

Для цитирования: Боденко В.В., Ларькина М.С., Третьякова М.С., Белоусов М.В., Чернов В.И. Стратегия разработки таргетных препаратов для терапии HER2-позитивного рака молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2025; 24(3): 135–148. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-135-148

For citation: Bodenko V.V., Larkina M.S., Tretyakova M.S., Belousov M.V., Chernov V.I. Strategy for the development of targeted agents for therapy of HER2-positive breast cancer. Siberian Journal of Oncology. 2025; 24(3): 135–148. – doi: 10.21294/1814-4861-2025-24-3-135-148

СТРАТЕГИЯ РАЗРАБОТКИ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ТЕРАПИИ HER2-ПОЗИТИВНОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.В. Боденко^{1,2,3}, М.С. Ларькина^{1,2}, М.С. Третьякова^{2,3}, М.В. Белоусов^{1,2},
В.И. Чернов^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»
Россия, 634034, г. Томск, пр. Ленина, 43А

³Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

Аннотация

Цель исследования – определить современные стратегии, достижения и проблемы в разработке таргетных HER2-направленных терапевтических конъюгатов и текущие клинические результаты терапии на их основе. **Материал и методы.** Изучено 247 литературных источников в пределах 7 лет, из которых для обзора отобрано 60. Поиск источников проведен в информационных базах данных Scopus (n=35), PubMed (n=121), WOS (n=91). Для получения полнотекстовых документов использованы электронные ресурсы PubMed Central (PMC), Science Direct, Research Gate. **Результаты.** Перспективность применения терапевтических HER2-направленных конъюгатов клинически подтверждена для таких препаратов, как трастузумаб эмтанзин (T-DM1, Kadcyla®), трастузумаб дерукстекал (T-DXd, Enhertu®). Разработка новых HER2-направленных конъюгатов включает ряд подходов, направленных на улучшение характеристик препаратов и повышение эффективности терапии: увеличение аффинности связывания с мишенью, одновременное блокирование двух доменов HER2, различные механизмы цитотоксического воздействия на опухолевую клетку (ингибирование тубулина, РНК-полимеразы II, ДНК-топоизомеразы I, повреждение ДНК), увеличение соотношения цитотоксических агентов на молекулу антитела, использование «эффекта свидетеля», повышение стабильности конъюгата в кровотоке. На стадии клинических исследований изучаются такие препараты, как трастузумаб дуокармазин (SYD985), Диситамаб ведотин (RC48, Aidixi®), Занидатамаб зоводотин (ZW49), ARX788, MRG002. **Заключение.** Совершенствование конструкции и понимание нюансов взаимодействия таргетных конъюгатов и опухоли способствуют новым клиническим успехам, что может обеспечить не только преимущество в выживании по сравнению с традиционной терапией, но и значительно улучшить качество жизни пациентов с HER2-положительным статусом.

Ключевые слова: рак молочной железы, анти-HER2 терапия, таргетный конъюгат, цитотоксический агент, трастузумаб эмтанзин, трастузумаб дерукстекал, трастузумаб дуокармазин.

STRATEGY FOR THE DEVELOPMENT OF TARGETED AGENTS FOR THERAPY OF HER2-POSITIVE BREAST CANCER

V.V. Bodenko^{1,2,3}, M.S. Larkina^{1,2}, M.S. Tretyakova^{2,3}, M.V. Belousov^{1,2}, V.I. Chernov^{2,3}

¹Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

²National Research Tomsk Polytechnic University
43A, Lenina St., Tomsk, 634034, Russia

³Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

Abstract

The objective of the study: to identify current strategies, achievements, and challenges in developing HER2-targeted therapeutic conjugates and assess clinical outcomes of therapies based on them. **Material and Methods.** A total of 247 publications over the past 7 years were analyzed. Finally, 60 were selected for the review. The sources were searched in Scopus (n=35), PubMed (n=321) and WOS (n=91) databases. Electronic resources, such as PubMed Central (PMC), ScienceDirect and ResearchGate were used to obtain the full-text articles. **Results.** The therapeutic potential of HER2-targeted conjugates has been confirmed in clinical trials for drugs, such as trastuzumab emtansine (T-DM1, Kadcyla®) and trastuzumab deruxtecan (T-DXd, Enhertu®). The development of new HER2-targeted conjugates involves several approaches to improve drug characteristics and therapeutic efficacy: increasing binding affinity to the target, simultaneous blocking of two HER2 domains, various mechanisms of cytotoxic effects on tumor cells (inhibition of tubulin, RNA polymerase II, and DNA topoisomerase I), enhancing the ratio of cytotoxic agents per antibody molecule and improving the conjugate stability in the bloodstream. Trastuzumab duocarmazine (SYD985), disitamab vedotin (RC48, Aidixi®), zanidatamab zovodotin (ZW49), ARX788 and MRG002 are all currently being studied in clinical trials. **Conclusion.** Improvements in the design and understanding of drug-tumor interactions contribute to new clinical advances that may provide not only a survival advantage over traditional therapy, but also significantly improve the quality of life of patients with HER2-positive tumors.

Key words: breast cancer, anti-HER2 therapy, antibody-drug conjugate, cytotoxic agent, trastuzumab emtansine, trastuzumab deruxtecan, trastuzumab duocarmazine.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой гетерогенное заболевание, включающее в себя молекулярные подтипы с различными гистологическими моделями, паттернами развития и прогрессирования. Активация мутаций HER2 является ранним событием онкогенеза молочной железы, приводящим к гиперэкспрессии HER2 у 20–25 % больных РМЖ. В результате амплификации гена HER2/neu или нарушения регуляции транскрипции РМЖ может иметь до 50 копий гена HER2 и достигать 100-кратного увеличения экспрессии белка HER2, что приводит к появлению 2–10 млн рецепторов, экспрессируемых на поверхности опухолевых клеток [1]. При этом гиперэкспрессия HER2, в дополнение к усилению передачи сигналов посредством лиганд-зависимой гетеродимеризации, приводит к лиганд-независимой димеризации рецептора и аномальной передаче сигналов. В результате аномальных молекулярных взаимодействий HER2-положительный статус способствует развитию агрессивных фенотипов заболеваний, сокращению общей выживаемости пациентов, а

также устойчивости к химиотерапии, гормональной и лучевой терапии. HER2-положительный статус способствует метастазированию и повышает вероятность рецидива заболевания [2].

Клиническое значение диагностики HER2-положительного подтипа РМЖ изменилось с момента появления анти-HER2-таргетной терапии. Повышенная экспрессия HER2 при РМЖ несет важную прогностическую информацию, которая позволяет использовать таргетную анти-HER2-направленную терапию, способную улучшить результаты лечения. Наличие побочных эффектов, первичная и приобретенная резистентность являются основными ограничениями такого лечения. Еще одной проблемой, препятствующей применению анти-HER2-направленной терапии в монорежиме, является гетерогенность опухоли, когда клетки с гиперэкспрессией рецепторов HER2 соседствуют с HER2-отрицательными [3]. Вследствие этого сохраняется актуальность продолжения исследований, направленных на создание таргетных лекарственных препаратов для лечения опухолей с HER2-положительным статусом.

Стратегия разработки таргетных препаратов для терапии HER2-положительных злокачественных новообразований

Технологическим прорывом в таргетной анти-HER2-терапии стали конъюгаты моноклональных антител (мкАТ) с цитотоксическими агентами (таблица), первым из которых стал трастузумаб эмтанзин. Если ранее в таргетной терапии целевая мишень рассматривалась только как биологический переключатель, включаемый или выключаемый с помощью антител и низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназы, то на данный момент мишень рассматривается в качестве якоря для стыковки и связывания с конъюгатами, несущими цитотоксический агент и способными не просто ингибировать нижестоящую передачу сигналов, но и приводить к гибели целевой опухолевой клетки, а для определенных препаратов и соседствующих опухолевых клеток. Перспективность данного подхода для HER2-положительного РМЖ клинически подтверждена для таких препаратов, как трастузумаб эмтанзин, трастузумаб дерукстекал [4].

Разработка новых HER2-направленных конъюгатов включает различные подходы, направленные на улучшение характеристик препаратов и повышение эффективности терапии: увеличение аффинности связывания с мишенью, одновременное блокирование двух доменов HER2, различные механизмы цитотоксического воздействия на опухолевую клетку, увеличение соотношения цитотоксических агентов на молекулу антитела, использование «эффекта свидетеля», повышение стабильности конъюгата в кровотоке. Данные подходы позволяют снижать токсические эффекты, являются способом воздействия на опухоли с развившейся резистентностью к лечению и расширяют спектр использования препаратов при различных уровнях экспрессии HER2 [4]. За последние 30 лет разработан достаточно широкий спектр новых линкеров, цитотоксических агентов и стратегий конъюгации [21]. К сожалению, немногие из них дошли до применения в клинической практике. Это демонстрирует степень сложности оптимизации ключевых параметров таргетных конъюгатов. В данном обзоре мы попытались представить существующие подходы, обсудить достижения и проблемы в разработке терапевтических конъюгатов и текущие клинические результаты терапии на их основе.

Структура конъюгатов

Конъюгаты антител с лекарственным средством представляют собой моноклональное антитело (мкАТ), ковалентно связанное с низкомолекулярным цитотоксическим агентом посредством синтетического линкера. Антитело в результате связывания с целевой мишенью на поверхности опухолевой клетки и последующей интернализации конъюгата высвобождает высокоэффективный

цитотоксический агент внутрь опухолевой клетки, обеспечивая ее гибель. Гибель пролиферативных клеток опухоли обеспечивается посредством ряда механизмов, таких как блокирование сборки тубулиновых микротрубочек с последующей остановкой клеточного цикла в фазе G2/M (эмтанзин), повреждение ДНК на различных фазах клеточного цикла (дуокармазин), ингибирование РНК-полимеразы II (аманитин) или топоизомеразы I (дерукстекал, говитекал). Цитотоксические агенты с направленной доставкой обладают в 100–1000 раз более выраженным терапевтическим эффектом по сравнению со стандартной химиотерапией, сохраняя допустимый уровень токсичности. Выбор структурных компонентов и их правильное сочетание в одном препарате являются ключом к созданию успешного лекарственного средства [22].

Носитель

При разработке и выборе носителя для терапевтического конъюгата необходимо учитывать множество факторов, каждый из которых оказывает прямое влияние на конечные характеристики препарата. В случае правильного выбора специфично нацеленная молекула-носитель опосредует точность воздействия на целевые опухолевые клетки, увеличивает терапевтический индекс и минимизирует возможные нецелевые токсические эффекты. Первым важным аспектом является выбор подкласса и изотипа мкАТ. В составе одобренных к применению препаратов в качестве молекулы-носителя преимущественно используют терапевтические, полностью гуманизированные мкАТ изотипа IgG, в частности IgG1. Изотипы IgG2 и IgG4 менее эффективны в модуляции эффекторных функций по сравнению с IgG1. Изотипы IgG3 обладают сравнительно коротким периодом полувыведения (~7 дней), имеют расширенную шарнирную область по сравнению с другими изотипами и склонны к полиморфизму и иммуногенным реакциям [23].

Структура мкАТ содержит антигенсвязывающий фрагмент (Fab), специфично взаимодействующий с антигеном опухолевой клетки, и кристаллизующийся фрагмент (Fc). Связывание Fc-домена мкАТ с лейкоцитарными Fc-рецепторами (FcRn) запускает иммунные эффекторные функции: антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC) и комплемент-зависимую цитотоксичность (CDC). Адаптивный иммунный ответ оказывает дополнительный, не зависящий от воздействия цитотоксического агента, терапевтический эффект для устранения злокачественных клеток [24]. Доказано, что ADCC значительно увеличивает терапевтическую активность трастузумаба [25].

Другим аспектом влияния Fc-фрагмента IgG является FcRn-опосредованная рециркуляция, значительно увеличивающая период полувыведения мкАТ по сравнению с другими белками плазмы крови (~21 день) [26]. Fc-фрагмент IgG связывается

HER2-направленные терапевтические конъюгаты: краткие сведения HER2-targeted antibody-drug conjugates: a brief summary

Препарат/ Drug	Носитель/ Carrier	Линкер/ Linker	Цитотоксический агент/ Cytotoxic agent	Стадия разработки (для HER2+ рМЖ)/ Stage (for HER2+ BC)	Частота объективного ответа (ЧОО) (95 % ДИ)/ Objective response rate (ORR) (95 % CI)	Исследо- вания/ Research
Трастузумаб эмтанзин (T-DM1, Kadcyla®)/ Trastuzumab emtansine (T-DM1, Kadcyla®)	Трастузумаб/ Trastuzumab	Нерасщепляемый/ Non-cleavable	Эмтанзин (DM1), ингибитор полимеризации микротрубочек тубулина/Emtansine (DM1), an inhibitor of tubulin microtubule polymerization	Одобрено FDA в 2013 г./ FDA approved in 2013	43,6 % (38,6–48,6)	[5–9]
Трастузумаб деруктекан Trastuzumab deruxtecan (T-DXd, Enhertu®, ранее DS-8201a)/ Trastu- zumab deruxtecan (T-DXd, Enhertu®, previously DS-8201a)	Трастузумаб/ Trastuzumab	Нерасщепляемый/ Non-cleavable	Деруктекан (DXd), ингибитор ДНК- топоизомеразы I/ Deruxtecan (DXd), a DNA topoisomerase I inhibitor	Одобрено FDA в 2020 г./ FDA approved in 2020	74,1 % (69,6–78,3)	[10–12]
Трастузумаб дуокармазин (SYD985)/ Trastuzumab duocarmazine (SYD985)	Трастузумаб/ Trastuzumab	Расщепляемый/ Cleavable	Дуокармазин (DUBA), агент, повреждающий ДНК/ Duocarmycin (DUBA), a DNA damaging agent	Клинические исследования, III фаза/ Phase III Clinical trial	27,8 % (22,3–33,7)	[13]
Диситамаб ведотин (RC48, Aidixi®)/ Disitamab vedotin (RC48, Aidixi®)	Гертузумаб/ Hertuzumab	Расщепляемый/ Cleavable	Монометилауристин E (MMAE), ингибитор по- лимеризации микротрубочек тубулина/ Monomethyl auristatin E (MMAE), an inhibitor of tubulin microtubule polymerization	Клинические исследования, I фаза/ Phase I Clinical trial	42,9 % (21,8–66,0)	[14, 15]
ARX788 (Ambrx Inc.)/ ARX788 (Ambrx Inc.)	Моноклональное антитело/ Monoclonal antibody	Нерасщепляемый/ Non-cleavable	Амберстатин (AS269), ингибитор полимеризации микротрубочек тубулина/ Amberstatin (AS269), an inhibitor of tubulin microtu- bule polymerization	Клинические исследования, II фаза/ Phase II Clinical trial	65,5 % (45,7–82,1)	[16]
Занидатамаб зоводотин (ZW49)/ Zanidatamab Zovodotin (ZW49)	Занидатамаб/ Zanidatamab	Расщепляемый/ Cleavable	Монометилауристин E (MMAE), ингибитор по- лимеризации микротрубочек тубулина/ Monomethyl auristatin E (MMAE), an inhibitor of tubulin microtubule polymerization	Клинические исследования, I фаза/ Phase I Clinical trial	31 %	[17]
MRG002	Трастузумаб/ Trastuzumab	Расщепляемый/ Cleavable	Монометилауристин E (MMAE), ингибитор по- лимеризации микротрубочек тубулина/ Monomethyl auristatin E (MMAE), an inhibitor of tubulin microtubule polymerization	Клинические исследования, II фаза/ Phase II Clinical trial	53,4 % (38,9–67,5)	[18]
FS-1502	Трастузумаб/ Trastuzumab	Расщепляемый/ Cleavable	Монометилауристин F (MMAF), ингибитор по- лимеризации микротрубочек тубулина/ Monomethyl auristatin F (MMAF), an inhibitor of tubulin microtubule polymerization	Клинические исследования, I фаза/ Phase I Clinical trial	53,7 % (41,1–66,0)	[19]
BL-M07D1	Моноклональное антитело/ Monoclonal antibody	Расщепляемый/ Cleavable	Ингибитор ДНК топоизомеразы I (Ed-04)/ Ed-04, a DNA topoisomerase I inhibitor	Клинические исследования, I фаза/ Phase I Clinical trial	–	[20]

Примечание: таблица составлена авторами.
Note: created by the authors.

с неонатальным рецептором FcRn pH-зависимым образом (в подкисленной среде эндосом, $pH \approx 6,0$). После интернализации IgG внутри клетки процесс FcRn-опосредованной рециркуляции сохраняет эндосомальный IgG от деградации посредством связывания в просвете эндосомы и последующего высвобождения во внеклеточную среду [27].

Дальнейший выбор мкАТ для создания терапевтических конъюгатов основан как на аффинности их связывания с целевой мишенью ($K_d < 10$ нМ), экспрессируемой на поверхности опухолевой клетки, так и на способности проникать внутрь опухоли. Как обособленный показатель высокая аффинность связывания антитела с целевым антигеном не гарантирует высокое опухолевое поглощение. Было обнаружено, что мкАТ с высокой аффинностью локализуются в периваскулярных пространствах, тогда как мкАТ с более низким уровнем связывания могут более эффективно интернализироваться внутри опухолевой клетки [28]. Феномен объясняется формированием «барьера сайта связывания», повышение уровня которого коррелирует с увеличением плотности целевых антигенов и аффинности направленных макромолекул. Таким образом, только баланс между скоростями интернализации и диссоциации комплексов «антиген-антитело» может обеспечить эффективную доставку цитотоксического агента в опухолевую клетку. Важны также такие базисные фармакокинетические параметры выбранного носителя, как длительный период полувыведения и медленный клиренс из плазмы крови [28]. Данные показатели, как правило, обеспечиваются большим размером макромолекул мкАТ (~150 кДа) и механизмами FcRn-опосредованной рециркуляции.

Несмотря на многочисленные достоинства, у мкАТ, используемых в качестве носителя цитотоксической нагрузки, существует ряд недостатков – нелинейное распределение и выведение, а также иммуногенность. Поэтому в качестве носителя также рассматриваются фрагменты антител и пептидные молекулы [29]. Малый размер таких носителей способствует эффективному нацеливанию на мишень и проникновению в солидные опухоли, и они продемонстрировали успех в доклинических и клинических исследованиях в качестве транспортных тераностических молекул [30, 31]. Однако конъюгируемый цитотоксический агент, размер которого сопоставим с размером носителя, вносит большие коррективы в биохимические и биофизические характеристики соединения и существенно, зачастую неблагоприятно, влияет на способность проникать внутрь опухолевой клетки и дальнейшее биораспределение конъюгата [29]. Данное направление является перспективным для терапии, но требует новых разработок и скупозных исследований влияния структурных компонентов конъюгата на его свойства. Пример успешных доклинических исследований терапевтических молекул на основе полипептидов, таких как каркасные

белки аффибоди, продемонстрировали V. Tolmachev et al. [32–35].

Линкер

Основные требования к линкеру в составе терапевтического конъюгата включают возможность обеспечения стабильности конструкции препарата в системном кровообращении в течение длительного периода и целевое высвобождение цитотоксического агента после интернализации в опухолевую клетку. По механизму высвобождения цитотоксической нагрузки линкеры подразделяются на два обширных класса: расщепляемые и нерасщепляемые [22].

Расщепляемые линкеры длительное время стабильны в кровообращении и высвобождают цитотоксический агент в микроокружении опухоли. К ним относят химически лабильные линкеры (гидролизующиеся в кислой среде эндосом и лизосом, чувствительные к глутатиону), а также линкеры, расщепляемые лизосомальными протеазами (пептидные, расщепляемые β -глюкуронидазой, β -галактозидазой или фосфатазой). К основному преимуществу расщепляемых линкеров относится «эффект свидетеля» – воздействие на соседние опухолевые клетки с низкой экспрессией целевой мишени. При этом химически лабильным линкерам свойственна ограниченная стабильность в плазме, что грозит преждевременным высвобождением цитотоксина. Альтернативная стратегия использования линкеров, расщепляемых ферментами клеточных компартментов, увеличивает потенциал контролируемого высвобождения химиотерапевтического агента.

Нерасщепляемые линкеры, представителями которых являются тиоэфиры или малеимидокапроилы (mc), характеризуются стабильными связями. Для высвобождения цитотоксина таким линкерам необходима полная лизосомальная ферментативная деградация в результате интернализации терапевтического конъюгата. Преимуществами нерасщепляемых линкеров являются их высокая стабильность в плазме и возможность увеличения терапевтического окна с минимизацией нецелевых токсических эффектов [36].

Цитотоксический агент

Используемый химиотерапевтический агент должен отвечать комплексу требований, первым из которых является чрезвычайно высокая эффективность в пикомолярных или наномолярных концентрациях. Это требование связано с ограничением количества опухолеспецифических мишеней в новообразованиях, особенно в солидных опухолях. Кроме того, ввиду невысокой проницаемости и плохой интернализации мкАТ количество молекул цитотоксических агентов, которые могут быть эндоцитозированы в опухолевые клетки, может быть небольшим. Другими немаловажными требованиями являются стабильность цитотоксического

агента в крови, среде эндосом и лизосом с низким рН; наличие функциональной группы, предназначенной для связывания с носителем посредством линкера и доступной для модификаций без значительного влияния на эффективность; низкая иммуногенность [37]. Для реализации «эффекта свидетеля» перспективными являются низкомолекулярные цитотоксические молекулы, проникаемые для гидрофобных клеточных мембран.

Ингибиторы тубулина

Одними из часто используемых в терапевтических конъюгатах цитотоксинов являются агенты, воздействующие на структуру микротрубочек. Микротрубочки представляют собой динамические полимеры цилиндрической формы, состоящие из гетеродимеров α -, β -тубулина. После митоза происходит деполимеризация микротрубочек, составляющих веретено деления. Следовательно, при нарушении равновесия процессов полимеризации и деполимеризации тубулиновых микротрубочек митоз останавливается в фазе G2/M. Химиотерапевтические агенты, нацеленные на тубулин, нарушая фазу полимеризации микротрубочек и разрушая митотическое веретено, останавливают G2/M фазу клеточного цикла и приводят к митотической катастрофе с последующим апоптозом клетки. Как следствие, токсичность ингибиторов тубулина направлена преимущественно на высокопролиферативные опухолевые клетки. В зависимости от механизма действия среди антимитотических агентов выделяют промоторы полимеризации тубулина (стабилизаторы микротрубочек) и ингибиторы полимеризации тубулина (дестабилизаторы микротрубочек). Ауристатин, стабилизатор микротрубочек, представляет собой водорастворимые синтетические аналоги морского продукта доластатина 10, полученного из моллюска *Dolabella auricleria*. Производные ауристатинов, такие как ММАЕ (монометил ауристатин Е), ММАF (монометил ауристатин F), нарушают функционирование микротрубочек, воздействуя на β -субъединицу димеров тубулина и определяя их нерегулируемый рост. Производные майтанзина, дестабилизаторы микротрубочек, представляют собой класс бензоансамбролидных антибиотиков, первоначально были выделены из коры африканского кустарника *Maytenus ovatus*. Наиболее известными представителями на данный момент являются DM1 (эмтанзин) и DM4 (равтанзин), которые, напротив, блокируя полимеризацию димеров тубулина, дестабилизируют микротрубочки и нарушают образование зрелых микротрубочек [37, 38].

Цитотоксины, повреждающие ДНК

Другим широко применяемым классом химиотерапевтических агентов являются цитотоксины, повреждающие ДНК. Ингибиторы ДНК связыва-

ются с малой бороздкой двойной спирали ДНК и разрушают ее посредством ряда механизмов: дуплеточного разрыва (калехеамицины), алкилирования (пирролобензодиазепины и дуокармицины), интеркаляции (камптотецины и антрациклины) или перекрестного сшивания ДНК. Для соединений, повреждающих ДНК, выделяют два главных преимущества: эффективность механизма действия на протяжении всего клеточного цикла и высокую цитотоксичность. Данный класс обладает особо высокоактивными цитотоксическими свойствами со значениями IC_{50} в пиколярном диапазоне, в отличие от преимущественно наномолярного диапазона для ингибиторов микротрубочек, и, следовательно, может быть более эффективным в отношении солидных опухолей, а также в клетках с низкой экспрессией целевого антигена [37]. Аналог дуокармицина DUBA (дуокармицин-гидроксibenзамид-азаиндол) использован в нескольких терапевтических конъюгатах нового поколения, в частности в HER2-направленном трастузумабе дуокармазине (SYD985).

Ингибиторы РНК-полимеразы II

РНК-полимераза II – фермент, осуществляющий синтез мРНК и многих ядерных РНК, играет ключевую роль в экспрессии генов и клеточной регуляции. Ингибиторы РНК-полимеразы II напрямую блокируют транскрипцию ДНК в мРНК, что в конечном итоге приводит к более чем 1000-кратному снижению транскрипции и синтеза белка с последующим апоптозом как делящихся, так и покоящихся клеток [38, 39]. Амантины, ингибиторы РНК-полимеразы II, представляют собой макроциклические пептиды, вырабатываемые грибами *Amanita phalloides*, и обладают высокой термостойкостью, устойчивостью к ферментативному и кислотному разложению. Фермент РНК-полимераза II является критичным компонентом основных путей клеточного метаболизма, что снижает вероятность развития механизмов резистентности [38]. В качестве цитотоксической молекулы терапевтических конъюгатов на основе антител α -амантин показал эффективность в моделях опухолей, экспрессирующих ЕрСАМ, РСМА и HER2 [21, 38].

Ингибиторы ДНК-топоизомеразы I

Топоизомеразы I регулируют топологическое состояние клеточной ДНК путем разрыва и последующего за релаксацией суперспиралей лигирования цепей ДНК [40, 41]. Ингибиторы ДНК-топоизомеразы I оказывают цитотоксическое действие на реплицирующиеся клетки, предотвращая повторное лигирование ДНК и приводя к повреждению ДНК и последующей гибели клеток в результате апоптоза [37]. Производное камптотецина дерукстека (DX-8951f) – пример ингибитора ДНК-топоизомеразы I с благоприятными характеристиками, обладающего мощной противоопухо-

левой активностью широкого спектра. Цитотоксин DX-8951f не является субстратом гена MDR1 (Multi-Drug Resistance 1) и, следовательно, может быть эффективен в лечении резистентных для эмантана (DM1) клеток посредством механизмов, от которых зависит отток лекарственного средства транспортерами ABC (ATP-binding cassette transporters). Сацитузумаб говитекан (IMMU-132), нацеленный на TROP2, и HER2-направленный конъюгат трастузумаб дерукстекан (DS-8201) являются двумя наиболее современными терапевтическими конъюгатами на основе камптотецина и входят в число «прорывных» лекарственных препаратов для лечения HER2-положительного метастатического РМЖ и трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ) [42].

Интернализация терапевтических конъюгатов и возможные подходы к ее усилению

Канонический механизм действия конъюгатов антител с цитотоксическими агентами включает связывание с целевым антигеном, интернализацию комплекса «антиген-конъюгат» внутрь опухолевой клетки, метаболизм комплекса в лизосомах и эндосомах с последующим высвобождением цитотоксического агента. Эффективная интернализация комплекса «антиген-конъюгат» имеет решающее значение для расщепления линкера лизосомальными протеолитическими ферментами или восстановительными условиями и, следовательно, для противоопухолевой активности препарата.

Скорость интернализации HER2 может регулироваться уровнем его экспрессии, посредством связывания антител с HER2 и взаимодействием с его партнерами по димеризации. Рецептор HER2 существует в состоянии динамического равновесия между эндоцитозом и рециркуляцией на поверхности клетки. Кластеризация рецепторов на поверхности клетки может приводить к быстрой интернализации рецепторов. Связывание рецептора HER2 с антителом способствует кластеризации HER2 и эндоцитозу комплекса рецептора и антитела внутрь клетки. Интересно, что биспецифические антитела способны индуцировать кластеризацию рецептора HER2 и усиливать интернализацию по сравнению с мкАТ, нацеленными на один домен [43]. Другой фактор – высокая плотность экспрессии HER2, способствует образованию гомодимеров и олигомеров HER2, а также высокой плотности кластеризации, а следовательно, повышает скорость интернализации HER2. Так, интернализация трастузумаба наиболее эффективна в областях мембранных складок опухолевых клеток, где плотность HER2 самая высокая [44].

Однако даже при высокой экспрессии HER2 комплекс «HER2-антиген» не всегда может подвергаться интернализации и высвобождению полезной нагрузки, находясь в зависимости от конформации

и расположения рецептора. Так, повышенная экспрессия рецептора эпидермального фактора роста 1 типа (EGFR) способствует образованию гетеродимеров «EGFR/HER2», уменьшает количество гомодимеров «HER2/HER2» и эффективность кластеризации HER2, что снижает как эффективность интернализации, так и противоопухолевую эффективность лекарственных препаратов на основе трастузумаба. В свою очередь, фармакологическое ингибирование EGFR посредством связывания с цетуксимабом усиливает их интернализацию и противоопухолевую активность [45].

Другим примером фармакологического воздействия усиления интернализации является способность нератиниба, необратимого ингибитора пан-HER-киназы, увеличивать полиубиквитинирование и последующую интернализацию рецептора HER2 посредством диссоциации белков теплового шока 90 (HSP90) в HER2-амплифицированных или мутантных опухолевых клетках [46].

Лекарственные препараты, одобренные для клинического применения

Первым конъюгатом «антитело-лекарственное средство», одобренным FDA (U.S. Food and Drug Administration) в 2013 г. для терапии распространенного HER2-положительного РМЖ, стал трастузумаб эмтанзин (T-DM1, Kadcyla®). Трастузумаб эмтанзин представляет собой молекулу трастузумаба, конъюгированную через нерасщепляемый малеимидный линкер малеимидометилциклогексан-1-карбоксилата (mcc) с высокоактивным цитотоксином эмтанзином (DM1) в соотношении (DAR) 3,5 молекулы цитотоксина на антитело.

На основании данных двух крупных клинических исследований EMILIA и TH3RESA трастузумаб эмтанзин показан к применению при метастатическом HER2-положительным РМЖ в качестве терапии второй линии [6, 47]. Согласно рандомизированному многоцентровому клиническому исследованию III фазы EMILIA (NCT00829166), у пациентов с HER2-положительным РМЖ, прогрессирующим после терапии трастузумабом и таксаном, эффективность терапии трастузумабом эмтанзином выше по сравнению с терапией капецитабином и лапатинибом (медиана ОВ – 29,9 мес [95 % ДИ 26,3–34,1] vs 25,9 мес [95 % ДИ 22,7–28,3], коэффициент риска – 0,75 [95 % ДИ 0,64–0,88]) [47]. Рандомизированное открытое исследование III фазы TH3RESA (NCT01419197), включавшее в себя пациентов, получавших ранее две или более схемы лечения, показало, что терапия трастузумабом эмтанзином приводила к значительному улучшению общей выживаемости по сравнению с лечением по выбору врача (медиана ОВ – 22,7 мес [95 % ДИ 19,4–27,5] vs 15,8 мес [13,5–18,7]; коэффициент риска – 0,68 [95 % ДИ 0,54–0,85] [6]. Данные рандомизированного

многоцентрового открытого исследования III фазы KATHERINE (NCT01772472) указали на возможность расширения спектра применения трастузумаба эмтанзина [7]. Среди пациенток с HER2-положительным РМЖ, у которых после завершения неoadъювантной терапии сохранялась опухоль, риск прогрессирования заболевания или смерти при применении трастузумаба эмтанзина в адъювантном режиме был на 50 % ниже, чем при монотерапии трастузумабом [7]. Однако при рассмотрении трастузумаба эмтанзина в качестве основной неoadъювантной терапии рандомизированное многоцентровое открытое исследование III фазы KRISTINE (NCT02131064) выявило, что трастузумаб эмтанзин в сочетании с пертузумабом уступает традиционной неoadъювантной системной химиотерапии в комбинации с двойной HER2-блокадой трастузумабом и пертузумабом. Полный ответ на лечение был достигнут у 44,4 % больных в группе трастузумаба эмтанзина в сочетании с пертузумабом по сравнению с 55,7 % в группе доцетаксела, карбоплатина в сочетании с трастузумабом и пертузумабом (95 % ДИ от -20,5 до -2,0 $p=0,016$). При этом в группе трастузумаба эмтанзина в сочетании с пертузумабом реже наблюдались нежелательные явления III–IV степени (13 vs 64 %) или серьезные нежелательные явления (5 vs 29 %), чем в группе контроля [8].

Трастузумаб дерукстекан (T-DXd, Enhertu®, ранее DS-8201a)

Новым многообещающим HER2-направленным терапевтическим препаратом, разработанным для улучшения характеристик конъюгатов «антитело-лекарственное средство» и одобренным FDA, является трастузумаб дерукстекан (T-DXd, Enhertu®, ранее DS-8201a). Трастузумаб дерукстекан представляет собой молекулу трастузумаба, конъюгированную с дерукстеканом (DXd) – ингибитором ДНК-топоизомеразы I – через малеимидный тетрапептидный линкер (Gly-Gly Phe-Gly), избирательно расщепляемый катепсинами, активность которых повышена в раковых клетках и в опухолевом микроокружении. После высвобождения внутри клетки цитотоксин дерукстекан связывается с расщепляемыми топоизомеразой I ДНК-комплексом и стабилизирует их, что приводит к индукции двухцепочечных разрывов ДНК и апоптозу клетки [48]. Трастузумаб дерукстекан обладает соотношением цитотоксина к антителу (DAR), равным 8, что более чем в 2 раза превышает DAR трастузумаба эмтанзина и обеспечивает мощный цитостатический эффект. Кроме того, дерукстекан обладает высокой проницаемостью мембраны, что позволяет оказывать цитотоксическое воздействие посредством «эффекта свидетеля» на опухолевые клетки в непосредственной близости от клеток-мишеней, независимо от уровня их экспрессии HER2. Данные особенности способствуют противоопухолевому

эффекту препарата как при опухолях с высоким уровнем экспрессии HER2, так и в новообразованиях с низкой экспрессией [49].

Дополнительно обнаружено усиление противоопухолевого иммунитета при применении трастузумаба дерукстекана. Исследование с использованием иммунокомпетентной мышиной модели с опухолью человека, экспрессирующей HER2, на клеточной линии CT26.WT показало повышенную экспрессию CD86 на дендритных клетках, повышенную экспрессию PD-L1 и главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I в опухолевых клетках с последующим отторжением опухолевых клеток адаптивными иммунными клетками [50, 51].

По результатам исследования фазы II DESTINY-Breast01 (NCT03248492), трастузумаб дерукстекан одобрен в FDA в 2020 г. в рамках ускоренного одобрения для лечения больных неоперабельным или метастатическим HER2-положительным РМЖ, получивших две или более линии анти-HER2-терапии [52, 53]. В 2022 г. получены дополнительные результаты, доказывающие эффективность трастузумаба дерукстекана: частота объективного ответа (ЧОО) составила 62,0 % [95 % ДИ 54,5–69,0 %] у пациенток, получавших 5,4 мг/кг трастузумаба дерукстекана каждые 3 нед ($n=184$), медиана общей выживаемости (ОВ) – 29,1 мес (95 % ДИ 24,6–36,1 мес), медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 19,4 мес [95 % ДИ 14,1–25,0 мес] [10].

В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании III фазы с активным контролем DESTINY-Breast03 проведена оценка эффективности и безопасности трастузумаба дерукстекана по сравнению с трастузумабом эмтанзином. В исследование включены пациентки с HER2-положительным неоперабельным или метастатическим РМЖ, у которых наблюдалось прогрессирование в процессе лечения трастузумабом и таксанами или после проведенной терапии. Монотерапия трастузумабом дерукстеканом показала практически в 4 раза большую эффективность по сравнению с монотерапией трастузумабом эмтанзином на момент окончания сбора данных. При этом медиана ВБП в группе трастузумаба дерукстекана составила 29,0 мес (95 % ДИ 23,7–40,0 мес) против 7,2 мес (95 % ДИ 6,8–8,3 мес) в группе трастузумаба эмтанзина [КР 0,30; 95 % ДИ 0,24–0,38]. Через 36 мес ВБП составила 45,7 % (95 % ДИ, 38,9–52,2 %) против 12,4 % (95 % ДИ 8,1–17,7 %). Наблюдалась тенденция к увеличению ОВ: медиана ОВ составила 52,6 мес (95 % ДИ 48,7 мес – нд) при применении трастузумаба дерукстекана против 42,7 мес (95 % ДИ 35,4 мес – нд) при терапии трастузумабом эмтанзином, риск смерти был снижен на 27 % [КР 0,73; 95 % ДИ 0,56–0,94]; ЧОО составила 78,9 % (95 % ДИ 73,5–83,7 %) для трастузумаба дерукстекана по сравнению с 36,9 %

(95 % ДИ 31,0–43,0 %) для трастузумаба эмтанзина. Прогрессирование наблюдалось у 1,1 % пациенток, леченных трастузумабом дерукстеканом, и у 17,5 % больных из группы трастузумаба эмтанзина [54]. Количество нежелательных явлений $\geq$ III степени было схожим – у 56 и 52 % больных соответственно. Характерные для трастузумаба дерукстекана лекарственно-ассоциированное интерстициальное заболевание легких или пневмонит установлены у 15 % пациенток, принимавших трастузумаб дерукстеканом, и у 3 % пациенток, получавших трастузумаб эмтанзин, при этом ни в одной из групп не было нежелательных реакций IV–V степени [11]. Исследование подтвердило удовлетворительный профиль безопасности трастузумаба дерукстекана, отсутствие кумулятивной токсичности при его применении и показало клиническое преимущество этого препарата перед трастузумабом эмтанзином, включенным в стандарты HER2-направленной терапии.

Инновационные лекарственные средства

Трастузумаб дуокармазин (SYD985) представляет собой молекулу трастузумаба, нековалентно связанную с цитотоксином дуокармицином посредством расщепляемого линкера (vc-seco-DUBA). Цитотоксический агент дуокармицин (DUBA), связываясь с малой бороздкой ДНК, необратимо алкилирует ДНК как в делящихся, так и в неделящихся клетках. Повреждение ДНК приводит к митохондриальному стрессу, нарушению транскрипции ДНК и апоптозу. При этом, благодаря мембранопроницаемой природе цитотоксина в комплексе с линкером, расщепляемым цистеиновыми протеазами, такими как катепсин В, присутствующими в эндосомах и лизосомах опухолевых клеток, последующее высвобождение дуокармицина путем диффузии способствует «эффекту свидетеля», обеспечивающего активность препарата и в опухолевых клетках с низкой экспрессией HER2.

Эффективность и безопасность трастузумаба дуокармазина оценена в рандомизированном многоцентровом исследовании 3 фазы TULIP III (NCT03262935) в сравнении с препаратами, назначенными по выбору лечащего врача у пациенток с HER2-положительным местнораспространенным или метастатическим РМЖ, получивших две или более линии терапии или терапию трастузумабом эмтанзином. Медиана ВВП при терапии трастузумаба дуокармазина значительно отличалась и составила 7,0 мес [95 % ДИ 5,4–7,2] по сравнению с 4,9 мес [95 % ДИ 4,0–5,5] при лечении по выбору врача. Наиболее частыми побочными эффектами трастузумаба дуокармазина явились офтальмологическая токсичность (конъюнктивит – 38,2 %, кератит – 38,2 %) и интерстициальные заболевания легких/пневмонит – 7,6 % [13].

ARX788 (Ambrx Inc.). Конъюгат нового поколения, разработанный для обеспечения гомогенности

и химической стабильности, ARX788, представляет собой HER2-направленное моноклональное антитело, ковалентно связанное с ингибитором тубулина амберстатином (AS269, является запатентованной версией монометилауристатина F (MMAF)) с соотношением лекарственного средства к антителу (DAR) 1,9. Традиционное конъюгирование антитела и цитотоксина предполагает использование нативных, экспонированных на поверхности антитела, лизинов или цистеинов. Неспецифическая конъюгация приводит к образованию смеси с переменным соотношением лекарственного средства к антителу (DAR) и неопределенными сайтами конъюгации, которые часто нестабильны в пуле крови. От других разработанных терапевтических конъюгатов ARX788 отличает использование технологии сайт-специфической оксимной конъюгации посредством включения в антитело не природной аминокислоты пара-ацетилфенилаланина (pAF), которая лишает препарат описанных выше недостатков [55]. Другой отличительной чертой является наличие нерасщепляемого высокогидрофобного линкера с ограниченной клеточной проницаемостью. Стабильный линкер снижает системную токсичность разрабатываемого препарата, но лишает эффекта «уничтожения свидетеля», который используется в таких HER2-нацеленных конъюгатах, как трастузумаб дерукстеканом и трастузумаб дуокармазин, для цитотоксического воздействия на опухолевые клетки с низким уровнем HER2. В то же время доклинические исследования показали высокую активность ARX788 в опухолях с различной экспрессией HER2, а также T-DM1-резистентных новообразованиях [56]. Клиническое исследование I фазы подтвердило эффективность и низкую системную токсичность ARX788. При рекомендуемой дозе для II фазы 1,5 мг/кг частота объективного ответа составила 65,5 % [95 % ДИ], а медиана выживаемости без прогрессирования – 17,02 мес (95 % ДИ, 10,09 – не достигнуто) [16]. На данный момент продолжается рандомизированное исследование II фазы у HER2-положительных пациенток с метастатическим раком молочной железы ACE-Breast-03 (NCT04829604).

Занидатамаб зоводотин (ZW49). В новом исследуемом конъюгате занидатамабе зоводадотине (ZW49) молекулой-носителем является биспецифическое моноклональное антитело занидатамаб (ZW25), нацеленное на II и IV субдомены HER2 (субдомены, на которые нацелены пертузумаб и трастузумаб соответственно). Занидатамаб способствует кластеризации рецепторов, при которой каждый рецептор HER2 может быть мишенью для двух молекул антител занидатамаба [57]. Занидатамаб нековалентно связан через расщепляемый линкер с ингибитором сборки тубулиновых микротрубочек, монометилауристатином Е (MMAE). Доклинические данные продемонстрировали ускоренную интернализацию занидатамаба зо-

водотина по сравнению с конъюгатами на основе моноспецифического трастузумаба, а также противоопухолевый эффект на клеточных моделях с высокой и низкой экспрессией HER2, моделях с метастазами в головной мозг [58]. Безопасность и переносимость ZW49 оцениваются в I фазе клинического исследования при метастатическом РМЖ, экспрессирующем HER2 (NCT03821233) [17].

MRG002 – новый HER2-направленный конъюгат, состоящий из модифицированного сахаром трастузумаба и разрушающего микротрубочки агента монометилауристатина Е (ММАЕ), соединенных через расщепляемый валин-цитруллиновый (vc) пептидный линкер. В доклинических исследованиях доказана эффективность MRG002 при HER2-положительном РМЖ, а также при РМЖ с низкой экспрессией HER2. Конъюгат продемонстрировал схожую с трастузумабом аффинность связывания, но значительно более низкую активность антителозависимой клеточной цитотоксичности (ADCC). В дополнение к мощной цитотоксичности *in vitro*, применение MRG002 вызывало регрессию опухоли в моделях ксенотрансплантатов *in vivo* с высокой и средней/низкой экспрессией HER2. Кроме того, установлена повышенная противоопухолевая активность при использовании MRG002 в сочетании с антителом против рецептора PD-1 (Programmed cell death-1, CD279) [59]. На данный момент в Китае проходят клинические исследования II фазы MRG002 в качестве терапии пациенток с HER2-положительным неоперабельным местнораспространенным или метастатическим РМЖ, получавших ранее терапию трастузумабом и ингибитором тирозинкиназы HER2, у пациенток с местнораспространенным или метастатическим РМЖ с низким уровнем HER2, а также у больных HER2-положительным неоперабельным местнораспространенным или метастатическим раком уротелия [18].

Диситамаб ведотин (RC48, Aidixi®) так же, как и MRG002, представляет собой МАТ, связанное через расщепляемый валин-цитруллиновый линкер с цитотоксическим агентом ММАЕ. Отличительной чертой является использование в качестве носителя МАТ гертузумаба, воздействующего на различные эпитопы рецептора HER2.

По сравнению с трастузумабом гертузумаб показал в 3,7 раза более высокое сродство к HER2 и обладает более мощной активностью антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC) в клетках рака желудка NCI-N87 *in vitro* [38]. Расщепляемый vc-линкер, используемый в этом конъюгате, обеспечивает значительный «эффект свидетеля». Согласно исследованиям *in vivo*, несмотря на то, что концентрация диситамаба ведотина в сыворотке крови мышей была выше, чем в опухолях, воздействие ММАЕ в новообразовании оказалось примерно в 200 раз выше, что объяснялось низкой токсичностью конъюгата [60].

В 2021 г. диситамаб ведотин получил одобрение в Китае для лечения пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком желудка с повышенной экспрессией HER2 (IHC2+ или 3+), получавших не менее двух режимов системной химиотерапии. В 2022 г. препарат был также одобрен в Китае для терапии пациентов с HER2-положительным (IHC2+/3+) местнораспространенным или метастатическим раком уротелия, получавших ранее химиотерапию [14]. Многочисленные клинические испытания, оценивающие диситамаб ведотин, продолжаются при других солидных опухолях [14]. В клиническом исследовании фазы I/Ib диситамаб ведотин продемонстрировал многообещающую эффективность с благоприятным профилем безопасности при дозировке 2,0 мг/кг у пациенток с поздними стадиями РМЖ как с повышенной экспрессией HER2, так и низким уровнем HER2. Уровни объективного ответа составили 42,9 % (95 % ДИ 21,8–66,0 %) и 33,3 % (95 % ДИ 22,2–46,0 %), со средней ВБП – 5,7 мес (95 % ДИ 5,3–8,4 мес) и 5,1 мес (95 % ДИ: 4,1–6,6 мес) у больных РМЖ с повышенной экспрессией HER2 и низким уровнем HER2 соответственно. Нежелательные явления (НЯ) ≥ III степени развивались примерно в 5 % случаев и включали снижение количества нейтрофилов (17,6 %), повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы (13,2 %), астению (11,0 %), снижение количества лейкоцитов (9,6 %), периферическую нейропатию, в виде гипостезии (5,9 %) и нейротоксичности (0,7 %), а также болевые ощущения (5,9 %) [15].

FS-1502 представляет собой HER2-направленный конъюгат на основе мКАТ, аналога трастузумаба, и цитотоксического агента ММАЕ, ингибирующего полимеризацию тубулина, соединенных через расщепляемый β-глюкуронидный линкер с соотношением DAR=2. Для данного терапевтического конъюгата разработан новый запатентованный метод сайт-специфичной конъюгации и высокостабильный линкер. Продemonстрировано, что сайт-специфичная конъюгация с низким значением DAR=2 превосходит другие терапевтические конъюгаты с более высоким DAR благодаря меньшей агрегации, медленному системному клиренсу и меньшей токсичности. FS-1502 продемонстрировал эффективную остановку клеточного цикла и повышенную HER2-направленную цитотоксичность по сравнению с трастузумабом эмтанзином в доклинических исследованиях *in vitro*. На данный момент продолжается многоцентровое одогрупповое открытое клиническое исследование фазы I с фазой эскалации дозы для оценки безопасности и переносимости FS-1502 у пациентов с HER2-выраженными злокачественными солидными опухолями на поздних стадиях (фаза 1a) и с расширенной когортой (фаза 1b) для оценки эффективности FS-1502 у пациенток с метастатическим HER2-положительным РМЖ.

По предварительным опубликованным данным, ЧОО – 53,7 % (95 % ДИ, 41,1–66,0 %), включая подтвержденную ЧОО, равную 37,5 %. FS-1502 также показал противоопухолевую активность при РМЖ с низкой экспрессией HER2, ЧОО составила 26,1 %. Наиболее частыми НЯ $\geq$ III степени были гипокалиемия (15,3 %) и снижение количества тромбоцитов (8,0 %), у 3,3 % пациентов наблюдался пневмонит; у 2,7 % – обратимые глазные явления III степени. В целом, FS-1502 характеризовался хорошей переносимостью и продемонстрировал многообещающую противоопухолевую эффективность при HER2-положительном РМЖ [19].

BL-M07D1 – конъюгат HER2-направленного мКАТ и нового ингибитора топоизомеразы I (Ed-04), соединенных линкером, расщепляемым катепсином В. Соотношение DAR составляет 8. В доклинических исследованиях *in vivo* BL-M07D1 продемонстрировал более высокую противоопухолевую активность в различных моделях HER2-экспрессирующих опухолей по сравнению с трастузумабом эмтанзином и трастузумабом дерукстеканом. При этом BL-M07D1, продемонстрировав выраженный «эффект свидетеля», оказался более эффективным в моделях *in vivo* с низкой экспрессией HER2 и смешанных моделях ксенотрансплантатов HER2-положительных/отрицательных по сравнению с трастузумабом дерукстеканом. На данный момент проводится фаза I клинического исследования для изучения

безопасности и переносимости BL-B07D1 при местнораспространенном или метастатическом HER2+ РМЖ, РМЖ с низкой экспрессией HER2 и другими солидными опухолями. Согласно предварительным данным, фаза эскалации дозы BL-M07D1 достигла 5,0 мг/кг без токсичности, ограничивающей дозу. Наиболее частыми НЯ (НЯ всех степеней/НЯ III степени и выше) явились лейкопения (60/13 %), нейтропения (58/21 %), интерстициальные заболевания легких не наблюдались. Предварительные данные указывают на многообещающие результаты для BL-M07D1 для терапии HER2-экспрессирующих злокачественных новообразований у пациентов, получавших ранее интенсивное лечение, с оптимальными безопасностью и переносимостью [20].

Заключение

Достижения в области химии, фармакологии и иммунологии привели к разработке новых терапевтических конъюгатов, демонстрирующих клинически значимую эффективность при HER2-положительном раке молочной железы. Совершенствование конструкции и понимание механизмов взаимодействия таргетных конъюгатов и опухоли способствуют новым клиническим успехам, что может обеспечить не только преимущество в выживании по сравнению с традиционной терапией, но и значительно улучшить качество жизни больных с HER2-положительным статусом.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cheng X. A Comprehensive Review of HER2 in Cancer Biology and Therapeutics. *Genes* (Basel). 2024; 15(7): 903. doi: 10.3390/genes15070903.
2. Hamilton E., Shastry M., Shiller S.M., Ren R. Targeting HER2 heterogeneity in breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 2021; 100: 102286. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102286.
3. Filho O.M., Viale G., Stein S., Trippa L., Yardley D.A., Mayer I.A., Abramson V.G., Arteaga C.L., Spring L.M., Waks A.G., Wrabel E., DeMeo M.K., Bardia A., Dell'Orto P., Russo L., King T.A., Polyak K., Michor F., Winer E.P., Krop I.E. Impact of HER2 Heterogeneity on Treatment Response of Early-Stage HER2-Positive Breast Cancer: Phase II Neoadjuvant Clinical Trial of T-DM1 Combined with Pertuzumab. *Cancer Discov*. 2021; 11(10): 2474–87. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1557.
4. Swain S.M., Shastry M., Hamilton E. Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions. *Nat Rev Drug Discov*. 2023; 22(2): 101–26. doi: 10.1038/s41573-022-00579-0.
5. Verma S., Miles D., Gianni L., Krop I.E., Welslau M., Baselga J., Pegram M., Oh D.Y., Diéras V., Guardino E., Fang L., Lu M.W., Olsen S., Blackwell K.; Emilia Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2012; 367(19): 1783–91. doi: 10.1056/NEJMoa1209124.
6. Krop I.E., Kim S.-B., Martin A.G., LoRusso P.M., Ferrero J.-M., Badovinac-Crnjevic T., Hoersch S., Smitt M., Wildiers H. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2017; 18(6): 743–54. doi: 10.1016/S1473-2045(17)30313-3.
7. von Minckwitz G., Huang C.S., Mano M.S., Loibl S., Mamounas E.P., Untch M., Wolmark N., Rastogi P., Schneeweiss A., Redondo A., Fischer H.H., Jacot W., Conlin A.K., Arce-Salinas C., Wapnir I.L., Jackisch C., DiGiovanna M.P., Fasching P.A., Crown J.P., Wülfing P., Shao Z., Rota Caremoli E., Wu H., Lam L.H., Tesarowski D., Smitt M., Douthwaite H., Singel S.M., Geyer C.E., Jr. Katherine Investigators. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 380(7): 617–28. doi: 10.1056/NEJMoa1814017.
8. Hurvitz S.A., Martin M., Symmans W.F., Jung K.H., Huang C.S., Thompson A.M., Harbeck N., Valero V., Stroyakovskiy D., Wildiers H., Campone M., Boileau J.F., Beckmann M.W., Afenjar K., Fresco R., Helms H.J., Xu J., Lin Y.G., Sparano J., Slamon D. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(1): 115–26. doi: 10.1016/s1473-2045(17)30716-7.
9. Perez E.A., Barrios C., Eiermann W., Toi M., Im Y.H., Conte P., Martin M., Pienkowski T., Pivot X., Burris H., Petersen J.A., Stanzel S., Strasak A., Patre M., Ellis P. Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III Marianne Study. *J Clin Oncol*. 2017; 35(2): 141–48. doi: 10.1200/jco.2016.67.4887.
10. Saura C., Modi S., Krop I., Park Y.H., Kim S.B., Tamura K., Iwata H., Tsurutani J., Sohn J., Mathias E., Liu Y., Cathcart J., Singh J., Yamashita T. Trastuzumab deruxtecan in previously treated patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated survival results from a phase II trial. *Ann. of Oncol*. 2024; 35(3): 302–7. doi: 10.1016/jannonc.2023.12.001.
11. Hurvitz S.A., Hegg R., Chung W.P., Im S.A., Jacot W., Ganju V., Chiu J.W.Y., Xu B., Hamilton E., Madhusudan S., Iwata H., Altintas S., Henning J.W., Curigliano G., Perez-Garcia J.M., Kim S.-B., Petry V., Huang C.S., Li W., Frenel J.S., Antolin S., Yeo W., Bianchini G., Loi S., Tsurutani J., Egorov A., Liu Y., Cathcart J., Ashfaq S., Cortés J. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023; 401(10371): 105–17. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02420-5.
12. André F., Hee Park Y., Kim S.B., Takano T., Im S.A., Borges G., Lima J.P., Aksoy S., Gavila Gregori J., De Laurentiis M., Bianchini G., Roylance R., Miyoshi Y., Armstrong A., Sinha R., Ruiz Borrego M., Lim E., Ettl J., Yerushalmi R., Zagouri F., Duhoux F.P., Fehm T., Gambhire D., Cathcart J., Wu C., Chu C., Egorov A., Krop I. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (Destiny-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023; 401(10390): 1773–85. doi: 10.1016/s0140-6736(23)00725-0.

13. A multi-centre, open-label, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of the antibody-drug conjugate SYD985 to physician's choice in patients with HER2-positive unresectable locally advanced or metastatic breast cancer (TULIP). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2017. [Internet]. [cited 19.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03264664>.
14. Shi F, Liu Y, Zhou X, Shen P, Xue R, Zhang M. Disitamab vedotin: a novel antibody-drug conjugates for cancer therapy. *Drug Deliv*. 2022; 29(1): 1335–44. doi: 10.1080/10717544.2022.2069883.
15. Wang J, Liu Y, Zhang Q, Li W, Feng J, Wang X, Fang J, Han Y, Xu B. Disitamab vedotin, a HER2-directed antibody-drug conjugate, in patients with HER2-overexpression and HER2-low advanced breast cancer: a phase I/II study. *Cancer Commun (Lond)*. 2024; 44(7): 833–51. doi: 10.1002/cac2.12577.
16. Zhang J, Ji D, Shen W, Xiao Q, Gu Y, O'Shaughnessy J, Hu X. Phase I Trial of a Novel Anti-HER2 Antibody-Drug Conjugate, ARX788, for the Treatment of HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2022; 1–10. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-22-0456.
17. A phase I study of ZW49 in patients with locally advanced (unresectable) or metastatic HER2-expressing cancers. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2019. [Internet]. [cited 19.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03821233>.
18. Michelon I, Dacoregio M.L., Vilbert M., Priantti J., do Rego Castro C.E., Vian L., Tarantino P., de Azambuja E., Cavalcante L. Antibody-drug conjugates in patients with advanced/metastatic HER2-low-expressing breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol*. 2024; 16: 17588359241297079. doi: 10.1177/17588359241297079.
19. Li Q, Cheng Y, Tong Z, Liu Y, Wang X, Yan M, Chang J, Wang S, Du C, Li L, Wu C, Wang M, Wang Z, Wu Z, Wang X, Jin Y, Diao L, Sun Y, Zhang Y, Hui A.-M., Xu B. HER2-targeting antibody drug conjugate FS-1502 in HER2-expressing metastatic breast cancer: a phase Ia/Ib trial. *Nat Commun*. 2024; 15(1): 5158. doi: 10.1038/s41467-024-48798-w.
20. A phase I clinical study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetic characteristics, and preliminary efficacy of BL-M07D1 injection in patients with locally advanced or metastatic HER2-positive/low-expression breast cancer and other solid tumors. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2022. [Internet]. [cited 19.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05461768>.
21. Dan N, Setia S, Kashyap V.K., Khan S, Jaggi M., Yallapu M.M., Chauhan S.C. Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy: Chemistry to Clinical Implications. *Pharmaceutics (Basel)*. 2018; 11(2): 32. doi: 10.3390/ph11020032.
22. Jin Y, Schladetsch M.A., Huang X, Balunas M.J., Wiemer A.J. Stepping forward in antibody-drug conjugate development. *Pharmacol Ther*. 2022; 229: 107917. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107917.
23. Hoffmann R.M., Coumbe B.G.T., Josephs D.H., Mele S., Ilieva K.M., Cheung A., Tutt A.N., Spicer J.F., Thurston D.E., Crescioli S., Karagianis S.N. Antibody structure and engineering considerations for the design and function of Antibody Drug Conjugates (ADCs). *Oncoimmunology*. 2017; 7(3): e1395127. doi: 10.1080/2162402x.2017.1395127.
24. Musolino A., Gradishar W.J., Rugo H.S., Nordstrom J.L., Rock E.P., Arnaldez F., Pegram M.D. Role of Fcγ receptors in HER2-targeted breast cancer therapy. *J Immunother Cancer*. 2022; 10(1): e003171. doi: 10.1136/jitc-2021-003171.
25. Li F, Liu S. Focusing on NK cells and ADCC: A promising immunotherapy approach in targeted therapy for HER2-positive breast cancer. *Front Immunol*. 2022; 13: 1083462. doi: 10.3389/fimmu.2022.1083462.
26. Qi T, Cao Y. In Translation: FcRn across the Therapeutic Spectrum. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(6): 3048. doi: 10.3390/ijms22063048.
27. Ward E.S., Ober R.J. Targeting FcRn to Generate Antibody-Based Therapeutics. *Trends Pharmacol Sci*. 2018; 39(10): 892–904. doi: 10.1016/j.tips.2018.07.007.
28. Leipold D., Prabhu S. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Design of Therapeutic Antibodies. *Clin Transl Sci*. 2019; 12(2): 130–39. doi: 10.1111/cts.12597.
29. Deonarain M.P., Yahioglu G. Current strategies for the discovery and bioconjugation of smaller, targetable drug conjugates tailored for solid tumor therapy. *Expert Opin Drug Discov*. 2021; 16(6): 613–24. doi: 10.1080/17460441.2021.1858050.
30. Tolmachev V., Orlova A., Sørensen J. The emerging role of radio-nuclide molecular imaging of HER2 expression in breast cancer. *Semin Cancer Biol*. 2021; 72: 185–97. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.10.005.
31. Bragina O., Chernov V., Schulga A., Konovalova E., Hober S., Deyev S., Sørensen J., Tolmachev V. Direct Intra-Patient Comparison of Scaffold Protein-Based Tracers, [99mTc]Tc-ADAPT6 and [99mTc]Tc-(HE)3-G3, for Imaging of HER2-Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(12): 3149. doi: 10.3390/cancers15123149.
32. Yin W, Xu T, Ding H, Zhang J, Bodenkov V., Tretyakova M.S., Belousov M.V., Liu Y, Oroujeni M., Orlova A., Tolmachev V., Gräslund T., Vorobyeva A. Comparison of HER2-targeted affibody conjugates loaded with auristatin- and maytansine-derived drugs. *J Control Release*. 2023; 355: 515–27. doi: 10.1016/j.jconrel.2023.02.005.
33. Xu T, Zhang J., Oroujeni M., Tretyakova M.S., Bodenkov V., Belousov M.V., Orlova A., Tolmachev V., Vorobyeva A., Gräslund T. Effect of Inter-Domain Linker Composition on Biodistribution of ABD-Fused Affibody-Drug Conjugates Targeting HER2. *Pharmaceutics*. 2022; 14(3): 522. doi: 10.3390/pharmaceutics14030522.
34. Liu Y, Xu T, Vorobyeva A., Loftin A., Bodenkov V., Orlova A., Frejd F.Y., Tolmachev V. Radionuclide Therapy of HER2-Expressing Xenografts Using [(177)Lu]Lu-ABY-027 Affibody Molecule Alone and in Combination with Trastuzumab. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(9): 2409. doi: 10.3390/cancers15092409.
35. Liu Y, Güler R., Liao Y, Vorobyeva A., Widmark O., Meuleman T.J., Koijen A., van den Bos L.J., Naasz R., Bodenkov V., Orlova A., Ekblad C., Tolmachev V., Frejd F.Y. Biologic Evaluation of a Heterodimeric HER2-Albumin Targeted Affibody Molecule Produced by Chemo-Enzymatic Peptide Synthesis. *Pharmaceutics*. 2022; 14(11): 2519. doi: 10.3390/pharmaceutics14112519.
36. Sheyi R., de la Torre B.G., Albericio F. Linkers: An Assurance for Controlled Delivery of Antibody-Drug Conjugate. *Pharmaceutics*. 2022; 14(2): 10.3390/pharmaceutics14020396.
37. Yaghoubi S., Karimi M.H., Lofinia M., Gharibi T., Mahi-Birjand M., Kavi E., Hosseini F., Sineh Sepehr K., Khatami M., Bagheri N., Abdollahpour-Aliatpae M. Potential drugs used in the antibody–drug conjugate (ADC) architecture for cancer therapy. *J Cell Physiol*. 2020; 235(1): 31–64. doi: 10.1002/jcp.28967.
38. Wang Z, Li H., Gou L., Li W., Wang Y. Antibody-drug conjugates: Recent advances in payloads. *Acta Pharm Sin B*. 2023; 13(10): 4025–59. doi: 10.1016/j.apsb.2023.06.015.
39. Pahl A., Lutz C. Hechler T. Amanitins and their development as a payload for antibody-drug conjugates. *Drug Discovery Today: Technologies*. 2018; 30: 85–89. doi: 10.1016/j.ddtec.2018.08.005.
40. Yamato M., Hasegawa J., Maejima T., Hattori C., Kumagai K., Watanabe A., Nishiyama Y., Shibutani T., Aida T., Hayakawa I., Nakada T., Abe Y., Agatsuma T. DS-7300a, a DNA Topoisomerase I Inhibitor, DXd-Based Antibody-Drug Conjugate Targeting B7-H3, Exerts Potent Antitumor Activities in Preclinical Models. *Mol Cancer Ther*. 2022; 21(4): 635–46. doi: 10.1158/1535-7163.mct-21-0554.
41. Трещалин М.И., Неборак Е.В. Топоизомеразы: особенности действия, классификация, клеточные функции, ингибиторы, антрафурандион. *Российский онкологический журнал*. 2018; 23(2): 60–70. [Treshalin M.I., Neborak E.V. Topoisomerases: features of the action, classification, cell functions, inhibition, anthrafurandion. *Russian Journal of Oncology*. 2018; 23(2): 60–70. (in Russian)]. doi: 10.18821/1028-9984-2018-23-2-60-70. EDN: NLIRIC
42. Takegawa N., Nonagase Y., Yonesaka K., Sakai K., Maenishi O., Ogita Y., Tamura T., Nishio K., Nakagawa K., Tsurutani J. DS-8201a, a new HER2-targeting antibody-drug conjugate incorporating a novel DNA topoisomerase I inhibitor, overcomes HER2-positive gastric cancer T-DM1 resistance. *Int J Cancer*. 2017; 141(8): 1682–89. doi: 10.1002/ijc.30870.
43. Gu Y, Wang Z, Wang Y. Bispecific antibody drug conjugates: Making 1+1>2. *Acta Pharm Sin B*. 2024; 14(5): 1965–86. doi: 10.1016/j.apsb.2024.01.009.
44. Fehling-Kaschek M., Peckys D.B., Kaschek D., Timmer J., Jonge N. Mathematical modeling of drug-induced receptor internalization in the HER2-positive SKBR3 breast cancer cell-line. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 12709. doi: 10.1038/s41598-019-49019-x.
45. Gupta A., Michelini F., Shao H., Yeh C., Drago J.Z., Liu D., Rosiek E., Romin Y., Ghafourian N., Thyparambil S., Misale S., Park W., de Stanchina E., Janjigian Y.Y., Yaeger R., Li B.T., Chandarlapaty S. EGFR-directed antibodies promote HER2 ADC internalization and efficacy. *Cell Rep Med*. 2024; 5(11): 101792. doi: 10.1016/j.xcrm.2024.101792.
46. Li B.T., Michelini F., Misale S., Cocco E., Baldino L., Cai Y., Shifman S., Tu H.Y., Myers M.L., Xu C., Mattar M., Khodos I., Little M., Qeriqi B., Weitsman G., Wilhem C.J., Lalani A.S., Dalia I., Freedman R.A., Lin N.U., Solit D.B., Berger M.F., Barber P.R., Ng T., Offin M., Isbell J.M., Jones D.R., Yu H.A., Thyparambil S., Liao W.L., Bhalkikar A., Cecchi F., Hyman D.M., Lewis J.S., Buonocore D.J., Ho A.L., Makker V., Reis-Filho J.S., Razavi P., Arcila M.E., Kris M.G., Poirier J.T., Shen R., Tsurutani J., Ulaner G.A., de Stanchina E., Rosen N., Rudin C.M., Scaltriti M. HER2-Mediated Internalization of Cytotoxic Agents in ERBB2 Amplified or Mutant Lung Cancers. *Cancer Discov*. 2020; 10(5): 674–87. doi: 10.1158/2159-8290.cd-20-0215.
47. Diéras V., Miles D., Verma S., Pegram M., Welslau M., Baselga J., Krop I.E., Blackwell K., Hoersch S., Xu J., Green M., Gianni L. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(6): 732–42. doi: 10.1016/s1470-2045(17)30312-1.
48. Ogita Y., Aida T., Hagihara K., Yamaguchi J., Ishii C., Harada N., Soma M., Okamoto H., Oitate M., Arakawa S., Hirai T., Atsumi R., Nakada T., Hayakawa I., Abe Y., Agatsuma T. DS-8201a, A Novel HER2-Targeting

- ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res*. 2016; 22(20): 5097–108. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-15-2822.
49. Indini A., Rijavec E., Grossi F. Trastuzumab Deruxtecán: Changing the Destiny of HER2 Expressing Solid Tumors. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(9): 4774. doi: 10.3390/ijms22094774.
50. Martín M., Pandiella A., Vargas-Castrillón E., Díaz-Rodríguez E., Iglesias-Hernangómez T., Martínez Cano C., Fernández-Cuesta I., Winkow E., Perelló M.F. Trastuzumab deruxtecán in breast cancer. *Crit Rev Oncol/Hematol*. 2024; 198: 104355. doi: 10.1016/j.critrevonc.2024.104355.
51. Iwata T.N., Ishii C., Ishida S., Ogita Y., Wada T., Agatsuma T. A HER2-Targeting Antibody–Drug Conjugate, Trastuzumab Deruxtecán (DS-8201a), Enhances Antitumor Immunity in a Mouse Model. *Mol Cancer Ther*. 2018; 17(7): 1494–1503. doi: 10.1158/1535-7163.mct-17-0749.
52. Keam S.J. Trastuzumab Deruxtecán: First Approval. *Drugs*. 2020; 80(5): 501–8. doi: 10.1007/s40265-020-01281-4.
53. Jackson E.B., Simmons C.E., Gelmon K.A. Destiny-Breast01 Trial: trastuzumab deruxtecán in previously treated HER2 positive breast cancer. *Transl Breast Cancer Res*. 2021; 2. doi: 10.21037/tbcr-21-20.
54. Cortés J., Hurvitz S.A., Im S.-A., Iwata H., Curigliano G., Kim S.-B., Chiu J.W.Y., Pedrini J.L., Li W., Yonemori K., Bianchini G., Loi S., Borges G.S., Wang X., Bachelot T., Nakatani S., Ashfaq S., Liang Z., Egorov A., Hamilton E. Trastuzumab deruxtecán versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. *Nat Med*. 2024. 30(8): 2208–15. doi: 10.1038/s41591-024-03021-7.
55. Nagaraja Shastri P., Zhu J., Skidmore L., Liang X., Ji Y., Gu Y., Tian F., Yao S., Xia G. Nonclinical Development of Next-generation Site-specific HER2-targeting Antibody-drug Conjugate (ARX788) for Breast Cancer Treatment. *Mol Cancer Ther*. 2020; 19(9): 1822–32. doi: 10.1158/1535-7163.mct-19-0692.
56. Skidmore L., Sakamuri S., Knudsen N.A., Hewet A.G., Milutinovic S., Barkho W., Biroc S.L., Kirtley J., Marsden R., Storey K., Lopez I., Yu W., Fang S.Y., Yao S., Gu Y., Tian F. ARX788, a Site-specific Anti-HER2 Antibody-Drug Conjugate, Demonstrates Potent and Selective Activity in HER2-low and T-DM1-resistant Breast and Gastric Cancers. *Mol Cancer Ther*. 2020; 19(9): 1833–43. doi: 10.1158/1535-7163.mct-19-1004.
57. Zhu Y., Zhu X., Wei X., Tang C., Zhang W. HER2-targeted therapies in gastric cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2021; 1876(1): 188549. doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188549.
58. Weisser N.E., Sanches M., Escobar-Cabrera E., O'Toole J., Whalen E., Chan P.W.Y., Wickman G., Abraham L., Choi K., Harbourn B., Samiotakis A., Rojas A.H., Volkers G., Wong J., Atkinson C.E., Baardnes J., Worrall L.J., Browman D., Smith E.E., Baichoo P., Cheng C.W., Guedia J., Kang S., Mukhopadhyay A., Newhook L., Ohn A., Raghunatha P., Zago-Schmitt M., Schrag J.D., Smith J., Zwierzchowski P., Scurll J.M., Fung V., Black S., Strynadka N.C.J., Gold M.R., Presta L.G., Ng G., Dixit S. An anti-HER2 biparatopic antibody that induces unique HER2 clustering and complement-dependent cytotoxicity. *Nat Commun*. 2023; 14(1): 1394. doi: 10.1038/s41467-023-37029-3.
59. Li H., Zhang X., Xu Z., Li L., Liu W., Dai Z., Zhao Z., Xiao L., Li H., Hu C. Preclinical evaluation of MRG002, a novel HER2-targeting antibody-drug conjugate with potent antitumor activity against HER2-positive solid tumors. *Antib Ther*. 2021; 4(3): 175–84. doi: 10.1093/abt/tb017.
60. Li L., Xu M.Z., Wang L., Jiang J., Dong L.H., Chen F., Dong K., Song H.F. Conjugating MMAE to a novel anti-HER2 antibody for selective targeted delivery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24(24): 12929–37. doi: 10.26355/eurrev_202012_24196.

Поступила/Received 16.09.2024

Одобрена после рецензирования/Revised 10.01.2025

Принята к публикации/Accepted 02.03.2025

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боденко Виталина Васильевна, лаборант-исследователь научно-образовательной лаборатории химико-фармацевтических исследований, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; инженер научно-исследовательского центра «Онкотерагностика» исследовательской школы химических и биомедицинских технологий, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»; лаборант-исследователь отделения радионуклидной терапии и диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8061-0837. Researcher ID (WOS): AEU-7385-2022. Author ID (Scopus): 57212209719. ORCID: 0000-0001-5097-9737.

Ларькина Мария Сергеевна, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтического анализа, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; профессор исследовательской школы химических и биомедицинских технологий, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2812-7907. Author ID (Scopus): 57194542755. ORCID: 0000-0003-1176-2441.

Третьякова Мария Сергеевна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник Научно-исследовательского центра «Онкотерагностика» исследовательской школы химических и биомедицинских технологий, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»; младший научный сотрудник лаборатории биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5207-8330. Researcher ID (WOS): AAL-6195-2021. Author ID (Scopus): 56967923800. ORCID: 0000-0002-5040-931X.

Белоусов Михаил Валерьевич, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтического анализа, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; профессор исследовательской школы химических и биомедицинских технологий, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 8185-8117. Researcher ID (WOS): Q-3827-2016. Author ID (Scopus): 55808990700. ORCID: 0000-0002-2153-7945.

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной и инновационной работе, заведующий отделением радионуклидной терапии и диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ведущий инженер лаборатории No 31 ядерного реактора, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6301-3612. Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546.

ВКЛАД АВТОРОВ

Боденко Виталина Васильевна: разработка концепции научной работы, подбор и анализ литературных источников, обзор литературы, написание статьи.

Ларькина Мария Сергеевна: разработка концепции научной работы, научное редактирование, редактирование статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Третьякова Мария Сергеевна: подбор и анализ литературных источников, научное редактирование.

Белоусов Михаил Валерьевич: научное редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Чернов Владимир Иванович: научное редактирование, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор Чернов В.И. (доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН) является заместителем главного редактора «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

ABOUT THE AUTHORS

Vitalina V. Bodenko, Laboratory research assistant, Scientific and Educational Laboratory of Chemical and Pharmaceutical Research, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Engineer, Research Center of Oncotheranostics, Research School of Chemistry & Applied Biomedical Sciences, National Research Tomsk Polytechnic University; Laboratory research assistant, Department of Nuclear Therapy and Diagnostics, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AEU-7385-2022. Author ID (Scopus): 57212209719. ORCID: 0000-0001-5097-9737.

Maria S. Larkina, DSc, Professor, Department of Pharmaceutical Analysis, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Professor, Research School of Chemistry & Applied Biomedical Sciences, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Author ID (Scopus): 57194542755. ORCID: 0000-0003-1176-2441.

Maria S. Tretyakova, PhD, Junior Researcher, Research Center of Oncotheranostics, Research School of Chemistry & Applied Biomedical Sciences, National Research Tomsk Polytechnic University; Junior Researcher, Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAL-6195-2021. Author ID (Scopus): 56967923800. ORCID: 0000-0002-5040-931X.

Mikhail V. Belousov, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Analysis, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia; Professor, Research School of Chemistry & Applied Biomedical Sciences, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): Q-3827-2016. Author ID (Scopus): 55808990700. ORCID: 0000-0002-2153-7945.

Vladimir I. Chernov, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Scientific and Innovative Activities, Head of the Department of Nuclear Therapy and Diagnostics, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Leading Engineer, Laboratory No. 31 of Nuclear Research Reactor, National Research Tomsk Polytechnic University (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): B-6789-2016. Author ID (Scopus): 7201429550. ORCID: 0000-0002-5524-9546.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Vitalina V. Bodenko: study conception, selection and analysis of literary sources, literature review, writing of the manuscript.

Maria S. Larkina: study conception, writing of the manuscript, scientific editing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Maria S. Tretyakova: selection and analysis of literary sources, scientific editing.

Mikhail V. Belousov: scientific editing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

Vladimir I. Chernov: scientific editing, critical revision with the introduction of valuable intellectual content.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. V.I. Chernov is the Deputy Editor-in-Chief of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.