе 1-2 ст. – 9 и 3-4 ст. – 3). По результатам этого исследования препарат был зарегистрирован FDA для больных раком желудка с HER2-положительной опухолью, резистентной к стандартной терапии [23].

Вызывают большой интерес исследования, показавшие эффективность фам-трастузумаб дерукстекана у пациентов раком молочной железы с низкой экспрессией HER2 (ИГХ – 1+ или ИГХ 2+/FISH-). При этом в исследовании DESTINY-Breast04 применение КМА увеличивало общую выживаемость пациентов как с гормонопозитивными (23,9 и 17,5 мес.; $p < 0,0028$), так и гормононегативными опухолями (18,2 и 8,3 мес.; $p < 0,001$).

Сацитузумаб говитекан

Сацитузумаб говитекан, также известный как IMMU-132, представляет собой КМА, состоящее из гуманизированного моноклонального антитела, нацеленного на Tgp-2, конъюгированного с ингибитором топоизомеразы I (SN-38) с помощью гидролизуемого линкера (CL2A), и имеет средний DAR приблизительно 7,6. Tgp-2 – это 40-кДа гликопротеин, который играет роль преобразователя внутриклеточной передачи сигналов кальциевых каналов [11]. Гиперэкспрессия Tgp-2 наблюдается в большинстве солидных опухолей, включая трижды негативный рак молочной железы. Теоретически гиперэкспрессия этого рецептора связана с агрессивным течением и плохим прогнозом, что делает Tgp-2 идеальной терапевтической мишенью широкого спектра опухолей.

Важным достоинством сацитузумаб говитекана является CL2A, который позволяет увеличивать DAR до 7,6, что повышает эффективность препарата в целевых тканях.

В 2020 г. сацитузумаб говитекан получил ускоренное одобрение FDA для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим трижды негативным раком молочной железы, которые получили две или более линий системных терапий. Это решение было принято на основании результатов многоцентрового рандомизированного исследования ASCENT [24], в которое было включено 529 пациентов. Больные были рандомизированы на две группы: сацитузумаб говитекан (10 мг/кг) и монокхимиотерапия (капецитабином, эрибулином, винорелбином или гемцитабином). Частота объективных регрессов в группе КМА составила 35% (в том числе 4% полных) и химиотерапии – 5% (в том числе 1% полных). Медиана времени до прогрессирования у пациентов, получавших сацитузумаб говитекан, составила 5,6 мес. против 1,7 мес. у пациентов, получавших химиотерапию ($p < 0,001$). Медиана общей выживаемости составила 12,1 месяцев в группе сацитузумаба говитекана и 6,7 месяцев в группе химиотерапии ($p < 0,001$). Частота побочных эффектов сацитузумаба говитекана ≥ 3 ст. составила: нейтропении – 51%, лейкопении – 10%, диареи – 10%, анемии – 8% и фебрильной нейтропении – 6%.

Цетуксимаб сароталокан

Цетуксимаб сароталокан, также известный как RM-1929, представляет собой новое КМА, состоящее из химерного моноклонального антитела против EGFR, цетуксимаба, конъюгированного с фотосенсибилизирующим красителем ближнего инфракрасного диапазона [11]. Среднее соотношение лекарство/антитело (DAR) в данном случае составляет 1,3–3,8.

EGFR интенсивно экспрессируется на поверхности многих солидных опухолей, включая плоскоклеточные карциномы головы и шеи, рак пищевода,

рак легких, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы и других. Для реализации противоопухолевого эффекта данное КМА после связывания с EGFR требует локального облучения красным лазером. Такой способ применения КМА использует не только опосредованную антителами адресную доставку для достижения высокой опухолевой специфичности, но и биофизический механизм лазерной активации, вызывающий селективную гибель раковых клеток без повреждения окружающих нормальных тканей.

В 2019 г. цетуксимаб сароталокан был одобрен Агентством по фармацевтике и медицинским устройствам (PMDA) Японии для лечения нерезектабельного местно-распространенного или рецидивирующего плоскоклеточного рака головы и шеи. Одобрение было принято на основании результатов открытого многоцентрового исследования фотоиммунотерапии RM-1929 фазы 1/2a [25]. В исследование было включено 30 пациентов, которым через 24 часа после введения цетуксимаба сароталокана проводилось локальное облучение красным нетепловым лазером. В результате у 28% больных был достигнут объективный регресс, в том числе у 14% полный. Медиана времени до прогрессирования и медиана общей выживаемости составили 5,7 мес. и 9,1 мес. соответственно. Наиболее распространенными побочными эффектами ≥ 3 ст. были: кожные реакции (18%), трещины и паронихии (12%), аллергические реакции (3,5%). На сегодняшний день цетуксимаб сароталокан одобрен только в Японии, однако проводится глобальное исследование III фазы [26].

Диситамаб ведотин

Диситамаб ведотин, также известный как RC48, является третьим в списке анти-HER2 КМА и состоит из нового гуманизированного антитела анти-HER2 (гертузумаб), расщепляемого катепсином линкера и цитотоксического агента MMAE (производное ауристатины). DAR составляет 4. Гертузумаб имеет более высокое сродство к HER2 по сравнению с трастузумабом и показал высокую противоопухолевую активность на животных моделях [11].

В 2021 г. диситамаб ведотин был условно одобрен Национальным управлением медицинских препаратов (NMPA) Китая для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим HER2+ раком желудка, получивших не менее 2-х линий системной химиотерапии. Решение было принято на основании результатов клинического исследования RC48-C008 [27].

Это исследование II фазы, в котором приняли участие 127 пациентов с гистологически подтвержденным раком желудка или желудочно-пищеводного перехода, с HER2-гиперэкспрессией после ≥ 2 предшествующих системных линий лечения. В ходе исследования пациенты получали диситамаб ведотин (2,5 мг/кг). Анализ показал, что частота объективных

регрессов составила 18,1%, а время до прогрессирования и общая выживаемость 3,8 мес. и 7,6 мес. соответственно. Побочные реакции 3 ст. наблюдались у 32% больных и преимущественно были обусловлены гематологической токсичностью (нейтропения – 14,4% и анемия – 5,6%).

Кроме того, препарат зарегистрирован в Китае для лечения HER2-позитивного местно-распространенного или метастатического уротелиального рака, прогрессирующего после платиносодержащей химиотерапии. В исследовании фазы II RC48-C005 [28] было включено 64 пациента, которые получали диситамаб ведотин (2 мг/кг). Частота объективных регрессов составила 55,6% (5/9), 50,0% (21/20) и 30,8% (4/13) у пациентов, получивших 1 линию, 2 линии и ≥ 3 линий лечения соответственно.

Тизотумаб ведотин

Тизотумаб ведотин – КМА, которое содержит полностью гуманизованное МКА, связывающееся с тканевым фактором, расщепляемый линкер mc-VC-PAVC и антимиотический агент MMAE и со средним DAR 4 [11].

Тканевый фактор играет важную роль в опухолевом росте, ангиогенезе и метастазировании. Его гиперэкспрессия обнаружена в некоторых солидных опухолях. Показано, что в механизме действия тизотумаба ведотина помимо прямого цитостатического действия реализуются также байстендеровский эффект, ADCC и CDC.

В 2021 г. FDA одобрила применение тизотумаба ведотина для пациентов с рецидивирующим или метастатическим раком шейки матки с прогрессированием заболевания после химиотерапии. Решение было принято на основании результатов исследования II фазы innovaTV 204 [29], в которое была включена 101 пациентка. Тизотумаб ведотин назначался в дозе 2 мг/кг каждый 21 день до прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности. Частота объективных регрессов составила 24% с медианой продолжительности ответа 8,3 месяца. У 28% пациентов наблюдались нежелательные явления 3-й или более степени, включая нейтропению (3%), усталость (2%), язвенный кератит (2%) и периферические нейропатии (2%).

Механизмы резистентности к конъюгат-связанным МКА

Резистентность является значимой проблемой при использовании КМА, как может быть и со всеми противоопухолевыми терапевтическими препаратами [15]. Механизмы резистентности сложны и зависят от различных факторов, связанных с отдельными компонентами препарата, либо с механизмом противоопухолевого действия цитостатика. Так, связыванию антитела с антигеном-мишенью может препятствовать потеря экспрессии антигена или

мутации в антигене, влияющие на его распознавание моноклональным антителом [30].

На сегодняшний день известны следующие механизмы резистентности:

- 1) нарушение связывания КМА с антигеном-мишенью в результате потери экспрессии антигена или мутаций в антигене;
- 2) дефекты пути интернализации и снижение трафика на клеточной поверхности;
- 3) нарушение деградации КМА в лизосомах вследствие снижения протеолитической или окислительной функции лизосом или потери экспрессии лизосомального транспортера, ингибирующего высвобождение цитотоксической полезной нагрузки лизосом в цитоплазму;
- 4) цитоплазматические факторы;
- 5) повышенная активность гена множественной лекарственной резистентности (MDR);
- 6) нарушение механизмов апоптоза.

Перспективные направления развития КМА

- использование биспецифических антител;
- соединение с разными фрагментами одного антигена;
- одновременное соединение с разными антигенами;
- HER2 и LAMP-3 (Lysosomal Associated Membrane Protein 3) – улучшение лизосомальной агрегации;
- одновременная нагрузка базисного антитела двумя цитостатиками с разным механизмом действия;
- использование «нестандартного» Ig в одной из цепей, к которой фиксирован цитостатик (в этом случае меньше удельный вес и наблюдается лучшая пенетрация в ткани);
- использование не цитостатиков, а таргетных и иммуномодулирующих препаратов;
- mirzotamab clezutocla, нацеленный на B7-H3, в котором используются новые ингибиторы BCL-XL – они способствуют апоптозу раковых клеток;
- toll-like receptor (TLR) и стимуляторы агонистов генов интерферона (STING), которые активизируют иммунный ответ («холодные» опухоли → «горячие» опухоли);
- сочетание КМА с антителами, которые блокируют иммуносупрессию (ингибиторы контрольных точек);
- комбинирование КМА с ингибиторами контрольных точек или PARP-ингибиторами, или статинами;
- использование КМА для визуализации метастазов при ПЭТ-КТ.

Заключение

Очевидно, что химиотерапия злокачественных опухолей достигла потолка своих возможностей. Бесспорно, это высокоэффективный метод, который

позволяет излечивать некоторые злокачественные новообразования или продлевать жизнь пациентов с диссеминированными опухолями, не говоря уже о том, чтобы улучшать ее качество. Между тем, химиотерапия имеет очень серьезный недостаток, связанный с неспецифичностью ее действия, и в силу этого – неизбежной высокой системной токсичностью, обуславливающей узость терапевтического окна. Специалисты понимали это давно, и идея «магической пули» была всегда в центре внимания врачебного сообщества, однако не было технологической воз-

можности получить препараты, соответствующие данной концепции. Появление КМА, с нашей точки зрения, является революционным событием, которое в ближайшее время изменит клиническую практику и, возможно, даже заменит стандартную химиотерапию. Очевидно и то, что возможности КМА полностью еще не реализованы, а препараты этой группы имеют существенные недостатки, однако уже сейчас убедительно доказано, что они высокоэффективны, умеренно токсичны, имеют широкое терапевтическое окно и оттого имеют большое будущее.

Список литературы

1. Freysd'ottir J. Production of monoclonal antibodies // *Methods Mol Med.* – 2000. Vol. 40. – P. 267–279.
2. Nissim A., Chernaiovsky Y. Historical development of monoclonal antibody therapeutics // *Handb Exp Pharmacol.* – 2008; Vol. 181. – P. 3–18.
3. Riechmann L., Clark M., Waldmann H., Winter G. Reshaping human antibodies for therapy // *Nature.* – 1988. Vol. 332, № 6162. – P. 323–327.
4. James J.S., Dubs G. FDA approves new kind of lymphoma treatment // *Food and Drug Administration. AIDS Treat News.* – 1997. № 284. – P. 2–3.
5. Ortiz Hidalgo C. Immunohistochemistry in Historical Perspective: Knowing the Past to Understand the Present // *Methods Mol Biol.* – 2022. Vol. 2422. – P. 17–31.
6. Strebhardt K., Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress // *Nat Rev Cancer.* – 2008. Vol. 8, № 6. – P. 473–480.
7. Hendriks D., Choi G., de Bruyn M., Wiersma V.R., Bremer E. Antibody-Based Cancer Therapy: Successful Agents and Novel Approaches // *Int Rev Cell Mol Biol.* – 2017. Vol. 331. – P. 289–383.
8. Zabavi D., AlDeghathier D., O'Connell A., Weiner L.M. Enhancing antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: a strategy for improving antibody-based immunotherapy // *Antib Ther.* – 2018. Vol. 1, № 1. – P. 7–12.
9. Wei S.C., Duffy C.R., Allison J.P. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy // *Cancer Discov.* – 2018. Vol. 8, № 9. – P. 1069–1086.
10. Bakhtiar R. Antibody drug conjugates // *Biotechnol Lett.* – 2016. Vol. 38, № 10. – P. 1655–1664.
11. Fu Z., Li S., Han S., Shi C., Zhang Y. Antibody drug conjugate: the “biological missile” for targeted cancer therapy // *Signal Transduct Target Ther.* – 2022. Vol. 7, № 1. – P. 93.
12. Goldberg M.E., Djavadi-Ohanian L. Methods for measurement of antibody/antigen affinity based on ELISA and RIA // *Curr Opin Immunol.* – 1993. Vol. 5, № 2. – P. 278–281.
13. Gerber H.P., Sapra P., Loganzo F., May C. Combining antibody-drug conjugates and immune-mediated cancer therapy: What to expect? // *Biochem Pharmacol.* – 2016. Vol. 102. – P. 1–6.
14. Abubelwa Z., Alloghbi A., Nagasaka M. A comprehensive review on antibody-drug conjugates (ADCs) in the treatment landscape of non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Cancer Treat Rev.* – 2022. Vol. 106.
15. Hafeez U., Parakh S., Gan H.K., Scott A.M. Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy // *Molecules.* – 2020. Vol. 25, № 20. – P. 4764.
16. Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J., Pegram M., Oh D.Y., Diéras V., Guardino E., Fang L., Lu M.W., Olsen S., Blackwell K. EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer // *N Engl J Med.* – 2012. Vol. 367, № 19. – P. 1783–1791.
17. von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S., Loibl S., Mamounas E.P., Untch M., Wolmark N., Rastogi P., Schneeweiss A., Redondo A., Fischer H.H., Jacot W., Conlin A.K., Arce-Salinas C., Wapnir I.L., Jackisch C., DiGiovanna M.P., Fasching P.A., Crown J.P., Wülfing P., Shao Z., Rota Caremoli E., Wu H., Lam L.H., Tšesarowski D., Smitt M., Douthwaite H., Singel S.M., Geyer C.E. Jr. KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer // *N Engl J Med.* – 2019. Vol. 380, № 7. – P. 617–628.
18. Vaklavas C., Forero-Torres A. Safety and efficacy of brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma // *Ther Adv Hematol.* – 2012. Vol. 3, № 4. – P. 209–225.
19. Powles T., Rosenberg J.E., Sonpavde G.P., Loriot Y., Durán I., Lee J.L., Matsubara N., Vulsteke C., Castellano D., Wu C., Campbell M., Matsangou M., Petrylak D.P. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma // *N Engl J Med.* – 2021. Vol. 384, № 12. – P. 1125–1135.
20. Modi S., Saura C., Yamashita T., Park Y.H., Kim S.B., Tamura K., Andre F., Iwata H., Ito Y., Tsurutani J., Sohn J., Denduluri N., Perrin C., Aogi K., Tokunaga E., Im S.A., Lee K.S., Hurvitz S.A., Cortes J., Lee C., Chen S., Zhang L., Shabidi J., Yver A., Krop I. DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer // *N Engl J Med.* – 2020. Vol. 382, № 7. – P. 610–621.

21. Cortés J., Kim S.B., Chung W.P., Im S.A., Park Y.H., Hegg R., Kim M.H., Tseng L.M., Petry V., Chung C.F., Iwata H., Hamilton E., Curigliano G., Xu B., Huang C.S., Kim J.H., Chiu J.W.Y., Pedrini J.L., Lee C., Liu Y., Cathcart J., Bako E., Verma S., Hurvitz S.A. DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer // *N Engl J Med.* – 2022. Vol. 386, № 12. – P. 1143–1154.
22. Li B.T., Smit E.F., Goto Y., Nakagawa K., Udagawa H., Mazières J., Nagasaka M., Bazhenova L., Saltos A.N., Felip E., Pacheco J.M., Pérol M., Paz-Ares L., Saxena K., Shiga R., Cheng Y., Acharyya S., Vitazka P., Shabidi J., Planchard D., Jänne P.A. DESTINY-Lung01 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer // *N Engl J Med.* – 2022. Vol. 386, № 3. – P. 241–251.
23. Saitara K., Bang Y.J., Iwasa S., Sugimoto N., Ryu M.H., Sakai D., Chung H.C., Kawakami H., Yabusaki H., Lee J., Saito K., Kawaguchi Y., Kamio T., Kojima A., Sugihara M., Yamaguchi K. DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer // *N Engl J Med.* – 2020. Vol. 382, № 25. – P. 2419–2430.
24. Bardia A., Hurvitz S.A., Tolanev S.M., Loirat D., Punie K., Oliveira M., Brufsky A., Sardesai S.D., Kalinsky K., Zelnak A.B., Weaver R., Traina T., Dalenc F., Aftimos P., Lynce F., Diab S., Cortés J., O'Shaughnessy J., Diéras V., Ferrario C., Schmid P., Carey L.A., Gianni L., Piccart M.J., Loibl S., Goldenberg D.M., Hong Q., Olivo M.S., Itri L.M., Rugo H.S. ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer // *N Engl J Med.* – 2021. Vol. 384, № 16. – P. 1529–1541.
25. Cognetti D.M., Johnson J.M., Curry J.M., Kochuparambil S.T., McDonald D., Mott F., Fidler M.J., Stenson K., Vasan N.R., Razaq M.A., Campana J., Ha P., Mann G., Ishida K., Garcia-Guzman M., Biel M., Gillenwater A.M. Phase 1/2a, open-label, multicenter study of RM-1929 photoimmunotherapy in patients with locoregional, recurrent head and neck squamous cell carcinoma. // *Head Neck.* – 2021. Vol. 43, № 12. – P. 3875–3887.
26. Nakano K. Progress of molecular targeted therapy for head and neck cancer in clinical aspects // *Mol Biomed.* – 2021. Vol. 2, № 1. – P. 15.
27. Peng Z., Liu T., Wei J., Wang A., He Y., Yang L., Zhang X., Fan N., Luo S., Li Z., Gu K., Lu J., Xu J., Fan Q., Xu R., Zhang L., Li E., Sun Y., Yu G., Bai C., Liu Y., Zeng J., Ying J., Liang X., Xu N., Gao C., Shu Y., Ma D., Dai G., Li S., Deng T., Cui Y., Fang J., Ba Y., Shen L. Efficacy and safety of a novel anti-HER2 therapeutic antibody RC48 in patients with HER2-overexpressing, locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a single-arm phase II study // *Cancer Commun (Lond).* – 2021. Vol. 41, № 11. – P. 1173–1182.
28. Sheng X., Yan X., Wang L., Shi Y., Yao X., Luo H., Shi B., Liu J., He Z., Yu G., Ying J., Han W., Hu C., Ling Y., Chi Z., Cui C., Si L., Fang J., Zhou A., Guo J. Open-label, Multicenter, Phase II Study of RC48-ADC, a HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate, in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma // *Clin Cancer Res.* – 2021. Vol. 1, № 27. – P. 43–51.
29. Coleman R.L., Lorusso D., Gennigens C., González-Martín A., Randall L., Cibula D., Lund B., Woelber L., Pignata S., Forget F., Redondo A., Vindelov S.D., Chen M., Harris J.R., Smith M., Nicacio L.V., Teng M.S.L., Laenen A., Rangwala R., Manso L., Mirza M., Monk B.J., Vergote I. innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6 Collaborators. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study // *Lancet Oncol.* – 2021. Vol. 22, № 5. – P. 609–619.
30. Panowski S., Bhakta S., Raab H., Polakis P., Jumutula J.R. Site-specific antibody drug conjugates for cancer therapy // *MAbs.* – 2014. Vol. 6, № 1. – P. 34–45.
31. Agarwal P., Bertozzi C.R. Site-specific antibody-drug conjugates: the nexus of bioorthogonal chemistry, protein engineering, and drug development // *Bioconjug Chem.* – 2015. Vol. 26, № 2. – P. 176–192.
32. Dorywalska M., Dushin R., Moine L., Farias S.E., Zhou D., Navaratnam T., Lui V., Hasa-Moreno A., Casas M.G., Tran T.T., Delaria K., Liu S.H., Foletti D., O'Donnell C.J., Pons J., Shelton D.L., Rajpal A., Strop P. Molecular Basis of Valine-Citrulline-PABC Linker Instability in Site-Specific ADCs and Its Mitigation by Linker Design // *Mol Cancer Ther.* – 2016. Vol. 15, № 5. – P. 958–970.
33. Yurkovetskiy A.V., Yin M., Bodyak N., Stevenson C.A., Thomas J.D., Hammond C.E., Qin L., Zhu B., Gumerov D.R., Ter-Ovanesyan E., Uttard A., Lowinger T.B. A Polymer-Based Antibody-Vinca Drug Conjugate Platform: Characterization and Preclinical Efficacy // *Cancer Res.* – 2015. Vol. 75, № 16. – P. 3365–3372.

References

1. Freysd'ottir J. Production of monoclonal antibodies. *Methods Mol Med.* 2000; 40:267-79. Doi: 10.1385/1-59259-076-4:267. PMID: 21337095.
2. Nissim A., Chernajovskiy Y. Historical development of monoclonal antibody therapeutics. *Handb Exp Pharmacol.* 2008; (181): 3-18. Doi: 10.1007/978-3-540-73259-4_1. PMID: 18071939.
3. Riechmann L., Clark M., Waldmann H., Winter G. Reshaping human antibodies for therapy. *Nature.* 1988 Mar 24; 332(6162): 323-7. Doi: 10.1038/332323a0. PMID: 3127726.
4. James J.S., Dubs G. FDA approves new kind of lymphoma treatment. *Food and Drug Administration. AIDS Treat News.* 1997 Dec 5; (284): 2-3. PMID: 11364912.
5. Ortiz Hidalgo C. Immunohistochemistry in Historical Perspective: Knowing the Past to Understand the Present. *Methods Mol Biol.* 2022; 2422: 17-31. Doi: 10.1007/978-1-0716-1948-3_2. PMID: 34859396.
6. Strebhardt K., Ullrich A. Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress. *Nat Rev Cancer.* 2008 Jun; 8(6): 473-80. Doi: 10.1038/nrc2394. Epub 2008 May 12. PMID: 18469827.

7. Hendriks D., Choi G., de Bruyn M., Wiersma V.R., Bremer E. Antibody-Based Cancer Therapy: Successful Agents and Novel Approaches. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2017; 331: 289-383. Doi: 10.1016/bs.ircmb.2016.10.002. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28325214.
8. Zabavi D., AlDeghbaither D., O'Connell A., Weiner L.M. Enhancing antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: a strategy for improving antibody-based immunotherapy. *Antib Ther.* 2018 Jun 24; 1(1): 7-12. Doi: 10.1093/abt/tby002. PMID: 33928217; PMCID: PMC7990127.
9. Wei S.C., Duffy C.R., Allison J.P. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. *Cancer Discov.* 2018 Sep; 8(9): 1069-1086. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0367. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30115704.
10. Bakhtiar R. Antibody drug conjugates. *Biotechnol Lett.* 2016 Oct; 38(10): 1655-64. Doi: 10.1007/s10529-016-2160-x. Epub 2016 Jun 22. PMID: 27334710.
11. Fu Z., Li S., Han S., Shi C., Zhang Y. Antibody drug conjugate: the "biological missile" for targeted cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Mar 22; 7(1): 93. Doi: 10.1038/s41392-022-00947-7. PMID: 35318309; PMCID: PMC8941077.
12. Goldberg M.E., Djavadi-Ohaniance L. Methods for measurement of antibody/antigen affinity based on ELISA and RIA. *Curr Opin Immunol.* 1993 Apr; 5(2): 278-81. Doi: 10.1016/0952-7915(93)90018-n. PMID: 8507406.
13. Gerber H.P., Sapra P., Loganzo F., May C. Combining antibody-drug conjugates and immune-mediated cancer therapy: What to expect? *Biochem Pharmacol.* 2016 Feb 15; 102: 1-6. Doi: 10.1016/j.bcp.2015.12.008. Epub 2015 Dec 11. PMID: 26686577.
14. Abubelwa Z., Alloghbi A., Nagasaka M. A comprehensive review on antibody-drug conjugates (ADCs) in the treatment landscape of non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Treat Rev.* 2022 May; 106: 102393. Doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102393. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35472631.
15. Hafeez U., Parakh S., Gan H.K., Scott A.M. Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy. *Molecules.* 2020 Oct 16; 25(20): 4764. Doi: 10.3390/molecules25204764. PMID: 33081383; PMCID: PMC7587605.
16. Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J., Pegram M., Oh D.Y., Diéras V., Guardino E., Fang L., Lu M.W., Olsen S., Blackwell K. EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012 Nov 8; 367(19): 1783-91. Doi: 10.1056/NEJMoa1209124. Epub 2012 Oct 1. Erratum in: *N Engl J Med.* 2013 Jun 20; 368(25):2442. PMID: 23020162; PMCID: PMC5125250.
17. von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S., Loibl S., Mamounas E.P., Untch M., Wolmark N., Rastogi P., Schneeweiss A., Redondo A., Fischer H.H., Jacot W., Conlin A.K., Arce-Salinas C., Wapnir I.L., Jackisch C., DiGiovanna M.P., Fasching P.A., Crown J.P., Wülfing P., Shao Z., Rota Caremoli E., Wu H., Lam L.H., Tesarowski D., Smit M., Douthwaite H., Singel S.M., Geyer C.E. Jr. KATHERINE Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Feb 14; 380(7): 617-628. Doi: 10.1056/NEJMoa1814017. Epub 2018 Dec 5. PMID: 30516102.
18. Vaklavas C., Forero-Torres A. Safety and efficacy of brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma or systemic anaplastic large cell lymphoma. *Ther Adv Hematol.* 2012 Aug; 3(4): 209-25. Doi: 10.1177/2040620712443076. PMID: 23606932; PMCID: PMC3627331.
19. Powles T., Rosenberg J.E., Sonpavde G.P., Loriot Y., Durán I., Lee J.L., Matsubara N., Vulsteke C., Castellano D., Wu C., Campbell M., Matsangou M., Petrylak D.P. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021 Mar 25; 384(12): 1125-1135. Doi: 10.1056/NEJMoa2035807. Epub 2021 Feb 12. PMID: 33577729; PMCID: PMC8450892.
20. Modi S., Saura C., Yamashita T., Park Y.H., Kim S.B., Tamura K., Andre F., Iwata H., Ito Y., Tsurutani J., Sobn J., Denduluri N., Perrin C., Aogi K., Tokunaga E., Im S.A., Lee K.S., Hurvitz S.A., Cortes J., Lee C., Chen S., Zhang L., Shabidi J., Yver A., Krop I. DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Feb 13; 382(7): 610-621. Doi: 10.1056/NEJMoa1914510. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31825192; PMCID: PMC7458671.
21. Cortés J., Kim S.B., Chung W.P., Im S.A., Park Y.H., Hegg R., Kim M.H., Tseng L.M., Petry V., Chung C.F., Iwata H., Hamilton E., Curigliano G., Xu B., Huang C.S., Kim J.H., Chiu J.W.Y., Pedrini J.L., Lee C., Liu Y., Cathcart J., Bako E., Verma S., Hurvitz S.A. DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Mar 24; 386(12): 1143-1154. Doi: 10.1056/NEJMoa2115022. PMID: 35320644.
22. Li B.T., Smit E.F., Goto Y., Nakagawa K., Udagawa H., Mazières J., Nagasaka M., Bazhenova L., Saltos A.N., Felip E., Pacheco J.M., Pérol M., Paz-Ares L., Saxena K., Shiga R., Cheng Y., Acharyya S., Vitazka P., Shabidi J., Planchard D., Jänne P.A. DESTINY-Lung01 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Jan 20; 386(3): 241-251. Doi: 10.1056/NEJMoa2112431. Epub 2021 Sep 18. PMID: 34534430; PMCID: PMC9066448.
23. Shitara K., Bang Y.J., Iwasa S., Sugimoto N., Ryu M.H., Sakai D., Chung H.C., Kawakami H., Yabusaki H., Lee J., Saito K., Kawaguchi Y., Kamio T., Kojima A., Sugibara M., Yamaguchi K. DESTINY-Gastric01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18; 382(25): 2419-2430. Doi: 10.1056/NEJMoa2004413. Epub 2020 May 29. PMID: 32469182.
24. Bardia A., Hurvitz S.A., Tolane S.M., Loirat D., Punie K., Oliveira M., Brufsky A., Sardesai S.D., Kalinsky K., Zelnak A.B., Weaver R., Traina T., Dalenc F., Aftimos P., Lynce F., Diab S., Cortés J., O'Shaughnessy J., Diéras V., Ferrario C., Schmid P., Carey L.A., Gianni L., Piccart M.J., Loibl S., Goldenberg D.M., Hong Q., Olivo M.S., Itri L.M., Rugo H.S. ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Apr 22; 384(16): 1529-1541. Doi: 10.1056/NEJMoa2028485. PMID: 33882206.

25. Cognetti D.M., Johnson J.M., Curry J.M., Kochuparambil S.T., McDonald D., Mott F., Fidler M.J., Stenson K., Vasan N.R., Razaq M.A., Campana J., Ha P., Mann G., Isbida K., Garcia-Guzman M., Biel M., Gillenwater A.M. Phase 1/2a, open-label, multicenter study of RM-1929 photoimmunotherapy in patients with locoregional, recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2021 Dec; 43(12): 3875-3887. Doi: 10.1002/hed.26885. Epub 2021 Oct 9. PMID: 34626024; PMCID: PMC9293150.
26. Nakano K. Progress of molecular targeted therapy for head and neck cancer in clinical aspects. *Mol Biomed*. 2021 May 30; 2(1): 15. Doi: 10.1186/s43556-021-00032-5. PMID: 35006440; PMCID: PMC8607362.
27. Peng Z., Liu T., Wei J., Wang A., He Y., Yang L., Zhang X., Fan N., Luo S., Li Z., Gu K., Lu J., Xu J., Fan Q., Xu R., Zhang L., Li E., Sun Y., Yu G., Bai C., Liu Y., Zeng J., Ying J., Liang X., Xu N., Gao C., Shu Y., Ma D., Dai G., Li S., Deng T., Cui Y., Fang J., Ba Y., Shen L. Efficacy and safety of a novel anti-HER2 therapeutic antibody RC48 in patients with HER2-overexpressing, locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: a single-arm phase II study. *Cancer Commun (Lond)*. 2021 Nov; 41(11): 1173-1182. Doi: 10.1002/cac2.12214. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34665942; PMCID: PMC8626607.
28. Sheng X., Yan X., Wang L., Shi Y., Yao X., Luo H., Shi B., Liu J., He Z., Yu G., Ying J., Han W., Hu C., Ling Y., Chi Z., Cui C., Si L., Fang J., Zhou A., Guo J. Open-label, Multicenter, Phase II Study of RC48-ADC, a HER2-Targeting Antibody-Drug Conjugate, in Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2021 Jan 1; 27(1): 43-51. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-2488. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33109737.
29. Coleman R.L., Lorusso D., Gennigens C., González-Martín A., Randall L., Cibula D., Lund B., Woelber L., Pignata S., Forget F., Redondo A., Vindeløv S.D., Chen M., Harris J.R., Smith M., Nicacio L.V., Teng M.S.L., Laenen A., Rangwala R., Manso L., Mirza M., Monk B.J., Vergote I. innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6 Collaborators. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2021 May; 22(5): 609-619. Doi: 10.1016/S1470-2045(21)00056-5. Epub 2021 Apr 9. PMID: 33845034.
30. Panowski S., Bhakta S., Raab H., Polakis P., Junutula J.R. Site-specific antibody drug conjugates for cancer therapy. *MAbs*. 2014 Jan-Feb; 6(1): 34-45. Doi: 10.4161/mabs.27022. PMID: 24423619; PMCID: PMC3929453.
31. Agarwal P., Bertozzi C.R. Site-specific antibody-drug conjugates: the nexus of bioorthogonal chemistry, protein engineering, and drug development. *Bioconjug Chem*. 2015 Feb 18; 26(2): 176-92. Doi: 10.1021/bc5004982. Epub 2015 Jan 30. PMID: 25494884; PMCID: PMC4335810.
32. Dorywalska M., Dushin R., Moine L., Farias S.E., Zhou D., Navaratnam T., Lui V., Hasa-Moreno A., Casas M.G., Tran T.T., Delaria K., Liu S.H., Foletti D., O'Donnell C.J., Pons J., Shelton D.L., Rajpal A., Strop P. Molecular Basis of Valine-Citrulline-PABC Linker Instability in Site-Specific ADCs and Its Mitigation by Linker Design. *Mol Cancer Ther*. 2016 May; 15(5): 958-70. Doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-1004. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26944918.
33. Yurkovetskiy A.V., Yin M., Bodyak N., Stevenson C.A., Thomas J.D., Hammond C.E., Qin L., Zhu B., Gumerov D.R., Ter-Ovanesyan E., Uttard A., Lowinger T.B. A Polymer-Based Antibody-Vinca Drug Conjugate Platform: Characterization and Preclinical Efficacy. *Cancer Res*. 2015 Aug 15; 75(16): 3365-72. Doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0129. Epub 2015 Jun 25. PMID: 26113086.