

И.В. Чехонин<sup>1</sup>, А.В. Леопольд<sup>2,3</sup>, О.И. Гурина<sup>3</sup>, А.В. Семёнова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского, Москва, Российская Федерация

## Моноклональные антитела в терапии низкокодифференцированных глиом

Обзор посвящен относительно новому направлению в терапии больных злокачественными глиомами, базирующемуся на применении препаратов моноклональных антител к антигенам, ассоциированным с этими опухолями. Суммированы литературные данные об эффективности основных препаратов моноклональных антител, применяющихся в клинической практике или проходящих клинические испытания в качестве терапевтических агентов для лечения низкокодифференцированных глиом, и прежде всего мультиформной глиобластомы. Наибольшее внимание уделено препарату гуманизированных моноклональных антител к фактору роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) бевацизумабу, чаще всего применяемого в клинической практике. Рассмотрен опыт клинических испытаний бевацизумаба как в виде монотерапии, так и в составе комбинированного лечения первично диагностированной и рецидивирующей мультиформной глиобластомы (с 2006 г. по настоящее время). Проанализированы результаты применения препаратов моноклональных антител к рецептору эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) и его мутантному варианту EGFRvIII, среди которых наибольшую клиническую эффективность продемонстрировал препарат гуманизированных антител нимотузумаб. Значительное место в обзоре уделено обсуждению экспериментальных и клинических данных по изучению эффективности антител-антагонистов рецептора VEGF 2-го типа, рецептора  $\alpha$ -фактора роста тромбоцитов, системы фактора роста гепатоцитов и его рецептора c-Met. Объективный анализ результатов клинических испытаний препаратов на основе моноклональных антител не позволяет сделать вывод о том, что иммунотерапия препаратами моноклональных антител к вышеуказанным антигенам способна значительно продлить выживаемость пациентов с мультиформной глиобластомой. В связи с этим в обзоре уделено большое внимание альтернативным подходам на основе пассивной иммунотерапии, а также проведен анализ свойств антигенов, имеющих серьезные перспективы для иммунотерапии глиом.

**Ключевые слова:** глиома, направленная терапия, моноклональные антитела, ингибиторы ангиогенеза, бевацизумаб. (Вестник РАМН. 2014; 9–10: 131–139)

131

### Введение

Известно, что низкокодифференцированные глиомы занимают лидирующее место в структуре злокачественных первичных нейроонкологических заболеваний (до 70%) [1]. Низкая эффективность стандартных химио-

терапевтических и нейрорадиологических подходов [2], связанная с интенсивным инвазивным характером роста подобных глиом, делает поиск действенных противоопухолевых препаратов, в т.ч. и на основе антител к антигенам глиомных клеток, актуальной и социально значимой задачей.

I.V. Chekhonin<sup>1</sup>, A.V. Leopold<sup>2,3</sup>, O.I. Gurina<sup>3</sup>, A.V. Semenova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Lomonosov Moscow State University, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Scientific Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Serbsky State Scientific Centre of Social and Forensic Psychiatry, Moscow, Russian Federation

### Monoclonal Antibodies in High-Grade Gliomas

The review is devoted to a relatively young direction in therapy of malignant gliomas, which is based on applying monoclonal antibodies against tumour-associated antigens. The current data on efficacy of main therapeutic agents in clinical practice or clinical trials concerning high-grade gliomas, especially glioblastoma multiforme, is summarized. Of particular interest is bevacizumab, a humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor (anti-VEGF), which is widely used in glioblastoma. Major clinical trials devoted to bevacizumab monotherapy and combinations of bevacizumab with other therapeutic modalities in primary and recurrent glioblastoma conducted since 2006 till now are reviewed. The results of experimental and clinical application of monoclonal antibodies against epidermal growth factor receptor (EGFR) and its mutant variant EGFRvIII are analyzed, showing the most significant clinical effectiveness of nimotuzumab — a humanized monoclonal antibody. Significant part of the review is devoted to discussion of experimental and clinical data concerning efficacy of antibodies against VEGF receptor 2, platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$ , hepatocyte growth factor and its receptor c-Met. Unbiased analysis of clinical trials on monoclonal antibodies does not allow us to conclude that passive immunotherapy directed against antigens listed above can significantly improve the overall survival of patients suffering from glioblastoma multiforme. This finding has encouraged us to mention several alternative approaches to passive immunotherapy and to list several prospective antigens for developing monoclonal antibodies.

**Key words:** glioma, targeted therapy, monoclonal antibodies, angiogenesis inhibitors, bevacizumab.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 9–10: 131–139)

Применение антител для терапии опухолей головного мозга обосновано прежде всего их уникальными биологическими свойствами: аффинностью — высокой специфичностью сродства активного центра к антигенной детерминанте и авидностью — прочностью их связывания с антигеном. Новый импульс иммунотерапия заболеваний антителами получила после эпохального открытия G. Köhler и C. Milstein в 1975 г. гибридомной технологии [3], позволяющей получать В лимфоциты из селезенки иммунизированной мыши, иммортализовать их и нарабатывать практически неограниченное количество моноклональных антител, специфичных лишь к одному эпитопу антигена [4]. Хотя с помощью данной технологии возможно получать высокоочищенные мышинные моноклональные антитела, терапия с их использованием осложнена выработкой соответствующих антивидовых антител, что существенно затрудняет реализацию антителами специфических функций вследствие ускоренной естественной их элиминации из крови пациента [5]. Среди основных способов решения данной проблемы следует выделить производство химерных и гуманизированных антител путем замены сегментов мышинных антител на соответствующие человеческие аналоги или методом создания моноклональных антител человека (fully human), не вызывающих иммунного ответа [6].

132

Тем не менее, по мнению Gedeon и соавт. [7], использование даже полностью человеческих антител имеет свои ограничения: Fc-фрагмент моноклональных антител может связываться с FcγRIIb-рецепторами на поверхности моноцитов, макрофагов и нейтрофилов, вследствие чего происходит ингибирование их функции. Кроме того, IgG<sub>1</sub> способен связываться с незэфекторными клетками, в т.ч. с тромбоцитами и В лимфоцитами, за счет чего возможно снижение общего эффекта препарата, а также возникновение ряда его побочных действий [8].

Для всех моноклональных антител существует проблема их транспорта через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), связанная как со значительным для его проницаемости стоксовским радиусом молекулы, так и с наличием в эндотелии сосудов головного мозга и ворсинчатом сплетении его желудочков особого неонатального рецептора — FcRN [9], который обеспечивает обратный трансцитоз антител из интерстициальной жидкости в системный кровоток [10].

Данные затруднения заставляют исследователей проводить поиск и разработку новых подходов к антителной терапии заболеваний нервной системы и глиальных опухолей в частности. Во избежание указанных трудностей было предложено совмещать различные фрагменты антител, сумма которых, хотя и меньшая по массе, способна обеспечить необходимую аффинность и авидность антителных препаратов. К таковым следует отнести одноцепочечные Fv-фрагменты антител (scFv, от англ. single chain), получаемые путем соединения варибельного участка тяжелой цепи ( $V_H$ ) и варибельного участка легкой цепи ( $V_L$ ) с помощью пептидного линкера [11]; Fab-фрагменты антител [12], амбивалентные (биспецифические) антитела, создание которых подразумевает слияние антигенспецифических фрагментов антител разной специфичности [13], например разнонаправленных scFv с получением биспецифического scFv (bi-scFv) [14]. Возможно транслировать  $V_H$ -фрагмент одного антитела в связке с  $V_L$ -фрагментом другого антитела, коэкспрессируя полученную цепь с аналогичной парой, что ведет к образованию биспецифического диатела (bispecific diabody) [7].

Терапевтическим препаратам моноклональных антител присвоены соответствующие окончания согласно номенклатуре: окончание «-омаб» («-omab») имеют мышинные антитела, «-ксимаб» («-ximab») — химерные моноклональные антитела, «-зумаб» («-zumab») — гуманизированные моноклональные антитела, «-умаб» («-umab») — моноклональные антитела человека [15].

## Применение препаратов моноклональных антител

### Антагонисты VEGF

Поскольку глиобластома — это опухоль с очень высокой степенью васкуляризации, то к одному из альтернативных способов ее терапии относят ингибирование ангиогенеза. В эндотелиоцитах сосудов глиобластомы имеет место высокая степень экспрессии VEGF (VEGF-A) (vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов), коррелирующая со степенью злокачественности опухоли [16]. VEGF-A принадлежит к семейству гликопротеинов (VEGF), включающему также VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарный фактор роста (placental growth factor). Они связываются с соответствующими рецепторами (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3), активируя сигнальные каскады, приводящие к пролиферации эндотелиоцитов кровеносных и лимфатических сосудов и стимулирующие прорастание сосудов в ткань опухоли [17]. Зависимость опухолевого ангиогенеза от сигнального пути VEGF коррелирует с возрастом пациента; наименее она выражена в детском возрасте [18], наиболее — в пожилом [19].

Бевацизумаб (молекулярная масса 149 кДа) — гуманизированный моноклональный иммуноглобулин G<sub>1</sub>, специфичный в отношении всех изоформ VEGF-A [20]. Данный препарат рекомендован Европейским обществом медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology) для лечения метастазирующего колоректального рака [21] и метастазирующего немелкоклеточного рака легкого [22].

Последние методические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии [23] свидетельствуют о том, что никакие современные методы лечения, в т.ч. применение бевацизумаба, не способны повысить выживаемость пациентов с первично выявленной мультиформной глиобластомой, а способность бевацизумаба увеличивать выживаемость без прогрессирования опухоли неоднозначна.

По данным разных исследований, упомянутых в обзоре Narita и соавт. [24], эффективность монотерапии бевацизумабом была доказана для терапии рецидива глиобластомы [25, 26]. В 2006 г. Pore и соавт. сообщили о 40% частичном ответе (внутри группы в 10 пациентов) на терапию рецидивной глиобластомы бевацизумабом в сочетании с иринотеканом, карбоплатином или этопозидом [27]. В 2007 г. бевацизумаб для лечения рецидивирующей или прогрессирующей глиобластомы был опробован Vredenburgh и соавт. В этом исследовании авторы изучали его совместное действие с иринотеканом при внутривенном введении. Наличие периода выживаемости без прогрессирования опухоли в 46% случаев, а также шестимесячная общая выживаемость в 77% случаев положили начало дальнейшим клиническим испытаниям препарата [28]. Было показано, что выживаемость пациентов без прогрессирования опухоли при монотерапии бевацизумабом составляет 4,2 против 5,6 мес при комбинированной терапии с иринотеканом, по данным исследования BRAIN (167 пациентов) [29], средняя об-

шая выживаемость при монотерапии бевацизумабом — 9,2 против 8,7 мес при комбинированной терапии, по данным того же исследования. Ответ опухоли на монотерапию составил 28,2 против 37,8% при комбинированной терапии с иринотеканом, а способность опухоли сохранять ответ на терапию в течение 6 мес составила 42,6 для монотерапии против 50,3% — при комбинированной. В исследовании Kreisl и соавт. ( $n=48$ ) иринотекан, помимо бевацизумаба, использовали как вариант в случае начала прогрессирования опухолевого роста. Шестимесячная выживаемость без прогрессирования составила 29%, шестимесячная общая выживаемость — 57%, средняя общая выживаемость — 31 нед, а ответ опухоли на монотерапию — 35% [30].

Reardon и соавт. изучили возможность использования альтернативной пары для бевацизумаба в лечении рецидивирующей глиобластомы и глиомы 3-й степени — этопозида ( $n=27$ ). Шестимесячной выживаемости без прогрессирования опухоли удалось добиться в 44,4 и 40,6% случаев, средняя общая выживаемость составила 44,4 и 63,1 нед, соответственно [31]. В другом исследовании Reardon и соавт. использовали комбинированную терапию бевацизумабом, карбоплатином и иринотеканом для лечения пациентов, у которых имело место прогрессирование глиобластомы при монотерапии бевацизумабом. Шестимесячная выживаемость без прогрессирования была достигнута в 16% случаев, средняя общая выживаемость составила 5,8 мес [32]. Desjardins и соавт. предложили терапию рецидивирующей глиобластомы низкими дозами темозоломида и бевацизумабом. Шестимесячная выживаемость без прогрессирования опухоли отмечалась в 18,8% случаев, выживаемость в течение 6 мес — в 62,5%, средняя общая выживаемость составила 37 нед [33]. Quant и соавт. изучили преимущества смены химиотерапевтического препарата, используемого в комплексе с бевацизумабом, после выявления прогрессирования рецидивирующей глиобластомы. Авторы исследования рассчитывали на потенцирование чувствительности опухоли к бевацизумабу при смене второго препарата, однако они пришли к выводу, что пациенты, у которых глиобластома прогрессировала, не реагировали на вторую схему лечения, содержащую бевацизумаб и иной химиотерапевтический препарат [34]. Результаты этой работы во многом согласуются с данными Norden и соавт., которые использовали в качестве вспомогательных препаратов иринотекан, карбоплатин и кармустин и установили эффективность смены пары бевацизумаба с началом прогрессирования опухоли только в единичных случаях [35].

В большинстве исследований дозы бевацизумаба составляли 10 мг/кг каждые 2 нед, но, по данным метаанализа работ 2005–2009 гг., выполненного Wong и соавт., не было показано различий между ответом на терапию в дозах 5 и 10–15 мг/кг [36]. Одобрение FDA (Food and Drugs Administration, США) клинического применения бевацизумаба, по данным Seystahl и Weller [37], основано на результатах II фазы клинических испытаний, проведенных Friedman и соавт. (BRAIN) [29] и Kreisl и соавт. [30]. Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency) отклонило регистрацию данного препарата в связи с тем, что в приведенных исследованиях отсутствует контрольная группа пациентов, не получавших бевацизумаб [38].

Доказана эффективность интраартериального введения бевацизумаба для повышения локальной концентрации этого препарата в околоопухолевой области. Boockvar и соавт., проведя наблюдение за 30 пациен-

тами, пришли к выводу, что дозы бевацизумаба вплоть до 15 мг/кг безопасны [39]. Burkhardt и соавт. выполнили обследование 14 пациентов с рецидивирующей глиобластомой, получавших бевацизумаб интраартериально после фармакологического нарушения ГЭБ (маннитолом). В данном исследовании средняя общая выживаемость (8,8 мес) была меньше средней выживаемости без прогрессирования опухоли (10 мес), поскольку 4 пациента умерли до начала прогрессирования, по данным нейровизуализации [40].

Некоторые больные, получавшие бевацизумаб, имели улучшение неврологических симптомов, а для 30–70%, получавших терапию глюкокортикоидами для снижения отека паренхимы головного мозга, стало возможным уменьшение их дозы на фоне бевацизумаба [26, 41]. Тем не менее, по данным магнитно-резонансной томографии, в 35% случаев после отмены бевацизумаба отмечали прогрессирование очагов, изначально не характеризовавшихся усилением контрастирования [42]. Seystahl и Weller показали, что даже снижение контрастирования опухоли не может служить точным критерием реверсии туморогенеза, поскольку оно может быть также следствием восстановления ГЭБ [37, 43]. После прекращения терапии бевацизумабом в некоторых случаях имеет место ребаунд-эффект в виде возврата опухоли к прежним размерам или даже увеличения наибольшего поперечного размера очага усиления контрастирования вплоть до 50% [44]. Clark и соавт. показали, что выживаемость повторно оперированных пациентов, которым вводился бевацизумаб, была ниже, чем у пациентов, не получавших подобной терапии [45]. Резкой отменой препарата может быть вызван не только ребаунд-эффект, но и отек мозга, вследствие чего рекомендовано постепенное снижение его дозы [24].

Для первично диагностированной мультиформной глиобластомы Lai и соавт. была исследована схема лечения, включавшая лучевую терапию, темозоломид и бевацизумаб. Средняя общая выживаемость и продолжительность жизни без прогрессирования заболевания составила 19,6–23 и 13–13,6 мес, соответственно (для двухкомпонентной терапии без бевацизумаба аналогичные показатели составили 14,6 и 6,9 мес) [46]. В работе Chinot и соавт. дана ссылка на некое независимое исследование, в котором бевацизумаб увеличивал продолжительность жизни без прогрессирования опухоли в 2 раза по сравнению с плацебо в составе трехкомпонентной терапии темозоломид–лучевая терапия–бевацизумаб (8,4 против 4,3 мес) [47]. Однако данные первых двух исследований не имеют подтверждения в более масштабных работах. Так, Gilbert и соавт. было проведено двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое клиническое испытание бевацизумаба (Radiation Therapy Oncology Group 0825), который назначали внутривенно как средство лечения первично диагностированной глиобластомы наряду с темозоломидом и лучевой терапией ( $n=621$ ). По данным этого исследования не установлено значительного различия в выживаемости между группой, получавшей бевацизумаб, и группой, получавшей плацебо (15,6 и 16,1 мес, соответственно). Выживаемость без прогрессирования опухоли была больше в группе пациентов, получавших бевацизумаб (10,7 против 7,3 мес в группе плацебо). В этой группе с умеренной частотой отмечены осложнения в виде артериальной гипертензии, тромбозов, нейтропении, а также с большей частотой, чем в контрольной группе, имели место снижение качества жизни и когнитивные нарушения [48]. Не до конца установлено влияние бевацизумаба на качество жизни. Например, Chinot и соавт. в клиническом испытании

AVAglio ( $n=605$ ) показали, что хотя бевацизумаб (который так же, как и в работе Gilbert и соавт., назначался вместе с темозоломидом и лучевой терапией) и не улучшал качество жизни, но сохранял его на относительно приемлемом уровне в течение более длительного временного промежутка. С другой стороны, в исследовании AVAglio было указано время жизни без прогрессирования опухоли аналогичное тому, что приводилось в испытании Gilbert и соавт. (10,6 против 6,2 мес в контрольной группе) [49].

#### **Антагонисты рецепторов семейства VEGFR и PDGFR**

Путь внутриклеточного сигналинга VEGF/VEGFR может быть заблокирован на уровне трансмембранного рецептора данного фактора роста. Рамуцирумаб — препарат моноклональных антител человека к VEGFR-2, который успешно прошел III фазу клинических испытаний в качестве терапевтического средства при распространенном раке желудка и карциноме из пищевода-желудочного перехода [50]. А.А. Корчагина и соавт. рассматривают селективное ингибирование VEGFR-2, подкрепленное угнетением пути фактора 1, индуцируемого гипоксией (Hypoxia-inducible factor-1) и плацентарного фактора роста в качестве одного из перспективных подходов к таргетной терапии глиом [51]. По данным Ikeda и соавт., рецептор VEGFR-1 обладает значительно более слабой тирозинкиназной активностью [52] и вследствие этого, по мнению Seystahl и Weller, может снижать проангиогенное действие VEGF, реализуемое посредством VEGFR-2, выступая естественным ингибитором ангиогенеза [37].

В стимуляции опухолевого ангиогенеза играет роль не только VEGF, но и другие ростовые факторы, в т.ч. тромбоцитарный фактор роста (platelet-derived growth factor, PDGF) и его рецепторы  $\alpha$  и  $\beta$  (PDGF receptors  $\alpha$  and  $\beta$ , PDGFRs), относящиеся к семейству рецепторных тирозинкиназ [53]. На примере линий фибросарком, дефектных по VEGF, было показано, что для VEGF-зависимого развития опухолевых сосудов были необходимы стромальные фибробласты, экспрессировавшие PDGFR $\alpha$  [54]. Доказана амплификация гена PDGFR $\alpha$  в 8% глиобластом [55]. IMC-3G3 (olaratumab, оларатумаб) — это моноклональное антитело человека (IgG<sub>1</sub>), которое специфически и высокоаффинно связано с внеклеточным доменом PDGFR $\alpha$ , блокирует его активацию, но не взаимодействует PDGFR $\beta$  [56]. *In vivo* на ксенотрансплантированных мышам клетках глиобластомы линии U118 было показано ингибирование опухолевого роста на 65% с помощью IMC-3G3 [57]. Первая фаза клинических испытаний показала, что IMC-3G3 имеет хорошую переносимость у пациентов. Кроме того, не было выявлено специфических нежелательных эффектов, связанных с введением указанного препарата [57].

Hernandez-Pedro и соавт. [58] упоминают о клиническом испытании, в котором одной группе пациентов с рецидивирующей глиобластомой внутривенно назначается рамуцирумаб, а другой — препарат моноклональных антител человека IMC-3G3 [59], однако подробная информация о его результатах отсутствует.

#### **Антагонисты фактора роста гепатоцитов и его рецептора c-Met**

Мультифункциональный фактор роста гепатоцитов (scatter factor/hepatocyte growth factor, SF/HGF) и его рецептор c-Met, обладающий тирозинкиназной активностью [60], гиперэкспрессированы в большом количестве опухолей, в т.ч. в глиальных, причем степень экспрессии

HGF и c-Met коррелирует со злокачественностью опухоли [61]. Сао и соавт. получили антитела к HGF, однако было установлено, что для полного угнетения сигнала через рецептор c-Met необходимо заблокировать три эпитопа на поверхности HGF [62]. Тем не менее Burgess и соавт. было получено 5 человеческих моноклональных антител IgG2 к эпитопу, располагающемуся в  $\beta$ -цепи HGF (вероятно, остатки 507-585). При введении мышам в гетеротопические ксенотрансплантаты глиобластомой линий U87 и U118 данные антитела вызывали угнетение роста опухоли и пролиферации опухолевых клеток, а также усиление апоптоза [63]. При введении мышам с подкожными ксенотрансплантатами глиобластомы U87 препарата моноклональных антител к HGF (AMG 102, rilotumumab), рилотумумаб отмечали увеличение чувствительности опухолей к радиотерапии [64]. В аналогичной модели препарат AMG 102 увеличивал эффективность темозоломида и доцетаксела [65] и, кроме того, способствовал снижению накопления радиофармпрепарата при позитронно-эмиссионной томографии [66]. Эффективность и безопасность AMG 102 при назначении пациентам оценены во II фазе клинических испытаний, результаты которой были опубликованы в 2011 г. [67]. Препарат AMG 102 вводился системно 60 пациентам с рецидивирующей глиобластомой в дозах 10 и 20 мг/кг (первая и вторая когорты, соответственно), при этом 48% предварительно получали бевацизумаб. Средняя общая выживаемость в первой когорте составила 6,5, во второй — 5,4 мес. Выживаемость без прогрессирования опухоли составила 4,1 нед в первой и 4,3 нед во второй когорте. По мнению авторов исследования, монотерапия AMG 102 в дозах вплоть до 20 мг/кг не сочеталась со значительной противоопухолевой активностью. Новая перспектива антительной терапии, нацеленной на систему HGF/c-Met, появилась с получением Martens и соавт. неполных антител (one-armed antibodies, структуры F(ab)/c) к рецептору c-Met (OA5D5, onartuzumab, онартузумаб). При введении препарата в ортотопически ксенотрансплантированные мышам глиобластомой линии U87 (c-Met- и HGF-положительные) рост опухолей был ингибирован на 95% (снижение пролиферации на 75%, плотности сосудов — на 90%, повышение апоптоза на 60%). Аналогичные ксенотрансплантаты глиобластомы линии G55 (c-Met-положительные и HGF-отрицательные) не реагировали на введение препарата [68], из чего можно сделать вывод о необходимости наличия естественного агониста рецептора c-Met для реализации действия препарата антител. Фармакокинетика препарата была изучена в I и II фазе клинических испытаний в отношении рецидивирующего немелкоклеточного рака легкого [69].

#### **Антагонисты EGFR и его мутантного варианта EGFRvIII**

Рецептор эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor, EGFR) — трансмембранный гликопротеин, состоящий из трех функциональных доменов: внеклеточного лигандсвязывающего домена, якорного трансмембранного домена и внутриклеточного домена с каталитической тирозинкиназной активностью [70]. EGFR принадлежит к суперсемейству рецепторных тирозинкиназ, состоящему из EGFR/HER1 (Erb1), HER2/c-neu, HER3 (ErbB3) и HER4 (ErbB4). По данным Kalman и соавт. [71], EGFR описан как первый рецептор, для которого была доказана тирозинкиназная активность [72, 73]. В клетках мультиформной глиобластомы ген EGFR в 50% случаев амплифицирован и в 90% случаев гиперэкспрессирован [74, 75]. Экспрессия данного рецеп-

тора в мультиформной глиобластоме повышена в 300 раз по отношению к нормальной ткани [76]. Первичные глиобластомы человека экспрессируют высокие уровни Her2 [77], довольно часто коэкспрессируются Her3 и Her4 [78].

Мутация EGFRvIII вызвана делецией 801 пары оснований, ответственных за кодирование внеклеточной части рецептора дикого типа [79]. Ее результат — конститутивная активность рецептора, вследствие которой, по данным Gedeon и соавт. [7], происходят усиление роста и миграции клеток [80, 81], резистентность опухоли к химиотерапии [82, 83] и радиации, а также паракринная стимуляция клеточного роста за счет интерлейкина 6 [84]. Согласно Wikstrand и соавт., вариант EGFRvIII экспрессирован в среднем в 50% случаев мультиформной глиобластомы, однако полностью отсутствует в нормальной нервной ткани [85]. Экспрессия EGFRvIII возможна на мембранах стволовых клеток глиом [86]. Анти-EGFRvIII антитела не дают перекрестной реакции с рецептором дикого типа [87].

Моноклональные антитела к внеклеточному домену EGFR, например цетуксимаб (cetuximab) — химерные моноклональные антитела, нимотузумаб (nimotuzumab) — гуманизированные моноклональные антитела, панитумумаб (panitumumab) — моноклональные антитела человека, успешно опробованы при лечении ряда злокачественных заболеваний. Так, цетуксимаб и панитумумаб одобрены Европейским обществом медицинской онкологии для лечения метастазирующего колоректального рака с генотипом KRAS-wilde type (дикий тип) [21]. По данным Elleg и соавт., цетуксимаб повышает эффект лучевой терапии как *in vitro*, так и *in vivo* [88]. Данные в отношении способности цетуксимаба ингибировать пролиферацию клеток, экспрессирующих EGFRvIII, весьма противоречивы [89, 90]. В 2006 г. Combs и соавт. опубликовали протокол исследования GERT, в котором цетуксимаб был использован в комплексе с темозоломидом и лучевой терапией. В 2012 г. Taylor и соавт. описали его как продолжающееся [91], однако, по данным сайта клинических исследований Национального института здоровья США, учетная запись исследования не претерпела обновлений более двух лет [92]. Во II фазе клинических испытаний монотерапии цетуксимабом у пациентов с рецидивирующей глиобластомой средняя общая выживаемость составила 5 мес, при этом она, а также ответ на терапию не коррелировали с амплификацией EGFR [93]. Blesa и соавт. было доложено об одном случае, в котором комбинированная терапия цетуксимабом и бевацизумабом дала эффект в виде двадцатимесячной задержки прогрессирования рецидивирующей глиобластомы ствола головного мозга [94]. Данные о комбинированной терапии рецидивирующей глиобластомы цетуксимабом, бевацизумабом и иринотеканом не показали преимущества указанной схемы над терапией иринотеканом и бевацизумабом [95]. Yi и соавт. на модели глиобластомы линии HM55-BGIV-101, ксенотрансплантированной мышам, показали синергизм цетуксимаба и DC101 (мышинных моноклональных антител к VEGFR-2), причем активность первого препарата проявлялась главным образом через угнетение сателлитных опухолей, а второго — через уменьшение основной опухоли [96].

Westphal и соавт. выполнили III фазу клинических испытаний нимотузумаба у пациентов с первично диагностированной глиобластомой, сочетая применение моноклональных антител с хирургическим вмешательством, лучевой терапией и терапией темозоломидом. Хотя средняя общая выживаемость различалась незначительно

(22,3 мес в когорте, получавшей нимотузумаб, против 19,6 мес в контрольной группе), было отмечено существенное различие в выживаемости пациентов, положительных по мутации EGFRvIII и экспрессии фермента репарации O6-метилгуанин-ДНК метилтрансферазы и отрицательных по данным маркерам [97]. По данным аналогичных исследований, проведенных Ramos и соавт. [98] и Solomon и соавт. [99], средняя общая выживаемость пациентов с глиобластомой составила около 18 мес.

Моноклональные антитела mAb 806 к внеклеточному домену EGFRvIII способны снижать аутофосфорилирование мутантного рецептора. Они реагируют с опухолями, в которых экспрессирован EGFRvIII или амплифицирован EGFR, но не с нормальными тканями [100]. Препарат mAb 806 повышал чувствительность ксенотрансплантатов глиом к лучевой терапии [101]. Wang и соавт. получили антитела CH12 к продукту гена EGFR, лишённого четвертого экзона, которые в исследовании *in vivo* более селективно, чем цетуксимаб, ингибировали рост и метастазирование глиобластомы линии U87, экспрессирующей подобный мутантный EGFR [102].

Gedeon и соавт. разработали биспецифические антитела к EGFRvIII и корецептору T-клеточного рецептора CD3, усиливающие T-клеточный ответ на опухоль [7]. В эксперименте *in vivo* было показано, что системное назначение bi-scF<sub>v</sub> приводило к полному излечению в 75% популяции мышей с EGFRvIII-экспрессирующими ортотопически ксенотрансплантированными глиобластомами линии U87, но не давало эффекта в случае опухолей, не экспрессировавших данный вариант рецептора [7, 103].

### Перспективные мишени пассивной иммунотерапии

Описывая последние клинические испытания бевацизумаба при лечении первично диагностированной глиобластомы, Fine отмечает, что, несмотря на увеличение периода без прогрессирования опухоли в исследовании Radiation Therapy Oncology Group 0825 [48] и AVAglio [104], средняя общая выживаемость практически не имела отличий от контрольной группы. Автор объясняет этот факт тем, что бевацизумаб, снижая проницаемость кровеносных сосудов глиобластомы, в течение большого времени не позволяет выявить прогрессирование по данным магнитно-резонансной томографии [105]. Таким образом, целесообразность использования наиболее распространенного в клинике препарата моноклональных антител для лечения глиобластомы была поставлена под сомнение. Определенные успехи, в т.ч. и в клинической практике, имеет терапия моноклональными антителами к EGFR и EGFRvIII, особенно в отношении EGFRvIII-положительных глиом.

Терапия неконъюгированными антителами имеет альтернативу в виде радиоиммунотерапии, применения иммунотоксинов, конъюгатов антител с наночастицами. Следует отметить, что антитела для конъюгации с терапевтическими конструциями получают не только к «каноническим» антигенам пассивной иммунотерапии, но и ко многим другим. Так, основными мишенями для радиоиммунотерапии, по данным De Bonis и соавт. [106], помимо EGFR и EGFRvIII, являются тенаascin-C (белок внеклеточного матрикса), подоплатин (трансмембранный гликопротеин, фактор агрегации тромбоцитов), экстрадомен В фибронектина (extradomain B of fibronectin), интегрин  $\alpha_v\beta_3$  и гистон H<sub>1</sub>. По данным Chandramohan и соавт. [107], созданы иммунотоксины на основе антител к EGFR, EGFRvIII, индуцирующему апоптоз ли-

ганду, связанному с фактором некроза опухоли (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand), рецептору трансферрина человека, рецептору  $\alpha_2$ -интерлейкина 13, гликопротеину В неметастатической меланомы (glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B), меланомаассоциированному антигену с высоким молекулярным весом (high-molecular-weight melanoma-associated antigen), рецептору фолата  $\beta$ , подопланину [108]. Piao и соавт. был получен иммунотоксин на основе scFv к ганглиозидам 3'-isoLM1 и 3',6'-isoLD1 [109]. Wang и соавт. получили иммунотоксин на основе scFv к белку 3 множественной лекарственной устойчивости (multidrug resistance protein 3) [110].

Отдельного рассмотрения требуют антигены, представляющие собой перспективные мишени иммунотерапии. К таковым следует отнести цитокины, факторы роста, а также их рецепторы, например нейропиплин-1 (neuropilin-1) — корецептор в пути передачи сигнала VEGF [111], трансформирующий фактор роста  $\beta$  [112], зрелый нейротрофический фактор мозга (mature brain-derived neurotrophic factor) [113], протеин хемоаттракции моноцитов 1 (monocyte chemoattractant protein-1) [114], рецептор интерлейкина 2 (CD25) [115], рецептор интерлейкина 6 [116], хемокиновый рецептор Т лимфоцитов (CXCR4 chemokine receptor type 4) [117]. Определенные надежды возлагаются на рецепторы с доменом смерти (DR5 [118], CD95 [119]). Выказываются предположения о роли молекул-маркеров стволовых клеток в прогрессировании глиом (CD133 [120]; антиген эмбриональных стволовых клеток, stage-specific embryonic antigen-4 [121]). Описаны перспективы терапевтического использования молекул, обеспечивающих связь клеток и клетки с субстратом (сосудистая молекула клеточной адгезии 1, vascular cell adhesion molecule 1 [122], интегрин  $\beta_1$  [123], рецептор гиалуронана CD44 [124], нейронально-глиальный антиген 2, neuron-glia antigen 2 [125]). Продолжаются поиски молекул, связанных с внутриклеточной передачей сигнала, селективное ингибирование которых способно остановить туморогенез (src-homology 3-domain GRB2-like 1 [126], рецепторсвязанный сортировочный белок 1, ассоциированный с G-белком, G-protein coupled receptor-associated sorting protein 1 [127], рецепторная тирозинкиназа EphA3 [128], рецепторная тирозинкиназа Mer [129], рецепторная тирозинфосфатаза  $\beta$  [130], FERM-домен тирозинкиназы Puck2 [131]). Заслуживают внимания фосфатидилсерин в комплексе с  $\beta_2$ -гликопротеином I [132], кальцийсвязывающий белок S100A4 [133].

Внутриклеточные ферменты (мутантные формы изоцитратдегидрогеназы [134], карбоангидраза IX [135]) рассматриваются не только как иммуногистохимические маркеры глиом, но также и в контексте таргетной их терапии. Кроме того, в качестве целевых антигенов пассивной иммунотерапии может использоваться белок YKL-40 из группы хитиназаподобных, не обладающих ферментативной активностью [136]. Родственный ему YKL-39 также в высокой степени экспрессирован в глиомах, однако действует противоположным образом, ингибируя пролиферацию опухолевых клеток [137]. Важно отметить, что мишенями пассивной иммунотерапии могут быть и молекулы, которые не экспрессируются непосредственно в опухоли. К таковым относятся костимуляционные и коингибирующие молекулы Т лимфоцитов (гомолог белка 1 программируемой смерти, programmed death-1 homolog [138], CD137 — рецептор из суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли [139], антиген 4 цитотоксических лимфоцитов, cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 [140]).

Г.М. Юсубалиева и соавт. продемонстрировали эффект моноклональных антител ко второй внеклеточной петле коннексина 43, внутривенное введение которых крысам приводило к уменьшению размеров ксенотрансплантированной глиомы и увеличивало продолжительность жизни экспериментальных животных [141]. Препарат данных антител вместе с темозоломидом и лучевой терапией применялся для лечения глиобластомы С6 у крыс линии Wistar, притом лучевая терапия повышала эффект антител к коннексину 43, а темозоломид, наоборот, нивелировал его [142]. Имеются все основания полагать, что коннексин 43, наряду с другими вышеописанными молекулами, может быть признан новой мишенью для направленной терапии мультиформной глиобластомы.

Таким образом, поиск новых терапевтических мишеней, специфичных для глиом, активно продолжается. Можно надеяться, что эти исследования в сочетании с углублением представлений об этиопатогенетических механизмах глиальных опухолей создадут предпосылки для существенного прогресса их терапии.

### Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

### ЛИТЕРАТУРА

- Wen P.Y., Kesari S. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (5): 492–507.
- Hou L.C., Veeravagu A., Hsu A.R., Tse V.C. *Neurosurg. Focus.* 2006; 20 (4): 5.
- Kohler G., Milstein C. *Nature.* 1975; 256 (5517): 495–497.
- Modjtahedi H., Ali S., Essapen S. *Br. Med. Bull.* 2012; 104: 41–59.
- Hwang W.Y., Foote J. *Methods.* 2005; 36 (1): 3–10.
- Lonberg N. *Curr Opin Immunol.* 2008; 20 (4): 450–459.
- Gedeon P.C., Choi B.D., Hodges T.R., Mitchell D.A., Bigner D.D., Sampson J.H. *Exp. Rev. Clin. Pharmacol.* 2013; 6 (4): 375–386.
- Stockmeyer B., Elsasser D., Dechant M., Repp R., Gramatzki M., Glennie M.J., van de Winkel J.G., Valerius T. *J. Imm. Methods.* 2001; 248 (1–2): 103–111.
- Schlachetzki F., Zhu C., Pardridge W.M. *J. Neurochem.* 2002; 81 (1): 203–206.
- Roopenian D.C., Akilesh S. *Nat. Rev. Immunol.* 2007; 7 (9): 715–725.
- Skerra A., Pluckthun A. *Science.* 1988; 240 (4855): 1038–1041.
- Better M., Chang C.P., Robinson R.R., Horwitz A.H. *Science.* 1988; 240 (4855): 1041–1043.
- Choi B.D., Cai M., Bigner D.D., Mehta A.I., Kuan C.T., Sampson J.H. *Exp. Opin. Biol. Ther.* 2011; 11 (7): 843–853.
- De Jonge J., Brissinck J., Heirman C., Demanet C., Leo O., Moser M., Thielemans K. *Mol. Immunol.* 1995; 32 (17–18): 1405–1412.
- World Health Organization. Medicines. INN stems. The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances 2013. URL: <http://www.who.int/medicines/services/inn/stembook/en/> (available: 04.10.2014)
- Chaudhry I.H., O'Donovan D.G., Brenchley P.E., Reid H., Roberts I.S. *Histopathology.* 2001; 39 (4): 409–415.
- Alitalo K., Carmeliet P. *Cancer Cell.* 2002; 1 (3): 219–227.
- Gururangan S., Chi S.N., Young Poussaint T., Onar-Thomas A., Gilbertson R.J., Vajapeyam S., Friedman H.S., Packer R.J., Rood B.N., Boyett J.M., Kun L.E. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (18): 3069–3075.

19. Nghiemphu P.L., Liu W., Lee Y., Than T., Graham C., Lai A., Green R.M., Pope W.B., Liau L.M., Mischel P.S., Nelson S.F., Elashoff R., Cloughesy T.F. *Neurology*. 2009; 72 (14): 1217–1222.
20. Imai K., Takaoka A. *Nat. Rev. Cancer*. 2006; 6 (9): 714–727.
21. Van Cutsem E., Nordlinger B., Cervantes A. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (Suppl 5): 93–97.
22. Peters S., Adjei A.A., Gridelli C., Reck M., Kerr K., Felip E. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (Suppl 7): 56–64.
23. Stupp R., Brada M., van den Bent M.J., Tonn J.C., Pentheroudakis G. *Ann. Oncol.* 2014. DOI: 10.1093/annonc/mdl050.
24. Narita Y., Jpn *J. Clin. Oncol.* 2013; 43 (6): 587–595.
25. Chamberlain M.C., Johnston S.K. *J. Neurooncol.* 2010; 96 (2): 259–269.
26. Nagane M., Nishikawa R., Narita Y., Kobayashi H., Takano S., Shinoura N., Aoki T., Sugiyama K., Kuratsu J., Muragaki Y., Sawamura Y., Matsutani M., Jpn *J. Clin. Oncol.* 2012; 42 (10): 887–895.
27. Pope W.B., Lai A., Nghiemphu P., Mischel P., Cloughesy T.F. *Neurology*. 2006; 66 (8): 1258–1260.
28. Vredenburgh J.J., Desjardins A., Herndon J.E., Dowell J.M., Reardon D.A., Quinn J.A., Rich J.N., Sathornsumetee S., Gururangan S., Wagner M., Bigner D.D., Friedman A.H., Friedman H.S. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13 (4): 1253–1259.
29. Friedman H.S., Prados M.D., Wen P.Y., Mikkelsen T., Schiff D., Abrey L.E., Yung W.K., Paleologos N., Nicholas M.K., Jensen R., Vredenburgh J., Huang J., Zheng M., Cloughesy T. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (28): 4733–4740.
30. Kreisl T.N., Kim L., Moore K., Duic P., Royce C., Stroud I., Garren N., Mackey M., Butman J.A., Camphausen K., Park J., Albert P.S., Fine H.A. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27 (5): 740–745.
31. Reardon D.A., Desjardins A., Vredenburgh J.J., Gururangan S., Sampson J.H., Sathornsumetee S., McLendon R.E., Herndon J.E., Marcello J.E., Norfleeter J., Friedman A.H., Bigner D.D., Friedman H.S. *Br. J. Cancer*. 2009; 101 (12): 1986–1994.
32. Reardon D.A., Desjardins A., Peters K.B., Vredenburgh J.J., Gururangan S., Sampson J.H., McLendon R.E., Herndon J.E., Coan A., Threath S., Friedman A.H., Friedman H.S. *Cancer*. 2011; 117 (23): 5351–5358.
33. Desjardins A., Reardon D.A., Coan A., Marcello J., Herndon J.E., Bailey L., Peters K.B., Friedman H.S., Vredenburgh J.J. *Cancer*. 2012; 118 (5): 1302–1312.
34. Quant E.C., Norden A.D., Drappatz J., Muzikansky A., Doherty L., Lafrankie D., Ciampa A., Kesari S., Wen P.Y. *Neuro Oncol.* 2009; 11 (5): 550–555.
35. Norden A.D., Young G.S., Setayesh K., Muzikansky A., Klufas R., Ross G.L., Ciampa A.S., Ebbeling L.G., Levy B., Drappatz J., Kesari S., Wen P.Y. *Neurology*. 2008; 70 (10): 779–787.
36. Wong E.T., Gautam S., Malchow C., Lun M., Pan E., Brem S. *J. Nat. Compr. Canc. Neww.* 2011; 9 (4): 403–407.
37. Seystahl K., Weller M. *Exp. Opin. Investig. Drugs*. 2012; 21 (5): 605–617.
38. Wick W., Weller M., van den Bent M., Stupp R. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (12): 188–189.
39. Boockvar J.A., Tsiouris A.J., Hofstetter C.P., Kovanlikaya I., Fralin S., Kesavabhotla K., Seedial S.M., Pannullo S.C., Schwartz T.H., Stieg P., Zimmerman R.D., Knopman J., Scheff R.J., Christos P., Vallabhajosula S., Riina H.A. *J. Neurosurg.* 2011; 114 (3): 624–632.
40. Burkhardt J.K., Riina H., Shin B.J., Christos P., Kesavabhotla K., Hofstetter C.P., Tsiouris A.J., Boockvar J.A. *World Neurosurg.* 2012; 77 (1): 130–134.
41. Vredenburgh J.J., Cloughesy T., Samant M., Prados M., Wen P.Y., Mikkelsen T., Schiff D., Abrey L.E., Yung W.K., Paleologos N., Nicholas M.K., Jensen R., Das A., Friedman H.S. *Oncologist*. 2010; 15 (12): 1329–1334.
42. Iwamoto F.M., Abrey L.E., Beal K., Gutin P.H., Rosenblum M.K., Reuter V.E., DeAngelis L.M., Lassman A.B. *Neurology*. 2009; 73 (15): 1200–1206.
43. Wen P.Y., Macdonald D.R., Reardon D.A., Cloughesy T.F., Sorensen A.G., Galanis E., Degroot J., Wick W., Gilbert M.R., Lassman A.B., Tsien C., Mikkelsen T., Wong E.T., Chamberlain M.C., Stupp R., Lamborn K.R., Vogelbaum M.A., van den Bent M.J., Chang S.M. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28 (11): 1963–1972.
44. Zuniga R.M., Torcuator R., Jain R., Anderson J., Doyle T., Schultz L., Mikkelsen T. *J. Neurooncol.* 2010; 99 (2): 237–242.
45. Clark A.J., Lamborn K.R., Butowski N.A., Chang S.M., Prados M.D., Clarke J.L., McDermott M.W., Parsa A.T., Berger M.S., Aghi M.K. *Neurosurgery*. 2012; 70 (2): 361–370.
46. Lai A., Tran A., Nghiemphu P.L., Pope W.B., Solis O.E., Selch M., Filka E., Yong W.H., Mischel P.S., Liau L.M., Phuphanich S., Black K., Peak S., Green R.M., Spier C.E., Kolevska T., Polikoff J., Fehrenbacher L., Elashoff R., Cloughesy T. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (2): 142–148.
47. Chinot O.L., de La Motte Rouge T., Moore N., Zeaiter A., Das A., Phillips H., Modrusan Z., Cloughesy T. *Adv. Ther.* 2011; 28 (4): 334–340.
48. Gilbert M.R., Dignam J.J., Armstrong T.S., Wefel J.S., Blumenthal D.T., Vogelbaum M.A., Colman H., Chakravarti A., Pugh S., Won M., Jeraj R., Brown P.D., Jaeckle K.A., Schiff D., Stieber V.W., Brachman D.G., Werner-Wasik M., Tremont-Lukats I.W., Sulman E.P., Aldape K.D., Curran W.J., Jr., Mehta M.P. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (8): 699–708.
49. Gilbert M.R., Sulman E.P., Mehta M.P. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (21): 2048–2049.
50. Liguigli W., Tomaselto G., Toppo L., Ratti M., Passalacqua R. *Future Oncol.* 2014; 10 (9): 1549–1557.
51. Корчагина А.А., Шейн С.А., Гурина О.И., Чехонин В.П. Роль рецепторов VEGFR в неопластическом ангиогенезе и перспективы терапии опухолей мозга. *Вестник ПАМН*. 2013; 11: 104–114.
52. Ikeda T., Sun L., Tsuruoka N., Ishigaki Y., Yoshitomi Y., Yoshitake Y., Yonekura H. *Biochem J.* 2011; 436 (2): 399–407.
53. Heldin C.H., Westermark B. *Physiol Rev.* 1999; 79 (4): 1283–1316.
54. Dong J., Grunstein J., Tejada M., Peale F., Frantz G., Liang W.C., Bai W., Yu L., Kowalski J., Liang X., Fuh G., Gerber H.P., Ferrara N. *Embo J.* 2004; 23 (14): 2800–2810.
55. Fleming T.P., Saxena A., Clark W.C., Robertson J.T., Oldfield E.H., Aaronson S.A., Ali I.U. *Cancer Res.* 1992; 52 (16): 4550–4553.
56. Loizos N., Xu Y., Huber J., Liu M., Lu D., Finnerty B., Rolser R., Malikzay A., Persaud A., Corcoran E., Deevi D.S., Balderes P., Bassi R., Jimenez X., Joynes C.J., Mangalampalli V.R., Steiner P., Tonra J.R., Wu Y., Pereira D.S., Zhu Z., Ludwig D.L., Hicklin D.J., Bohlen P., Witte L., Kussie P. *Mol. Cancer Ther.* 2005; 4 (3): 369–379.
57. Chiorean E.G., Sweeney C., Youssoufian H., Qin A., Dontabhaktuni A., Loizos N., Nippgen J., Amato R. *Cancer Chem. Pharmacol.* 2014; 73 (3): 595–604.
58. Hernandez-Pedro N.Y., Rangel-Lopez E., Vargas Felix G., Pineda B., Sotelo J. *Autoimmune Dis.* 2013. DOI: 10.1155/2013/716813.
59. Blakeley J.O. Ramucirumab or Anti-PDGFR Alpha Monoclonal Antibody IMC-3G3 in Treating Patients With Recurrent Glioblastoma Multiforme. ClinicalTrials.gov: a registry and results database of publicly and privately supported clinical studies of human participants conducted around the world. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00895180?term=> (available: 09.09.2014)
60. Gherardi E., Youles M.E., Miguel R.N., Blundell T.L., Iamele L., Gough J., Bandyopadhyay A., Hartmann G., Butler P. *J. Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2003; 100 (21): 12039–12044.
61. Koochekpour S., Jeffers M., Rulong S., Taylor G., Klineberg E., Hudson E.A., Resau J.H., Vande Woude G.F. *Cancer Res.* 1997; 57 (23): 5391–5398.
62. Cao B., Su Y., Oskarsson M., Zhao P., Kort E.J., Fisher R.J., Wang L.M., Vande Woude G.F. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2001; 98 (13): 7443–7348.

63. Burgess T., Coxon A., Meyer S., Sun J., Rex K., Tsuruda T., Chen Q., Ho S.Y., Li L., Kaufman S., McDorman K., Cattley R.C., Elliott G., Zhang K., Feng X., Jia X.C., Green L., Radinsky R., Kendall R. *Cancer Res.* 2006; 66 (3): 1721–1729.
64. Buchanan I.M., Scott T., Tandle A.T., Burgan W.E., Burgess T.L., Tofilon P.J., Camphausen K. *J. Cell. Mol. Med.* 2011; 15 (9): 1999–2006.
65. Jun H.T., Sun J., Rex K., Radinsky R., Kendall R., Coxon A., Burgess T.L. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13 (22 Pt 1): 6735–6742.
66. Rex K., Lewis X.Z., Gobalakrishnan S., Glaus C., Silva M.D., Radinsky R., Burgess T.L., Gambhir S.S., Coxon A. *Nuc. Med. Biol.* 2013; 40 (4): 458–463.
67. Wen P.Y., Schiff D., Cloughesy T.F., Raizer J.J., Laterra J., Smitt M., Wolf M., Oliner K.S., Anderson A., Zhu M., Loh E., Reardon D.A. *Neuro Oncol.* 2011; 13 (4): 437–446.
68. Martens T., Schmidt N.O., Eckerich C., Fillbrandt R., Merchant M., Schwall R., Westphal M., Lamszus K. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12 (20 Pt 1): 6144–6152.
69. Xin Y., Jin D., Eppler S., Damico-Beyer L.A., Joshi A., Davis J.D., Kaur S., Nijem I., Bothos J., Peterson A., Patel P., Bai S. *J. Clin. Pharmacol.* 2013; 53 (11): 1103–1111.
70. Massague J. *J. Biol. Chem.* 1983; 258 (22): 13614–13620.
71. Kalman B., Szep E., Garzuly F., Post D.E. *Neuromol. Med.* 2013; 15 (2): 420–434.
72. Ullrich A., Coussens L., Hayflick J.S., Dull T.J., Gray A., Tam A.W., Lee J., Yarden Y., Libermann T.A., Schlessinger J. et al. *Nature.* 1984; 309 (5967): 418–425.
73. Wells A. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 1999; 31 (6): 637–643.
74. Ekstrand A.J., James C.D., Cavenee W.K., Seliger B., Pettersson R.F., Collins V.P. *Cancer Res.* 1991; 51 (8): 2164–2172.
75. Jaros E., Perry R.H., Adam L., Kelly P.J., Crawford P.J., Kalbag R.M., Mendelow A.D., Sengupta R.P., Pearson A.D. *Br. J. Cancer.* 1992; 66 (2): 373–385.
76. Libermann T.A., Nusbaum H.R., Razon N., Kris R., Lax I., Soreq H., Whittle N., Waterfield M.D., Ullrich A., Schlessinger J. *Nature.* 1985; 313 (5998): 144–147.
77. Mineo J.F., Bordron A., Baroncini M., Maurage C.A., Ramirez C., Siminski R.M., Berthou C., Dam Hieu P. *J. Neurooncol.* 2007; 85 (3): 281–287.
78. Torp S.H., Gulati S., Johannessen E., Dalen A. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2007; 26 (3): 353–359.
79. Sugawa N., Ekstrand A.J., James C.D., Collins V.P. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1990; 87 (21): 8602–8606.
80. Boockvar J.A., Kapitonov D., Kapoor G., Schouten J., Counelis G.J., Bogler O., Snyder E.Y., McIntosh T.K., O'Rourke D.M. *Mol. Cell. Neurosci.* 2003; 24 (4): 1116–1130.
81. Pedersen M.W., Tkach V., Pedersen N., Berezin V., Poulsen H.S. *Int. J. Cancer.* 2004; 108 (5): 643–653.
82. Montgomery R.B., Guzman J., O'Rourke D.M., Stahl W.L. *J. Biol. Chem.* 2000; 275 (23): 17358–17363.
83. Nagane M., Narita Y., Mishima K., Levitzki A., Burgess A.W., Cavenee W.K., Huang H.J. *J. Neurosurg.* 2001; 95 (3): 472–479.
84. Inda M.M., Bonavia R., Mukasa A., Narita Y., Sah D.W., Vandenberg S., Brennan C., Johns T.G., Bachoo R., Hadwiger P., Tan P., Depinho R.A., Cavenee W., Furnari F. *Genes Dev.* 2010; 24 (16): 1731–1745.
85. Wikstrand C.J., McLendon R.E., Friedman A.H., Bigner D.D. *Cancer Res.* 1997; 57 (18): 4130–4140.
86. Del Vecchio C.A., Giacomini C.P., Vogel H., Jensen K.C., Florio T., Merlo A., Pollack J.R., Wong A.J. *Oncogene.* 2013; 32 (21): 2670–2681.
87. Humphrey P.A., Wong A.J., Vogelstein B., Zalutsky M.R., Fuller G.N., Archer G.E., Friedman H.S., Kwatra M.M., Bigner S.H., Bigner D.D. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1990; 87 (11): 4207–4211.
88. Eller J.L., Longo S.L., Kyle M.M., Bassano D., Hicklin D.J., Canute G.W. *Neurosurgery.* 2005; 56 (1): 155–162.
89. Patel D., Lahiji A., Patel S., Franklin M., Jimenez X., Hicklin D.J., Kang X. *Anticancer Res.* 2007; 27 (5a): 3355–3366.
90. Fukai J., Nishio K., Itakura T., Koizumi F. *Cancer Sci.* 2008; 99 (10): 2062–2069.
91. Taylor T.E., Furnari F.B., Cavenee W.K. *Curr. Cancer Drug. Targets.* 2012; 12 (3): 197–209.
92. Schulz-Ertner D. Study of Cetuximab, Radiotherapy and Temozolomide in Primary Glioblastoma Multiforme (GERT). Clinical Trials. gov: a registry and results database of publicly and privately supported clinical studies of human participants conducted around the world. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00311857?term=NCT00311857&rank=1> (available: 09.09.2014)
93. Neyns B., Sadones J., Joosens E., Boutens F., Verbeke L., Baurain J.F., D'Hondt L., Strauven T., Chaskis C., In't Veld P., Michotte A., De Greve J. *Ann. Oncol.* 2009; 20 (9): 1596–1603.
94. Blesa J.M., Molla S.B., Esparcia M.F., Ortells J.M., Godoy M.P., Das A.M., Magan B.M., Pulla M.P., Sanchez J.L., Canales J.B., Candel V.A. *Case Rep. Oncol.* 2012; 5 (3): 676–681.
95. Hasselbalch B., Lassen U., Hansen S., Holmberg M., Sorensen M., Kosteljanetz M., Broholm H., Stockhausen M.T., Poulsen H.S. *Neuro Oncol.* 2010; 12 (5): 508–516.
96. Yi D., Hua T.X., Lin H.Y., Kui C.L., Ning L.X., Wang Z.Z. *J. Neurooncol.* 2011; 104 (1): 93–101.
97. Bode U., Massimino M., Bach F., Zimmermann M., Khuhlaeva E., Westphal M., Fleischhack G. *Exp. Opin. Biol. Ther.* 2012; 12 (12): 1649–1659.
98. Ramos T.C., Figueredo J., Catala M., Gonzalez S., Selva J.C., Cruz T.M., Toledo C., Silva S., Pestano Y., Ramos M., Leonard I., Torres O., Marinello P., Perez R., Lage A. *Cancer Biol. Ther.* 2006; 5 (4): 375–379.
99. Solomon M.T., Selva J.C., Figueredo J., Vaquer J., Toledo C., Quintanal N., Salva S., Domingez R., Alert J., Marinello J.J., Catala M., Griego M.G., Martell J.A., Luaces P.L., Ballesteros J., de Castro N., Bach F., Crombet T. *BMC Cancer.* 2013. DOI: 10.1186/1471-2407-13-299.
100. Jungbluth A.A., Stockert E., Huang H.J., Collins V.P., Coplan K., Iversen K., Kolb D., Johns T.J., Scott A.M., Gullick W.J., Ritter G., Cohen L., Scanlan M.J., Cavenee W.K., Old L.J. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2003; 100 (2): 639–644.
101. Johns T.G., McKay M.J., Cvrljevic A.N., Gan H.K., Taylor C., Xu H., Smyth F.E., Scott A.M. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 78 (2): 572–578.
102. Wang H., Shi B., Zhang Q., Jiang H., Hu S., Kong J., Yao M., Yang S., Li Z. *Faseb. J.* 2012; 26 (1): 73–80.
103. Choi B.D., Kuan C.T., Cai M., Archer G.E., Mitchell D.A., Gedeon P.C., Sanchez-Perez L., Pastan I., Bigner D.D., Sampson J.H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (1): 270–275.
104. Chinot O.L., Wick W., Mason W., Henriksson R., Saran F., Nishikawa R., Carpentier A.F., Hoang-Xuan K., Kavan P., Cernea D., Brandes A.A., Hilton M., Abrey L., Cloughesy T. N. *Engl. J. Med.* 2014; 370 (8): 709–722.
105. Fine H.A. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (8): 764–765.
106. De Bonis P., Lofrese G., Anile C., Pompucci A., Vigo V., Mangiola A. *Immunotherapy.* 2013; 5 (6): 647–659.
107. Chandramohan V., Sampson J.H., Pastan I., Bigner D.D. *Clin. Dev. Immunol.* 2012. DOI: 10.1155/2012/480429.
108. Chandramohan V., Bao X., Kato Kaneko M., Kato Y., Keir S.T., Szafranski S.E., Kuan C.T., Pastan I.H., Bigner D.D. *Int. J. Cancer.* 2013; 132 (10): 2339–2348.
109. Piao H., Kuan C.T., Chandramohan V., Keir S.T., Pegram C.N., Bao X., Mansson J.E., Pastan I.H., Bigner D.D. *MAbs.* 2013; 5 (5): 748–762.
110. Wang L.H., Ni C.W., Lin Y.Z., Yin L., Jiang C.B., Lv C.T., Le Y., Lang Y., Zhao C.Y., Yang K., Jiao B.H., Yin J. *Tumour Biol.* 2014; 35 (2): 1157–1168.
111. Chen L., Miao W., Tang X., Zhang H., Wang S., Luo F., Yan J. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2013; 9 (4): 551–558.

112. Hulper P., Schulz-Schaeffer W., Dullin C., Hoffmann P., Harper J., Kurtzberg L., Lonning S., Kugler W., Lakomek M., Erdlenbruch B. *Int. J. Oncol.* 2011; 38 (1): 51–59.
113. Xiong J., Zhou L., Lim Y., Yang M., Zhu Y.H., Li Z.W., Zhou F.H., Xiao Z.C., Zhou X.F. *Oncol. Rep.* 2013; 30 (6): 2719–2724.
114. Zhu X., Fujita M., Snyder L.A., Okada H. *J. Neurooncol.* 2011; 104 (1): 83–92.
115. Sampson J.H., Schmittling R.J., Archer G.E., Congdon K.L., Nair S.K., Reap E.A., Desjardins A., Friedman A.H., Friedman H.S., Herndon J.E., 2nd, Coan A., McLendon R.E., Reardon D.A., Vredenburgh J.J., Bigner D.D., Mitchell D.A. *PLoS One.* 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0031046.
116. Kudo M., Jono H., Shinriki S., Yano S., Nakamura H., Makino K., Hide T., Muta D., Ueda M., Ota K., Ando Y., Kuratsu J. *J. Neurosurg.* 2009; 111 (2): 219–225.
117. Cheng Z., Zhou S., Wang X., Xie F., Wu H., Liu G., Wang Q., Chen Y., Hu Y., Lu B., Zhang X. *Hybridoma (Larchmt)*. 2009; 28 (1): 33–41.
118. Weber T.G., Osl F., Renner A., Poschinger T., Galban S., Rehemtulla A., Scheuer W. *Cancer Res.* 2014; 74 (7): 1913–1923.
119. Herrmann T., Grosse-Hovest L., Ozt T., Krammer P.H., Ramnensee H.G., Jung G. *Cancer Res.* 2008; 68 (4): 1221–1227.
120. Emlet D.R., Gupta P., Holgado-Madruga M., Del Vecchio C.A., Mitra S.S., Han S.Y., Li G., Jensen K.C., Vogel H., Xu L.W., Skirboll S.S., Wong A.J. *Cancer Res.* 2014; 74 (4): 1238–1249.
121. Lou Y.W., Wang P.Y., Yeh S.C., Chuang P.K., Li S.T., Wu C.Y., Khoo K.H., Hsiao M., Hsu T.L., Wong C.H. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2014; 111 (7): 2482–2487.
122. Zhan Q., Yue W., Shaoshan H. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2011; 44 (5): 489–490.
123. Carbonell W.S., DeLay M., Jahangiri A., Park C.C., Aghi M.K. *Cancer Res.* 2013; 73 (10): 3145–3154.
124. Yoshida T., Matsuda Y., Naito Z., Ishiwata T. *Pathol. Int.* 2012; 62 (7): 463–470.
125. Poli A., Wang J., Domingues O., Planaguma J., Yan T., Rygh C.B., Skafnesmo K.O., Thorsen F., McCormack E., Hentges F., Pedersen P.H., Zimmer J., Enger P.O., Chekenya M. *Oncotarget.* 2013; 4 (9): 1527–1546.
126. Matsutani T., Hiwasa T., Takiguchi M., Oide T., Kunimatsu M., Saeki N., Iwadata Y. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2012. DOI: 10.1186/1756-9966-31-85.
127. Zheng X., Chang F., Zhang X., Rothman V.L., Tuszyński G.P. *Exp. Mol. Pathol.* 2012; 93 (1): 111–115.
128. Day B.W., Stringer B.W., Al-Ejeh F., Ting M.J., Wilson J., Ensbey K.S., Jamieson P.R., Bruce Z.C., Lim Y.C., Offenhauser C., Charmsaz S., Cooper L.T., Ellacott J.K., Harding A., Leveque L., Inglis P., Allan S., Walker D.G., Lackmann M., Osborne G., Khanna K.K., Reynolds B.A., Lickliter J.D., Boyd A.W. *Cancer Cell.* 2013; 23 (2): 238–248.
129. Rogers A.E., Le J.P., Sather S., Pernu B.M., Graham D.K., Pierce A.M., Keating A.K. *Oncogene.* 2012; 31 (38): 4171–4181.
130. Foehr E.D., Lorente G., Kuo J., Ram R., Nikolich K., Urfer R. *Cancer Res.* 2006; 66 (4): 2271–2278.
131. Loftus J.C., Yang Z., Tran N.L., Kloss J., Viso C., Berens M.E., Lipinski C.A. *Mol. Cancer Ther.* 2009; 8 (6): 1505–1514.
132. He J., Yin Y., Luster T.A., Watkins L., Thorpe P.E. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15 (22): 6871–6880.
133. Liang J., Piao Y., Holmes L., Fuller G.N., Henry V., Tiao N., de Groot J.F. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20 (1): 187–198.
134. Kato Kaneko M., Ogasawara S., Kato Y., Tohoku J. *Exp. Med.* 2013; 230 (2): 103–109.
135. McIntyre A., Patiar S., Wigfield S., Li J.L., Ledaki I., Turley H., Leek R., Snell C., Gatter K., Sly W.S., Vaughan-Jones R.D., Swietach P., Harris A.L. *Clin. Cancer Res.* 2012; 18 (11): 3100–3111.
136. Shao R., Francescone R., Ngernyuang N., Bentley B., Taylor S.L., Moral L., Yan W. *Carcinogenesis.* 2014; 35 (2): 373–382.
137. Areshkov P.O., Avdieiev S.S., Balynska O.V., Leroith D., Kavsan V.M. *Int. J. Biol. Sci.* 2012; 8 (1): 39–48.
138. Flies D.B., Han X., Higuchi T., Zheng L., Sun J., Ye J.J., Chen L. *J. Clin. Invest.* 2014; 124 (5): 1966–1975.
139. Newcomb E.W., Lukyanov Y., Kawashima N., Alonso-Basanta M., Wang S.C., Liu M., Jure-Kunkel M., Zagzag D., Demaria S., Formenti S.C. *Radiat. Res.* 2010; 173 (4): 426–432.
140. Fecci P.E., Ochiai H., Mitchell D.A., Grossi P.M., Sweeney A.E., Archer G.E., Cummings T., Allison J.P., Bigner D.D., Sampson J.H. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13 (7): 2158–2167.
141. Yusubaliev G.M., Baklaushev V.P., Gurina O.I., Gulyaev M.V., Pirogov Ya., Chekhonin V.P. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2012; 153 (1): 163–169.
142. Yusubaliev G.M., Baklaushev V.P., Gurina O.I., Zorkina Ya., Gubskii I.L., Kobayakov G.L., Golanov A.V., Goryainov S.A., Gorlachev G.E., Kononov A.N., Potapov A.A., Chekhonin V.P. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014; 157 (4): 510–515.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Чехонин Иван Владимирович**, студент факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В.Ломоносова

**Адрес:** 119192, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 31, корп. 5, **тел.:** +7 (495) 637-15-06, **e-mail:** Ivan-Chekhonin@yandex.ru

**Леопольд Анна Владимировна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории иммунохимии отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского

**Адрес:** 119991, ГСП-2, Москва, Кропоткинский пер., д. 23, **тел.:** +7 (495) 695-02-62, **e-mail:** annavleopard@yandex.ru

**Гурина Ольга Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории нейробиологии отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского

**Адрес:** 119991, ГСП-2, Москва, Кропоткинский пер., д. 23, **тел.:** +7 (495) 637-15-06, **e-mail:** olga672@yandex.ru

**Семенова Анна Вячеславовна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунохимии отдела фундаментальной и прикладной нейробиологии ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского

**Адрес:** 119991, ГСП-2, Москва, Кропоткинский пер., д. 23, **тел.:** +7 (495) 695-02-62, **e-mail:** Anna-serbsky@yandex.ru