

ERBB-ОНКОГЕНЫ – МИШЕНИ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

Обзор

© 2012 г. О.Л. Поляновский¹, Е.Н. Лебеденко², С.М. Деев^{2,3*}

¹ Учреждение РАН Институт молекулярной биологии
им. В.А. Энгельгардта РАН, 119991 Москва, ул. Вавилова, 32

² Учреждение РАН Институт биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117997 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10;
факс: (499) 724-7188, электронная почта: deev@ibch.ru

³ Государственное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Нижегородская государственная
медицинская академия» Минздравсоцразвития, 603005
Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Поступила в редакцию 14.11.11

Рассмотрены свойства семейства тирозинкиназных ERBB-рецепторов и определена их роль в генерации каскадных процессов передачи сигнала в живой клетке в норме и патологии. Проанализированы причины возникновения у рецепторов свойств онкогенов и их роль в развитии различных онкологических заболеваний. Подробно описаны моноклональные антитела, специфичные к ERBB-рецепторам, используемые в терапии рака; рассмотрены механизмы их действия и причины возникновения резистентности к ним. Обсуждаются применяемые и наиболее перспективные стратегии создания и использования моноклональных антител и их производных для терапии онкологических заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: EGFR, HER2/neu, рецепторные тирозинкиназы ERBB1-4, сигнальные каскады, херцептин.

Точная координация таких интегральных клеточных процессов, как деление, пролиферация, дифференцировка и апоптоз, в клетках эукариот осуществляется с участием процессов фосфорилирования и дефосфорилирования белков, в которые вовлечены ферменты протеинкиназы и протеинфосфатазы. Около трети белков, кодируемых геномом человека, фосфорилированы, и нарушение фосфорилирования тех или иных белков может быть причиной сбоя в сложной системе передачи внутриклеточных сигналов и приводить к патологическому переждению клеток.

Протеинкиназы участвуют в передаче сигнала от мембраны клетки к ядру. Первым трансмембранным белком, у которого были открыты тирозинкиназные свойства, был рецептор эпидермального ростового фактора EGFR (ERBB1, HER1). В настоящее время у млекопитающих известно 58 рецепторных тирозинкиназ (РТК), которые подразделяют на 20 семейств [1–3]. Схема строения этих клеточных рецепторов является общей: внутриклеточная часть представлена достаточно консервативными субдоменами тирозинкиназы, которые отделены трансмембранным доменом от собственно рецепторной

Принятые сокращения: мкАТ – моноклональные антитела; АЗКЦ – антителозависимая клеточная цитотоксичность; GPCR – рецепторы, связанные с G-белками; EGF – эпидермальный фактор роста; EGFR – рецептор эпидермального фактора роста; ERBB – гомолог В вирусного онкогена эритробластной лейкемии птиц (синоним EGFR/HER); ERK – киназы, регулируемые внеклеточными сигналами; HER – рецептор семейства эпидермального фактора роста человека; IGF1R – инсулиноподобный фактор роста; JNK – с-Jun-N-концевые протеинкиназы; MAPK – протеинкиназы, активируемые митогенами; NLS – сигнал ядерной локализации; NRG – неурегулин; STAT – белки сигнальной трансдукции и активаторы транскрипции; PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа; PTEN – фосфатаза и гомолог тензина; TGF α и TGF β 1 – трансформирующие факторы роста α и β 1; VEGF и VEGFR – эндотелиальный фактор роста сосудов и его рецептор; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; ПРГШ – плоскоклеточный рак головы и шеи; РМЖ – рак молочной железы; РТК – рецепторные тирозинкиназы.

* Адресат для корреспонденции.

экстрацеллюлярной части молекулы [4]. В экстрацеллюлярных доменах РТК обнаруживаются значительные различия, которые обеспечивают способность РТК избирательно активироваться, взаимодействуя с целым рядом природных лигандов.

Рассмотрено одно из семейств РТК, представленное у млекопитающих четырьмя рецепторами ERBB1-4. В норме ERBB-рецепторы участвуют в процессах роста, дифференцировки, миграции и апоптоза эпидермальных клеток. Нарушение регуляции ERBB-рецепторов приводит к неконтролируемому росту клеток и характерно для целого ряда эпидермальных опухолей. Сигнальная сеть, инициируемая взаимодействием рецепторов семейства ERBB с лигандами, и ее ключевые элементы, регулирующие направление и скорость передачи сигнала, играют важную роль в патогенезе опухолевых заболеваний.

Суперэкспрессия ERBB-рецепторов у целого ряда опухолевых клеток по сравнению с клетками нормальных тканей позволяет успешно использовать эти рецепторы в качестве мишеней для диагностики заболевания и селективного воздействия на опухоль с помощью моноклональных антител (мкАТ) [5, 6]. В настоящее время принято для клинического применения ~30 препаратов мкАТ, большая часть из них специфична к поверхностным клеточным рецепторам, в том числе к ERBB [6, 7]. Нами рассмотрены некоторые клинические аспекты использования мкАТ для терапии онкологических заболеваний, молекулярные механизмы, определяющие эффективность их действия, а также причины возникновения невосприимчивости к лечению анти-ERBB-антителами и пути ее преодоления. Обсуждаются перспективы создания и применения моноклональных антител нового поколения, направленных против рецепторов ERBB, в терапии опухолевых заболеваний.

СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ РЕЦЕПТОРНЫХ ТИРОЗИНКИНАЗ СЕМЕЙСТВА ERBB

Сложная сеть передачи внутриклеточных сигналов, опосредованных рецепторами ERBB1-4 (erythroblastic leukemia viral oncogene homolog B — гомолог В вирусного онкогена эритробластной лейкемии птиц) или EGFR/HER2/neu/HER1-4 (epidermal growth factor receptor/human epidermal growth factor receptor — рецептор эпидермального фактора роста/рецептор эпидермального фактора роста человека), состоит из нескольких уровней (рис. 1). Первый уровень включает в се-

бя разнообразные природные полипептидные лиганды (эпидермальные ростовые факторы), которые взаимодействуют с ERBB-рецепторами, встроенными в клеточную мембрану, и активируют их киназную активность. Активированные гомо- и гетеродимеры рецепторов взаимодействуют с адапторными белками, локализованными в цитоплазме, которые в свою очередь инициируют каскады переноса сигналов. Каскады, включающие в себя множество белков, объединены в сложную сеть. Это второй уровень, где реализуются тонкие механизмы, регулирующие скорость передачи сигнала. На третьем, эпигенетическом уровне сигналы достигают факторов транскрипции и репрессоров, ответственных за реализацию основных жизненных процессов клетки (поддержание гомеостаза, пролиферация, дифференцировка, миграция и апоптоз). Эта сложная система передачи сигналов характеризуется чрезвычайной устойчивостью и способностью осуществлять свои функции независимо от внешних и внутренних пертурбаций. Такой устойчивости этой многоуровневой системы способствует модулярная структура с консервативными сердцевинными процессами, системный контроль с положительной и отрицательной обратной связью, избыточность и, как это ни парадоксально, способность к быстрому видоизменению [4].

Взаимодействие ERBB-рецепторов с природными лигандами и активация тирозинкиназной функции. Рецепторы ERBB1-4 (EGFR/HER1-4) млекопитающих принадлежат к одному из 20 семейств трансмембранных рецепторных тирозинкиназ (РТК) [1]. Они, как и большинство РТК, состоят из собственно рецепторного внеклеточного N-концевого домена, одиночного трансмембранного α -спирального участка и цитоплазматического тирозинкиназного C-концевого домена (рис. 1). ERBB-Рецепторы локализованы на поверхности клеток в виде функционально неактивных мономеров, которые находятся в равновесии с небольшой популяцией неактивных рецепторных димеров.

В нормальных клетках активация тирозинкиназной функции ERBB строго регулируется природными полипептидными лигандами (рис. 2), которые взаимодействуют с внеклеточным доменом рецептора. Первым обнаруженным лигандом стал EGF (epidermal growth factor — эпидермальный фактор роста) [9], за открытие которого Стенли Коэну в 1986 г. была присуждена Нобелевская премия. Взаимодействие лигандов с ERBB-рецепторами не является строго избирательным [4]. EGF преимущественно связывается с рецептором ERBB1, а неурегулины — с

ERBB3, 4. Сродство лигандов к рецепторам может существенно различаться, например неурегулины NRG3/4 имеют высокое сродство к ERBB4, а неурегулины NRG1β/2β – к ERBB3 и ERBB4 [4, 8]. В отсутствие лигандов ERBB-рецепторы не обладают киназной активностью. Следует отметить, что для ERBB2 (HER2/neu) природного лиганда не найдено (рис. 2), а ERBB3 даже при связывании с лигандом не обладает протеинкиназной активностью вследствие дефектов в строении тирозинкиназного домена, поэтому оба этих рецептора не являются автономно действующими РТК, но образуют функционально активные гетеродимеры [8].

Структурные исследования показали, что внеклеточные домены ERBB-рецепторов (за исключением HER2/neu) в отсутствие лиганда

находятся в закрытой (tethered) конформации, которая поддерживается внутримолекулярным взаимодействием субдоменов II и IV (рис. 3, а, б) [10]. В этой конформации рецепторы способны только к обратимой симметричной димеризации и не обладают киназной активностью (внутримолекулярное автоингибирование). Присоединение лиганда к субдоменам I и III индуцирует значительные конформационные перестройки во внеклеточном домене рецептора, который переходит в открытое состояние и димеризуется за счет межмолекулярного взаимодействия одноименных субдоменов II/II и IV/IV (рис. 3, б) [10]. В отличие от большинства тирозинкиназных рецепторов, у которых после димеризации происходит дальнейшая активация киназного домена в результате трансфосфорилирования

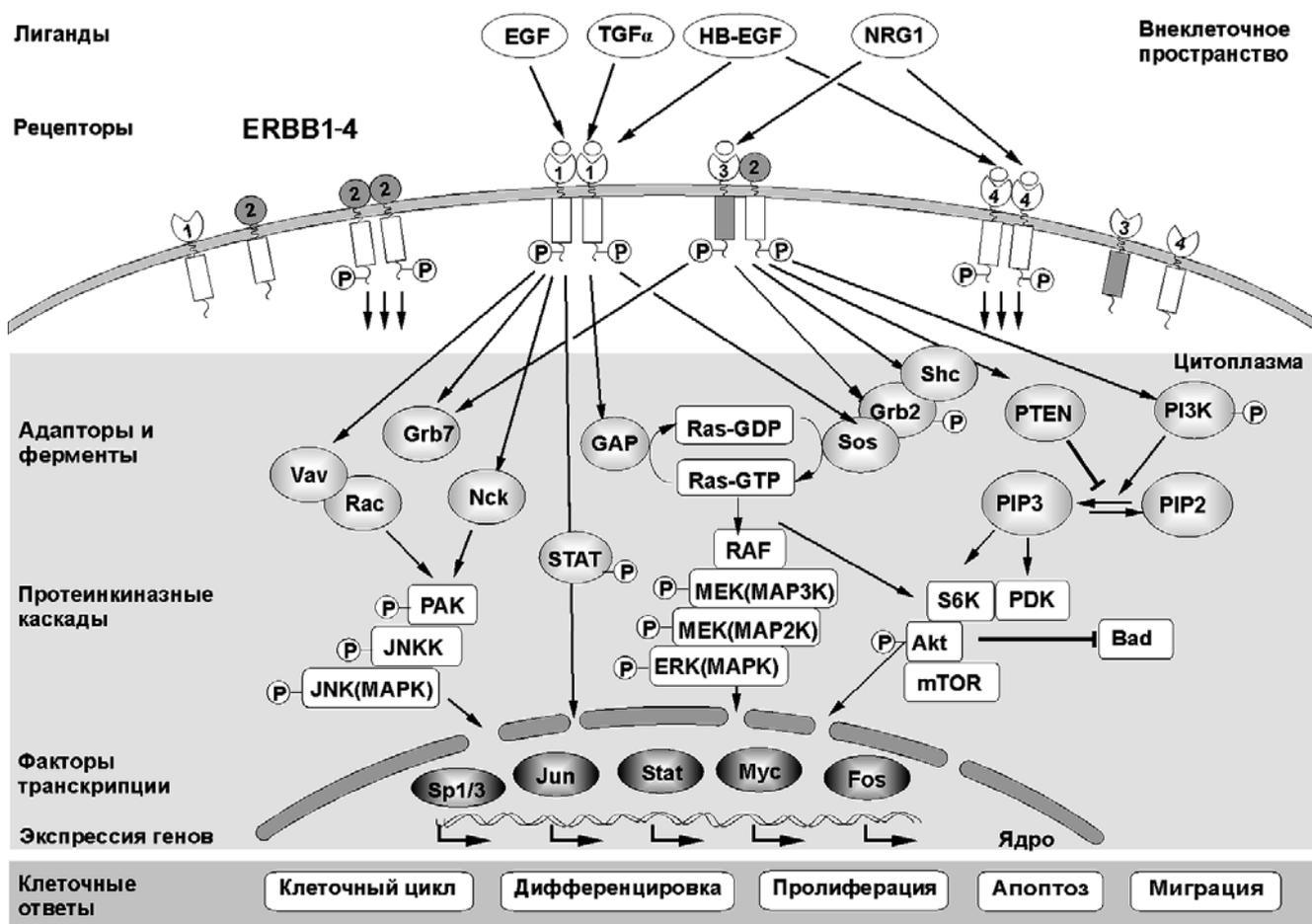


Рис. 1. Схема сигнальной сети ERBB-рецепторов. Для наглядности передача сигнала показана на примере двух функционально активных димеров (ERBB1/ERBB1 и ERBB2/ERBB3) и трех основных нисходящих сигнальных путей (PAK/JNK, Ras/MAPK и PI3K/Akt). Из 11 лигандов, взаимодействующих с ERBB-рецепторами, показаны EGF (epidermal growth factor – эпидермальный фактор роста), TGFα (transforming growth factor-α – трансформирующий фактор роста α), HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor – гепаринсвязывающий EGF-подобный фактор роста) и NRG1 (neuregulin-1 – неурегулин-1). Показаны мономеры и некоторые функционально активные димеры ERBB1–4

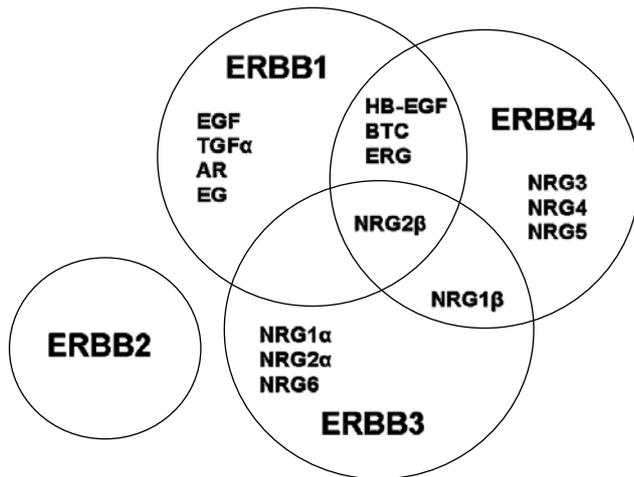


Рис. 2. Схема перекрестного взаимодействия лигандов с рецепторами ERBB1-4. Адаптировано из работы [8] (Wilson, K.J., Gilmore, J.L., Foley, J., Lemmon, M.A., and Riese, D.J. 2nd. Functional selectivity of EGF family peptide growth factors: implications for cancer (2009) *Pharmacol. Ther.*, **122**, 1–8) с разрешения Elsevier, copyright (2009)

околосмембранных участков, для ERBB-рецепторов показан аллостерический механизм активации киназы [11]. Недавно установлено, что присоединение лигандов к двум соседним молекулам EGFR не только стабилизирует димер внеклеточных доменов, но также индуцирует асимметричные конформационные изменения в околосмембранной части внутриклеточных киназных доменов рецептора [12]. При этом один из киназных доменов становится активатором, а другой – реципиентом, приобретающим в результате такой асимметричной димеризации киназную активность [12]. Аналогичный механизм активации показан для ERBB4 [11].

Интересно отметить, что внеклеточный домен ERBB2 (HER2/neu) в отличие от соответствующих доменов ERBB1, 3 и 4 имеет открытую конформацию (рис. 3, *a* и *b*) и в норме способен без предварительного связывания с лигандом образовывать функционально активные гетеродимеры с другими ERBB-рецепторами, усиливая сигнал. При некоторых видах карцином наблюдается суперэкспрессия ERBB2, в результате чего концентрация этого рецептора на поверхности раковых клеток резко возрастает, что способствует образованию функционально активных гомодимеров и гетеродимеров ERBB2 и неконтролируемой передаче сигнала [13].

Взаимодействие ERBB-рецепторов с адапторами и сигнальными белками. Первым и самым важным субстратом активированных РТК являются внутриклеточные С-концевые домены са-

мих рецепторов. В результате аутофосфорилирования остатков тирозина на С-конце тирозинкиназных доменов ERBB-рецепторов образуются якорные участки (docking sites), с которыми взаимодействуют адапторные и сигнальные молекулы, содержащие участки гомологии с онкогеном Src (Src homology-2 (SH2)) и фосфотирозинсвязывающие домены (Polo box domains (PBD)) [14] (рис. 4). Набор тирозиновых остатков, фосфорилируемых при активации ERBB1-4, варьирует в зависимости от рецептора и в меньшей степени от лиганда [15, 16] и определяет взаимодействие рецептора с цитоплазматическими белками и, соответственно, направление и интенсивность сигнала (рис. 4). Взаимодействие рецепторов с адапторными белками Grb2 и Shc и такими сигнальными белками, как фосфолипаза C γ (PLC γ), фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), белки сигнальной трансдукции и активаторы транскрипции (signal transduction and activators of transcription (STAT)), запускает последующие каскады сигнальных путей, которые опосредуют различные клеточные процессы [1, 4] (рис. 1). Таким образом, активированные ERBB-рецепторы являются узловым пунктом передачи сигнала из внешней среды внутрь клетки.

Гомодимеры ERBB1 и ERBB4 способны взаимодействовать с многими адапторными протеин- и липидкиназами – переносчиками сигнала (рис. 4). Так, гомодимер ERBB1 после аутофосфорилирования ряда тирозиновых остатков на С-конце молекулы взаимодействует с адапторными фосфотирозинсвязывающими белками Grb2 и Shc и активирует их путем фосфорилирования. Эти белки, отвечающие за фосфорилирование белка Ras, далее запускают реакции каскада митогенактивируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase (MAPK)) (рис. 1). Другим прямым субстратом ERBB1 является передатчик сигнала и активатор транскрипции STAT5. ERBB1 не способен напрямую активировать сигнальный путь PI3K/Akt, но может влиять на него, запуская сигнальный каскад Ras/MAPK.

Показано, что EGFR/ERBB1 играет ключевую роль в развитии эпителиальных клеток различных тканей и органов. Нокаут гена *ERBB1* вызывает aberrантную пролиферацию, миграцию и дифференцировку эпителиальных клеток легких, кожи, кишечника и плаценты, приводит к летальным дефектам мозга и нейродегенерации [17]. По своим функциям с ERBB1 сходен другой член этого семейства – ERBB4, ассоциируемый с процессами дифференцировки эпителиальных клеток. В активированном димерном состоянии этот рецептор взаимодействует с адапторными белками Grb2 и Shc, активатором

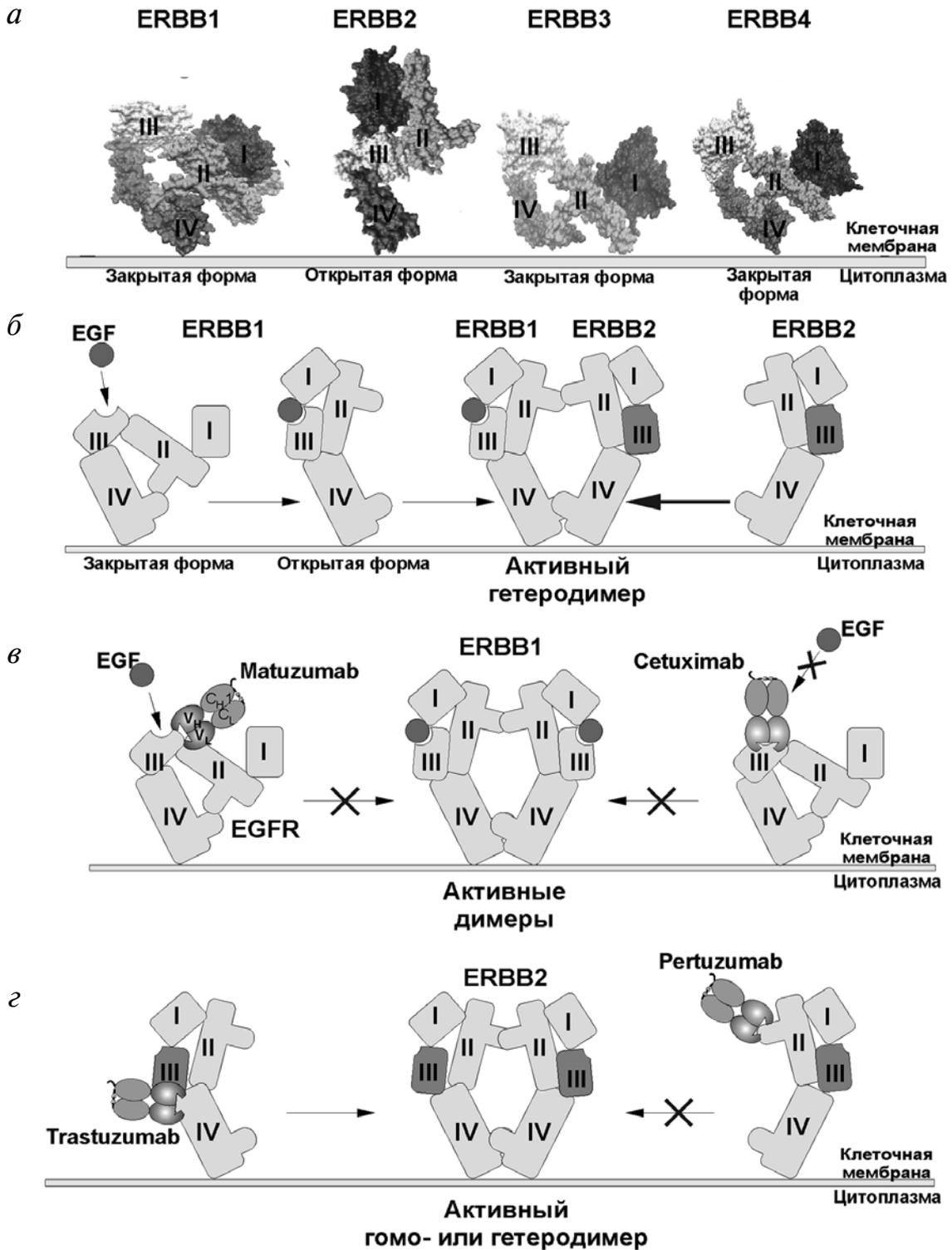


Рис. 3. Структуры внеклеточных доменов рецепторов ERBB1-4 и механизмы ингибирования их димеризации моноклональными антителами различной специфичности. *а* – Структуры мономеров внеклеточных доменов ERBB1-4 без лигандов, *б* – схема образования активного гетеродимера, *в* и *з* – схемы механизмов ингибирования димеризации рецепторов антителами, специфичными к различным эпитопам ERBB1 и ERBB2 соответственно. Модифицировано из работы [10] (Lemmon, M.A. Ligand-induced ErbB receptor dimerization (2009) *Exp. Cell Res.*, 315, 638–648) с разрешения Elsevier, copyright (2009), и работы [81] (Schmiedel, J., Blaukat, A., Li, S., Knochel, T., and Ferguson, K.M. Matuzumab binding to EGFR prevents the conformational rearrangement required for dimerization (2008) *Cancer Cell*, 13, 365–373) с разрешения Elsevier, copyright (2008)

транскрипции STAT5 и в отличие от ERBB1 способен активировать сигнальный каскад PI3K/Akt [15, 18].

Рецептор ERBB3 не является автономным членом семейства: он не образует гомодимеров, обладающих киназной активностью, но способен самоассоциироваться в неактивные олигомеры, которые разрушаются при соединении рецептора с лигандом (неурегулином) [19].

ERBB2 не связывается ни с одним лигандом (рис. 2), но является преимущественным партнером для образования гетеродимеров с тремя остальными членами ERBB-семейства и после фосфорилирования связывается с большим набором фосфотирозинсвязывающих белков, включая адапторные белки Grb2 и Shc [20] (рис. 4). Гетеродимеры, содержащие ERBB2, имеют бо-

лее высокое сродство к ростовым факторам по сравнению с другими гетеродимерами вследствие низкой скорости диссоциации комплекса рецептор—лиганд [20], а также характеризуются медленным эндоцитозом и быстрой рециклизацией рецептора [21].

Гетеродимеры ERBB2, особенно ERBB2/3, — наиболее эффективные передатчики сигнала в каскадных цепях [22]. Эти гетеродимеры иницируют мощные митогенные сигналы, которые ведут к одновременному и длительному включению множества сигнальных каскадов, способствуют ускоренной клеточной пролиферации и миграции, замедляют вступление в апоптоз. Таким образом, ERBB2 — природный усилитель в сложной системе передачи сигналов, опосредованной ERBB-рецепторами.

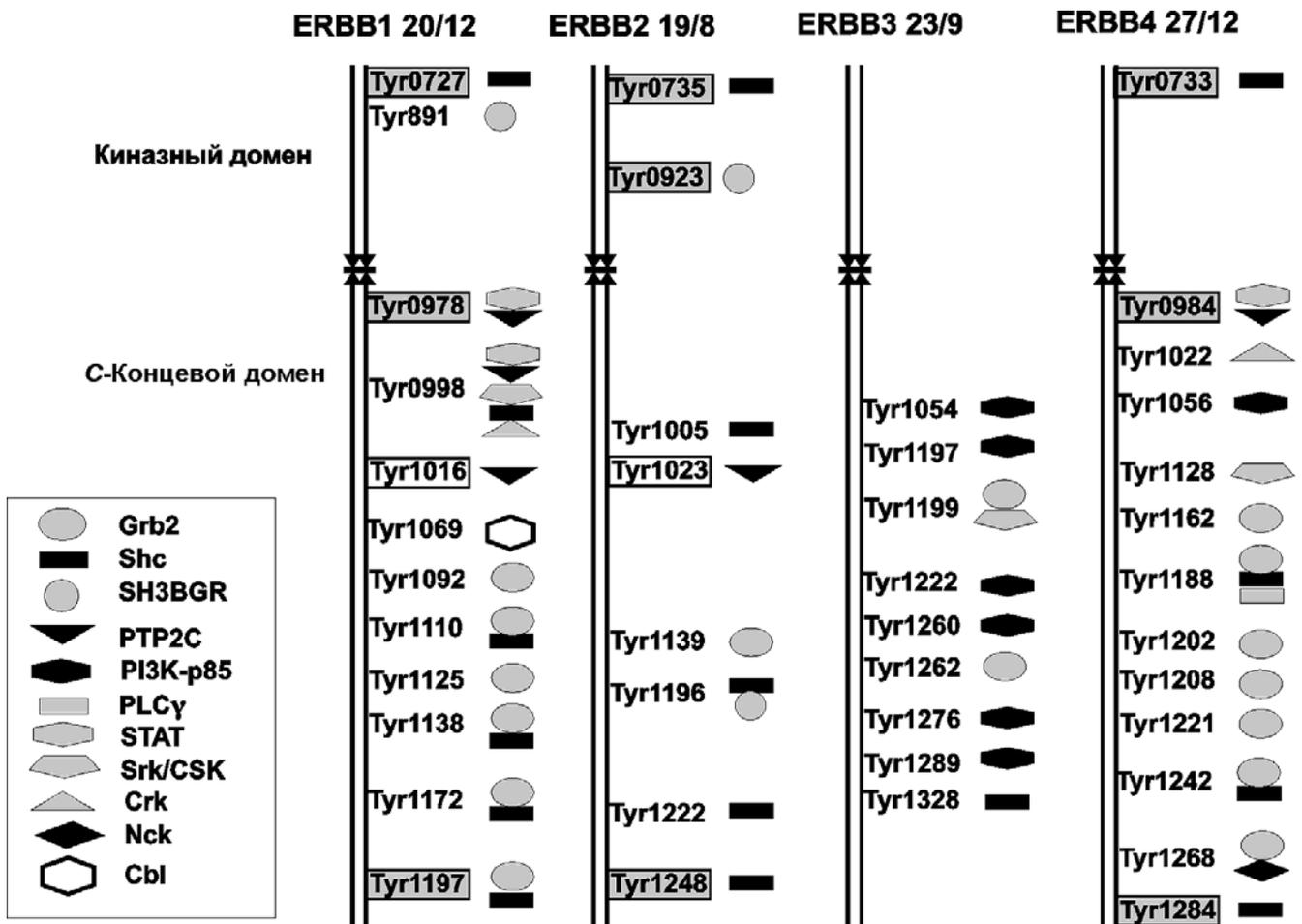


Рис. 4. Схема взаимодействия адапторных белков с остатками фосфотирозина в C-концевом и киназном доменах рецепторов ERBB1-4. Показаны только остатки фосфотирозина, участвующие в контактах с адапторными белками. Адаптировано из работы [15] (Schulze, W.X., Deng, L., and Mann, M. Phosphotyrosine interactome of the ErbB-receptor kinase family (2005) *Mol. Syst. Biol.*, 1, 2005–2008) с разрешения Macmillan Publishers Ltd: [*Mol. Syst. Biol.*], copyright (2005)

Каскады передачи сигнала, опосредуемые ERBB-рецепторами. Уже на уровне передачи сигнала от ERBB-рецепторов к цитоплазматическим белкам видно, что в процессе эволюции у млекопитающих сформировался не простой линейный путь передачи сигнала внутрь клетки от единственного рецептора, а сложная сигнальная сеть, опосредованная четырьмя функционально различными мембранными рецепторами, способными активироваться при взаимодействии с набором различных лигандов и запускать различные сигнальные пути [2]. Среди них необходимо выделить те основные направления передачи сигнала, повреждение которых на разных уровнях может приводить к опухолевым процессам.

Сигнальный путь Akt/PI3K, или путь выживания (рис. 1). В ответ на стимуляцию ростовыми факторами или разнообразными внешними стрессовыми воздействиями (тепловой шок, ишемия, гипоксия, гипогликемия, оксидативный стресс) серин-треониновая киназа Akt воздействует на такие биологические процессы в клетках, как клеточная пролиферация и апоптоз [23]. Сигнальный каскад Akt/PI3K начинается с взаимодействия фосфорилированных тирозиновых остатков ERBB (рис. 4) с регуляторным доменом р85 киназы PI3K [24, 25]. В результате конформационной перестройки каталитический домен p110 киназы PI3K приобретает ферментативную активность. Затем киназа PI3K катализирует превращение фосфатидилинозитолдифосфата (PIP2) в трифосфат (PIP3), необходимый для последующих реакций фосфорилирования Akt с участием протеинкиназ PDK и S6K.

Ключевую роль в регуляции Akt-каскада играет фосфатаза PTEN (phosphatase and tensin homolog – гомолог фосфатазы и тензина), которая дефосфорилирует избыточный фосфоинозитол-3-фосфат в дифосфат (PIP3 → PIP2), ингибируя фосфорилирование Akt и останавливая передачу сигнала.

Киназа PI3K может быть активирована также белками Ras (см. ниже) и посредством других сигнальных путей (VEGFR, цитокины, инсулин) [24, 25] (рис. 5).

Дальнейшие события, в которые вовлечена киназа Akt, многочисленны и разнообразны, но все они оказывают противоапоптотное и пролиферативное воздействия и вовлечены в процессы метаболизма, синтез белка, регуляцию транскрипции и клеточного цикла, а также апоптоза [23]. Akt осуществляет свое действие путем фосфорилирования многочисленных субстратов, в том числе mTOR (mammalian target of rapamycin), транскрипционных факторов FKHRL1 и NF-κB (nuclear factor-κB – ядерный фактор κB),

Chk1 (cycle checkpoint kinase-1 – киназа сверочной точки клеточного цикла), а также белков апоптоза: BAD (BCL2 antagonist of cell death – BCL2-антагонист клеточной смерти), каспазы-9, ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase-1 – киназа, регулируемая сигналом апоптоза) [26].

Белки сигнального Akt-каскада (Akt, PI3K, PTEN) являются важными прогностическими маркерами опухолевых заболеваний и мишенями терапевтического воздействия [27].

Сигнальный путь Ras/ERK/MAPK, путь пролиферации и дифференцировки клеток (рис. 1). Киназы MAPK (mitogen-activated protein kinases – протеинкиназы, активируемые митогенами) относятся к классу серин-треониновых протеинкиназ; они активируются в ответ на многочисленные внешние воздействия и передают сигналы от поверхности клеток к клеточному ядру. Киназы MAPK подразделяются на три основных семейства: ERK (extracellular signal-regulated kinases – киназы, регулируемые внеклеточными сигналами), JNK (c-Jun N-terminal protein kinases – c-Jun-N-концевые протеинкиназы) и киназы p38. ERK1 и ERK2 являются центральным компонентом сигнального каскада Ras/ERK/MAPK, отвечающего за клеточный рост и дифференцировку. Помимо рецепторов семейства ERBB этот каскад может быть активирован рецепторами GPCR (G-protein coupled receptors – рецепторы, связанные с G-белками) и другими РТК. Процесс активации ERK запускается в результате взаимодействия активированного ERBB-рецептора с адапторными белками Shc и Grb2 (growth factor receptor bound protein-2), которые в свою очередь вовлекают в дальнейшие события белок SOS (son of sevenless protein) (рис. 1). Образованный комплекс обеспечивает замену GDP, связанного с белком Ras, на GTP и активацию киназы Raf, функция которой состоит в активации трехступенчатого каскада последовательных реакций фосфорилирования киназ MAP3K/MEKK (MAP kinase kinase kinase), MAP2K/MEK (MAP kinase kinase) и MAPK (рис. 1). В свою очередь киназа MAPK активирует ERK1 и ERK2 фосфорилированием по остаткам треонина и тирозина в консервативном мотиве TEY [28].

Ряд участников сигнального пути Ras/ERK/MAPK – белки семейств Ras и Raf – были первоначально идентифицированы как протоонкогены и являются важными прогностическими маркерами опухолевых заболеваний и мишенями для терапевтического воздействия на них.

Сигнальный путь JNK/SAPK, или стрессовый путь (рис. 1). Члены семейства JNK/SAPK играют основную роль в регуляции клеточных ответов при стрессе, воспалении, а также в процессах дифференцировки нейронов и апоптозе [29].

JNK могут быть активированы посредством РТК, цитокинов или GPCR. Этот процесс гораздо более сложен и менее изучен, чем активация ERK, и в него вовлечен большой набор белков, в том числе >10 MAPKK [29]. В отличие от сигнального пути Ras/ERK/MAPK в начальный этап активации JNK вовлечен белок Vav (первоначально идентифицированный у человека как протоонкоген), который относится к DbI-семейству факторов обмена гуанидина и взаимодействует с Rho/Rac-семейством GTPаз [30]. После активации JNK/SAPK транслоцируется в ядро, где фосфорилирует ряд транскрипционных факторов, в том числе c-Jun и p53 [31]. Кроме того, JNK фосфорилирует и стабилизирует HSF1 (heat shock factor-1), способствуя защите клеток от стресса. Стрессовый сигнальный путь JNK/SAPK, по-видимому, играет важную роль в патогенезе некоторых нейродегенеративных, воспалительных и опухолевых заболеваний, по-

этому идентификация критических компонентов этого пути может дать новые терапевтические мишени для лечения этих болезней [29].

В последнее время получены данные о передаче сигнала от активированных лигандами тирозинкиназных рецепторов не только посредством каскадных процессов, в которых участвуют протеинкиназы и факторы транскрипции, но и путем прямого переноса рецепторов или их фрагментов в ядро [32]. Показано, что ERBB1 через 5 мин после активации EGF обнаруживается в ядре [33]. Было установлено, что все четыре ERBB содержат в трансмембранном домене аминокислотные NLS-последовательности (nuclear localization signal – сигнал ядерной локализации), обуславливающие ядерную локализацию этих белков [34]. NLS-Последовательности содержат три кластера, обогащенных Arg и Lys, в области 645–657. Мутации Arg/Ala или Lys/Ala резко снижают ядерную локализацию рецепторов.

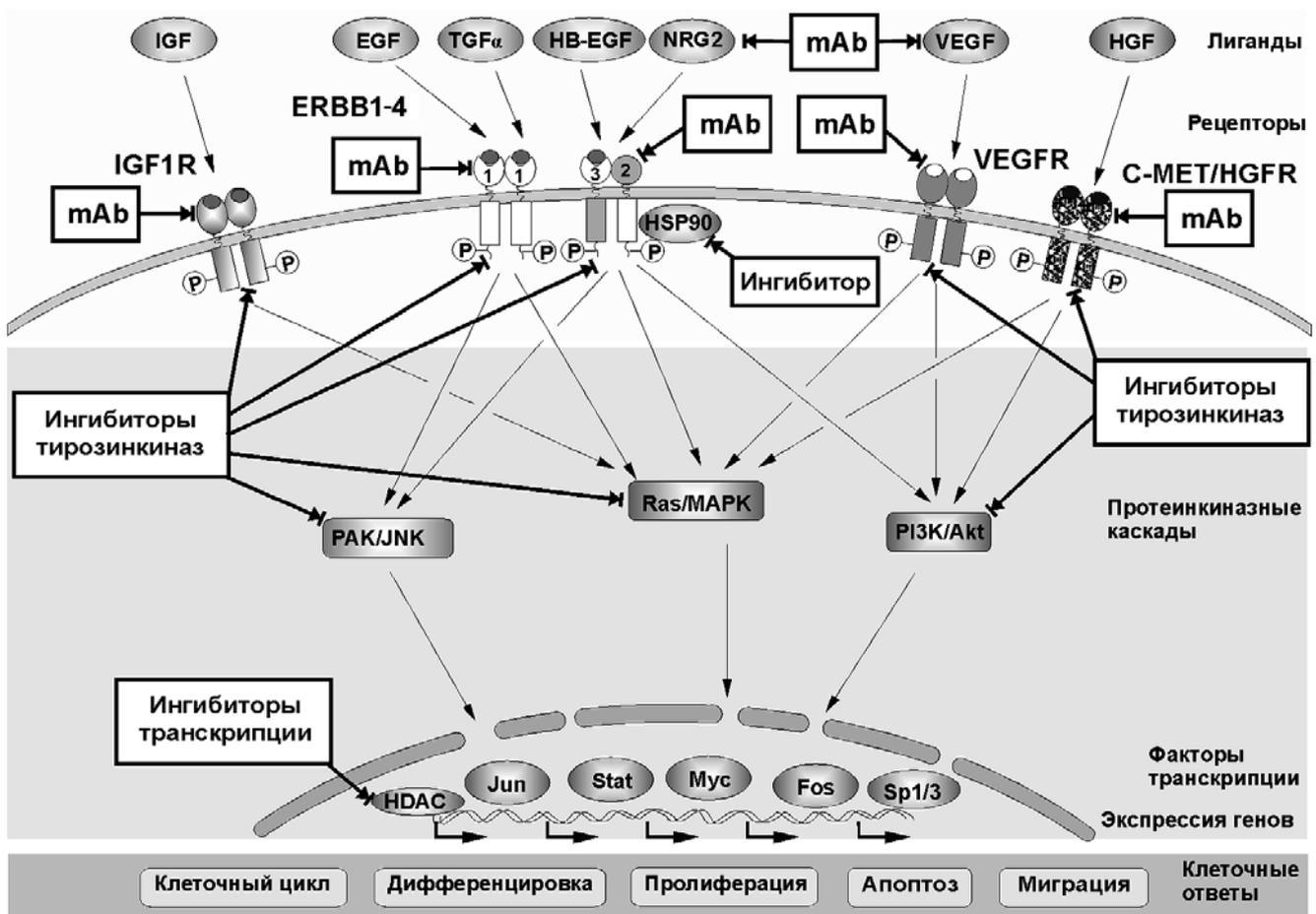


Рис. 5. Схема перекрывания сигнальных путей, активируемых мембранными рецепторными протеинкиназами ERBB1-4, IGF1R, VEGFR и cMET/HGFR. Показаны места воздействия противоопухолевых терапевтических агентов

Регуляция и стабильность сигнальной сети ERBB. К первичным механизмам прерывания или ослабления сигнала относится инактивация рецептора с помощью фосфатаз, а также интернализация рецептора путем эндоцитоза и последующая его протеолитическая деградация [35]. На С-конце молекулы ERBB1 имеется участок узнавания убиквитинлигазы Cbl (рис. 4), которая отвечает за убиквитинирование рецептора и последующую быструю деградацию его в лизосомах [36]. Показано, что основной механизм интернализации ERBB1 – клатринзависимый эндоцитоз, который может приводить к обратной миграции активированных рецепторов из кавеол либо к необратимой деградации ERBB1 [37]. Связывание с EGF ускоряет эндоцитоз рецептора и одновременно уменьшает соотношение рециклизации и деградации, приводя к прерыванию сигнала [38]. Вместе с тем показано, что интернализированный ERBB1 гиперфосфорилирован, сохраняет ферментативную активность и взаимодействует с эффекторными белками – переносчиками сигнала (Shc, Grb2, SOS). При этом эффективность сигнала ERBB1 достаточна для того, чтобы активировать основные сигнальные пути, которые ведут к пролиферации клетки и ее выживанию. В этих процессах участвуют белки семейства APPL, в частности EGF – основной лиганд ERBB1 – индуцирует перенос APPL1 в ядро, где этот белок взаимодействует с гистонацетилтрансферазой и контролирует экспрессию генов. Связывание ERBB1 с TGF α , напротив, способствует быстрой рециклизации и возвращению рецептора на клеточную мембрану в виде неактивированного мономера [37].

У рецептора ERBB2 участков взаимодействия с убиквитинлигазой Cbl не обнаружено (рис. 4), он подвержен медленному эндоцитозу и характеризуется быстрым возвращением на клеточную мембрану [21]. Необходимо отметить, что рецептору ERBB1 в составе гетеродимера с ERBB2 также удается избежать убиквитинирования и быстрой деградации в лизосомах [39].

Важным, во многих случаях решающим моментом функционирования сигнальной сети является стабильность всех ее элементов. Поддержание нативной структуры ERBB2 и защита от протеолитического расщепления осуществляются с помощью шаперона HSP90 и кошаперона CDC37, которые защищают ERBB2 от деградации 26S протеасомным комплексом [40]. Роль шаперона не ограничивается только стабилизацией структуры ERBB2. Помимо этого шаперон, взаимодействуя с киназным доменом ERBB2, снижает киназную активность послед-

него и ограничивает образование активных гетеродимеров ERBB2 с другими рецепторами, например с ERBB3 [41]. Ингибирование гликолиза или дыхания в митохондриях изолированных миоцитов вызывает быструю диссоциацию ERBB2 из комплекса с шапероном и деградацию этого рецептора. Интересно, что в основе действия антибиотика гелданомицина (ингибитора HSP90), используемого в терапии рака, лежит тот же эффект. Полученный результат свидетельствует о зависимости действия эпидермальных ростовых факторов от энергетического потенциала клетки [42].

Следует отметить, что в последние годы накапливается все больше экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что активность ERBB-онкогенов контролируется на генетическом уровне с участием факторов транскрипции, а также с участием репрессоров, взаимодействующих с ERBB-промоторами [43] или с промоторами генов, кодирующих белки сигнальных каскадов [44]. Так, было показано, что транскрипционный фактор FOXP3 подавляет транскрипцию гена ERBB2, напрямую связываясь с промотором гена ERBB2 [43]. Действительно, для 90% мышей, несущих мутантный ген *Foxp3*, характерно спонтанное возникновение опухолей молочной железы, из которых ~60% являются злокачественными [43].

Большую роль в регуляции ERBB-генов и опухолевой трансформации клеток играют посттрансляционные (эпигенетические) модификации, в частности aberrантное (неправильное) метилирование ERBB-промоторов. Так, показано, что в ряде случаев гиперметилирование промотора ERBB4 полностью подавляет этот ген, приводя к злокачественному опухолевому процессу с плохим прогнозом [45].

ПРЕВРАЩЕНИЕ ERBB-РЕЦЕПТОРОВ В ОНКОГЕНЫ

Нарушение структуры и регуляции ERBB-рецепторов приводит к неконтролируемому росту клеток и характерно для целого ряда эпителиальных опухолей, а также для ряда других заболеваний. К таким нарушениям относятся: гиперэкспрессия рецепторов на поверхности клеток, мутации, неправильная локализация, аутокринная секреция лигандов, затрудненный эндоцитоз. На ранних стадиях развития рака груди в опухолевых клетках накапливаются генетические «поломки», которые проявляются в нарушении регуляции экспрессии потенциальных онкогенов и супрессоров опухолевого роста. Эти изменения ведут к последующему увели-

чению нестабильности генома раковых клеток, нарушению клеточной дифференцировки, росту опухоли и метастазированию [46].

Нестабильность генома опухолевых клеток и амплификация генов *ERBB*. Ген *ERBB2*, один из первых идентифицированных онкогенов человека, локализован в локусе 17q12. Амплификация этого гена и суперэкспрессия соответствующего рецептора наблюдаются в 20–30% злокачественных опухолей молочной железы [47]. Для опухолевых клеток, суперэкспрессирующих *ERBB2*, была показана амплификация генов в широкой области 17q12-q21 ($5,7 \cdot 10^6$ пар оснований), в которой кроме гена *ERBB2* были локализованы гены *TOP2*, *BRCA1* (breast cancer 1), *GRB7*, а также ген *STAT3* (переносчик сигнала и активатор транскрипции 3). Было установлено, что уровень экспрессии указанных генов увеличивается в опухолях, суперэкспрессирующих *ERBB2*, индуцируя таким образом быстрое и агрессивное развитие опухоли [48]. Кроме того, амплификация *ERBB2* сопряжена со специфическими изменениями в некоторых локусах других хромосом (11q13, 16q22-q24 и 18q21), что в свою очередь может воздействовать на амплификацию онкогена *ERBB2* и ускорять опухолевый рост [46]. Гиперэкспрессия гена *ERBB2* может быть также следствием нарушения функций факторов транскрипции, участвующих в его регуляции [43]. Статус гена *HER2/neu (ERBB2)* является одним из основных показателей для идентификации различных субтипов опухолей молочной железы, прогноза заболевания и выбора соответствующих методов лечения пациентов [49].

Ген *ERBB1* расположен в локусе 7p12, амплификация которого, сопряженная с суперэкспрессией рецептора и генетической нестабильностью опухолевых клеток, характерна для злокачественных опухолей головы и шеи, колоректального рака, карцином молочной железы и немелкоклеточного рака легких [50–52]. До недавнего времени статус этого гена не использовался в качестве прогностического признака при раке молочной железы, однако увеличенная экспрессия этого гена, обнаруженная в ~40% опухолей молочной железы, в большинстве случаев гормонозависимых, позволяет рассматривать его как важный маркер. Повышенная экспрессия *ERBB1* отмечена также в 80% случаев тройного негативного рака молочной железы (triple negative breast cancer (TNBC)), недавно выделенного класса агрессивных опухолей молочной железы, для которых характерно отсутствие гормональной зависимости и суперэкспрессии гена *ERBB2* [53]. Амплификация гена *ERBB1* составляет для произвольной выборки опухолей 0–14%, для карцином — до 28% [54].

Информация о статусе генов *ERBB3* (генетический локус 12q13) и *ERBB4* (генетический локус 2q33) в опухолях человека и ее прогностической ценности противоречивая [55, 56]. Амплификация этих локусов наблюдается в 75 и 37% случаев рака груди соответственно [55]. Суперэкспрессия *ERBB3*, особенно в сочетании с гиперэкспрессией *ERBB2* или *ERBB1*, ассоциирована с быстрым прогрессированием рака яичников, простаты, легких и плохим прогнозом для пациента [56], а высокий уровень экспрессии *ERBB4* ассоциируется с лучшим выживанием пациентов и восприимчивостью к терапии [55].

Спонтанные соматические мутации. *ERBB*-Рецепторы могут приобретать свойства онкогенов также вследствие соматических мутаций, возникающих в опухолевых клетках [52]. Такие мутации обнаружены практически в каждом из функциональных доменов *ERBB*-рецепторов: внеклеточном, связывающемся с лигандом, околочелювочном и в протеинкиназном внутриклеточном домене. Протяженная делеция внеклеточного домена EGFR vIII (del2-7), характерная для 30–50% глиом, ведет к конститутивной, независимой от лигандов димеризации и последующей активации рецептора [57]. К увеличению аффинности связывания с EGF и TGF α и спонтанной димеризации ведут мутации, нарушающие контакт между субдоменами II и IV [10]. Редкие миссенс-мутации недавно обнаружены в околочелювочном регуляторном участке *ERBB1*, две из них конститутивно активны, вероятно благодаря стабилизирующему воздействию при димеризации рецептора.

Активирующие мутации *ERBB1* и *ERBB2* в киназном домене вызывают лиганднезависимое увеличение сигнальной активности, резистентность к лечению тирозинкиназными ингибиторами, замедление интернализации и деградации интернализованного рецептора [58, 59]. Небольшие делеции или вставки в Р-петле киназного домена *ERBB1*, не нарушающие рамку считывания, обнаруживают в 10–13% случаев немелкоклеточного рака легкого. Аналогичные соматические мутации *ERBB2* были обнаружены в 5% случаев немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), в 3–5% случаев карцином желудочно-кишечного тракта и в <5% случаев карцином молочной железы [60, 61]. В клетках мультиформной глиобластомы, одной из самых агрессивных опухолей мозга, была обнаружена дупликация киназного домена EGFR, ассоциированная с конститутивной активизацией киназы и злокачественным течением заболевания [62].

Аутокринная стимуляция РТК. Экспрессия активирующих мутантов *ERBB2* не только усиливает передачу сигнала, но также индуцирует

ряд проопухолевых ростовых факторов и меняет микроокружение опухоли [63]. Так, недавно было показано, что экспрессия мутантного *ERBB2* в эпителиальных клетках молочной железы активирует аутокринный трансформирующий фактор роста $TGF\beta 1$ и лиганды рецептора *ERBB1* $TGF\alpha$ и амфирегулин, а также эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) [63].

Рассматривая сигнальную сеть, опосредованную рецепторами *ERBB*, и определяя ее роль в канцерогенезе в целом, необходимо отметить, что, к сожалению, нарушения регуляции этой сложнейшей системы, ведущие к опухолевому процессу, могут происходить на всех ее уровнях [2, 46, 64] (рис. 1). Действительно, как сами рецепторы, так и большая часть сигнальных белков и адапторов (*BRAF*, *KRAS*, *HRAS*, *NRAS*) были идентифицированы в качестве онкогенов или их гомологов [65], для них характерны гиперэкспрессия и соматические мутации в опухолевых клетках [48]. Рецепторы *ERBB*, а также многие компоненты этого каскада, в первую очередь киназы (киназы *BRAF*, *KRAS*, *HRAS*, *NRAS*, Akt, MEK1, PI3K, фосфатаза PTEN, шаперон HSP90), являются диагностическими маркерами и терапевтическими мишенями при опухолевых заболеваниях [27, 48, 54]. Подробное рассмотрение этих онкогенов, за исключением самих рецепторов *ERBB*, выходит за рамки данного обзора, но не может быть полностью исключено при обсуждении комплексных подходов к терапии рака.

ERBB-ОНКОГЕНЫ – МИШЕНИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

В последнее 10-летие выявлено много новых терапевтических мишеней, принадлежащих к сигнальным каскадам *ERBB*-рецепторов и играющих важную роль в злокачественном перерождении клеток эпителиального происхождения. Разработан целый ряд ингибиторов киназ как широкого спектра действия, так и узкоспецифичных, воздействующих на белки сигнальной сети *ERBB* практически на всех уровнях передачи сигнала [66, 67] (рис. 5). Однако наибольшие усилия исследователей были сконцентрированы на поиске путей блокирования сигнальной системы *ERBB* именно на входе сигнала, т.е. на уровне рецепторов.

Основные терапевтические стратегии блокирования сигнальной сети *ERBB* на уровне рецепторов включают в себя: избирательное блокирование аутокринных лигандов *ERBB*-рецепторов ($TGF\alpha$ и HB-EGF) с помощью мкАТ [68];

избирательное блокирование *ERBB*-рецепторов с помощью мкАТ [69]; блокирование аутофосфорилирования и киназной активности *ERBB*-рецепторов с помощью низкомолекулярных ингибиторов киназ разной степени специфичности [66, 67, 70]; ингибирование HSP90 с помощью антибиотика гелданамицина для увеличения скорости эндоцитоза и деградации *ERBB2* [40]; ингибирование транскрипции генов, кодирующих *ERBB*-рецепторы [71], ингибирование так называемых шедаз – ферментов, «сбрывающих» эктодомен *ERBB*-рецепторов с поверхности раковых клеток [72].

Среди 11 киназных ингибиторов, разрешенных FDA (Food & Drug Administration – Управление питания и лекарств, США) к клиническому применению, три специфичны к *ERBB*-рецепторам: два лекарственных препарата, gefitinib (Iressa[®]) и erlotinib (Tarceva[®]), являющихся обратимыми ингибиторами киназной активности EGFR, и препарат нового поколения lapatinib (Tykerb[®]), необратимо ингибирующий EGFR и *ERBB2* [73]. На стадиях I и II клинических испытаний находятся следующие препараты: canertinib, способный необратимо ингибировать *ERBB1-4*, блокируя АТФ-связывающий участок рецепторов, и pelitinib, который необратимо ингибирует *ERBB1, 2, 4*, связываясь с тирозинкиназным доменом. Также все большее внимание привлекают к себе новые «мультитаргетные» ингибиторы киназ, блокирующие одновременно разные сигнальные пути. В качестве примера можно привести препарат vandetanib, ингибирующий киназную активность VEGFR и EGFR [74]. Как правило, низкомолекулярные ингибиторы РТК характеризуются невысокой специфичностью по отношению к раковым клеткам, высокой токсичностью и развитием лекарственной устойчивости при длительном применении, связанной с активацией нижележащих медиаторов передачи сигнала или активацией обходных сигнальных путей [74]. Кроме того, эффективность низкомолекулярных ингибиторов РТК зависит от полиморфизма генов *ERBB*-рецепторов. Например, мутация T790M, на порядок повышающая аффинность EGFR к АТФ, ассоциирована с невосприимчивостью пациента к лечению конкурентными ингибиторами gefitinib и erlotinib [75].

Противоопухолевые моноклональные антитела, специфичные к *ERBB*-онкогенам. Высокая концентрация рецепторов *ERBB* на поверхности ряда опухолевых клеток по сравнению с базовым уровнем на клетках здоровых тканей, а также их ключевая роль в передаче сигналов позволили использовать эти рецепторы как селективные мишени для мкАТ, специфичных к внекле-

точным доменам ERBB. Избирательное воздействие мкАТ на раковые клетки основано на нескольких различных механизмах, таких как привлечение к опухоли клеток иммунной системы (антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ)), прямое нарушение сигнала путем конкурентного связывания с рецептором, нарушение димеризации рецептора, направленная доставка токсинов или других действующих агентов [6, 76]. В настоящее время для клинического применения в онкологии принято ~10 препаратов мкАТ, в 2011 г. в стадию III клинических испытаний перешло еще 13 препаратов [77]. Большая часть этих терапевтических мкАТ специфична к рецепторам семейства ERBB (таблица). В отличие от низкомолекулярных ингибиторов терапевтические мкАТ гораздо менее токсичны для организма. Кроме того, наряду с применением мкАТ в качестве действующих агентов они широко используются как нацеливающие модули для создания мультифункциональных противораковых соединений [6, 89–93].

Моноклональные антитела, специфичные к ERBB1. Рецептор ERBB1 является основной мишенью для терапии некоторых видов опухолей, гиперэкспрессирующих этот рецептор. Для лечения больных с метастатической колоректальной карциномой (мКРК – metastatic colorectal carcinoma (mCRC)), НМРЛ и некоторыми другими опухолями (таблица) применяют анти-ERBB1-антитела cetuximab и panitumumab. Cetuximab представляет собой химерный (мышь/человек) иммуноглобулин G1, производное мышиного мкАТ C225. Аффинность связывания этого антитела на два порядка выше аффинности связывания природных лигандов ERBB1. Связывание cetuximab с субдоменом III внеклеточной части ERBB1 вызывает интернализацию и последующую деградацию рецептора без его фосфорилирования и активации, что приводит к уменьшению числа рецепторов на клеточной поверхности и препятствует активации последующих сигнальных путей [69]. Cetuximab взаимодействует также с мутантным рецептором EGFRvIII (del2-7), вызывая интернализацию 50% лиганд-рецепторных комплексов и на 80% снижая фосфорилирование EGFRvIII. Cetuximab ингибирует связывание ERBB1 с эндогенными ростовыми факторами, подавляет клеточную подвижность и образование метастазов, индуцирует апоптоз раковых клеток, а также подавляет образование проангиогенных факторов VEGF и интерлейкина-8.

Panitumumab – первое человеческое антитело, разрешенное для клинического применения, – имеет высокую аффинность к рецептору

($K_d = 5 \cdot 10^{-11}$ М), связывается с субдоменом III внеклеточной части ERBB1 и нарушает взаимодействие этого рецептора с лигандами, препятствуя активации киназного домена рецептора и прерывая таким образом передачу сигнала [79]. Panitumumab в отличие от cetuximab не индуцирует механизмы АЗКЦ, поскольку относится к изотипу IgG2. Благодаря полностью человеческой последовательности белка panitumumab хорошо переносится пациентами и не вызывает аллергических реакций или анафилаксии. В то же время такая высокая аффинность связывания (таблица), по-видимому, является причиной частого возникновения значительных кожных реакций у пациентов при лечении этим препаратом [80].

Panitumumab замедляет прогрессию опухолей (мКРК) и увеличивает продолжительность жизни пациентов. Вместе с тем у больных мКРК с прогрессирующими метастазами на поздней фазе IIIb применение panitumumab совместно с химиотерапией не рекомендуется, так как эта комбинация не замедляет рост опухоли и повышает токсичность химиотерапии [94].

К настоящему времени закончены клинические испытания следующего поколения мкАТ, специфичных к рецептору ERBB1. К ним относятся препараты matuzumab и nimotuzumab (таблица), представляющие собой гуманизированные IgG, взаимодействующие с субдоменом III внеклеточного фрагмента рецептора ERBB1. Эпитоп matuzumab (производное мышиного мкАТ 425) отличается от эпитопа cetuximab: matuzumab не блокирует взаимодействие рецептора с лигандом, а стерически препятствует локальным конформационным изменениям и правильной перестройке доменов, которые должны приводить к высокоаффинному связыванию лиганда и димеризации рецептора с последующей активацией фосфорилирования (рис. 3, в) [81].

Matuzumab имеет очень высокую аффинность и специфичность к ERBB1 (таблица). Клинические испытания matuzumab дали обнадеживающие результаты у больных с прогрессирующим раком поджелудочной железы в сочетании с цитостатиком гемцитабином [79]. Введение matuzumab 18 пациентам в сочетании с паклитакселом (ингибитор митоза) привело к улучшению состояния четырех из них на стадиях IIIb и IV НМРЛ и полному выздоровлению одного из больных [95].

Клинические испытания nimotuzumab на больных с опухолями мозга и плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) свидетельствуют о значительном увеличении продолжительности жизни больных ПРГШ при введении высоких

Моноклональные антитела к рецепторам ERBB (EGFR/HER) и некоторым другим поверхностным клеточным рецепторам, запускающим перекрывающиеся сигнальные пути

Молекулярная мишень	Название антитела по USAN ¹	Коммерческое или рабочее название/фирмы-производители	Формат антитела/ K_d (М)	Эпитоп/механизм действия	Применение для лечения заболеваний	Внедрение в терапевтическую практику	Источник
1	2	3	4	5	6	7	8
ERBB1 (EGFR)	cetuximab	Erbix [®] /«ImClone» (США), «Bristol-Myers Squibb» (США)	хим. IgG1 (IMC225)/ $1 \cdot 10^{-10}$	субдомен III/блокирует связывание с лигандом, АЗКЦ	КРК, НМРЛ, ПРГШ	FDA, 2004 г.	[78]
	panitumumab	Vectibix [®] /«Amgen» (США)	мкАТ IgG2 чел. (E7.6.3)/ $5 \cdot 10^{-11}$	субдомен III EGFR	КРК, НМРЛ, РМЖ	FDA 2006 г. (КРК); КИ, фаза II/III (НМРЛ, РМЖ)	[79]
	nimotuzumab	Theraloc [®] /«OncoScience» (Германия), TheraCIM/CI-MYM «Biosciences» (Канада)	гум. мкАТ (h-R3)/ $1 \cdot 10^{-9}$	то же	ПРГШ, НМРЛ, РПЖЖ, РЖ	закончены КИ	[80]
	matuzumab	EMD72000/«Merck KGaA» (Германия)	гум. мкАТ 425/3.4 $\cdot 10^{-10}$	субдомен III (эпитоп иной, чем у cetuximab)	РЯ, РПЖЖ, РП	то же	[79, 81]
	zalutumumab	HuMax-EGFr/«Genmab» (Дания)	IgG1 человека	субдомен III EGFR	ПРГШ	КИ, фаза II/III	[77]
	pecitumumab	IMC-11F8/«ImClone»	то же	то же	НМРЛ	то же	[77]
EGFR(del2–7)/EGFRvIII	–	мкАТ806	мкАТ806	субдомен II/III	глиома	КИ, фаза I/II	[82]
ERBB1+ CD64	–	MDX-447/«Medarex» (США), «Merck KGaA»	гум. биспециф. (Fab) ₂	субдомен III EGFR /АКЗЦ (CD64)	ПРГШ	то же	[83]
ERBB2 (HER2/neu)	trastuzumab	Herceptin [®] /«Genentech» (США)	гум. IgG1 мкАТ 4D5	субдомен IV/АЗКЦ, ингибирует шединг	HER2/neu(+) РМЖ	FDA, 1998 г.	[84]
	trastuzumab emtansine	«Genentech»	IgG1, конъюгат с DM1	субдомен IV/иммунотоксин, ингибитор мейоза	то же	КИ, фаза III	[77]
	pertuzumab	то же	гум. IgG2 мкАТ 2C4	субдомен II/ингибитор димеризации	HER2/neu(+) РМЖ	то же	[85]
ERBB2 + CD3	ertumaxomab	CD3-HER2/neu МОАВ/«TRION Pharma» (Германия)	хим. мышь/крыса IgG2a/IgG2b	субдомены II и III/АЗКЦ, фагоцитоз	HER2/neu (+/-) рак	КИ, фаза I	[86]

Окончание таблицы

1	2	3	4	5	6	7	8
VEGF α	bevacizumab	Avastin®/ «Genentech»	гум. IgG1 мКАТ	/связывается с лигандом, антагонист VEGFR	HER2/neu(-) мРМЖ	FDA, 2004 г.	[77]
	ranibizumab	Lucentis®/ «Genentech», «Novartis» (США)	гум. IgG1 Fab	то же	ВМД	FDA, 2006 г.	[77]
VEGFR1	icrucumab	IMC-18F1/«Im- Clone»	IgG1 человека	/связывается с рецептором, ингибирует ангиогенез		КИ, фаза II	[87]
VEGFR2	ramucirumab	IMC-1121B/ «Im-Clone», «Eli Lilly» (США)	то же	то же	МАКЖ, РМЖ, ГКК	КИ, фаза III	[77]
IGF1R	dalotuzumab	МК-0646/ «Merck» (США), «Pierre Fabre» (Франция)	гум. IgG1	/связывается с рецептором, блокирует сигнальный путь PI3K/Akt	РМЖ, РПЖ, РПЖЖ, ММ	то же	[88]
	cixutumumab	IMC-A12/«Im- Clone»	IgG1 человека	то же	КРК, РПЖ, сóлидные опухоли	»	[88]
c-Met (HGFR)	rilotumumab	AMG-102/ «Amgen» (США)	то же	/связывается с рецептором, ингибирует связывание с лигандом HGF		КИ, фаза II	[87]
	onartuzumab	MetMAb/ «Genentech»	гум. IgG1	то же		то же	[87]

Примечание. HGF – Фактор роста гепатоцитов; АКЖ – аденокарцинома желудка; ВМД – возрастная макулярная дистрофия; ГКК – гепатоклеточная карцинома; гум. – гуманизированное; КИ – клинические испытания; КРК – колоректальная карцинома; м – метастазирующая форма заболевания; ММ – множественная миелома; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; ПРГШ – плоскоклеточный рак головы и шеи; РЖ – рак желудка; РМЖ – рак молочной железы; РП – рак пищевода; РПЖ – рак предстательной железы; РПЖЖ – рак поджелудочной железы; РЯ – рак яичника; хим. – химерное. ¹ В настоящее время во всем мире используют номенклатуру моноклональных антител и их фрагментов, принятую в США (USAN – US Adopted Names; www.ama-assn.org, см. также [6]); для уточнения названий использован сайт Internet <http://cme.nci.nih.gov/drugdictionary>.

доз этого антитела в сочетании с радиотерапией. При этом отмечается хорошая переносимость больными комбинированной терапии и практическое отсутствие кожных осложнений [80].

Третье поколение мКАТ, специфичных к рецептору ERBB1, представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела IgG, связывающиеся с субдоменом III. Препараты на их основе, zalutumumab и pecitutumumab (табли-

ца), проходят начальные стадии клинических испытаний [77]. Начаты клинические испытания препарата MDX-447 (таблица), который принадлежит к новому перспективному типу мКАТ. Это биспецифическое антитело формата (Fab)₂ с высоким сродством к ERBB1 и к Fc-рецепторам (антиген CD64) цитотоксических клеток [83]. Большой интерес представляет также мКАТ806 (таблица), специфичное к конститу-

тивно активному делеционному мутанту ERBB1 – EGFR(del2-7)/EGFRvIII (см. выше), способное связываться с открытой формой рецептора и препятствовать его димеризации [82].

Моноклональные антитела, специфичные к ERBB2. Гуманизированное моноклональное анти-ERBB2-антитело trastuzumab (Herceptin®) [84] (таблица) было первым препаратом мкАТ, разрешенным FDA для терапии рака. Применение trastuzumab для лечения рака груди оказывается эффективным в 20–30% случаев при его использовании на ранних стадиях заболевания у больных, раковые клетки которых суперэкспрессируют *ERBB2*. При комбинированном лечении trastuzumab и цитостатическими химическими препаратами (в особенности при использовании таксанов и винорелбина) эффективность достигает от 50 до 80% [96]. Однако при длительном применении trastuzumab проявляет кардиотоксичность и некоторые другие побочные эффекты [97], у многих больных развивается невосприимчивость к лечению [97, 98], в результате чего требуется прибегать к комбинированной терапии либо изменять стратегию лечения.

Гуманизированное моноклональное анти-ERBB2-антитело pertuzumab (Omnitarg®) (таблица) связывается с димеризационным плечом субдомена II внеклеточной части онкогена ERBB2 (рис. 3, з) [85]. В отличие от trastuzumab, который взаимодействует с эпитопом ERBB2, локализованным в субдомene IV, pertuzumab стерически препятствует образованию гетеродимеров ERBB2/ERBB1 и ERBB2/ERBB3, ингибируя передачу сигнала в каскадных цепях. Несмотря на синергическое действие этих терапевтических антител, pertuzumab статистически не снижает выживаемости опухолевых клеток, устойчивых к trastuzumab [97].

Одной из основных проблем, которые выявились при терапевтическом применении антител, оказалась их недостаточная эффективность. Для усиления воздействия на раковые клетки антитела конъюгируют с токсинами различной природы [90, 99, 100]. В настоящее время заканчиваются клинические испытания бифункционального препарата trastuzumab emtansine (таблица), конъюгата антител с цитотоксическим белком класса мейтанзиноидов, ингибирующим мейоз, для лечения локально прогрессирующего или метастазирующего HER2/neu-позитивного рака груди [77].

Препараты trastuzumab и pertuzumab разработаны для терапии опухолей с гиперэкспрессией *ERBB2* и не эффективны для многих видов рака с низким уровнем этого рецептора на поверхности клеток. Для воздействия на такие опухо-

левые клетки создано трифункциональное антитело ertumaxomab (таблица) с уникальным гибридным изотипом (IgG2a мыши/IgG2b крысы), специфичное по отношению к ERBB2 и рецептору CD3 T-клеток [86]. Специфичность ertumaxomab по отношению к опухолевым клеткам определяет мышинное мкАТ 2502A, взаимодействующее с эпитопом (субдомены II и III), отличным от эпитопов, узнаваемых trastuzumab и pertuzumab. Высокая цитотоксичность этого препарата обусловлена способностью константных доменов крысиного антитела привлекать к опухоли (CD3+)-T-клетки. Однако, как показали предварительные клинические испытания, этот препарат вызывает сильные побочные реакции, связанные с ксеногенным происхождением антител [86], и для внедрения в клинику он должен быть гуманизирован.

Механизмы действия моноклональных антител, специфичных к рецепторам ERBB. Молекулярные механизмы действия trastuzumab и cetuximab исследованы достаточно детально [101, 102]. Как правило, гуманизированные или человеческие антитела формата IgG1 способны индуцировать механизмы АЗКЦ для уничтожения раковых клеток. В модельных опытах на «голых» мышах и при клиническом применении установлено, что trastuzumab обладает не только цитостатическим эффектом, но и цитотоксическими свойствами, которые обусловлены активацией натуральных киллеров, экспрессирующих Fc-рецепторы. Мыши, имеющие фенотип (–/–) по Fc-рецептору, сохраняют лишь незначительную чувствительность к trastuzumab (<30%). Эффективность терапии trastuzumab при раке молочной железы у человека зависит от полиморфизма рецептора FcγRIIIa (CD16), характерного активирующего рецептора целого ряда клеточных киллеров, участвующих в процессах АЗКЦ. При применении cetuximab также был обнаружен значительный вклад механизмов АЗКЦ в терапевтическую эффективность этих антител.

Константный домен IgG2 имеет низкую аффинность связывания с Fc-рецепторами киллерных клеток, поэтому антитела такого формата (panitumumab, pertuzumab, таблица), как правило, не способны индуцировать АЗКЦ. Наоборот, при конструировании трифункциональных химерных антител ertumaxomab были использованы константные домены иммуноглобулинов мыши и крысы, способные связываться с рецепторами FcγRI и FcγRIII. Благодаря специфичности к CD3 ertumaxomab перенацеливает (CD3+)-T-клетки иммунной системы на опухоль и стимулирует выделение провоспалительных цитокинов (IL-6, IFNγ, TNFα). За счет хи-

мерного константного домена ertumaxomab может также одновременно привлекать к опухоли и активировать FcγRI- и FcγRIII-положительные клетки иммунной системы (моноциты, макрофаги, природные киллерные клетки, дендритные клетки), способствуя фагоцитозу опухолевых клеток. Ertumaxomab проявляет высокую цитотоксичность не только в отношении опухолевых клеток с гиперэкспрессией *ERBB2*, но и в отношении клеток карцином молочной железы, легкого, толстой кишки, для которых характерна небольшая плотность рецептора *ERBB2* на поверхности [103]. Другой мощный механизм уничтожения патогенных клеток, комплементзависимая цитотоксичность (КЗЦ), не характерен при применении отдельных терапевтических антител, однако может проявляться при совместном применении антител, специфичных к разным эпитомам *ERBB1* (например, cetuximab + matuzumab) [104].

Trastuzumab, связываясь с четвертым субдоменом экстрацеллюлярного домена *ERBB2* [105], понижает его эффективную концентрацию на клеточной мембране, конкурируя с другими *ERBB*-рецепторами, которые образуют гетеродимеры с *ERBB2*. Действительно, trastuzumab эффективно ингибирует образование гетеродимера *ERBB2* с *ERBB1*, но не препятствует его взаимодействию с *ERBB3* [106].

Выявлен иной механизм действия trastuzumab, основанный на блокировании передачи сигнала от активированных гетеродимеров *ERBB2* [107]. Мишенью в этом случае является фосфатаза PTEN (см. выше), которая играет важную роль природного регулятора переноса сигнала от *ERBB2*. Trastuzumab повышает концентрацию PTEN на клеточной мембране и одновременно усиливает фосфатазную активность PTEN, что ведет к быстрому дефосфорилированию PIP3 (рис. 1), ингибированию каскада PDK/AKT и подавлению пролиферации. Больные, у которых наблюдается низкий уровень PTEN в опухоли молочной железы, значительно хуже поддаются лечению Trastuzumab [107]. Суперэкспрессия *ERBB2* в раковых клетках молочной железы в модельных экспериментах на мышах усиливает кровоснабжение опухолевой ткани. Показано, что trastuzumab снижает ангиогенез [108]. Это происходит наиболее эффективно при одновременном использовании ингибиторов митоза (например, паклитаксела).

Комбинированное действие мкАТ на *ERBB*-онкогены. Эффект от комбинированного воздействия на опухолевые клетки двух антител, специфичных к разным эпитомам *ERBB*-рецептора, был замечен уже давно, однако механизм такого синергизма был неясен. Исследования

воздействия двух пар антител, специфичных к *ERBB1*- и *ERBB2*-рецепторам, на соответствующие ксенографтные опухоли показали, что этот эффект обусловлен более быстрым эндоцитозом и последующей деградацией рецептора [109]. Авторами предложена модель, согласно которой при одновременном взаимодействии с *ERBB*-рецепторами двух видов антител, специфичных к различным эпитомам, происходит образование пространственных решеток, подверженных значительно более быстрому эндоцитозу по сравнению с рецепторами, связанными с одним видом антител [109]. Другой группе авторов удалось полностью элиминировать ксенографтную опухоль у модельных животных, применив Sym004, смесь двух анти-EGFR-антител, специфичных к неперекрывающимся эпитомам внеклеточного домена III EGFR [110]. Показано также аналогичное ускорение интернализации и деградации EGFR в результате воздействия на опухолевые клетки смеси cetuximab и иммуноглобулина, специфичного по отношению к IgG человека [110]. Аналогичные результаты получены для пары мкАТ, специфичных по отношению к различным эпитомам *ERBB2*-рецептора [111].

Интересно, что не всегда эффект от воздействия trastuzumab на опухолевые клетки связан с гиперэкспрессией *ERBB2*. Недавно было показано, что клетки с низким уровнем экспрессии *ERBB2*, рост которых не подавляется при длительном воздействии trastuzumab, приобретают в результате чувствительность к анти-*ERBB1*-мкАТ cetuximab и низкомолекулярному ингибитору *ERBB1* gefitinib [112].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕВОСПРИИМЧИВОСТИ К ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ АНТИТЕЛАМ, СПЕЦИФИЧНЫМ ПО ОТНОШЕНИЮ К РЕЦЕПТОРАМ *ERBB*, И ПУТИ ЕЕ ПРЕОДОЛЕНИЯ

Клинические исследования показали, что только часть пациентов отвечает на терапию с использованием антител, специфичных по отношению к *ERBB*-рецепторам, даже в том случае, если их опухоли гиперэкспрессируют эти маркеры. Такая невосприимчивость к терапии может быть первичной, приобретенной и механической или кажущейся. Наиболее детально и систематически резистентность изучена в отношении trastuzumab и cetuximab [102, 113], однако до сих пор исследователи продолжают выявлять все новые аспекты этой проблемы [98]. Несмотря на значительные различия в функционировании рецепторов *ERBB1* и *ERBB2*, уста-

новлен ряд общих механизмов резистентности, возникающих при направленном воздействии на них. Во многих недавних исследованиях у большинства пациентов с первичной резистентностью к анти-ERBB-антителам были обнаружены мутации в генах ERBB-рецепторов [75] и/или в генах эффекторов нижележащих сигнальных путей [114]. Выявление механизмов резистентности к анти-ERBB-антителам – актуальная и очень важная проблема. Установлены основные механизмы резистентности к анти-ERBB-антителам, хотя многое остается еще неясным.

Активация альтернативных РТК, активирующих те же сигнальные каскады, что и ERBB-рецепторы (рис. 5), является одним из распространенных механизмов резистентности к анти-ERBB-антителам. Разветвленность и избыточность сигнальных сетей предопределяет в случае блокирования одного вида рецептора возможность переключения сигнала на другие рецепторы, запускающие тот же сигнальный каскад. Показано, что в trastuzumab-резистентных (но не в trastuzumab-чувствительных) опухолевых клетках рецептор инсулиноподобного фактора роста IGF1R (рис. 5) способен взаимодействовать с рецептором ERBB2, образуя с ним гетеродимеры и индуцируя его фосфорилирование и последующую передачу сигнала [97]. Блокирование IGF1R антителами dalotuzumab или cixutumumab (таблица) возвращает чувствительность клеток к trastuzumab [88]. Запуск обходных сигнальных каскадов через IGF1R коррелирует также с резистентностью к терапии, направленной на другие РТК, включая EGFR, mTOR [88]. Действительно, показано, что биспецифические антитела, связывающиеся с рецепторами EGFR и IGF1R, оказывают на опухолевые клетки более сильное ингибирующее действие, чем каждое из этих антител по отдельности [115].

Еще один обходной сигнальный путь может активироваться в процессе лечения анти-ERBB1-антителами или низкомолекулярными ингибиторами. Показано, что при блокировании рецептора ERBB1 амплификация Met-онкогена приводит к запуску сигнального пути, обычно активируемого ERBB3. Рецептор с-Met ростового фактора гепатоцитов (=hepatocyte growth factor receptor (HGFR)) (рис. 5) образует гетеродимеры с ERBB3 и, вовлекая каскадные белки src и PI3K, полностью замещает функцию передачи сигнала заблокированного ERBB1 [116]. Антитела rituximab и onartuzumab, специфичные к с-Met, восстанавливают восприимчивость опухолевых клеток к анти-ERBB1-терапии [87].

Особое внимание исследователей привлекает вклад рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR) в развитие резистентности опухолевых клеток к анти-ERBB-терапии [117]. С одной стороны, причиной резистентности может быть, как и в случае других РТК, активирование обходного сигнального пути Akt/PI3K, опосредованное рецептором VEGFR1 [118]. Применение мкАТ, специфичных по отношению к VEGFR-1, позволяет восстановить восприимчивость опухолевых клеток к воздействию анти-ERBB-антител [118]. С другой стороны, известно, что ERBB-онкогены в опухолевых клетках вызывают функциональную активацию факторов транскрипции Sp1 и Ap2, которые в свою очередь активируют промотор гена *VEGF α* [119]. Усиление экспрессии гена *VEGF α* стимулирует ангиогенез и обеспечивает усиленное кровоснабжение опухоли и ускорение ее роста [119].

Для подавления опухолевого ангиогенеза используется bevacizumab, гуманизованное антитело, специфичное к VEGF α (таблица), которое принято FDA к клиническому применению и особенно востребовано в офтальмологии [77]. Для этой же цели разработаны IgG человека, icucumab и ramucirumab, специфичные по отношению к VEGFR1 и VEGFR2 соответственно (таблица), которые находятся на стадии клинических испытаний в терапии метастазирующей аденокарциномы желудка, рака груди, гепатоцеллюлярной карциномы [77, 87]. Первый опыт клинического применения комбинации двух антител различной специфичности, trastuzumab и bevacizumab, был достаточно удачным и позволил продолжить эти исследования [120]. Комбинированное введение cetuximab и bevacizumab замедляет рост опухоли и подавляет рост раковых клеток в опытах на животных [121]. Клиническое применение bevacizumab, особенно в сочетании с другими антителами, а также ингибиторами тирозинкиназ и терапевтическими агентами, улучшает состояние пациентов с различными видами опухолей (МКРК, НМРЛ, РМЖ, метастатическая почечная карцинома) [122]. Необходимо отметить, что эффект комбинированного применения анти-EGFR и анти-VEGFR-антител наблюдается только в отсутствие у пациента активирующих мутаций в гене *KRAS* [122]. Фундаментальные исследования ангиогенеза и его связи с опухолевым перерождением настолько важны, что Национальный институт здоровья США, провозгласил клинические исследования ангиогенеза приоритетным направлением на ближайшее десятилетие.

Частой причиной резистентности к анти-ERBB-антителам является конститутивная ак-

тивация медиаторов нижележащих сигнальных путей. Например, активирующие мутации *KRAS* или *PIK3CA* (рис. 1) ассоциированы с потерей ответа на добавление анти-ERBB1-антител к стандартной химиотерапии. Опухоли, в которых детектируется дикий тип *KRAS*, чувствительны к ranitumumab и cetuximab, тогда как мутации в кодонах 12 и 13 экзона 2 гена *KRAS* приводят к стабилизации функционально активного комплекса RAS-GTP и непрерывной передаче сигнала по RAF-МАРК-пути (рис. 1) [123]. Поскольку такие опухоли полностью невосприимчивы к действию анти-ERBB1-антител и составляют довольно большую часть (43%) у больных КПК, необходимо проводить тщательный отбор пациентов перед назначением курса лечения указанными мКАТ [124].

Резистентность к trastuzumab может быть обусловлена также значительным изменением уровня экспрессии гена фосфатазы PTEN, что приводит к нарушению регуляции сигнального каскада PI3K/Akt (рис. 1) и усилению передачи сигнала как *in vitro*, так и *in vivo* [107]. Ингибиторы протеинкиназы PI3K восстанавливают чувствительность к trastuzumab [107]. Полученные результаты могут быть использованы при диагностике: низкий уровень PTEN в опухолевой ткани предсказывает резистентность к trastuzumab. Ингибиторы PI3K могут служить основой для поиска новых терапевтических средств лечения пациентов с опухолями, резистентными к trastuzumab, при низком уровне PTEN.

Отмечено также, что в некоторых cetuximab-резистентных линиях усиливается активность Src-киназа и передача сигнала в ядро [125].

Повышенная экспрессия генов лигандов ERBB-рецептора, являющегося мишенью терапевтического антитела, также может приводить к усилению передачи сигнала и невосприимчивости к терапевтическим антителам. Резистентность к trastuzumab может возникать, например, при гиперэкспрессии в опухолевых клетках природного лиганда ERBB1, трансформирующего фактора роста α (TGF α) [101]. Показано, что эффективность терапии анти-EGFR- и анти-VEGFR-антителами снижается в условиях гипоксии за счет повышенной экспрессии генов таких проангиогенных факторов, как FGF и PDGF β , которые могут рестимулировать ангиогенез опухоли VEGF-независимым образом [126].

Еще одной причиной резистентности опухолевых клеток является нарушение образования функциональных димеров ERBB-рецепторов. Недавно было обнаружено, что гиперэкспрессия *EGFR* и повышение тирозинкиназной активности в резистентных к cetuximab клетках

приводит к активации HER2/neu и HER3 и запуску сигнальных каскадов посредством гетеродимера HER2/neu/HER3 [127]. Таким образом, именно лишенный киназной активности HER3 играет важную роль в возникновении резистентности опухолей к антителам, направленным на EGFR или HER2. Анти-HER2/neu-антитело pertuzumab (таблица), препятствующее димеризации рецептора, способно восстанавливать чувствительность опухолевых клеток к анти-EGFR-антителам [128].

Резистентность к лечению ингибиторами РТК (как низкомолекулярными, так и специфическими антителами) возникает также вследствие генетической нестабильности опухолевых клеток и возникновения специфических мутаций в ERBB-рецепторах, обуславливающих их конститутивную тирозинкиназную активность. Одной из наиболее распространенных мутаций, обнаруженных в 50% случаев приобретенной резистентности [102], является мутация EGFR T790M. Эта мутация приводит к значительному увеличению аффинности связывания АТР рецептором и к полной резистентности к АТР-конкурентным низкомолекулярным ингибиторам gefitinib и erlotinib. Применение необратимого неконкурентного ингибитора ERBB1 и ERBB2 lapatinib и его комбинации с cetuximab позволяет преодолеть этот вид резистентности.

Обширные делеции внеклеточного домена EGFR и HER2/neu также могут быть причиной резистентности к терапевтическому воздействию. Вариант III EGFR (EGFRvIII) содержит делецию в рамке считывания экзонов 2–7 (6–273 а.о.) внеклеточного домена, что приводит к лиганднезависимой конститутивной активации этого рецептора [102]. Эта мутация не характерна для нормальных тканей, но обнаружена в 40% глиобластом, а также при других видах опухолей. Наличие такой делеции приводит к устойчивости к терапевтическому антителу cetuximab, несмотря на сохранение способности антитела связываться со своим эпитопом в домене III. Нейтрализовать рецептор EGFRvIII позволяет специально разработанное антитело mAb-h806 (мКАТ806, таблица), специфичное по отношению к этой форме EGFR [82].

Еще более протяженная делеция обнаружена в случае рецептора HER2/neu (ERBB2). Эта изоформа p95HER2 лишена внеклеточного домена, который обуславливает аутоингибирование РТК, и поэтому представляет собой конститутивно активную киназу и мощный онкоген, не восприимчивый к терапевтическим антителам [98]. В ранних исследованиях было обнаружено, что полноразмерный рецептор ERBB2 в опухолевой клетке подвержен протеолитическому

расщеплению металлопротеазами (шедазами) [129]. Терапевтическое антитело trastuzumab ингибирует этот процесс [130]. В более поздних работах было показано, что причиной появления изоформы p95HER2 может быть также альтернативная транскрипция *HER2* [131]. Относительный вклад этих двух механизмов пока не известен.

Резистентность к trastuzumab может возникать также в результате повышения стабильности ERBB2-рецептора при взаимодействии с шапероном HSP90 [40]. На модели trastuzumab-резистентных p95-HER2-гиперэкспрессирующих опухолей показано, что длительное введение *in vivo* ингибиторов HSP90, например антибиотика гелданамицина (рис. 5), приводит к устойчивому снижению экспрессии ERBB2 и его усеченной формы p95-HER2 и ингибированию активации Akt с последующей индукцией апоптоза [132].

В ряде случаев резистентность к терапевтическим антителам имеет скорее не молекулярную, а механическую природу. Не всегда ERBB-онкогены легко доступны для нацеленных на них терапевтических антител. Так в солидных опухолях экстрацеллюлярный матрикс затрудняет диффузию терапевтических антител и маскирует их рецепторные мишени. На модельных опухолях с гиперэкспрессией онкомаркера HER2/neu было показано, что внутриопухолевая экспрессия пептидного гормона релаксина приводит к деградации белков экстрацеллюлярного матрикса и в результате способствует улучшению терапевтического эффекта trastuzumab [133].

В последние 10–15 лет оптимизм исследователей в отношении применения моноклональных антител для терапии рака не раз сменялся пессимистическими настроениями. Чрезвычайную изменчивость опухолевых клеток и их способность каждый раз избегать воздействия нового разработанного соединения (антитела, ингибитора киназ) можно сравнить только со способностью патогенных микроорганизмов вырабатывать новые механизмы защиты от антибиотиков. В настоящее время моноклональные противоопухолевые антитела не являются средством для вылечивания рака, а их применение способно продлить жизнь больного лишь на несколько месяцев, но не на годы. Несмотря на это, можно сделать вывод, что исследователи, уже пройдя сложный начальный этап создания мкАТ и применения их в клинике, снова стоят в начале большого пути по разработке нового поколения противоопухолевых соединений на основе моноклональных антител (в том числе, специфичных по отношению к ERBB-рецепторам). Действительно, после многих лет упорного труда многочисленных групп исследователей подроб-

но изучена сигнальная сеть, активируемая ERBB-рецепторами, выявлены молекулярные механизмы опухолевого перерождения, установлены молекулярные механизмы воздействия мкАТ на опухолевые клетки, изучены причины резистентности опухолей к терапевтическому воздействию, в том числе связанные с особенностями (генотипа) каждого отдельного пациента. В результате стало ясно, что стратегическими направлениями в терапии рака становятся определение индивидуального молекулярного профиля заболевания каждого конкретного пациента [134, 135] и интегральный подход к воздействию на опухоли [52]. И в том, и в другом случае моноклональные антитела, специфичные к опухолевым маркерам, по-прежнему являются основой создаваемых соединений для диагностики, таргетной терапии и мониторинга хода лечения [76, 100, 110, 136–139], а также являются важным компонентом терапевтического регламента при комплексном лечении многих видов опухолевых заболеваний [140–144]. Очевидно, что развитие этих подходов требует дальнейших фундаментальных исследований молекулярных механизмов канцерогенеза, поиска новых диагностических маркеров и терапевтических мишеней, разработок лекарственных агентов и оптимизации их доставки.

В последнее десятилетие наблюдается большой прогресс в инженерии антител с заданными свойствами [6, 91]. Новым развивающимся направлением являются технологии, позволяющие управлять функциями константного домена антител [145]. Наряду с этим проводится широко-масштабный скрининг противоопухолевых антител в целях обнаружения новых предсказуемо эффективных мишеней для терапевтических антител, предназначенных для лечения солидных опухолей [146]. Развитие нанотехнологий, в частности разработка наночастиц различной природы, позволило сформулировать новый подход в медицине – тераностику [147, 148], т.е. объединение в одной наноконструкции функций, необходимых для диагностики заболевания, терапии и мониторинга хода лечения. И тут антитела являются одним из основных компонентов, обеспечивающих точное нацеливание многофункциональной конструкции на патогенные ткани [136–139].

В настоящее время фундаментальные исследования невосприимчивости к лечению анти-ERBB-антителами претерпевают новый взлет [98, 113, 140]. Выяснение тонких молекулярных механизмов и идентификация общих медиаторов резистентности к анти-ERBB-антителам позволит более эффективно использовать все аспекты множественного воздействия этих

мультифункциональных молекул на опухолевую клетку и организм больного [149, 150]. Терапевтический потенциал моноклональных антител к ERBB-онкогенам еще далеко не исчерпан и, безусловно, будет играть важную роль в персонализированной медицине XXI века.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты 12-04-00757-а, 09-04-01298-а, 11-04-12091-офи-м-2011), ФЦП Министерства образования и науки РФ на 2009–2013 гг. (гранты 16.740.11.0497, 16.512.11.2053, 16.523.12.3009, 11.G34.31.0017).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lemmon, M.A., and Schlessinger, J. (2010) *Cell*, **141**, 1117–1134.
- Amit, I., Wides, R., and Yarden, Y. (2007) *Mol. Syst. Biol.*, **3**, 151.
- Северин Е.С., Саватеева М.В. (2011) *Acta Naturae*, **3**, 20–29.
- Citri, A., and Yarden, Y. (2006) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **7**, 505–516.
- Deyev, S.M., and Lebedenko, E.N. (2008) *BioEssays*, **30**, 904–918.
- Деев С.М., Лебеденко Е.Н. (2009) *Acta Naturae*, **1**, 32–50.
- Reichert, J.M., and Valge-Archer, V.E. (2007) *Nat. Rev. Drug Discov.*, **6**, 349–356.
- Wilson, K.J., Gilmore, J.L., Foley, J., Lemmon, M.A., and Riese, D.J., 2nd (2009) *Pharmacol. Ther.*, **122**, 1–8.
- Carpenter, G., and Cohen, S. (1990) *J. Biol. Chem.*, **265**, 7709–7712.
- Lemmon, M.A. (2009) *Exp. Cell Res.*, **315**, 638–648.
- Bae, J.H., Schlessinger, J. (2010) *Mol. Cells*, **29**, 443–448.
- Jura, N., Endres, N.F., Engel, K., Deindl, S., Das, R., Lamers, M.H., Wemmer, D.E., Zhang, X., and Kuriyan, J. (2009) *Cell*, **137**, 1293–1307.
- Citri, A. Gan, J., Mosseson, J., Vereb, G., Szollosi, J., and Yarden, Y. (2004) *EMBO Rep.*, **5**, 39–43.
- Pawson, T. (2004) *Cell*, **116**, 191–203.
- Schulze, W.X., Deng, L., and Mann, M. (2005) *Mol. Syst. Biol.*, **1**, 2005–2008.
- Kaushansky, A., Gordus, A., Budnik, B.A., Lane, W.S., Rush, J., and MacBeath, G. (2008) *Chem. Biol.*, **15**, 808–817.
- Miettinen, P.J., Berger, J.E., Meneses, J., Phung, Y., Pedersen, R.A., Werb, Z., and Derynck, R. (1995) *Nature*, **376**, 337–341.
- Engelman, J.A., Janne, P.A., Mermel, C., Pearlberg, J., Mukohara, T., Fleet, C., Cichowski, K., Johnson, B.E., and Cantley, L.C. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 3788–3793.
- Berger, M.B., Mendrola, J.M., and Lemmon, M.A. (2004) *FEBS Lett.*, **569**, 332–336.
- Jones, R.B., Gordus, A., Krall, J.A., and MacBeath, G. (2006) *Nature*, **439**, 168–174.
- Austin, C.D., De Maziere, A.M., Pisacane, P.I., van Dijk, S.M., Eigenbrot, C., Sliwkowski, M.X., Klumperman, J., and Scheller, R.H. (2004) *Mol. Biol. Cell*, **15**, 5268–5282.
- Wallasch, C., Weiss, F.U., Niederfellner, G., Jallal, B., Issing, W., and Ullrich, A. (1996) *EMBO J.*, **14**, 4267–4275.
- Kane, L.P., and Weiss, A. (2003) *Immunol. Rev.*, **192**, 7–20.
- Красильников М.А. (2000) *Биохимия*, **65**, 68–78.
- Cantley, L.C. (2002) *Science*, **296**, 1655–1657.
- Los, M., Maddika, S., Erb, B., and Schulze-Osthoff, K. (2009) *BioEssays*, **31**, 492–495.
- Wang, Y., Kristensen, G.B., Helland, A., Nesland, J.M., Borresen-Dale, A.L., and Holm, R. (2005) *Am. J. Clin. Pathol.*, **124**, 392–401.
- Subramaniam, S., and Unsicker, K. (2006) *Neuroscience*, **138**, 1055–1065.
- Heasley, L.E., and Han, S.Y. (2006) *Mol. Cells*, **21**, 167–173.
- Bustelo, X.R. (2000) *Mol. Cell. Biol.*, **20**, 1461–1477.
- Das, M., Jiang, F., Sluss, H.K., Zhang, C., Shokat, K.M., Flavell, R.A., and Davis, R.J. (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104**, 15759–15764.
- Ni, C.Y., Murphy, M.P., Golde, T.E., and Carpenter, G. (2001) *Science*, **294**, 2179–2181.
- Orth, J.D., Krueger, E.W., Weller, S.G., and McNiven, M.A. (2006) *Cancer Res.*, **66**, 3603–3610.
- Hsu, S.C., and Hung, M.C. (2007) *J. Biol. Chem.*, **282**, 10432–10440.
- Abella, J.V., and Park, M. (2009) *Am. J. Physiol. Endoc. M.*, **296**, e973–e984.
- Haglund, K., Sigismund, S., Polo, S., Szymkiewicz, I., Di Fiore, P.P., and Dikic, I. (2003) *Nat. Cell Biol.*, **5**, 461–466.
- Huang, F., Kirkpatrick, D., Jiang, X., Gygi, S., and Sorkin, A. (2006) *Mol. Cell*, **21**, 737–748.
- Wiley, H.S. (2003) *Exp. Cell Res.*, **284**, 78–88.
- Sorkin, A., and Goh, L.K. (2008) *Exp. Cell. Res.*, **314**, 3093–3106.
- Citri, A., Kochupurakkal, B.S., and Yarden, Y. (2003) *Cell Cycle*, **3**, 51–60.
- Xu, W., Yuan, X., Beebe, K., Xiang, Z., and Neckers, L. (2007) *Mol. Cell. Biol.*, **27**, 220–228.
- Peng, X., Guo, X., Borkan, S.C., Bharti, A., Kuramochi, Y., Calderwood, S., and Sawyer, D.B. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 13148–13152.
- Zuo, T., Wang, L., Morrison, C., Chang, X., Zhang, H., Li, W., Liu, Y., Wang, Y., Liu, X., Chan, M.W., Liu, J.Q., Love, R., Liu, C.G., Godfrey, V., Shen, R., Huang, T.H., Yang, T., Park, B.K., Wang, C.Y., Zheng, P., and Liu, Y. (2007) *Cell*, **129**, 1275–1286.
- Hsu, M.C., Chang, H.C., and Hung, W.C. (2006) *J. Biol. Chem.*, **281**, 4718–4725.
- Das, P.M., Thor, A.D., Edgerton, S.M., Barry, S.K., Chen, D.F., and Jones, F.E. (2010) *Oncogene*, **29**, 5214–5219.
- Ellsworth, R.E., Ellsworth, D.L., Patney, H.L., Deyarmin, B., Love, B., Hooke, J.A., and Shriver, C.D. (2008) *BMC Cancer*, **8**, 297.
- Slamon, D.J., Godolphin, W., Jones, L.A., Holt, J.A., Wong, S.G., Keith, D.E., Levin, W.J., Stuart, S.G., Udove, J., Ullrich, A., and Press, M.F. (1989) *Science*, **244**, 707–712.
- Perou, C.M., Sorlie, T., Eisen, M.B., van de Rijn, M., Jeffrey, S.S., Rees, C.A., Pollack, J.R., Ross, D.T., Johnsen, H., Akslen, L.A., Fluge, O., Pergamenschikov, A., Williams, C., Zhu, S.X., Lonning, P.E., Borresen-Dale, A.L., Brown, P.O., and Botstein, D. (2000) *Nature*, **406**, 747–752.
- Harbeck, N., Pegram, M.D., Ruschoff, J., and Mobus, V. (2010) *Breast Care (Basel)*, **5**, 3–7.
- Reis-Filho, J.S., Pinheiro, C., Lambros, M.B., Milanezi, F., Carvalho, S., Savage, K., Simpson, P.T., Jones, C.,

- Swift, S., Mackay, A., Reis, R.M., Hornick, J.L., Pereira, E.M., Baltazar, F., Fletcher, C.D., Ashworth, A., Lakhani, S.R., and Schmitt, F.C. (2006) *J. Pathol.*, **209**, 445–453.
51. Knosel, T., Schluns, K., Stein, U., Schwabe, H., Schlag, P.M., Dietel, M., and Petersen, I. (2004) *Neoplasia*, **6**, 23–28.
52. Zhang, Z., Stiegler, A.L., Boggon, T.J., Kobayashi, S., and Halmos, B. (2010) *Oncotarget*, **1**, 497–514.
53. Dawson, S.J., Provenzano, E., and Caldas, C. (2009) *Eur. J. Cancer*, **45**, 27–40.
54. Moelans, C.B., de Weger, R.A., Monsuur, H.N., Vijzelaar, R., and van Diest, P.J. (2010) *Mod. Pathol.*, **23**, 1029–1039.
55. Sassen, A., Rochon, J., Wild, P., Hartmann, A., Hofstaedter, F., Schwarz, S., and Brockhoff, G. (2008) *Breast Cancer Res.*, **10**, R2.
56. Sithanandam, G., and Anderson, L.M. (2008) *Cancer Gene Ther.*, **15**, 413–448.
57. Pedersen, M.W., Meltorn, M., Damstrup, L., and Poulsen, H.S. (2001) *Ann. Oncology*, **12**, 745–760.
58. Sharma, S.V., Bell, D.W., Settleman, J., and Haber, D.A. (2007) *Nat. Rev. Cancer*, **8**, 169–181.
59. Wang, S.E., Narasanna, A., Perez-Torres, M., Xiang, B., Wu, F.Y., Yang, S., Carpenter, G., Gazdar, A.F., Muthuswamy, S.K., and Arteaga, C.L. (2006) *Cancer Cell*, **10**, 25–38.
60. Lee, J.W., Soung, Y.H., Seo, S.H., Kim, S.Y., Park, C.H., Wang, Y.P., Park, K., Nam, S.W., Park, W.S., Kim, S.H., Lee, J.Y., Yoo, N.J., and Lee, S.H. (2006) *Clin. Cancer Res.*, **12**, 57–61.
61. Stephens, P., Hunter, C., Bignell, G., Edkins, S., Davies, H., Teague, J., Stevens, C., O’Meara, S., Smith, R., Parker, A., Barthorpe, A., Blow, M., Brackenbury, L., Butler, A., Clarke, O., Cole, J., Dicks, E., Dike, A., Drozd, A., Edwards, K., Forbes, S., Foster, R., Gray, K., Greenman, C., Halliday, K., Hills, K., Kosmidou, V., Lugg, R., Menzies, A., Perry, J., Petty, R., Raine, K., Ratford, L., Shepherd, R., Small, A., Stephens, Y., Tofts, C., Varian, J., West, S., Widaa, S., Yates, A., Brasseur, F., Cooper, C.S., Flanagan, A.M., Knowles, M., Leung, S.Y., Louis, D.N., Looijenga, L.H., Malkowicz, B., Pierotti, M.A., Teh, B., Chenevix-Trench, G., Weber, B.L., Yuen, S.T., Harris, G., Goldstraw, P., Nicholson, A.G., Futreal, P.A., Wooster, R., and Stratton, M.R. (2004) *Nature*, **431**, 525–526.
62. Ozer, B.H., Wiepz, G.J., and Bertics, P.J. (2010) *Oncogene*, **29**, 855–864.
63. Wang, S.E., Yu, Y., Criswell, T.L., Debusk, L.M., Lin, P.C., Zent, R., Johnson, D.H., Ren, X., and Arteaga, C.L. (2010) *Oncogene*, **29**, 3335–3348.
64. Riese, D.J., 2nd, Gallo, R.M., and Settleman, J. (2007) *BioEssays*, **29**, 558–565.
65. Kolch, W. (2002) *Expert Opin. Pharmacother.*, **3**, 709–718.
66. Zhang, J., Yang, P.L., and Gray, N.S. (2009) *Nat. Rev. Cancer*, **9**, 28–39.
67. Duckett, D.R., and Cameron, M.D. (2010) *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, **6**, 1175–1193.
68. Lindzen, M., Lavi, S., Leitner, O., and Yarden, Y. (2010) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 12559–12563.
69. Martinelli, E., De Palma, R., Orditura, M., De Vita, F., and Ciardiello, F. (2009) *Clin. Exp. Immunol.*, **158**, 1–9.
70. Imyanitov, E.N., and Moiseyenko, V.M. (2011) *Hered. Cancer Clin. Pract.*, **9**, 5–21.
71. Bivona, T.G., Hieronymus, H., Parker, J., Chang, K., Taron, M., Rosell, R., Moonsamy, P., Dahlman, K., Miller, V.A., Costa, C., Hannon, G., and Sawyers, C.L. (2011) *Nature*, **471**, 523–526.
72. Dempsey, P.J., Garton, K., and Raines, E.W. (2002) *Mol. Interv.*, **2**, 136–141.
73. Zeineldin, R., Muller, C.Y., Stack, M.S., and Hudson, L.G. (2010) *J. Oncol.*, **2010**, 414676.
74. Gossage, L., and Eisen, T. (2010) *Clin. Cancer Res.*, **16**, 1973–1978.
75. Yun, C.H., Mengwasser, K.E., Toms, A.V., Woo, M.S., Greulich, H., Wong, K.K., Meyerson, M., and Eck, M.J. (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **12**, 2070–2075.
76. Gaborit, N., Larbouret, C., Vallaghe, J., Peyrusson, F., Bascoul-Mollevi, C., Crapez, E., Azria, D., Chardes, T., Poul, M.A., Mathis, G., Bazin, H., and Pelegrin, A. (2011) *J. Biol. Chem.*, **286**, 11337–11345.
77. Reichert, J.M. (2011) *MAbs*, **3**, 76–99.
78. Li, S., Schmitz, K.R., Jeffrey, P.D., Wiltzius, J.J., Kussie, P., and Ferguson, K.M. (2005) *Cancer Cell*, **7**, 301–311.
79. Socinski, M.A. (2007) *Clin. Cancer Res.*, **13**, 4597–4601.
80. Ramakrishnan, M.S., Eswaraiyah, A., Crombet, T., Piedra, P., Saurez, G., Iyer, H., and Arvind, A.S. (2009) *MAbs*, **1**, 41–48.
81. Schmiedel, J., Blaukat, A., Li, S., Knochel, T., and Ferguson, K.M. (2008) *Cancer Cell*, **13**, 365–373.
82. Johns, T.G., Adams, T.E., Cochran, J.R., Hall, N.E., Hoynes, P.A., Olsen, M.J., Kim, Y.S., Kim, Y.S., Rothacker, J., Nice, E.C., Walker, F., Ritter, G., Jungbluth, A.A., Old, L.J., Ward, C.W., Burgess, A.W., Wittrup, K.D., and Scott, A.M. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 30375–30384.
83. Argyriou, A.A., and Kalofonos, H.P. (2009) *Mol. Med.*, **15**, 183–191.
84. Carter, P., Presta, L., Gorman, C.M., Ridgway, J.B., Henner, D., Wong, W.L., Rowland, A.M., Kotts, C., Carver, M.E., and Shepard, H.M. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 4285–4289.
85. Franklin, M.C., Carey, K.D., Vajdos, F.F., Leahy, D.J., de Vos, A.M., and Sliwkowski, M.X. (2004) *Cancer Cell*, **5**, 317–328.
86. Kiewe, P., Hasmmuller, S., Kahlert, S., Heinrigs, M., Rack, B., Marme, A., Korfel, A., Jager, M., Lindhofer, H., Sommer, H., Thiel, E., and Untch, M. (2006) *Clin. Cancer Res.*, **12**, 3085–3091.
87. Sierra, J.R., Cepero, V., and Giordano, S. (2010) *Mol. Cancer*, **9**, 75.
88. Li, R., Pourpak, A., and Morris, S.W. (2009) *J. Med. Chem.*, **27**, 4981–5004.
89. Deyev, S.M., Waibel, R., Lebedenko, E.N., Schubiger, A.P., and Pluckthun, A. (2003) *Nature Biotechnology*, **21**, 1486–1492.
90. Edelweiss, E., Balandin, T.G., Ivanova, J.L., Lutsenko, G.V., Leonova, O.G., Popenko, V.I., Sapozhnikov, A.M., and Deyev, S.M. (2008) *PLoS One*, **3**, e2434.
91. Деев С.М., Лебеденко Е.Н. (2009) *Биоорганическая химия*, **35**, 761–778.
92. Лебеденко Е.Н., Баландин Т.Г., Эдельвейс Э.Ф., Георгиев О., Моисеева Е.С., Петров Р.В., Деев С.М. (2007) *Докл. АН*, **414**, 408–411.
93. Semenyuk, E.G., Stremovskiy, O.A., Edelweiss, E.F., Shirshikova, O.V., Balandin, T.G., Buryanov, Y. I., and Deyev, S.M. (2007) *Biochimie*, **89**, 31–38.
94. Hecht, J.R., Mitchell, E., Chidiac, T., Scroggin, C., Hagenstad, C., Spigel, D., Marshall, J., Cohn, A., McCollum, D., Stella, P., Deeter, R., Shahin, S., and Amado, R.G. (2008) *J. Clin. Oncol.*, **27**, 672–680.
95. Schittenhelm, M.M., Kollmannsberger, C., Oechsle, K., Harlow, A., Morich, J., Honecker, F., Kurek, R., Storkel, S., Kanz, L., Corless, C.L., Wong, K.K., Bokemeyer, C., and Heinrich, M.C. (2009) *Mol. Cancer Ther.*, **8**, 481–489.
96. Montemurro, F., Valabrega, G., and Aglietta, M. (2004) *Expert Opin. Pharmacother.*, **5**, 81–96.
97. Nahta, R., and Esteva, F.J. (2006) *Cancer Lett.*, **232**, 123–138.

98. Wilken, J.A., and Maihle, N.J. (2010) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1210**, 53–65.
99. Yazynin, S., Lange, H., Mokros, T., Deyev, S., and Lemke, H. (1999) *FEBS Lett.*, **452**, 351–354.
100. Serebrovskaya, E.O., Edelweiss, E.F., Stremovskiy, O.A., Lukyanov, K.A., Chudakov, D.M., and Deyev, S.M. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 9221–9225.
101. Valabrega, G., Montemurro, F., and Aglietta, M. (2007) *Ann. Oncol.*, **18**, 977–984.
102. Hopper-Borge, E.A., Nasto, R.E., Ratushny, V., Weiner, L.M., Golemis, E.A., and Astsaturov, I. (2009) *Expert Opin. Ther. Targets*, **13**, 339–362.
103. Jager, M., Schoberth, A., Ruf, P., Hess, J., and Lindhofer, H. (2009) *Cancer Res.*, **69**, 4270–4276.
104. Dechant, M., Weisner, W., Berger, S., Peipp, M., Beyer, T., Schneider-Merck, T., Lammerts van Bueren, J.J., Bleeker, W.K., Parren, P.W., van de Winkel, J.G., and Valerius, T. (2008) *Cancer Res.*, **68**, 4998–5003.
105. Cho, H.S., Mason, K., Ramyar, K.X., Stanley, A.M., Gabelli, S.B., Denney, D.W., Jr., and Leahy, D.J. (2003) *Nature*, **421**, 756–760.
106. Wehrman, T.S., Raab, W.J., Casipit, C.L., Doyonnas, R., Pomerantz, J.H., and Blau, H.M. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 19063–19068.
107. Nagata, Y., Lan, K.H., and Zhou, X. (2004) *Cancer Cell*, **6**, 117–127.
108. Izumi, Y., Xu, L., Di Tomaso, E., Fukumura, D., and Jain, R.K. (2002) *Nature*, **416**, 279–280.
109. Friedman, L.M., Rinon, A., Schechter, B., Lyass, L., Lavi, S., Bacus, S.S., Sela, M., and Yarden, Y. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 1915–1920.
110. Pedersen, M.W., Jacobsen, H.J., Koefoed, K., Hey, A., Pyke, C., Haurum, J.S., and Kragh, M. (2010) *Cancer Res.*, **70**, 588–597.
111. Emde, A., Pradeep, C.R., Ferraro, D.A., Ben-Chetrit, N., Sela, M., Ribba, B., Kam, Z., and Yarden, Y. (2011) *Oncogene*, **30**, 1631–1642.
112. Wilken, J.A., Webster, K.T., and Maihle, N.J. (2010) *J. Ovarian Res.*, **3**, 7.
113. Kruser, T.J., and Wheeler, D.L. (2010) *Exp. Cell Res.*, **316**, 1083–1100.
114. De Reynies, A., Boige, V., Milano, G., Faivre, J., and Laurent-Puig, P. (2008) *J. Clin. Oncol.*, **26**, 2228–2230.
115. Lu, D., Zhang, H., Koo, H., Tonra, J., Balderes, P., Prewett, M., Corcoran, E., Mangalampalli, V., Bassi, R., Anselma, D., Patel, D., Kang, X., Ludwig, D.L., Hicklin, D.J., Bohlen, P., Witte, L., and Zhu, Z. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 19665–19672.
116. Engelman, J.A., Zejnullah, K., Mitsudomi, T., Song, Y., Hyland, C., Park, J.O., Lindeman, N., Gale, C.M., Zhao, X., Christensen, J., Kosaka, T., Holmes, A.J., Rogers, A.M., Cappuzzo, F., Mok, T., Lee, C., Johnson, B.E., Cantley, L.C., and Janne, P.A. (2007) *Science*, **316**, 1039–1043.
117. Wheeler, D.L., Dunn, E.F., and Harari, P.M. (2010) *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, **7**, 493–507.
118. Bianco, R., Rosa, R., Damiano, V., Daniele, G., Gelardi, T., Garofalo, S., Tarallo, V., De Falco, S., Melisi, D., Benelli, R., Albini, A., Ryan, A., Ciardiello, F., and Tortora, G. (2008) *Clin. Cancer Res.*, **14**, 5069–5080.
119. Vilorio-Petit, A., Crombet, T., Jothy, S., Hicklin, D., Bohlen, P., Schlaeppli, J.M., Rak, J., and Kerbel, R.S. (2001) *Cancer Res.*, **61**, 5090–5101.
120. Pegram, M., Yeon, C., and Ku, N.C. (2004) *Breast Cancer Res. Treat.*, **88**(suppl 1), S124.
121. Prichard, C.N., Kim, S., Yazici, Y.D., Doan, D.D., Jasser, S.A., Mandal, M., and Myers, J.N. (2007) *Laryngoscope*, **117**, 674–679.
122. Tol, J., and Punt, C.J. (2010) *Clin. Ther.*, **32**, 437–453.
123. Allegra, C.J., Jessup, J.M., Somerfield, M.R., Hamilton, S.R., Hammond, E.H., Hayes, D.F., McAllister, P.K., Morton, R.F., and Schilsky, R.L. (2009) *J. Clin. Oncol.*, **27**, 2091–2096.
124. Vaughn, C.P., Zobel, S.D., Furtado, L.V., Baker, C.L., and Samowitz, W.S. (2011) *Genes Chromosomes Cancer*, **50**, 307–312.
125. Wheeler, D.L., Iida, M., Kruser, T.J., Nechrebecki, M.M., Dunn, E.F., Armstrong, E.A., Huang, S., and Harari, P.M. (2009) *Cancer Biol. Ther.*, **8**, 696–703.
126. Dempke, W.C., and Heinemann, V. (2009) *Eur. J. Cancer*, **45**, 1117–1128.
127. Sergina, N.V., Rausch, M., Wang, D., Blair, J., Hann, B., Shokat, K.M., and Moasser, M.M. (2007) *Nature*, **445**, 437–441.
128. Wheeler, D.L., Huang, S., Kruser, T.J., Nechrebecki, M.M., Armstrong, E.A., Benavente, S., Gondi, V., Hsu, K.T., and Harari, P.M. (2008) *Oncogene*, **27**, 3944–3956.
129. Pupa, S.M., Menard, S., Morelli, D., Pozzi, B., De Palo, G., and Colnaghi, M.I. (1993) *Oncogene*, **8**, 2917–2923.
130. Molina, M.A., Codony-Servat, J., Albanell, J., Rojo, F., Arribas, J., and Baselga, J. (2001) *Cancer Res.*, **61**, 4744–4749.
131. Anido, J., Scaltriti, M., Bech-Serra, J.J., Santiago-Josefat, B., Todo, F.R., Baselga, J., and Arribas, J. (2006) *EMBO J.*, **25**, 3234–3244.
132. Chandarlapaty, S., Scaltriti, M., Angelini, P., Ye, Q., Guzman, M., Hudis, C.A., Norton, L., Solit, D.B., Arribas, J., Baselga, J., and Rosen, N. (2010) *Oncogene*, **29**, 325–334.
133. Beyer, I., Li, Z., Persson, J., Liu, Y., van Rensburg, R., Yumul, R., Zhang, X.B., Hung, M.C., and Lieber, A. (2011) *Mol. Ther.*, **19**, 479–489.
134. Siena, S., Sartore-Bianchi, A., Di Nicolantonio, F., Balfour, J., and Bardelli, A. (2009) *J. Natl. Cancer Inst.*, **101**, 1308–1324.
135. Slavina, E.G., Chertkova, A.I., Zabolotina, T.N., Gan'shina, I.P., and Lichinitser, M.R. (2006) *Bull. Exp. Biol. Med.*, **141**, 361–363.
136. Nikitin, M.P., Zdobnova, T.A., Lukash, S.V., Stremovskiy, O.A., and Deyev, S.M. (2010) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 5827–5832.
137. Generalova, A.N., Sizova, S.V., Zdobnova, T.A., Zarifullina, M.M., Artemyev, M.V., Baranov, A.V., Oleinikov, V.A., Zubov, V.P., and Deyev, S.M. (2011) *Nanomedicine (Lond.)*, **6**, 195–209.
138. Lapotko, D. (2011) *Cancers (Basel)*, **3**, 802–840.
139. Здобнова Т.А., Лебеденко Е.Н., Деев С.М. (2010) *Acta Naturae*, **3**, 30–50.
140. Hecht, E.M., Mitchell, E., Chidiac, T., Scroggin, C., Hagenstad, C., Spiegel, D., Marshall, J., Cohn, A., McCollum, D., Stella, P., Deeter, R., Shahin, S., and Amado R.G. (2009) *J. Clin. Oncol.*, **27**, 672–680.
141. Cutsem, E.V. (2008) *J. Clin. Oncol.*, **26**(Suppl), Abstract 2.
142. Жуков Н.В., Тюляндин С.А. (2008) *Биохимия*, **73**, 751–768.
143. Бесова Н.С. (2010) *Совр. онкология*, **12**, 43–51.
144. Yin, W., Jiang, Y., Shen, Z., Shao, Z., and Lu, J. (2011) *PLoS One*, **6**, e21030.
145. Zhang, N., Liu, L., Dumitru, C.D., Cummings, N.R., Cukan, M., Jiang, Y., Li, Y., Li, F., Mitchell, T., Mallem, M.R., Ou, Y., Patel, R.N., Vo, K., Wang, H., Burnina, I., Choi, B.K., Huber, H.E., Stadheim, T.A., and Zha, D. (2011) *MAbs*, **3**, 289–298.
146. Kurosawa, G., Sumitomo, M., Ukai, Y., Subere, J., Muramatsu, C., Eguchi, K., Tanaka-Hashiba, M., Sugiura, M., Ando, M., Sato, N., Morita, M., Inaba, K., Morigaki, S., Takasaki, A., Akahori, Y., Miyakawa, S., Uyama, I., Maeda, K., Shiroki, R., Hoshinaga, K.,

- Mizoguchi, Y., Hattori, Y., Sugioka, A., Sugiura, M., and Kurosawa, Y. (2011) *Cancer Sci.*, **102**, 175–181.
147. Hartman, K.B., Wilson, L.J., and Rosenblum, M.G. (2008) *Mol. Diagn. Ther.*, **12**, 1–14.
148. McCarthy, J.R. (2009) *Nanomedicine*, **4**, 693–695.
149. Brand, T.M., Iida, M., and Wheeler, D.L. (2011) *Cancer Biol. Ther.*, **11**, 777–792.
150. Абелев Г.И., Эрайзер Т.Л. (2008) *Биохимия*, **73**, 605–618.

ERBB ONCOGENES AS TARGETS FOR MONOCLONAL ANTIBODIES

O. L. Polanowski¹, E. N. Lebedenko², S. M. Deyev^{2,3*}

¹ V. A. Engelhardt Institute of Molecular Biology of Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 32, Moscow 119991, Russia

² M. M. Shemyakin and Yu. A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of Russian Academy of Sciences, ul. Miklukho-Maklaya 16/10, Moscow 117997, Russia; fax: (495)335-7103, E-mail: deyev@ibch.ru

³ Nizhny Novgorod State Medical Academy, pl. Minin & Pozharsky 10/1, Nizhny Novgorod 603005, Russia

Received November 14, 2011

General properties of ERBB receptors are considered in connection with their key role in signaling networks in healthy and tumor cells. Mutations and overexpression of ERBB receptors induce cell proliferation and tumorigenesis. Data on anti-ERBB monoclonal antibodies (mAb) approved for therapy, as well as the mechanisms of the mAb antitumor activity and development of therapeutic resistance to these recombinant antibodies are reviewed. New strategies allowing the creation of a new generation of advanced mAb for cancer diagnostic and therapy are discussed.

Key words: EGFR, HER2/neu, receptor tyrosine kinases ERBB1-4, signaling cascades, Herceptin