



УДК 615.038

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОНЬЮГАТОВ АНТИТЕЛ С ЛЕКАРСТВОМ В ТЕРАПИИ РАКА

© 2025 г. А. О. Макарова*, **, Е. В. Свирщевская*, М. М. Титов*, **, С. М. Деев*, ***, ****, Р. В. Холоденко*, *****, #

* ФГБУН ГНЦ “Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова” РАН, Россия, 117997 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

** Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1

*** Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8/2

**** Национальный исследовательский центр “Курчатовский институт”, Россия, 123098 Москва, пл. Академика Курчатова, 1

***** ООО “Реал Таргет”, Россия, 108841 Москва, Троицк, ул. Текстильщиков, 3/3

Поступила в редакцию 10.09.2024 г.

После доработки 26.09.2024 г.

Принята к публикации 25.09.2024 г.

На сегодняшний день рак продолжает оставаться одним из самых опасных заболеваний, ежегодно становясь причиной гибели >9 млн человек в мире. Поэтому востребованы новые более эффективные методы терапии рака. Иммунотерапия на основе моноклональных антител уже показала свою эффективность, а конъюгаты антител с лекарством (antibody-drug conjugates, ADC), как один из ее успешных вариантов, имеют значительный и еще не полностью реализованный потенциал. ADC представляют собой моноклональные антитела, связанные посредством линкеров с цитотоксическими препаратами. ADC во многих клинических испытаниях и уже в стандартной клинической практике продемонстрировали значимые преимущества по сравнению с комбинированной терапией немодифицированными антителами и химиопрепаратами. Благодаря новым достижениям в области молекулярной иммунологии и биотехнологии потенциал ADC оценивается как прорывной, это позволит им стать наиболее востребованными противоопухолевыми препаратами уже в ближайшие годы. ADC способны прицельно доставлять лекарственные препараты в опухолевые клетки, не оказывая при этом значительного токсического воздействия на здоровые ткани и органы. К настоящему времени в мире для использования в клинике одобрено 15 препаратов ADC, еще более сотни препаратов данного класса находятся на разных стадиях клинических испытаний. В то же время терапия с использованием ADC связана с определенными побочными эффектами и ограниченной эффективностью, в связи с чем существует необходимость в разработке более совершенных конъюгатов. В данном обзоре рассмотрены история развития ADC как терапевтического класса лекарств, их строение, мишени и механизм действия, а также обозначены перспективы и направления дальнейшей разработки данного класса противоопухолевых препаратов.

Ключевые слова: конъюгаты антител с лекарством, ADC, моноклональные антитела, цитотоксические агенты, интернализация, иммунотерапия, таргетная доставка, терапия рака

DOI: 10.31857/S0132342325020048, **EDN:** LCOTGM

Сокращения: ADC – конъюгаты антител с лекарством (antibody-drug conjugates); ADCC – антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность (antibody-dependent cellular cytotoxicity); BCR – рецептор В-клеток (B-cell receptor); BsAb – биспецифическое антитело (bispesific antibody); CAR – химерный антигенный рецептор (chimeric antigen receptor); CDC – комплемент-зависимая цитотоксичность (complement-dependent cytotoxicity); CDR – участок, определяющий комплементарность (complementarity determining region); DAR – соотношение лекарства и антитела в конъюгате (drug-antibody ratio); EGFR – рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor); FDA – Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами (Food and Drug Administration); FR α – рецептор фолиевой кислоты альфа (folate receptor alpha); HER2 – рецептор эпидермального фактора роста 2 (human epidermal growth factor receptor-2); IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования (half maximal inhibitory concentration); mAb – моноклональное антитело (monoclonal antibody); VEGFR – рецептор фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelium growth factor receptor).

Автор для связи: (тел.: +7 (903) 221-02-89; эл. почта: khol@mail.ru).

СОДЕРЖАНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	234
2. ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ТЕХНОЛОГИИ СОЗДАНИЯ ADC	235
3. МЕХАНИЗМЫ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ADC	236
4. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В СОСТАВЕ ADC	238
5. СТРУКТУРА ЛИНКЕРОВ И МЕТОДЫ КОНЬЮГАЦИИ	240
6. АДРЕСНЫЕ МОЛЕКУЛЫ В СОСТАВЕ ADC	243
7. МАРКЕРЫ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛ	245
8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	248
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	250

1. ВВЕДЕНИЕ

Онкологические заболевания ежегодно становятся причиной смерти >9 млн человек в мире [1]. Злокачественные опухоли подразделяются на солидные (карциномы, саркомы), формирующиеся из клеток тканей различных органов, и гематологические (заболевания крови и кроветворных органов). Основные подходы в терапии опухолей – хирургическое вмешательство, лучевая терапия и химиотерапия [2]. Химиотерапевтические препараты подавляют деление не только опухолевых клеток, но и всех быстро делящихся клеток в организме (слизистая кишечника, печень, волосяные фолликулы, костный мозг), хотя и в меньшей степени. При длительном применении химиопрепаратов может развиваться устойчивость к ним за счет мутаций в опухолевых клетках.

В качестве самостоятельной альтернативы химиотерапевтических методов лечения или для применения в комбинации с ними разработаны методы иммунотерапии [3]. Данный вид терапии способствует стимуляции собственного иммунитета больного для борьбы с опухолью. Одно из успешных направлений – таргетная терапия на основе моноклональных антител (mAb). Антитела, специфично связываясь с мишенью на клеточной поверхности, стимулируют противоопухолевый иммунный ответ за счет антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC) и комплемент-зависимой цитотоксичности (CDC). ADCC и CDC – основные, но не единственные механизмы противоопухолевой активности терапевтических mAb. Так, ряд терапевтических mAb способен блокировать рецептор-опосредованные внутриклеточные сигнальные

пути, способствующие росту опухолей, благодаря связыванию с мембранными рецепторами или их лигандами. Примерами служат mAb к рецепторам эпидермального фактора роста (EGFR), сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR), фактора роста фибробластов (FGFR) и др. [4]. Некоторые mAb способны выступать в качестве агонистов рецепторов смерти (TRAIL-R1, TRAIL-R2) и индуцировать апоптоз опухолевых клеток. Гибель опухолевой клетки также может быть вызвана в результате взаимодействия специфичных mAb с другими рецепторами, связанными с запуском ряда сигнальных путей, например, с опухолевыми маркерами CD20, HER2 и GD2 [5, 6]. Широко используются терапевтические mAb, способные блокировать лиганд-рецепторное взаимодействие между опухолевыми и иммунными клетками организма, которое приводит к супрессии противоопухолевой активности клеток-эффекторов. На этом принципе основана терапия ингибиторами контрольных точек (CTLA-4, PD-1, LAG-3) на поверхности опухолевых клеток, препятствуя подавлению противоопухолевого Т-клеточного иммунного ответа.

Описанные механизмы противоопухолевой активности терапевтических mAb во многом объясняют значительный потенциал и широкое применение лекарственных препаратов на их основе. Многие годы такие препараты были стандартом лечения и проявляли выраженные положительные эффекты при терапии различных типов рака. Однако их применение далеко не во всех случаях выступает универсальной и эффективной терапией рака. Существуют проблемы ограниченного проникновения полнораз-

мерных антител вглубь опухоли, вызванные их большим размером, а также побочные эффекты, опосредованные активацией иммунной системы за счет наличия Fc-домена в их структуре.

Для преодоления обозначенных проблем на основе mAb разрабатывается ряд альтернативных подходов. Используют различные фрагменты mAb, а также биспецифические антитела, обладающие способностью одновременно связываться с двумя различными антигенами или двумя различными эпитопами на одном и том же антигене, что повышает эффективность терапии. Создаются модифицированные эффекторные Т-клетки с химерным рецептором (CAR-T-клетки), специфичные к конкретным мишеням на поверхности опухолевых клеток. Внеклеточная часть рецептора этих клеток включает scFv-фрагменты – вариабельные участки терапевтических mAb, связанные линкером. Способы получения и применения CAR-T-клеток постоянно совершенствуются [7].

Одно из наиболее перспективных направлений развития таргетной терапии – использование генетически слитых белков или химических конъюгатов mAb с дополнительными функциональными молекулами. В качестве таких молекул, доставляемых антителом в опухоль, могут быть цитокины, активирующие иммунные клетки (например, IL-2), радиоактивные соединения, природные токсины или цитотоксические лекарственные вещества, в том числе конъюгаты антител с лекарством (antibody-drug conjugates, ADC) [8]. Именно ADC могут стать наиболее востребованными противоопухолевыми препаратами уже в ближайшие годы, поскольку их потенциал оценивается большинством экспертов как прорывной.

ADC представляют собой инновационный класс биофармацевтических препаратов, включающих mAb, связанные посредством химических линкеров с низкомолекулярными цитотоксическими препаратами. Благодаря ADC появилась возможность адресно доставлять лекарственные агенты в опухолевые клетки, не оказывая при этом значительного токсического воздействия на здоровые ткани и органы. К настоящему времени в мире одобрено 15 ADC для применения (13 из них получили одобрение FDA и еще два – в Китае и Японии); более сотни ADC

находятся на стадии клинических испытаний [9]. Механизм действия ADC основан на специфичном связывании mAb в составе конъюгата с молекулой-маркером на поверхности опухолевых клеток, локализация которого на внешней мембране не характерна для здоровых клеток или снижена. Формирование комплекса антиген–антитело в общем случае приводит к интернализации ADC внутрь клетки и последующему высвобождению лекарственного препарата, оказывающего цитотоксическое воздействие на клетку и приводящего к ее гибели.

В данном обзоре рассмотрены история развития ADC, их строение, мишени и механизм действия, а также обозначены перспективы и задачи дальнейшей разработки конъюгатов.

2. ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ТЕХНОЛОГИИ СОЗДАНИЯ ADC

В основу концепции ADC в ее современном понимании вошли идеи немецкого ученого и врача Пауля Эрлиха. В 1910 г. во время научного конгресса в Кенигсберге им был представлен доклад о препарате сальварсан, который был токсичным для возбудителя сифилиса, бледной спирохеты, и не причинял при этом значительный вред больному. Данный препарат служил примером лекарства “zauberkuigel”, или “волшебная пуля”, способного действовать только на патоген, но не на клетки организма пациента. Спустя практически 50 лет удалось успешно связать цитотоксический препарат метотрексат с поликлональными иммуноглобулинами грызунов, нацеленными на лейкозные клетки, что можно считать созданием первого прототипа ADC [10]. Схематично общее строение ADC представлено на рис. 1.

В 1980-х гг. первым препаратом данного класса, выведенным на клинические испытания, стал ADC, содержащий тубулиновый ингибитор виндезин, связанный с IgG мыши, специфичным к карциноэмбриональному антигену. Однако данный ADC не прошел клинические испытания из-за низкой эффективности доставки действующего вещества в клетки-мишени, токсичности для нормальных клеток и иммуногенности мышинных антител [11, 12]. После введения такие антитела распознаются организмом как чужеродные, что сопровождается активацией иммунного ответа.

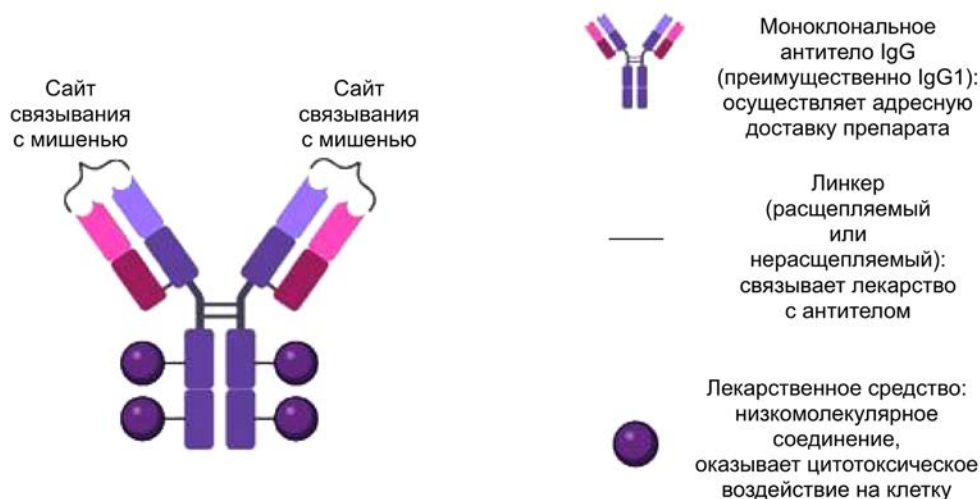


Рис. 1. Схематическое строение ADC, состоящего из моноклонального антитела, линкера и цитотоксического препарата. Рисунок создан с помощью программы BioRender (<https://www.biorender.com/>).

Расщепляемые линкеры, характерные для данного поколения ADC, были нестабильны при попадании в кровь, что приводило к преждевременному высвобождению терапевтических средств [13].

Разработка технологии получения химерных и гуманизированных mAb позволили в 2000 г. создать первый одобренный FDA ADC — гемтузумаб озогамицин (Mylotarg) для лечения пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), в состав которого входили CD33-специфичные mAb и препарат класса калихеамицинов [14]. Однако ввиду значительных побочных эффектов и отсутствия улучшений общей выживаемости пациентов данный ADC был снят с производства в 2010 г. Повторно данный препарат был одобрен в 2017 г. для лечения острого миелоидного лейкоза в комбинации с химиотерапией [15].

Для разработки второго поколения ADC в качестве мишеней были выбраны другие антигены на поверхности опухолевых клеток, а также более мощные цитотоксические препараты. В 2011 г. брентуксимаб ведотин (Adcetris), направленный на CD30 и состоящий из химерного mAb, расщепляемого пептидного линкера и ингибитора полимеризации микротрубочек MMAE, был одобрен FDA для лечения анапластической крупноклеточной лимфомы и лимфомы Ходжкина. В 2013 г. трастузумаб эмтансин (Kadcyla) получил одобрение FDA в качестве препарата для лечения HER2-положительных солидных опухолей [16].

Несмотря на значительные улучшения в структуре, терапия с использованием конъюгатов второго поколения все еще может сопровождаться нецелевой токсичностью и возникновением лекарственной устойчивости.

В третьем поколении ADC преимущественно стали использовать полностью человеческие моноклональные антитела, позволяющие свести к минимуму нежелательную иммуногенность конъюгата. Примерами таких ADC служат препараты полатузумаб ведотин (Polivy) и энфортумаб ведотин (Padcev).

Более совершенные методы конъюгации позволяют добиться большей гомогенности и оптимальной цитотоксичности синтезируемых конъюгатов. Кроме того, продолжается поиск альтернативных мишеней ADC для повышения эффективности противоопухолевой терапии [17, 18]. К настоящему времени в мире одобрение к использованию получили 15 ADC и еще более сотни ADC находятся на стадии клинических испытаний [19].

3. МЕХАНИЗМЫ ЦИТОТОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ADC

Один из основных компонентов ADC — mAb, основная задача которого адресно доставить и обеспечить поглощение связанного с ним цитотоксического препарата клетками опухоли. Принципиально важно, чтобы mAb было специфичным к молекулам-мишеням, преимущест-

венно или исключительно экспрессирующимся на раковых клетках или клетках опухолевого микроокружения. Специфичное связывание антитела в составе ADC с поверхностным антигеном в общем случае приводит к интернализации данного комплекса в составе ранней эндосомы, причем способность к эндоцитозу и его скорость зависят как от антигена, так и от антигенспецифичных антител. При слиянии эндосомы с лизосомой, содержащей в кислой среде различные ферменты (протеазы, гидролазы), лекарственное средство высвобождается за счет протеолиза антитела и/или линкера в структуре ADC (рис. 2). Действие всех лекарственных средств в составе одобренных ADC направлено на ДНК или микротрубочки [20]. Высвобожденный цитотоксический препарат оказывает действие на клеточные структуры, что приводит к их повреждению, ингибированию роста и деления опухолевой клетки и впоследствии к ее гибели.

В некоторых случаях эффективность терапии с применением ADC может быть снижена за счет Fc-неонатального рецептора (FcRn). Данный рецептор способен связывать интернализо-

ванные IgG в составе эндосом, выносить их к плазматической мембране, а затем во внеклеточное пространство, в результате чего цитотоксическое действие ADC оказывается нереализованным [21]. Лекарственный препарат, оказавшийся в результате интернализации ADC внутри опухолевой клетки, в некоторых случаях способен оказывать токсическое воздействие на соседние клетки, не несущие опухолевый маркер. Незаряженные низкомолекулярные цитотоксические соединения, высвобожденные из ADC, способны диффундировать в клетки, расположенные поблизости, и убивать их даже при отсутствии на этих клетках экспрессии целевой молекулы-мишени. Данное явление называют “эффект стороннего наблюдателя”, и в некоторых случаях оно позволяет преодолевать проблему низкой эффективности терапии гетерогенных опухолей [22].

Одним из механизмов действия химиопрепаратов в составе ADC может выступать иммуногенная клеточная гибель (immunogenic cell death, ICD). ICD представляет собой последовательность действий, выполняемых умирающей опухолевой клеткой, приводящих к активации адаптивного

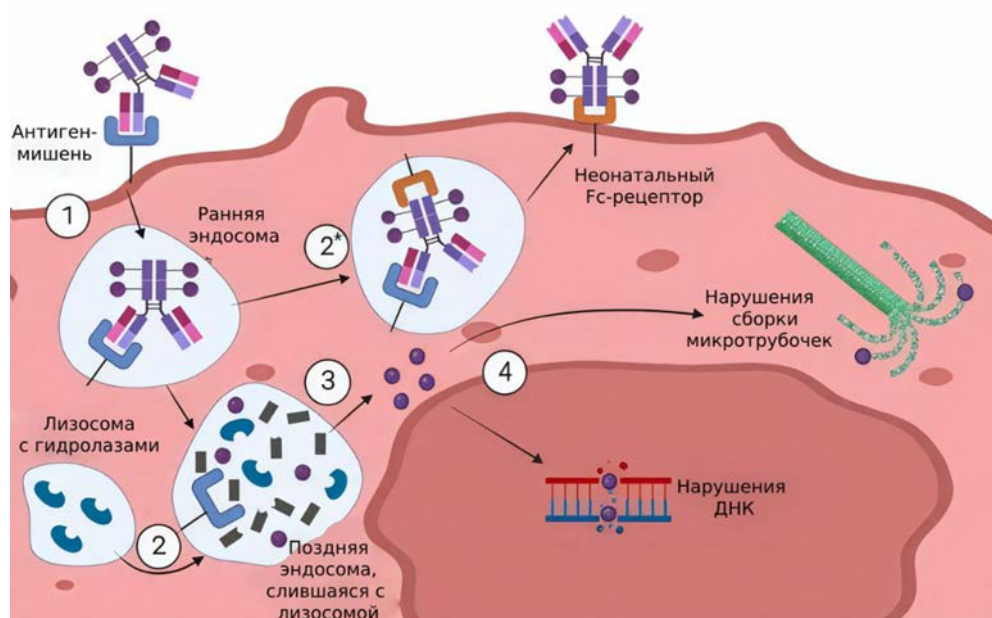


Рис. 2. Механизм действия ADC. Интернализация комплекса ADC–рецептор и формирование ранней эндосомы (1). Расщепление ADC кислыми гидролазами в результате слияния поздней эндосомы с лизосомой (2). Высвобождение лекарственного препарата (3). Цитотоксическое воздействие препарата на клеточные структуры (в данном случае ДНК или микротрубочки) (4). В ряде случаев эффективность терапии с применением ADC снижается по причине связывания антитела с неонатальным Fc-рецептором (FcRn) в составе эндосомы; в этом случае происходит рециклизация ADC во внеклеточное пространство (2*). Рисунок создан с помощью программы BioRender (<https://www.biorender.com/>).

иммунного ответа, который, в свою очередь, действует против опухоли. Этот процесс, одним из следствий которого выступает инфильтрация Т-клеток в микроокружение опухоли, может sensibilizировать опухоли, которые без привлечения данного механизма устойчивы к лечению препаратами [23, 24].

Следует отметить, что ADC способны оказывать токсическое влияние на клетки опухоли не только за счет действия лекарственного препарата, но и благодаря противоопухолевым механизмам терапевтических антител, на основе которых они построены. ADC в полной мере сохраняют способность mAb стимулировать противоопухолевый иммунный ответ за счет ADCC и CDC, блокировать рецептор-опосредованные внутриклеточные сигнальные пути, а также индуцировать прямую клеточную гибель [21].

Можно заключить, что основной цитотоксический эффект ADC обеспечивается действием лекарственного препарата в его составе, но помимо этого, существуют дополнительные противоопухолевые механизмы действия конъюгата, опосредованные mAb, которые выполняют не только нацеливающую, но и эффекторную функцию ADC.

4. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В СОСТАВЕ ADC

Существуют определенные требования к лекарственным препаратам в составе ADC. Принято выбирать лекарственный агент с повышенной токсичностью (IC_{50} не выше нескольких нМ) в сравнении со стандартными химиотерапевтическими препаратами, поскольку в данном случае за счет специфичного связывания антител в составе ADC с конкретными мишенями на поверхности опухолевых клеток риск нецелевой токсичности снижается. Более того, один конъюгат ADC может переносить относительно небольшое число молекул (в среднем 2–4 молекулы цитотоксического средства). Это обусловлено тем, что большинство лекарственных препаратов имеют гидрофобную природу, и их повышенное количество на антителах может привести к агрегации и последующей инактивации ADC.

В качестве лекарственного препарата большинство современных ADC включают ингиби-

торы полимеризации микротрубочек или индукторы повреждения ДНК. Лекарственные агенты в составе ADC ингибируют сборку микротрубочек, что приводит к остановке клеточного цикла на стадии G2/M и последующей гибели клетки; данные ADC могут быть эффективны в отношении опухолевых клеток, для которых характерна высокая скорость пролиферации, не оказывая при этом значительного токсического воздействия на здоровые клетки [25]. К числу ингибиторов микротрубочек, входящих в состав одобренных ADC, относятся майтансиноиды (DM1, DM4), ингибирующие связывание димеров тубулина, и ауристатины (MMAE, MMAF), влияющие на конформацию димеров тубулина и ингибирующие деполимеризацию и реорганизацию микротрубочек за счет нарушения гидролиза GTP [26, 27]. Кроме того, в состав ADC включают другие ингибиторы микротрубочек, например, эрибулины, тубулизины, криптофицины и ингибиторы белка кинезинового веретена Eg5 [18].

В отличие от препаратов, мишенью которых служат микротрубочки, препараты, нацеленные на ДНК, индуцируют клеточную гибель вне зависимости от того, на какой стадии жизненного цикла находится клетка. Токсическое действие данных препаратов основано на различных механизмах повреждения ДНК, таких как индукция двуцепочечных разрывов или алкилирование нуклеиновых кислот. Для создания ADC широко применяются также ингибиторы топоизомеразы I, фермента, устраняющего суперспирали в структуре ДНК. Такие ингибиторы, например, Dxd и SN-38, индуцируют разрывы двуцепочечной ДНК путем связывания с ТРО-1 и ДНК с образованием комплекса [28]. На сегодняшний день в состав ADC, одобренных FDA, входят также такие группы веществ, как энеидины (калихеамицин), связывающиеся с ДНК в области малых бороздок и инициирующие двуцепочечные разрывы, и димеры пирроло[2,1-с]-[1,4]бензодиазепинов (PBD), алкилирующие ДНК в области малых бороздок, что приводит к связыванию цепей ДНК и их повреждению [29, 30]. Примеры используемых для создания ADC димеров PBD – тесирин и талирин. Они демонстрируют высокую эффективность, их значение IC_{50} на опухолевых клеточных линиях составляет 10–50 нМ. При создании ADC также используются

препараты, включающие калихеамицин $\gamma 1$ и динемин, образующие при циклизации ди-радикалы, что приводит к двухцепочечным повреждениям ДНК. Кроме того, в состав ADC могут быть также включены дуокармицины (дуокармицин А), алкилирующие аденин в N3-положении в области малых бороздок ДНК, что индуцирует клеточную гибель; данные ADC к настоящему времени находятся на стадии клинических испытаний [31].

Лекарственные препараты, нацеленные на ДНК, позволяют преодолеть устойчивость медленно делящихся опухолевых клеток к таргетной терапии ADC, в составе которых представлены ингибиторы полимеризации микротрубочек. Помимо ингибиторов ДНК, перспективными лекарственными агентами, оказывающими токсический эффект вне зависимости от стадии клеточного цикла, выступают ингибиторы РНК. К ним относят тайланстатины (FR901464, тайланстатин А), ингибирующие сплайсинг РНК, и аматоксины (α - и β -аманитины), ингибирующие эукариотическую РНК-полимеразу II [31].

Одно из направлений разработок новых ADC – использование терапевтических средств, активи-

рующих клетки врожденного иммунитета. Данные препараты – агонисты, индуцирующие внутриклеточные сигнальные каскады, связываясь с определенными рецепторами на поверхности иммунных клеток. Это приводит к активации дендритных клеток (DC) и последующей активации противоопухолевых Т-клеток, а также к секреции IFN- γ и других провоспалительных цитокинов. В качестве примеров можно привести агонисты Toll-подобных рецепторов и стимуляторов генов интерферона (STING) [32]. В настоящий момент продолжается поиск цитотоксических препаратов с альтернативными механизмами действия. К их числу можно отнести ингибиторы антиапоптотического белка Bcl-xL; ингибиторы NAMPT, фермента, превращающего никотинамид в никотинамидмононуклеотид; кармафицины, ингибиторы протеасомной активности; PROTAC, бифункциональные молекулы, способные одновременно связывать целевой белок и убиквитинлигазу E3, что способствует его протеолизу [33–35].

Основные группы лекарственных средств, которые используют для создания ADC, представлены в табл. 1.

Таблица 1. Лекарственные средства в составе ADC

Мишень	Группа лекарственных средств	Примеры соединений	Механизм действия
Микротрубочки	Майтансиноиды	DM1, DM4	Связывание с димерами тубулина, препятствующее полимеризации микротрубочек
	Ауристатины	MMAE, MMAF	Влияние на конформацию димеров тубулина; ингибирование деполимеризации и реорганизации микротрубочек
	Эрибулины	Мезилат эрибулина	Связывание димеров тубулина в некомпетентные комплексы; нарушение удлинения микротрубочек в межфазных клетках
	Тубулизины	Тубулизин (A, D, H, U, V)	Связывание с димерами тубулина, препятствующее полимеризации микротрубочек
	Криптофицины	Криптофицин-1, криптофицин-52	Связывание с димерами тубулина, изменяющее их конформацию и препятствующее полимеризации микротрубочек
	Ингибиторы Eg5	SB-715992, филанезиб	Ингибирование АТФ-активности моторного домена кинезина Eg5, препятствующее движению микротрубочек

Таблица 1. (Продолжение)

Мишень	Группа лекарственных средств	Примеры соединений	Механизм действия
ДНК	Энедиины	Кальцихеамицин gI	Связывание с ДНК в области малых бороздок и инициация двухцепочечных разрывов
	Ингибиторы топоизомеразы I	Экзатекан, топотекан, SN-38	Индукция разрывов двухцепочечной ДНК путем связывания с ТРО-1 и ДНК с образованием комплекса
	Пирроло[2,1-с][1,4]-бензодиазепины (PBD)	Димеры PBD	Алкилирование в области малых бороздок ДНК, приводящее к связыванию цепей ДНК и их повреждению
	Дуокармицины	Дуокармицин А	Алкилирование аденина в N3-положении в области малых бороздок
РНК	Тайланстатины	FR901464, тайланстатин А	Ингибирование сплайсинга мРНК
	Аматоксины	α -Аманитин, β -аманитин	Ингибирование эукариотической РНК-полимеразы II
Молекулы, модулирующие иммунный ответ	Агонисты Toll-подобного рецептора	Агонисты TLR7, 8, 9	Индукция противоопухолевого иммунного ответа (активация DC и Т-клеток)
	Модуляторы глюкокортикоидных рецепторов (GRMS)	Дексаметазон	Подавление продукции медиаторов воспаления
	STING-агонисты	CDNs	Индукция секреции провоспалительных цитокинов
Антиапоптотический белок Bcl-xL	Ингибиторы Bcl-xL	ABT-737	Блокирование ВНЗ-связывающего домена антиапоптотического белка Bcl-xL
Никотин-амидфосфорибозилтрансфераза (NAMPT)	Ингибиторы NAMPT	FK-866, A-1293201	Подавление фермента NAMPT, приводящее к энергетическому кризису
Субъединица b5 протеасомы	Кармафицины	Кармафицины А и В	Ингибирование субъединицы b5 протеасомы

Таким образом, на сегодняшний день лекарственные препараты в составе одобренных ADC – это исключительно ингибиторы полимеризации микротрубочек и ингибиторы ДНК; однако активно разрабатываются конъюгаты, в которых лекарственные агенты имеют альтернативные механизмы противоопухолевого воздействия.

5. СТРУКТУРА ЛИНКЕРОВ И МЕТОДЫ КОНЬЮГАЦИИ

Линкеры представляют собой химические соединения, осуществляющие связывание mAb и лекарственного препарата в составе ADC. Существуют определенные критерии при выборе линкера для получения конъюгатов. Лин-

керы должны быть достаточно гидрофильными, чтобы скомпенсировать гидрофобную природу большинства лекарственных агентов. В противном случае это может привести к агрегации ADC, снижению активности и стабильности конъюгата. Один из подходов к повышению гидрофильности линкеров в ADC – присоединение к ним молекул полиэтиленгликоля (ПЭГ) [36]. Пэгирование позволяет улучшить фармакокинетические свойства ADC, предотвращая риск формирования агрегатных форм конъюгата. Во-вторых, линкеры должны быть стабильными во время нахождения в кровотоке для предотвращения преждевременного высвобождения лекарственного препарата и нецелевой токсичности [37].

В состав современных ADC могут быть включены расщепляемые или нерасщепляемые линкеры. Расщепляемые линкеры чувствительны к активности ряда ферментов, изменениям pH, окислительно-восстановительного потенциала или концентрации глутатиона (GSH). При попадании в определенные условия линкеры обеспечивают высвобождение лекарственного препарата, не требуя неконтролируемого и полного ферментативного расщепления антитела в лизосомах. Расщепление pH-зависимых линкеров происходит в условиях повышенной кислотности и гипоксии опухолевого микроокружения либо, что используется чаще, после интернализации ADC в клетку-мишень и последующего попадания конъюгата в лизосомы, pH которых находится в пределах 4.5–6.5. Дисульфидные линкеры проявляют чувствительность к восстанавливающим условиям, которые создаются гипоксичной средой опухоли [38, 39]. Помимо этого GSH, локализованный в цитоплазме опухолевых клеток, способен расщеплять данный тип линкеров. Наименьшая нецелевая токсичность характерна для ADC, содержащих пептидные линкеры. Такие линкеры включают определенные аминокислотные последовательности, которые узнаются и расщепляются лизосомальными протеазами, например, катепсином В, экспрессия которого повышена в опухолевых клетках.

Нерасщепляемые линкеры в составе ADC не подвергаются специфическому расщеплению; препарат высвобождается только после полного протеолиза антитела в лизосоме. Для данных линкеров характерна сниженная нецелевая

токсичность в сравнении с расщепляемыми аналогами, поскольку они более стабильны в кровотоке. Лекарственный препарат в составе ADC с нерасщепляемым линкером обладает сниженной способностью выхода из клетки-мишени, поскольку сохраняет связь с фрагментом линкера после неселективного протеолиза mAb в лизосомах. В результате могут быть снижены как активность препарата, так и эффект “стороннего наблюдателя”, позволяющий преодолевать проблеме опухолевой гетерогенности [40]. В настоящий момент большинство конъюгатов, одобренных FDA, несут в своем составе расщепляемые линкеры.

Значительное влияние на эффективность ADC оказывает способ пришивки терапевтического препарата и линкера к mAb. Присоединение лекарства к mAb не должно изменять стабильность или активность препарата в организме. Кроме того, связывание должно быть контролируемым и предсказуемым для повышения гомогенности ADC [41]. Среднее количество терапевтического средства на антитело определяется количеством молекул препарата на молекулу антитела (drug antibody ratio, DAR). Для IgG1, наиболее часто используемого в составе ADC, значение DAR обычно варьирует в диапазоне 2–8 молекул лекарства на одну молекулу антитела. Значение DAR влияет на стабильность, клиренс, биораспределение и связывание с антигеном. Подбор оптимального DAR зависит от цитотоксических и физико-химических свойств препарата и во многом определяет противоопухолевую активность ADC. Традиционно модифицированное лекарство связывают с лизинами и цистеинами, входящими в состав mAb, однако в последнее время появляются новые стратегии, основанные на включении дополнительных аминокислот или других реакционных групп для осуществления сайт-специфической конъюгации [42]. Основные методы конъюгации mAb и лекарственного средства в составе ADC представлены на рис. 3.

Амины лизина содержат дополнительную аминогруппу (NH₂) и способны к образованию амидов с ацилирующими агентами, такими как гидроксисукцинимидовые эфиры, бензоил-фториды и ангидриды кислот, что приводит к образованию прочных связей. Однако в своем составе IgG содержит ~80 остатков лизина; при

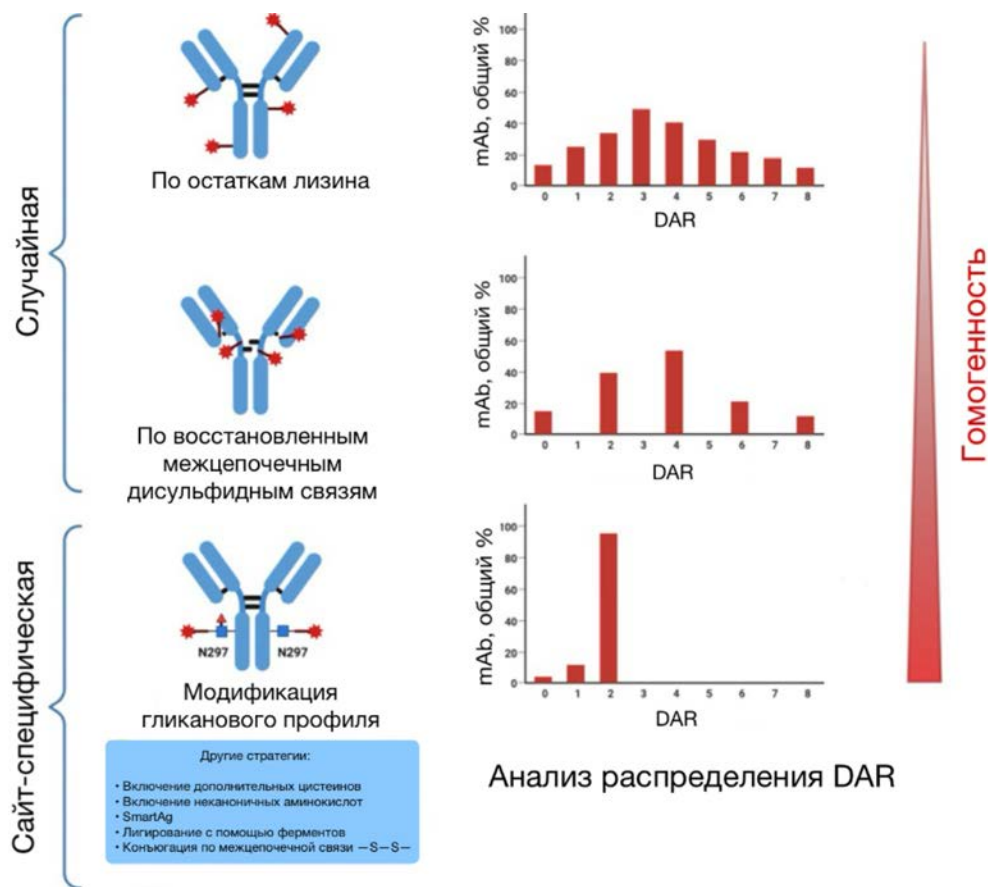


Рис. 3. Основные методы конъюгации мАт и лекарственного средства в составе ADC и соответствующие им средние значения DAR. Рисунок модифицирован на основе [49].

этом реакционную способность конкретных остатков трудно контролировать, что приводит к нежелательной гетерогенности ADC, полученных данным способом. Поскольку точный уровень и место конъюгации не могут быть определены заранее, сопряжение по лизинам может произойти вблизи Fc-домена или CDR-участка антитела, что критично для способности mAb связываться с антигенами. Кроме того, ацилирующие агенты, помимо лизина, способны к образованию сложных эфиров с остатками серина, треонина или тирозина; при этом формируется нестабильная связь, что приводит к потере части препарата в ходе синтеза ADC [42].

Цистеины содержат тиольную группу (SH-) и способны к формированию прочных связей с электрофилами. В составе IgG1 присутствуют четыре межцепочечных дисульфидных связи. Показано, что восстановление серы в дисульфидных мостиках между цепями не приводит

к нарушению структурной целостности mAb. В результате может образоваться до восьми восстановленных тиольных групп, по которым можно осуществить конъюгацию, что определяет максимальное значение DAR при получении ADC таким методом. В большинстве случаев для осуществления реакции связывания линкеров с восстановленными цистеинами антитела используется малеимид [43]. Малеймиды подвергаются атаке SH-группы цистеина с образованием алкилтиосукуцинимидов. Данный механизм конъюгации характеризуется достаточно быстрой кинетикой реакции, специфичностью и простотой включения в молекулы лекарственных средств. Поскольку вариантов, по которым может осуществляться конъюгация по цистеинам, гораздо меньше, чем по лизинам, итоговые ADC характеризуются большей гомогенностью соотношения лекарственный препарат/антитело.

Традиционные способы конъюгации нуждаются в усовершенствовании, поскольку структура нативных антител не может обеспечить достаточную гомогенность препаратов ADC. В связи с этим были разработаны новые методы сайт-специфической конъюгации лекарственных средств с mAb, представляющие собой модификации аминокислотной последовательности антител и включение функциональных групп, способных к конъюгации с определенными химическими агентами. Один из вариантов таких модификаций – включение дополнительных цистеинов в состав IgG [44]. Включаемые в состав антител цистеины способны вступать в реакцию с альдегидами с образованием стабильных тиазолидинов. Полученные таким способом ADC имеют коммерческое наименование TH10MAB™; они демонстрируют высокую гомогенность по сравнению с ADC без модификаций. Также возможно включать в состав антител неканонические аминокислоты (ncAA), например, *p*-ацетилфенилаланин и *p*-азидометил-L-фенилаланин [45].

За счет ферментативных реакций можно устанавливать метки в структуре mAb, представляющие собой альдегидные производные; данная технология называется SmartAg [46]. В результате ферментативного окисления цистеина образуется формилглицин, по которому впоследствии осуществляется сайт-специфическая конъюгация. Формировать сайты конъюгации можно также за счет модификации гликанового профиля CH2-домена [47].

Оптимизировать конъюгацию можно за счет использования ферментов, узнающих синтезированные аминокислотные последовательности в составе антитела для последующего ковалентного присоединения по ним линкера и лекарственного средства. Возможна также конъюгация по межцепочечной связи –S–S–, в результате чего на один межцепочечный дисульфидный мостик приходится единственная молекула лекарственного средства (на примере IgG1 максимальный DAR равен 4) [48].

Таким образом, на сегодняшний день появляются новые методы оптимизации способов конъюгации, позволяющие увеличивать гомогенность и стабильность препарата ADC, однако традиционные методы сопряжения по лизину или цистеину продолжают оставаться в широкой практике ввиду их простоты и доступности.

6. АДРЕСНЫЕ МОЛЕКУЛЫ В СОСТАВЕ ADC

Полноразмерные антитела – стандартные векторные молекулы для доставки терапевтического препарата в клетки опухоли. Для антител в составе ADC должны быть характерны достаточно высокая аффинность к целевой молекуле-мишени и отсутствие неспецифического связывания (кросс-реактивности), низкая иммуногенность, эффективная интернализация и оптимальный период полувыведения [50].

По мере развития ADC в их состав включали мышинные, химерные, гуманизированные и человеческие mAb. Первоначально ADC содержали в своем составе мышинные mAb, которые получали с помощью гибридомной технологии. Такие антитела характеризуются высокой степенью иммуногенности, что определило необходимость создания химерных и гуманизированных моноклональных антител для снижения выработки перехватывающих антител к ADC, ослабляющих противоопухолевую эффективность. Химерные mAb содержат человеческую константную часть и вариабельную мышиную, они также вызывают иммунный ответ при введении, но более слабый, чем при введении мышинных антител. Для гуманизированных антител, в которых мышинными остаются лишь области, определяющие комплементарность (CDR), иммуногенность еще более снижена, но значительно выше, чем у полностью человеческих антител, которые в настоящий момент активно разрабатываются для создания терапевтических антител и ADC [17].

Основной класс антител, используемый для получения ADC, – это IgG. Данный класс включает четыре подкласса: IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4. Важное различие данных антител заключается в структуре шарнирной области: IgG1, а также IgG4 содержат две межцепочечные дисульфидные связи, IgG2 – четыре, а IgG3 – одиннадцать (рис. 4). При разработке ADC предпочтение отдается IgG1, поскольку для него характерны длительный период полувыведения из крови (~21 день), оптимальная растворимость, низкая иммуногенность, а также высокая авидность Fc-части, что обеспечивает эффективную активацию эффекторных клеток и системы комплемента [5]. По причине короткого периода полувыведения IgG3 (~7 дней) и способности к димеризации и агрегации IgG2 данные антитела

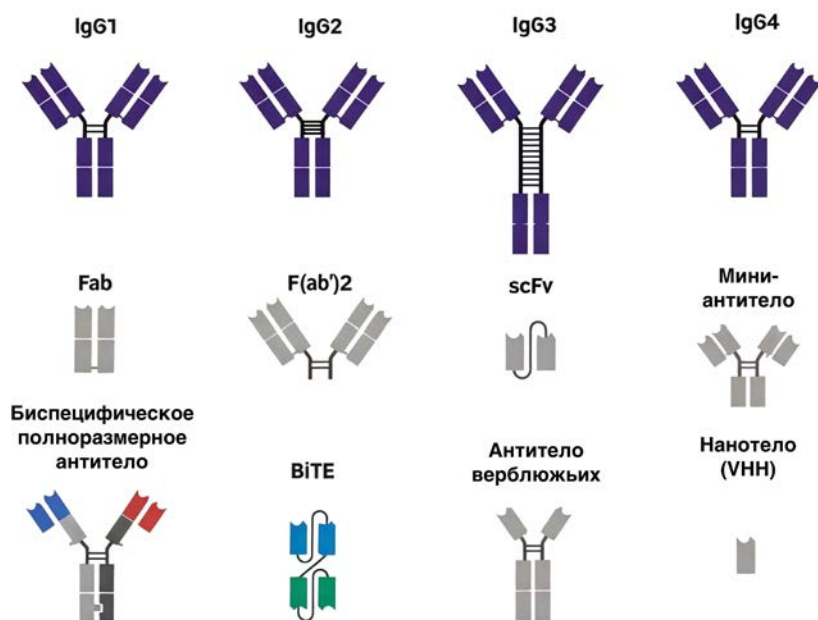


Рис. 4. Схематичное строение подклассов IgG, а также различных форматов антител, используемых в составе ADC, для адресной доставки лекарственных препаратов. Рисунок создан с помощью программы BioRender (<https://www.biorender.com/>).

обычно не включают в состав конъюгатов. IgG4 используются, например, в составе препарата гемтузумаб озогомицин, однако они с меньшей эффективностью активируют C1q-путь, уступая по эффективности IgG1. С другой стороны, из-за слабой индукции иммунного ответа IgG4 демонстрируют более благоприятный профиль безопасности [51].

Для препаратов ADC на основе полноразмерных mAb существуют некоторые ограничения, связанные с их крупным размером (150 кДа). Разнообразные биологические барьеры препятствуют проникновению антитела с лекарственным препаратом в опухоль, что снижает эффективность терапии. Помимо этого, полноразмерные IgG могут характеризоваться замедленной скоростью клиренса, что неблагоприятно отражается на фармакокинетике ADC [52]. Данная проблема может быть решена путем включения в состав ADC векторных молекул с меньшей молекулярной массой, например, антигенсвязывающих фрагментов антител. Их получение осуществляется путем продукции рекомбинантных белков или за счет протеолитического расщепления mAb. Такие фрагменты антител сохраняют способность полноразмерных mAb осуществлять адресную доставку препарата к

клеткам, содержащим специфический антиген, за счет сохранения в них вариабельных доменов тяжелой и легкой цепей (VH и VL). В то же время отсутствие Fc-домена у данных фрагментов сводит к минимуму активацию иммунных клеток и снижает побочные эффекты. Основные варианты фрагментов антител включают в себя Fab-, F(ab')2-, scFv-, мини-антитела и однодоменные антитела [53] (рис. 4).

Fab – одновалентный фрагмент, связывающийся с антигеном в соотношении 1 : 1; его масса составляет 55 кДа. В состав данной структуры входят вариабельные домены VL и VH, связанные с константными доменами CL и CH1; между легкой и тяжелой цепями расположена дисульфидная связь. Меньшие размеры Fab определяют его быстрое биораспределение и лучшее проникновение в ткани. Состоящие из двух Fab, соединенных дисульфидной связью в области шарнира, F(ab)₂ представляют собой двухвалентные фрагменты, взаимодействующие с антигеном в соотношении 1 : 2. Наименьший природный антигенсвязывающий фрагмент – Fv, состоящий из нековалентно связанных VH- и VL-доменов. Однако Fv нестабилен в растворе, в связи с чем были разработаны аналоги на основе синтетических антигенсвязывающих одноцепо-

чечных фрагментов Fv (scFv). Масса данного фрагмента составляет ~25 кДа, обычно он состоит из VH- и VL-доменов, связанных с помощью короткого глицин-серинового (Gly4Ser) линкера [54]. Для предотвращения ускоренного выведения scFv из организма ввиду его малой молекулярной массы и для повышения аффинности, мономерный фрагмент собирают в мультимерные фрагменты [55]. Помимо перечисленных вариантов фрагментов антител в качестве вектора в составе ADC могут быть включены мини-антитела. Они представляют собой два фрагмента scFv, связанные с помощью домена тяжелой цепи CH3, что приводит к образованию двухвалентных димеров; их молекулярная масса составляет 80 кДа (рис. 4).

Один из вариантов IgG, вырабатываемых иммунными клетками верблюжьих, имеет нетипичное строение: данный вид антител не содержит легкой цепи и домена CH1 тяжелой цепи. VHH представляет собой вариабельный фрагмент верблюжьих антител, их также называют нанотелами, поскольку они обладают малой молекулярной массой (~15 кДа); выделяют мономерные или димерные формы данного формата антител [56]. Нанотела обладают высокой стабильностью в широком температурном и pH-диапазоне; данные фрагменты используются в качестве ингибиторов ферментов или для взаимодействия с эпитопами, которые стерически недоступны для обычных антител. Для VHH характерен короткий период полувыведения из кровотока и лучшее проникновение в ткани из кровеносных сосудов; кроме того, связываясь с поверхностным антигеном, нанотела способны проникать через плазматическую мембрану внутрь клетки, что определяет их высокую эффективность в качестве инструментов доставки и визуализации [57]. Сходные с IgG верблюжьих, антитела акул (IgNAR) также не имеют легких цепей, а вариабельный домен данных антител (V-NAR) представляет собой функциональный аналог VHH.

Помимо указанных выше моноклональных антител и их различных форматов перспективными молекулами в качестве векторов в составе ADC выступают биспецифические антитела (BsAb). Их особенность – способность связываться с двумя различными эпитопами одной молекулы

или с двумя различными мембранными мишенями. Данные антитела применяются для пространственного сближения клеток, кластеризации рецепторов и функциональной имитации некоторых кофакторов [58, 59]. Перечисленные особенности BsAb открывают новые возможности в области разработки ADC [60]. Связываясь с различными эпитопами на поверхности одного типа мембранных рецепторов (например, HER2), BsAb способствуют их кластеризации, что приводит к повышению степени эндоцитоза комплекса антиген–антитело. Эффективность интернализации ADC также можно повысить путем одновременного нацеливания BsAb на ассоциированный с опухолью антиген и рецептор, для которого характерна высокая скорость интернализации. Нацеливание BsAb на два различных опухолевых маркера на одной клетке способствует повышению селективности терапии и снижению нецелевой токсичности. Кроме того, в отличие от моноспецифических антител, BsAb способны к ингибированию сразу нескольких внутриклеточных сигнальных путей, что будет препятствовать возникновению лекарственной устойчивости в ответ на терапию ADC. На сегодняшний день ADC на основе BsAb находятся на стадиях доклинических исследований и клинических исследований I фазы [60].

7. МАРКЕРЫ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА НА ОСНОВЕ АНТИТЕЛ

Одна из принципиальных задач при разработке таргетной терапии – выбор оптимальной молекулы-мишени для направленного действия на опухоль. Данная мишень должна на высоком уровне экспрессироваться преимущественно в опухолевых клетках или в микроокружении опухоли [61]. В случае таргетных препаратов на основе антител, включая ADC, молекула-мишень должна быть представлена на поверхности плазматической мембраны для возможности взаимодействия с mAb. Кроме того, мишень должна обладать способностью к рецептор-опосредованному эндоцитозу, что позволит комплексу антиген–антитело проникнуть внутрь клетки. При этом важно учитывать, характерна ли для данного антигена рециркуляция на поверхности клеточной мембраны после интернализации комплекса, т.к. в случае снижения уровня

экспрессии маркера на поверхности мембраны значительно снижается эффективность препарата.

В настоящий момент более 50 молекул рассматриваются в качестве мишеней таргетной терапии на основе антител, включающих антигены как для гематологического, так и для солидного типов опухолей [62]. В случае гематологических опухолей поражаются клетки крови, лимфы, костного мозга и лимфатических тканей. Считается, что гематологические опухоли лучше поддаются лечению, т.к. антигенные мишени легкодоступны для mAb в отличие от солидных опухолей, при лечении которых возникают трудности с проникновением вглубь новообразования. Гематологические опухоли характеризуются повышенной экспрессией ряда поверхностных маркеров (CD19, CD20, CD22, CD33, BCMA, CD79 и др.). Данные антигены встречаются и на здоровых клетках крови, что также делает их мишенью таргетной терапии, но их количество впоследствии восстанавливается за счет пула гемопоэтических стволовых клеток, не несущих данного маркера. Экспрессия CD19 характерна для В-клеток, начиная с пре-В-клеточной стадии развития и до трансформации в плазматические клетки, а также для фолликулярных дендритных клеток. CD19 выступает корецептором В-клеточного рецептора (BCR) и мишенью для таргетной терапии неходжкинской лимфомы (В-NHL) и В-лейкозов [63]. CD20 – маркер молодых и зрелых В-лимфоцитов, но он утрачивается на момент трансформации в плазматические клетки. Повышенная экспрессия данного антигена обнаруживается на клетках В-лимфом. CD22 участвует в негативной регуляции передачи сигналов BCR, а также опосредует миграцию В-клеток и поддерживает периферическую толерантность В-клеток. Данная молекула экспрессируется на нормальных В-клетках, В-клетках при всех зрелых В-клеточных острых лимфобластных лейкозах (В-ALL) и на большинстве клеток-предшественников В-ALL [64]. CD33 обнаруживается на клетках, связанных с острым миелоидным лейкозом (AML) или острым лимфобластным лейкозом (ALL). В норме экспрессия CD33 характерна для миелоидных предшественников, однако она снижается по мере их созревания. BCMA – член TNFR-семейства; его связывание со специфическими лигандами поддерживает выживание плазмбластов и плаз-

матических клеток костного мозга [65]. Данный сигнальный путь также способствует выживанию клеток множественной миеломы, что делает данную молекулу потенциальной мишенью для таргетной терапии. Гетеродимер CD79, состоящий из цепей CD79a и CD79b, выступает компонентом сигнального комплекса BCR. CD79b – эффективная мишень таргетной терапии, поскольку его присутствие ограничено В-клетками и клетками В-NHL [66].

Для солидных опухолей мишенями терапевтических антител выступают рецепторы с гиперэкспрессией на злокачественных клетках (HER2, TROP2, нектин-4, FR α , TF, ганглиозид GD2 и ряд других) [53, 67]. HER2 – рецептор эпидермального роста человека 2-го типа. Его гиперэкспрессия на мембране наблюдается при многих типах рака, в частности при раке желчевыводящих путей, колоректальном раке, немелкоклеточном раке легких (HMPJ), раке мочевого пузыря и молочной железы. От 10 до 20% случаев рака молочной железы характеризуются повышенной экспрессией HER2, что приводит к повышению пролиферации и выживания в опухолевых клетках. Помимо злокачественных клеток, HER2 экспрессируется также на мембранах здоровых эпителиальных тканей и кардиомиоцитов, что может приводить к кардиотоксичности в результате действия препаратов таргетной терапии [68]. TROP2 представляет собой мембранный гликопротеин, присутствие которого на поверхности мембраны характерно как для эпителия здоровых тканей, например, кожи, эпителия шейки матки, миндалин и тимуса, так и для нескольких типов карцином таких органов и тканей, как молочная железа, поджелудочная железа, уротелий и яичники. Данная молекула участвует в передаче клеточных сигналов посредством связывания с факторами роста на поверхности клеток, индуцирующих их выживание и пролиферацию [69]. Нектин-4 – трансмембранный полипептид I типа, входящий в состав семейства нектиновых Ig-подобных молекул адгезии. Данная молекула опосредует кальций-независимую межклеточную адгезию путем модуляции перестройки цитоскелета. Нектин-4 на низком уровне экспрессируется в тканях здорового человека, однако усиление его экспрессии характерно для различных видов эпителиального рака [70]. FR α – высокоаффинный мембраносвязанный рецептор к фолиевой кислоте и не-

скольким ее производным. Повышенная экспрессия данного рецептора встречается на клетках рака яичников, рака легких и рака молочной железы; внутриклеточный транспорт FRA действует как фактор транскрипции для путей, способствующих клеточному росту, а внутриклеточный транспорт фолиевой кислоты необходим для биосинтеза ДНК [71]. TF (тканевой фактор), также называемый фактором свертывания крови III или CD142, представляет собой трансмембранный гликопротеин, который обладает прокоагулянтной активностью и индуцирует внутриклеточную передачу сигнала в комплексе с фактором VIIa; характерен для клеточной поверхности моноцитов, тромбоцитов и эпителиальных клеток. Некоторые виды рака, такие как глиобластома, рак молочной железы, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак легких и рак шейки матки, характеризуются повышенной экспрессией данной молекулы [72].

Одни из наиболее известных маркеров таргетной терапии на основе антител – иммунные контрольные точки PD-1, PD-L1 и CTLA-4 [73]. В отличие от большинства препаратов таргетной терапии, ингибиторы данных молекул могут быть нацелены не только на клетки опухоли, но и на иммунные клетки, восстанавливая их подавленную цитотоксическую активность. По-

мимо упомянутых выше, были обнаружены другие иммунные контрольные точки, такие как IDO, LAG3, TIM-3, TIGIT, SIGLECs, VISTA и CD47, на которые также могут быть нацелены таргетные препараты [74].

Маркеры таргетной терапии чаще всего представляют собой белковые молекулы или гликопротеины, однако помимо них мишенями могут выступать гликолипиды, в частности ганглиозиды [75].

Первый и пока единственный препарат на основе mAb, нацеленный на гликолипиды, – антитела, специфичные к ганглиозиду GD2, кроме того, разрабатываются ADC к этой мишени [76]. Дисиалированный ганглиозид GD2 относится к классу ганглиозидов, сиазированных гликофинголипидов, состоящих из церамида и олигосахарида [77]. В состав GD2 входят гидрофобный церамид и гидрофильный пентасахарид [78] (рис. 5). Липидная часть GD2 локализована во внешнем монослое плазматической мембраны, а углеводная часть внеклеточная и участвует в формировании гликокаликса. Повышенная поверхностная экспрессия GD2 обнаружена на опухолевых клетках нейроэктодермального происхождения, таких как нейробластома, ретинобластома, глиома, меланома и различные саркомы [79]. Кроме того, данный

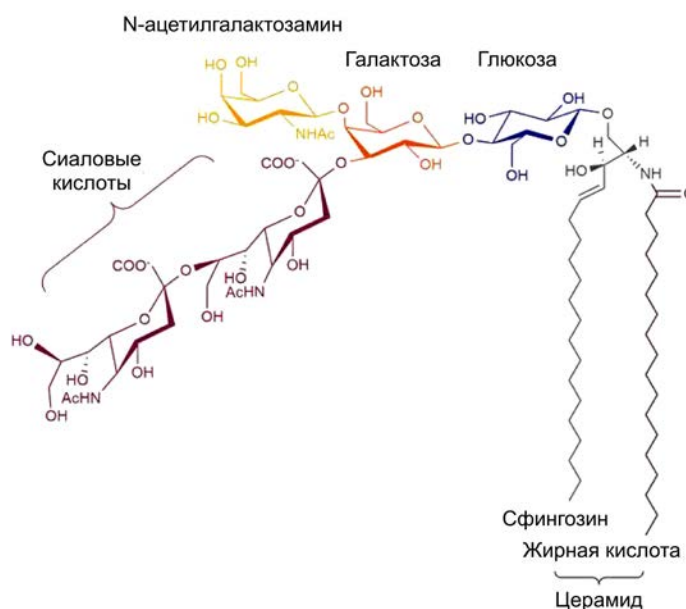


Рис. 5. Структура ганглиозида GD2. Рисунок модифицирован на основе [78].

ганглиозид экспрессируется на опухолях ненейро-эктодермального происхождения, в том числе раке молочной железы, мелкоклеточном раке легких, мочевого пузыря и яичников человека [80, 81]. Данный ганглиозид характеризуется низкой или отсутствующей экспрессией на большинстве здоровых клеток организма. В здоровых клетках экспрессия GD2 ограничена нейронами, периферическими нервами и меланоцитами кожи. Более того, на поверхности нейронов GD2 выступает минорным ганглиозидом, составляющим всего 1–2% от общего количества ганглиозидов; соответственно, его уровень экспрессии существенно ниже, чем у других ганглиозидов (например, GD3) [82].

Наиболее перспективный подход для использования ганглиозида GD2 в противоопухолевой терапии – иммунотерапия с применением mAb. В настоящий момент только два препарата – *dinutuximab* и *naxitamab*, представляющие собой анти-GD2 mAb, – были одобрены для клинического применения [83]. Препараты характеризуются значимой эффективностью действия и повышают на 20% 5-летнюю выживаемость пациентов с нейробластомой высокого риска в комбинированной терапии по сравнению с выживаемостью пациентов, получавших только химиотерапию [84].

Однако использование препарата немодифицированных анти-GD2 mAb, даже в сочетании с различными химиопрепаратами и модулирующими веществами, имеет ряд ограничений, среди которых недостаточная эффективность действия и побочные эффекты. Ограниченная эффективность действия анти-GD2 mAb во многом обусловлена низкой активностью иммунных эффекторных клеток внутри солидных опухолей, а также большим размером антител, которые плохо проникают в плотные новообразования. Данные ограничения могут быть в значительной степени преодолены за счет получения иммуноконъюгатов с лекарственными препаратами, а также путем использования фрагментов антител [83].

В недавней работе была показана эффективность GD2-направленных конъюгатов антител с лекарствами (ADC) в элиминации широкого спектра GD2-положительных опухолей [84]. Анти-GD2-ADC продемонстрировали сильные и се-

лективные цитотоксические эффекты на человеческих клеточных линиях нейробластомы, глиомы, рака молочной железы, саркомы и меланомы. ADC показали выраженное ингибирование роста опухоли в сингенных GD2-положительных мышинных моделях рака, тогда как исходные антитела проявили незначительные противоопухолевые эффекты.

Использование фрагментов анти-GD2 mAb в конъюгатах с лекарствами также имеет потенциал, поскольку способно ускорить накопление терапевтических молекул в опухоли и снизить их побочные эффекты. В нескольких работах были получены конъюгаты фрагментов анти-GD2 mAb с лекарствами. Конъюгаты мини-антител и scFv-фрагментов антител с тубулин-ингибирующими препаратами MMAE и MMAF проявили сильные цитотоксические и цитостатические эффекты в GD2-положительных линиях нейробластомы и меланомы [85]. В другой работе были получены конъюгаты пегилированных мономеров и мультимеры scFv-фрагментов анти-GD2 mAb и майтанзиноидами DM1 и DM4 с использованием малеимидной химии [84]. Мультимерные фрагменты показали усиленные антигенсвязывающие свойства и более эффективное поглощение опухолью в сингенной модели GD2-позитивного рака. Конъюгаты продемонстрировали сильные цитотоксические эффекты в GD2-положительной клеточной линии B78-D14, в отличие от GD2-отрицательной клеточной линии V16. Предложенный подход может способствовать разработке новых ADC для терапии GD2-положительных опухолей [86].

8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одобренные к настоящему времени ADC обладают доказанными терапевтическими преимуществами в лечении онкологических больных и зарекомендовали себя в качестве высокоэффективных препаратов для борьбы с онкологическими заболеваниями благодаря успеху нескольких продуктов. Несмотря на это, все еще существуют проблемы, связанные с разработкой и применением ADC, и востребованы стратегии, ведущие к повышению эффективности лечения и снижению побочных эффектов. Одна из наиболее существенных задач –

преодоление устойчивости опухолей к ADC-терапии. В процессе лечения опухолевые клетки могут приобретать устойчивость к терапии за счет прекращения экспрессии мишени на поверхности мембраны или благодаря работе мембранных насосов, обеспечивающих выведение препарата во внеклеточное пространство. При выборе специфического маркера необходимо учитывать, что антигены солидных опухолей могут быть высокогетерогенными и динамичными; не все из них могут в достаточной степени индуцировать интернализацию ADC в клетки опухолей, кроме того, необходимо учитывать эффект “стороннего наблюдателя” [20]. Для снижения вероятности возникновения устойчивости может быть полезна комбинация нескольких видов терапии или препаратов ADC, нацеленных на различные опухолевые мишени. Кроме того, включение двух терапевтических средств с различными механизмами действия в состав одной молекулы ADC снижает частоту возникновения устойчивости, что было показано на примере комбинации монометил ауристатина (MMAE) и майтансина (DM1) [9].

В качестве еще одной проблемы, которую необходимо решить для повышения эффективности противоопухолевой терапии на основе ADC, выступает низкий процент доставки цитотоксического агента в опухолевые клетки. Так, было показано, что в среднем <1% молекул лекарственного препарата доставляется к целевым клеткам [87]. В связи с этим необходимо отдавать предпочтение антителам со средним сродством к антигену, поскольку очень высокая аффинность снижает способность проникновения ADC вглубь солидной опухоли, а слишком низкое сродство понижает специфичность и эффективность действия конъюгата [88]. Выбор в качестве векторных молекул фрагментов антител (например, мини-антител, scFv-фрагментов, нанотел) вместо полноразмерных mAb также позволяет повысить эффективность проникновения ADC в опухолевые ткани и доставки цитотоксического препарата, снижая при этом вероятность возникновения побочных эффектов ввиду ускоренной скорости клиренса. Более того, в последнее время активно изучается возможность включения в состав ADC биспеци-

фичных антител, что позволяет повысить эффективность интернализации антител и цитотоксических агентов внутрь опухолевых клеток; для биспецифических ADC также характерна повышенная селективность к целевым клеткам [9]. Снижение эффективности доставки лекарственных препаратов может быть связано с гидрофобной природой агентов, что приводит к агрегации ADC. Повышение гидрофильности цитотоксических молекул (например, за счет заряженных групп) может помочь преодолеть данную проблему.

Зачастую применение ADC сопровождается различными побочными эффектами, такими как гематологическая токсичность, включая нейтропению, тромбоцитопению, лейкопению, анемию, гепатотоксичность, желудочно-кишечные реакции, нефротоксичность и нейротоксичность [9]. Значительная часть исследований сосредоточена на поиске возможностей повышения DAR при конъюгации антител и цитотоксических агентов, что позволит использовать в составе ADC менее токсичные препараты. Кроме того, сам препарат ADC должен быть стабильным до момента попадания в опухолевый очаг во избежание гибели здоровых тканей, что зависит от выбора линкера. Линкер должен способствовать эффективному высвобождению лекарственного препарата после интернализации, при этом по возможности сохраняя действие эффекта “стороннего наблюдателя”. Расщепляемые линкеры – наиболее подходящие этим требованиям варианты, однако в то же время они должны быть достаточно стабильными в кровотоке до момента интернализации в клетку. Для предотвращения нецелевой токсичности продолжают разрабатывать новые типы линкеров, например, Fe(II)-расщепляемых, фоточувствительных, биоортогональных и других типов линкеров [89].

Методики конъюгации лекарственных препаратов и mAb по остаткам цистеинов и лизинов в их составе неизбежно приводят к образованию гетерогенных продуктов, имеющих сниженную эффективность. Для получения гомогенных ADC продолжают разрабатываться методы биоортогональной химии. Полученные в результате биоортогональной конъюгации гомогенные ADC превосходят гетерогенные в условиях *in vitro* и *in vivo* [89]. Важно, что данные технологии

применимы к любым mAb, а также не влияют на их связывание с антигеном. Таким образом, продолжают развиваться различные методики введения определенных групп в состав антител для осуществления сайт-специфичной конъюгации [88].

Наконец, особое внимание исследователей на сегодняшний день уделено поиску более эффективных цитотоксических агентов в составе ADC. В результате значительно повысилось разнообразие эффекторных молекул в составе ADC, например, ингибиторы Bcl-xL, NAMPT и РНК, siРНК, кармафицины, PROTAC, фотоактивирующиеся молекулы (NIR-PIT) и иммуноагонисты (Toll, STING). Указанные эффекторные молекулы – весьма перспективные агенты для разработки ADC, способные существенно усилить эффективность и безопасность применения ADC для терапии различных типов опухолей.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 23-14-00277).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания исследований, выполненных кем-либо из авторов данной работы, с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.О. Макарова – анализ данных, написание текста рукописи, создание рисунков; Е.В. Смирщевская, М.М. Титов – анализ данных, редактирование текста; С.М. Деев – разработка концепции, научное руководство; Р.В. Холоденко – разработка концепции, анализ данных, подготовка и редактирование текста рукописи.

ДОСТУПНОСТЬ ДАННЫХ

Данные, подтверждающие выводы настоящего исследования, можно получить у корреспондирующего автора по обоснованному запросу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chen S., Cao Z., Prettnner K., Kuhn M., Yang J., Jiao L., Wang Z., Li W., Geldsetzer P., Bärnighausen T., Bloom D.E., Wang C. // *JAMA Oncol.* 2023. V. 9. P. 465–472.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.7826>
2. Amjad M.T., Chidharla A., Kasi A. // *StatPearls: StatPearls Publishing*, 2023.
3. Esfahani K., Roudaia L., Buhlaiga N., Del Rincon S.V., Papneja N., Miller W.H., Jr. // *Curr. Oncol.* 2020. V. 27. P. 87–97.
<https://doi.org/10.3747/co.27.5223>
4. Martinelli E., De Palma R., Orditura M., De Vita F., Ciardiello F. // *Clin. Exp. Immunol.* 2009. V. 158. P. 1–9.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.03992.x>
5. Yu S., Liu Q., Han X., Qin S., Zhao W., Li A., Wu K. // *Exp. Hematol. Oncol.* 2017. V. 6. P. 31.
<https://doi.org/10.1186/s40164-017-0091-4>
6. Doronin I.I., Vishnyakova P.A., Kholodenko I.V., Ponomarev E.D., Ryazantsev D.Y., Molotkovskaya I.M., Kholodenko R.V. // *BMC Cancer.* 2014. T. 14. P. 295.
<https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-295>
7. Sterner R.C., Sterner R.M. // *Blood Cancer J.* 2021. V. 11.
<https://doi.org/10.1038/s41408-021-00459-7>
8. Fu Z., Li S., Han S., Shi C., Zhang Y. // *Signal Transduct. Target Ther.* 2022. V. 7. P. 93.
<https://doi.org/10.1038/s41392-022-00947-7>
9. Li J.H., Liu L., Zhao X.H. // *Biomed. Pharmacother.* 2024. V. 177. P. 117106.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117106>
10. Sasso J.M., Tenchov R., Bird R., Iyer K.A., Ralhan K., Rodriguez Y., Zhou Q.A. // *Bioconjug. Chem.* 2023. V. 34. P. 1951–2000.
<https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.3c00374>
11. Petersen B.H., DeHerdt S.V., Schneck D.W., Bummol T.F. // *Cancer Res.* 1991. V. 51. P. 2286–2290.
12. Trail P.A., Willner D., Lasch S.J., Henderson A.J., Hofstead S., Casazza A.M., Firestone R.A., Hellström I., Hellström K.E. // *Science.* 1993. V. 261. P. 212–215.
<https://doi.org/10.1126/science.8327892>

13. Beck A., Goetsch L., Dumontet C., Corvaia N. // Nat. Rev. Drug Discov. 2017. V. 16. P. 315–337.
<https://doi.org/10.1038/nrd.2016.268>
14. Sievers E.L., Larson R.A., Stadtmayer E.A., Estey E., Löwenberg B., Dombret H., Karanes C., Theobald M., Bennett J.M., Sherman M.L., Berger M.S., Eten C.B., Loken M.R., van Dongen J.J., Bernstein I.D., Appelbaum F.R., Mylotarg Study Group // J. Clin. Oncol. 2001. V. 19. P. 3244–3254.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.13.3244>
15. Guerra V.A., DiNardo C., Konopleva M. // Best Pract. Res. Clin. Haematol. 2019. V. 32. P. 145–153.
<https://doi.org/10.1016/j.beha.2019.05.008>
16. Lambert J.M., Chari R.V. // J. Med. Chem. 2014. V. 57. P. 6949–6964.
<https://doi.org/10.1021/jm500766w>
17. Baah S., Laws M., Rahman K.M. // Molecules. 2021. V. 26. P. 2943.
<https://doi.org/10.3390/molecules26102943>
18. Wang Z., Li H., Gou L., Li W., Wang Y. // Acta Pharm. Sin. B. 2023. V. 13. P. 4025–4059.
<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.06.015>
19. Bhushan A., Misra P. // Curr. Oncol. Rep. 2024. V. 26. P. 1224–1235.
<https://doi.org/10.1007/s11912-024-01582-x>
20. Chis A.A., Dobrea C.M., Arseniu A.M., Frum A., Rus L.L., Cormos G., Georgescu C., Morgovan C., Butuca A., Gligor F.G., Vonica-Tincu A.L. // Int. J. Mol. Sci. 2024. V. 25. P. 6969.
<https://doi.org/10.3390/ijms25136969>
21. Riccardi F., Dal Bo M., Macor P., Toffoli G. // Front. Pharmacol. 2023. V. 14. P. 1274088.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1274088>
22. Staudacher A.H., Brown M.P. // Br. J. Cancer. 2017. V. 117. P. 1736–1742.
<https://doi.org/10.1038/bjc.2017.367>
23. Kroemer G., Galassi C., Zitvogel L. // Nat. Immunol. 2022. V. 23. P. 487–500.
<https://doi.org/10.1038/s41590-022-01132-2>
24. Bauzon M., Drake P.M., Barfield R.M., Cornali B.M., Rupniewski I., Rabuka D. // Oncoimmunol. 2019. V. 8. P. 1565859.
<https://doi.org/10.1080/2162402X.2019.1565859>
25. Janke C., Magiera M.M. // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2020. V. 21. P. 307–326.
<https://doi.org/10.1038/s41580-020-0214-3>
26. Burris H.A. // Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book. 2012. P. 159–161.
https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2012.32.109
27. Schwach J., Abdellatif M., Stengl A. // Front Biosci. (Landmark Ed). 2022. V. 27. P. 240.
<https://doi.org/10.31083/j.fbl2708240>
28. Pommier Y. // Nat. Rev. Cancer. 2006. V. 6. P. 789–802.
<https://doi.org/10.1038/nrc1977>
29. Hartley J.A. // Expert Opin. Biol. Ther. 2021. V. 21. P. 931–943.
<https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1776255>
30. Yao H.P., Zhao H., Hudson R., Tong X.M., Wang M.H. // Drug Discov. Today. 2021. V. 26. P. 1857–1874.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.06.012>
31. Yin W., Rogge M. // Clin. Transl. Sci. 2019. V. 12. P. 98–112.
<https://doi.org/10.1111/cts.12624>
32. Ramanjulu J.M., Pesiridis G.S., Yang J., Concha N., Singhaus R., Zhang S.Y., Tran J.L., Moore P., Lehmann S., Eberl H.C., Muelbaier M., Schneck J.L., Clemens J., Adam M., Mehlmann J., Romano J., Morales A., Kang J., Leister L., Graybill T.L., Charnley A.K., Ye G., Nevins N., Behnia K., Wolf A.I., Kasparcova V., Nurse K., Wang L., Puhl A.C., Li Y., Klein M., Hopson C.B., Guss J., Bantscheff M., Bergamini G., Reilly M.A., Lian Y., Duffy K.J., Adams J., Foley K.P., Gough P.J., Marquis R.W., Smothers J., Hoos A., Bertin J. // Nature. 2018. V. 564. P. 439–443.
<https://doi.org/10.1038/s41586-018-0705-y>
33. Wei Y., Xiang H., Zhang W. // Front. Pharmacol. 2022. V. 13. P. 970553.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.970553>
34. Youle R.J., Strasser A. // Cell Biol. 2008. V. 9. P. 47–59.
<https://doi.org/10.1038/nrm2308>
35. Almaliti J., Miller B., Pietraszkiewicz H., Glukhov E., Naman C.B., Kline T., Hanson J., Li X., Zhou S., Valeriote F.A., Gerwick W.H. // Eur. J. Med. Chem. 2019. V. 161. P. 416–432.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.10.024>

36. Simmons J.K., Burke P.J., Cochran J.H., Pittman P.G., Lyon R.P. // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2020. V. 392. P. 114932.
<https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.114932>
37. Jain N., Smith S.W., Ghone S., Tomczuk B. // *Pharm. Res.* 2015. V. 32. P. 3526–3540.
<https://doi.org/10.1007/s11095-015-1657-7>
38. Anderson N.M., Simon M.C. // *Curr. Biol.* 2020. V. 30. P. R921–R925.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.06.081>
39. Lu J., Jiang F., Lu A., Zhang G. // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. V. 17. P. 561.
<https://doi.org/10.3390/ijms17040561>
40. Kovtun Y.V., Goldmacher V.S. // *Cancer Lett.* 2007. V. 255. P. 232–240.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2007.04.010>
41. Walsh S.J., Bargh J.D., Dannheim F.M., Hanby A.R., Seki H., Counsell A.J., Ou X., Fowler E., Ashman N., Takada Y., Isidro-Llobet A., Parker J.S., Carroll J.S., Spring D.R. // *Chem. Soc. Rev.* 2021. V. 50. P. 1305–1353.
<https://doi.org/10.1039/d0cs00310g>
42. von Witting E., Hober S., Kanje S. // *Bioconjug. Chem.* 2021. V. 32. P. 1515–1524.
<https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.1c00313>
43. Wei C., Zhang G., Clark T., Barletta F., Tumey L.N., Rago B., Hansel S., Han X. // *Anal. Chem.* 2016. V. 88. P. 4979–4986.
<https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b00976>
44. Junutula J.R., Raab H., Clark S., Bhakta S., Leipold D.D., Weir S., Chen Y., Simpson M., Tsai S.P., Dennis M.S., Lu Y., Meng Y.G., Ng C., Yang J., Lee C.C., Duenas E., Gorrell J., Katta V., Kim A., McDorman K., Flagella K., Venook R., Ross S., Spencer S.D., Wong W.L., Lowman H.B., Vandlen R., Sliwkowski M.X., Scheller R.H., Polakis P., Mallet W. // *Nat. Biotechnol.* 2008. V. 26. P. 925–932.
<https://doi.org/10.1038/nbt.1480>
45. Axup J.Y., Bajjuri K.M., Ritland M., Hutchins B.M., Kim C.H., Kazane S.A., Halder R., Forsyth J.S., Santidrian A.F., Stafin K., Lu Y., Tran H., Seller A.J., Biroc S.L., Szydluk A., Pinkstaff J.K., Tian F., Sinha S.C., Felding-Habermann B., Smider V.V., Schultz P.G. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. V. 109. P. 16101–16106.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1211023109>
46. Rabuka D., Rush J.S., deHart G.W., Wu P., Bertozzi C.R. // *Nat. Protoc.* 2012. V. 7. P. 1052–1067.
<https://doi.org/10.1038/nprot.2012.045>
47. Zhu Z., Ramakrishnan B., Li J., Wang Y., Feng Y., Prabakaran P., Colantonio S., Dyba M.A., Qasba P.K., Dimitrov D.S. // *MAbs.* 2014. V. 6. P. 1190–1200.
<https://doi.org/10.4161/mabs.29889>
48. Schumacher F.F., Nunes J.P., Maruani A., Chudasama V., Smith M.E., Chester K.A., Baker J.R., Cad-dick S. // *Org. Biomol. Chem.* 2014. V. 12. P. 7261–7269.
<https://doi.org/10.1039/c4ob01550a>
49. Metrangolo V., Engelholm L.H. // *Cancers (Basel)*. 2024. V. 16. P. 447.
<https://doi.org/10.3390/cancers16020447>
50. Hughes B. // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010. V. 9. P. 665–667.
<https://doi.org/10.1038/nrd3270>
51. Zhang J., Woods C., He F., Han M., Treuheit M.J., Volkin D.B. // *Biochemistry.* 2018. V. 57. P. 5466–5479.
<https://doi.org/10.1021/acs.biochem.8b00575>
52. Teicher B.A., Chari R.V. // *Clin. Cancer Res.* 2011. V. 17. P. 6389–6397.
<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1417>
53. Kholodenko R.V., Kalinovskiy D.V., Doronin I.I., Ponomarev E.D., Kholodenko I.V. // *Curr. Med. Chem.* 2019. V. 26. P. 396–426.
<https://doi.org/10.2174/0929867324666170817152554>
54. Lou H., Cao X. // *Cancer Commun. (Lond)*. 2022. V. 42. P. 804–827.
<https://doi.org/10.1002/cac2.12330>
55. Kholodenko V., Kalinovskiy D.V., Svirshchevskaya E.V., Doronin I.I., Kononova M.V., Kibardin A.V., Shaman-skaya T.V., Larin S.S., Deyev S.M., Kholodenko R.V. // *Molecules.* 2019. V. 24. P. 3835.
<https://doi.org/10.3390/molecules24213835>

56. *Hussack G., Ryan S., van Faassen H., Rossotti M., MacKenzie C.R., Tanha J.* // PLoS One. 2018. V. 13. P.e0208978.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208978>
57. *Muyldermans S.* // Annu. Rev. Biochem. 2013. V. 82. P. 775–797.
<https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-063011-092449>
58. *Thakur A., Huang M., Lum L.G.* // Blood Rev. 2018. V. 32. P. 339–347.
<https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.02.004>
59. *Newman M.J., Benani D.J.* // J. Oncol. Pharm. Pract. 2016. V. 22. P. 639–645.
<https://doi.org/10.1177/1078155215618770>
60. *Zeng H., Ning W., Liu X., Luo W., Xia N.* // Front. Med. 2024. V. 18. P. 597–621.
<https://doi.org/10.1007/s11684-024-1072-8>
61. *Strohl W.R.* // Protein Cell. 2018. V. 9. P. 86–120.
<https://doi.org/10.1007/s13238-017-0457-8>
62. *Esapa B., Jiang J., Cheung A., Chenoweth A., Thurston D.E., Karagiannis S.N.* // Cancers (Basel). 2023. V. 15. P. 1845.
<https://doi.org/10.3390/cancers15061845>
63. *Ingle G.S., Chan P., Elliott J.M., Chang W.S., Koeppen H., Stephan J.P., Scales S.J.* // Br. J. Haematol. 2008. V. 140. P. 46–58.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06883.x>
64. *Short N.J., Kantarjian H.* // Lancet Haematol. 2023. V. 10. P. e382–e388.
[https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00064-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00064-9)
65. *Xing L., Liu Y., Liu J.* // Cancers (Basel). 2023. V. 15. P. 2240.
<https://doi.org/10.3390/cancers15082240>
66. *Burke J.M., Morschhauser F., Andorsky D., Lee C., Sharman J.P.* // Expert. Rev. Clin. Pharmacol. 2020. V. 13. P. 1073–1083.
<https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1826303>
67. *Criscitiello C., Morganti S., Curigliano G.* // J. Hematol. Oncol. 2021. V. 14. P. 20.
<https://doi.org/10.1186/s13045-021-01035-z>
68. *de Azambuja E., Bedard P.L., Suter T., Piccart-Gebhart M.* // Target Oncol. 2009. V. 4. P. 77–88.
<https://doi.org/10.1007/s11523-009-0112-2>
69. *Shvartsur A., Bonavida B.* // Genes Cancer. 2015. V. 6. P. 84–105.
<https://doi.org/10.18632/genesandcancer.40>
70. *Ordu M., Karaaslan M., Sirin M.E., Yilmaz M.* // North Clin. Istanbul. 2023. V. 10. P. 583–588.
<https://doi.org/10.14744/nci.2023.36034>
71. *Gonzalez T., Muminovic M., Nano O., Vulfovich M.* // Int. J. Mol. Sci. 2024. V. 25. P. 1046.
<https://doi.org/10.3390/ijms25021046>
72. *Ahmadi S.E., Shabannezhad A., Kahrizi A., Akbar A., Safdari S.M., Hoseinnehzad T., Zahedi M., Sadeghi S., Mojarad M.G., Safa M.* // Biomark Res. 2023. V. 11. P. 60.
<https://doi.org/10.1186/s40364-023-00504-6>
73. *Rui R., Zhou L., He S.* // Front. Immunol. 2023. V. 14. P. 1212476.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1212476>
74. *Anderson AC, Joller N, Kuchroo VK.* // Immunity. 2016. V. 44 P.989-1004.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.05.001>
75. *Negative A., Year S.S., Jeter A., Saragovi H.U.* // Front. Oncol. 2023. V. 13. P. 1261090.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1261090>
76. *Philippova J., Shevchenko J., Sennikov S.* // Front. Immunol. 2024. V. 15. P. 1371345.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1371345>
77. *Nazha B., Inal C., Owonikoko T.K.* // Front. Oncol. 2020. V. 10. P. 1000.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01000>
78. *Machy P., Mortier E., Birkle S.* // Front. Pharmacol. 2023. V. 14. P. 1249929.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1249929>
79. *Ivanov N.S., Kachanov D.Y., Larin S.S., Mollaev M.D., Konovalov D.M., Shamanskaya T.V.* // Russ. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2021. V. 8. P. 47–59.
80. *Orsi G., Barbolini M., Ficarra G., Tazzioli G., Manni P., Petrachi T., Mastrolia I., Orvieto E., Spano C., Prapa M., Kaleci S., D'Amico R., Guarneri V., Dieci M.V., Cascinu S., Conte P., Piacentini F., Dominici M.* // Oncotarget. 2017. V. 8. P. 31592–31600.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.16363>

81. Ahmed M., Cheung N.K. // *FEBS Lett.* 2014. V. 588. P. 288–297.
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2013.11.030>
82. Kholodenko I.V., Kalinovsky D.V., Doronin I.I., Deyev S.M., Kholodenko R.V. // *J. Immunol. Res.* 2018. V. 2018. P. 7394268.
<https://doi.org/10.1155/2018/7394268>
83. Ploessl C., Pan A., Maples K.T., Lowe D.K. // *Ann. Pharmacother.* 2016. V. 50. P. 416–422.
<https://doi.org/10.1177/1060028016632013>
84. Kalinovsky D.V., Kibardin A.V., Kholodenko I.V., Svirshchevskaya E.V., Doronin I.I., Konovalova M.V., Grechikhina M.V., Rozov F.N., Larin S.S., Deyev S.M., Kholodenko R.V. // *J. Immunother. Cancer.* 2022. V. 10. P. e004646.
<https://doi.org/10.1136/jitc-2022-004646>
85. Kalinovsky D.V., Kholodenko I.V., Kibardin A.V., Doronin I.I., Svirshchevskaya E.V., Ryazantsev D.Y., Konovalova M.V., Rozov F.N., Larin S.S., Deyev S.M., Kholodenko R.V. // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. P. 1239.
<https://doi.org/10.3390/ijms24021239>
86. Kalinovsky D.V., Kholodenko I.V., Svirshchevskaya E.V., Kibardin A.V., Ryazantsev D.Y., Rozov F.N., Larin S.S., Deyev S.M., Kholodenko R.V. // *Curr. Issues Mol. Biol.* 2023. V. 45. P. 8112–8125.
<https://doi.org/10.3390/cimb45100512>
87. Liu K., Li M., Li Y., Li Y., Chen Z., Tang Y., Yang M., Deng G., Liu H. // *Mol. Cancer.* 2024. V. 23. P. 62.
<https://doi.org/10.1186/s12943-024-01963-7>
88. Ma X., Wang M., Ying T., Wu Y. // *Antib. Ther.* 2024. V. 7. P. 114–122.
<https://doi.org/10.1093/abt/tbae005>
89. Su Z., Xiao D., Xie F., Liu L., Wang Y., Fan S., Zhou X., Li S. // *Acta Pharm. Sin. B.* 2021. V. 11. P. 3889–3907.
<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.042>

Prospects for the Use of Antibody-Drug Conjugates in Cancer Therapy

A. O. Makarova*, **, E. V. Svirshchevskaya*, M. M. Titov*, **, S. M. Deyev*, ***, ****, and R. V. Kholodenko*, ***, #

Phone: +7 (903) 221-02-89; e-mail: khol@mail.ru

* Shemyakin–Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences,
ul. Miklukho-Maklaya 16/10, Moscow, 117997 Russia

** Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1, Moscow, 119991 Russia

*** Sechenov First Moscow State Medical University, ul. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119992 Russia

**** National Research Center “Kurchatov Institute”, pl. Kurchatova 1, Moscow, 123182 Russia

***** Real Target LLC, ul. Tekstilshchikov 3/3, Troitsk, Moscow Region, 108841 Russia

Today, cancer continues to be one of the most dangerous diseases, annually causing the deaths of >9 million people in the world. Therefore, new and more effective methods of cancer therapy are in demand. Monoclonal antibody-based immunotherapy has already shown its effectiveness; and antibody-drug conjugates (ADC), as one of its successful variants, have significant and not yet fully realized potential. ADCs are monoclonal antibodies bound by linkers to cytotoxic drugs. In many clinical trials and already in standard clinical practice ADCs have demonstrated significant advantages over combination therapy with unmodified antibodies and chemotherapy drugs. Due to new achievements in the field of molecular immunology and biotechnology, the potential of ADCs is assessed as a breakthrough, which will allow them to become the most sought-after anticancer drugs in the coming years. Owing to ADC, it has become possible to deliver drugs to tumor cells in a targeted manner without significant toxic effects on healthy tissues and organs. To date, 15 ADC drugs have been approved worldwide for use in clinic, and more than a hundred more drugs of this class are at various stages of clinical trials. At the same time, therapy using ADC is associated with certain side effects and limited efficacy, and therefore there is a need to develop more advanced conjugates. This review examines the history of the development of ADC as a therapeutic class of drugs, their structure, targets and mechanism of action. It also outlines the prospects and directions for further development of ADCs.

Keywords: antibody-drug conjugates, ADC, monoclonal antibodies, cytotoxic agents, internalization, immunotherapy, targeted delivery, cancer therapy