

УДК 571.27

# Рецепторы смерти: новые возможности в терапии онкологических заболеваний

В. М. Украинская<sup>1</sup>, А. В. Степанов<sup>1,2\*</sup>, И. С. Глаголева<sup>2</sup>, В. Д. Кнорре<sup>1</sup>, А. А. Белогуров<sup>1,2</sup>, А. Г. Габибов<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

<sup>2</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18

\*E-mail: stepanov.aleksei.v@gmail.com

Поступила в редакцию 12.01.2017

Принята к печати 02.06.2017

**РЕФЕРАТ** В представленном обзоре рассмотрены подходы к терапии опухолей с использованием клеточных рецепторов смерти. Описано строение и функционирование рецепторов смерти и их лигандов. Охарактеризованы направления разработки агонистов рецепторов смерти и проведен их сравнительный анализ. Также рассмотрены антитела – агонисты рецепторов DR4 и DR5, находящиеся на различных этапах клинических исследований. Сделан вывод, что усовершенствование агонистов рецепторов смерти предполагает повышение их стабильности, растворимости и периода полувыведения, а также преодоление резистентности опухолевых клеток. Для эффективного применения антител требуется более подробное изучение их комбинаций с другими противоопухолевыми агентами.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** апоптоз, рецепторы смерти, DR4, DR5, ФНО, опухолевые клетки.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** ФНО – фактор некроза опухоли; DR4 – рецептор смерти 4; DR5 – рецептор смерти 5.

## ВВЕДЕНИЕ

Основными методами терапии онкологических заболеваний являются химиотерапия в комбинации с хирургическим вмешательством. В силу отсутствия селективности по отношению к злокачественным клеткам эта стратегия приводит к разнообразным побочным эффектам и возможным осложнениям. Поэтому привлекательной выглядит идея создания специфичных препаратов, направленно подавляющих развитие раковых клеток, таких, как антитела и их производные [1]. Важным этапом в разработке противоопухолевых препаратов стало создание инициирующих апоптоз агентов. Известно, что при злокачественной трансформации часто нарушаются пути активации апоптоза – физиологического процесса, регулирующего количество клеток и играющего ключевую роль в элиминации поврежденных, ненужных или зараженных клеток [2]. Все более глубокое понимание механизмов регуляции программируемой гибели клеток привело к появлению новых агентов, способных перезапустить апоптоз в злокачественных клетках. Основную долю современных терапевтических агентов, инициирующих апоптоз,

составляют низкомолекулярные вещества, которые часто вызывают развитие системных осложнений [3].

Принципиально другой мишенью противоопухолевой терапии является поиск агонистов суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли (tumor necrosis factor receptor superfamily, TNFRSF). Отдельную группу в данном суперсемействе составляют так называемые рецепторы смерти, содержащие домен смерти (death domain). К рецепторам смерти относятся рецептор фактора некроза опухоли 1 (TNFR1), рецептор фактора некроза опухоли 6 (CD95, FasR, Apo1), рецептор смерти 4 (DR4), рецептор смерти 5 (DR5) и др. Наиболее перспективными мишенями для таргетной терапии опухолевых заболеваний считаются DR4 и DR5, так как их экспрессия в раковых клетках повышена по сравнению с нормальными клетками [4, 5]. В здоровых клетках механизмы апоптоза регулируются группой антиапоптотических белков, к примеру, FLICE-подобным ингибирующим белком (с-FLIP), подавляющим активацию каспазы-8. Также в клетке присутствуют белки семейства Bcl-2, которые, образуя гетерокомплекс с каспазами, подавляют активность апоптотического сигнала [6, 7].

### СТРУКТУРА РЕЦЕПТОРОВ СМЕРТИ 4 И 5

DR4 и DR5 – трансмембранные белки типа I – состоят из трех доменов: внеклеточного, трансмембранного и внутриклеточного. Внутриклеточный домен содержит гомологичную цитоплазматическую последовательность – домен смерти. DR5 может существовать в виде двух изоформ DR5(L) и DR5(S): в короткой форме между цистеиновыми последовательностями и трансмембранным участком отсутствуют 29 аминокислотных остатков, что, однако, никак не сказывается на его функциональной активности [8].

Рецепторы DR4 и DR5 присутствуют во многих клетках человека, включая тимус, печень, лейкоциты крови, активированные Т-лимфоциты, тонкий кишечник. Эти рецепторы обнаружены в некоторых линиях опухолевых клеток, таких, как Jurkat [9], Ramos [10], HeLa [11], Colo205 [12] и др. Домены смерти DR4 и DR5 идентичны на 64%, а обогащенные цистеином домены – на 66% [13].

Взаимодействие рецептора с лигандом TRAIL (Tumor necrosis factor ligand superfamily number 10) сначала происходит в N-концевой части внеклеточного домена, когда лиганд соединяется с первым цистеиновым доменом, так называемым участком предварительного взаимодействия (preligand assembly domain, PLAD) [14]. Эта последовательность не принимает непосредственного участия в олигомеризации рецептора, но позволяет стабилизировать положение лиганда относительно рецептора [15]. Ранее обнаружили, что тримеризация лиганда происходит в присутствии иона  $Zn^{+2}$  [16], который нековалентно связывается с цистеин-богатыми доменами TRAIL. При стабилизации TRAIL в мономере рецептора происходят конформационное изменение, затем передвижение в липидных рафтах мембраны и образование активной формы тримера [17]. В инициации апоптоза ключевую роль играет домен смерти, к которому за счет гомотипического взаимодействия домена смерти адаптерного белка с доменом смерти рецептора (DD-DD) присоединяется адаптерный белок. Такими адаптерными молекулами являются белок FADD (Fas-associated DD-protein), взаимодействующий с доменом смерти Fas-рецептора, и белок TRADD (TNFR1-associated DD-protein), взаимодействующий с доменом смерти TNFR1-рецептора [18]. TRADD и FADD также включают дополнительные модули белок-белкового взаимодействия, называемые эффекторными доменами (DED) [19]. Эти модули принимают участие в присоединении прокаспазы 8/10 и регуляторного белка c-FLIP. Мультибелковый комплекс, образующийся между доменом смерти рецептора, FADD и каспазами 8/10, называется сигнальным комплексом, индуцирующим смерть (death

inducing signaling complex, DISC) [20] (рис. 1). После формирования DISC апоптотический сигнал передается на инициаторные каспазы.

### АКТИВАЦИЯ АПОПТОЗА

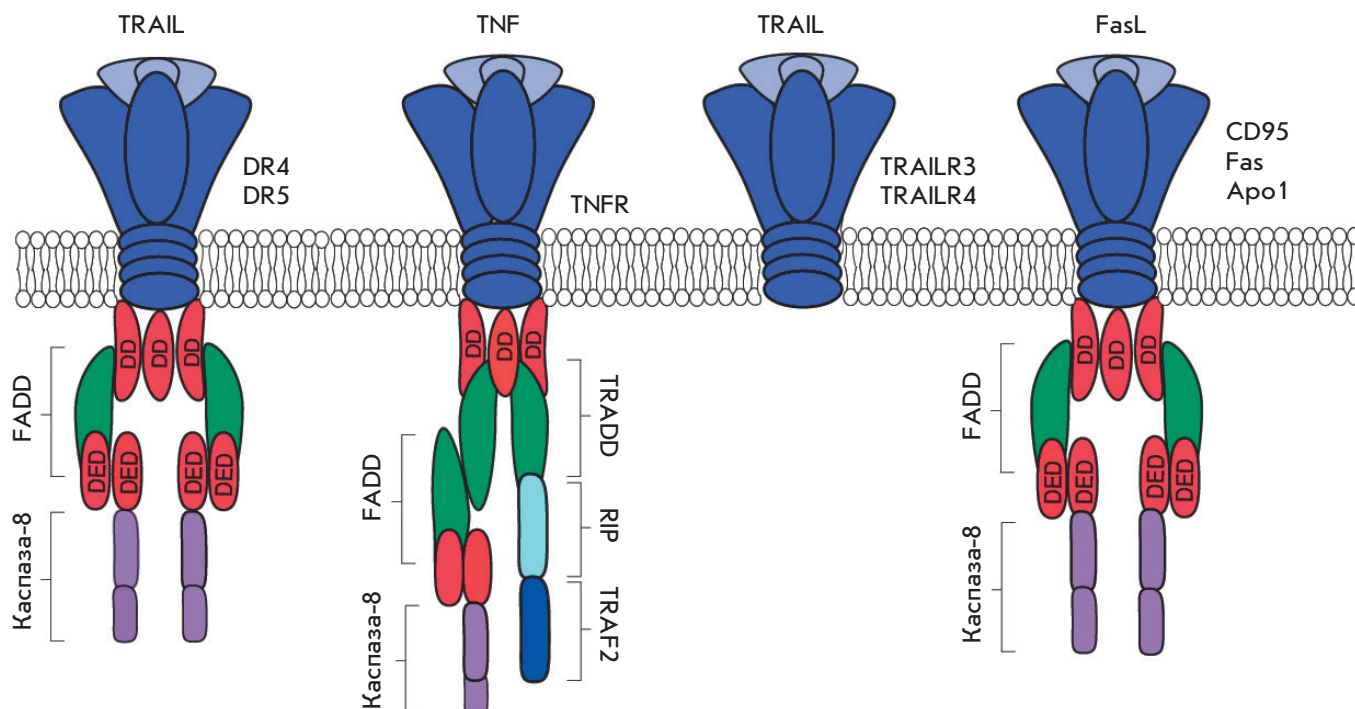
Апоптоз является сложным энергозависимым процессом, основанным на каскаде молекулярных превращений. На данный момент известны два пути развития апоптоза: рецепторный и митохондриальный.

После формирования DISC апоптотический сигнал передается на инициаторные каспазы. Каспазы существуют в клетке в форме неактивных прокаспаз (32–56 кДа), представляющих собой мономеры, состоящие из N-концевого домена, большой (17–21 кДа) и малой (10–13 кДа) субъединиц и коротких связующих областей [21]. Существует несколько теорий, описывающих процесс активации каспаз. Согласно одной – кластеризация каспаз на комплексе DISC приводит к их самоактивации за счет аутокаталитического процессинга. Согласно другой – сборка инициаторных каспаз благоприятствует их димеризации, в результате чего N-концевой продомен и связующие области в составе каждого из мономеров расщепляются, при этом большая и малая субъединица формируют гетеродимеры [22].

Субстратная специфичность инициаторных каспаз ограничивается эффекторными каспазами и проапоптотическим белком Bid [23]. При активации инициаторных каспаз 8/10 в составе комплекса DISC происходит дальнейшая активация эффекторных каспаз-3 и -7, обладающих ферментативной активностью. Сайтом гидролиза эффекторных каспаз является остаток Asp в тетрапептидном мотиве [24, 25]. Активация эффекторных каспаз приводит к запуску множества сигнальных путей, контролирующей жизнедеятельность клетки.

Митохондриальный путь апоптоза чаще всего активируется внутриклеточными факторами в ответ на различные сигналы: разрушение ДНК, появление активных форм кислорода, накопление белка с нарушенным фолдингом и др. Данный процесс регулируется белками семейства Bcl-2, в которое входит фактор Bid, активируемый путем протеолиза под действием каспазы-8 [26]. В активированной форме tBid вызывает пермеабиллизацию митохондриальной мембраны, выход цитохрома c и формирование апоптосомы, вызывающей активацию инициаторной каспазы-9 [27]. Это ключевой момент в развитии митохондриального пути апоптоза, далее происходит активация эффекторных каспаз (рис. 2).

Оба пути, и рецепторный, и митохондриальный, приводят к активации цитоплазматических эндонуклеаз, деградирующих ДНК, и протеаз, разрушающих внутриклеточные белки. Сами каспазы-3, -7 и -6



**Рис. 1.** Строение рецепторов смерти. К рецепторам смерти и их лигандам относятся: рецепторы DR4 (TNFRSF10A, TRAIL-R1) и DR5 (TNFRSF10B, TRAIL-R2, Apo2), DcR1 (TRAILR3) и DcR2 (TRAILR4) – их лиганд TRAIL; TNFR – рецептор фактора некроза опухолей с лигандом TNF; рецептор Fas (CD95, Apo1) – и лиганд FasL. TRADD – TNFR – белок, ассоциированный с доменом смерти, FADD – Fas-белок, ассоциированный с доменом смерти; DD – домен смерти; DED – эффекторные домены; RIP – протеинкиназа, связанная с рецептором смерти

расщепляют цитокератин и плазматическую мембрану, что обуславливает морфологические изменения, которые происходят в любой апоптотической клетке [28].

### TRAIL

TRAIL, как и фактор некроза опухоли (TNF), входит в суперсемейство фактора некроза опухоли (TNFSF) и участвует в регуляции жизненно важных биологических функций у позвоночных [29]. TRAIL содержит в своей структуре два антипараллельных бета-складчатых листа, которые формируют структуру бета-сендвича [30]. Обладающий единственным цистеиновым остатком, TRAIL способен образовывать хелатные комплексы с цинком. Субъединицы взаимодействуют друг с другом по схеме голова-к-хвосту с образованием пирамиды, усеченной к хвосту гомотримера [31]. Также TRAIL содержит значительное количество ароматических остатков, восемь из которых находятся на поверхности внутреннего листа и создают гидрофобную платформу для взаимодействия с соседними субъединицами.

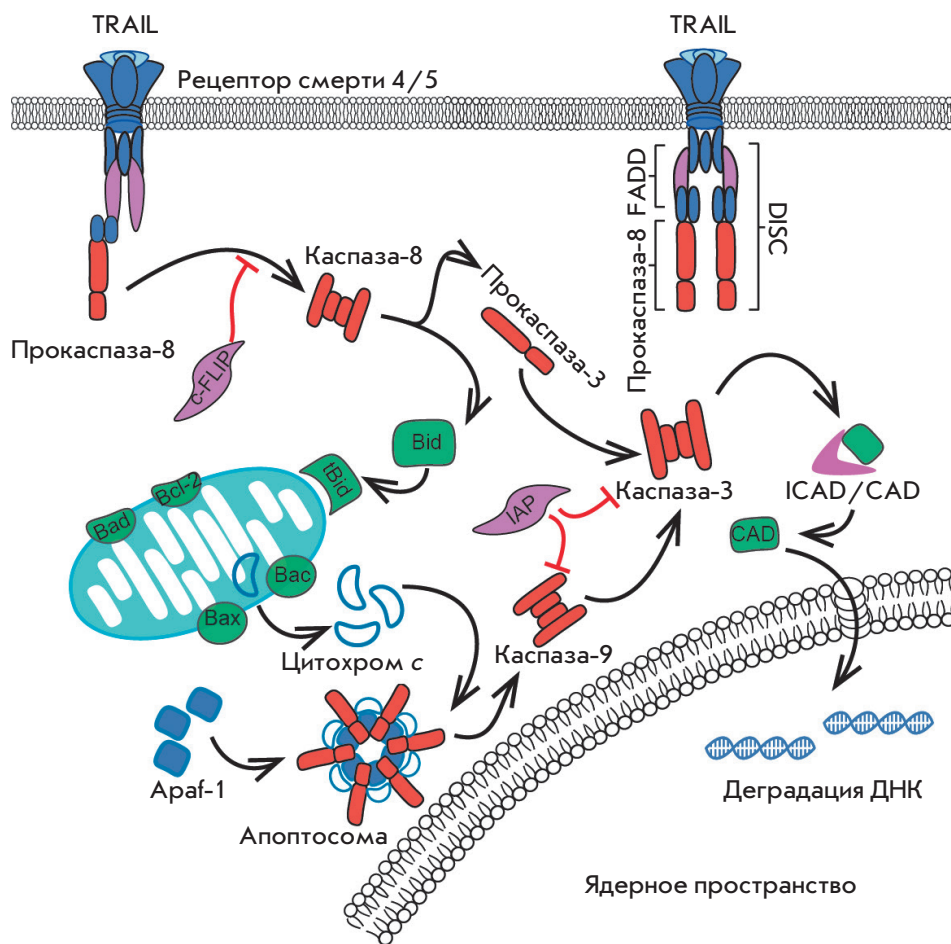
При создании терапевтических конструкций TRAIL имеет ряд преимуществ перед другими лигандами, вызывающими апоптоз. Основной его осо-

бенностью является отсутствие цитотоксичности в отношении нормальных клеток, в отличие от Fas-лиганда и TNF. Предполагается, что это обусловлено специфичностью TRAIL к расположенным на поверхности здоровых клеток рецепторам-«ловушкам» DcR1 (Decoy receptor 1) и DcR2 (Decoy receptor 2), у которых отсутствует внутриклеточный домен смерти [32]. Рецепторы-«ловушки» ингибируют развитие апоптоза, конкурируя с DR4 и DR5 за связывание с TRAIL. Также сам рецептор DcR2 может связываться с DR4, образуя лиганднезависимый комплекс [33]. Тем не менее, не до конца ясно, что еще обеспечивает выживаемость здоровых клеток, так как рецепторы-«ловушки» обнаруживают также на опухолевых клетках, чувствительных к TRAIL.

### РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК К TRAIL

Существуют различные причины возникновения резистентности к TRAIL. Не последнюю роль в этом играют репрессоры сигнала апоптоза: к которым относятся белок c-FLIP, белки ингибиторы (IAP), транскрипционный фактор NF-κB и др. [34].

Чрезмерная экспрессия антиапоптотических белков, относящихся к семейству Bcl-2, может вносить свой вклад в развитие резистентности к TRAIL



**Рис. 2.** Схема передачи сигнала при апоптозе (рецепторный и митохондриальный пути). Взаимодействие рецептора с лигандом вызывает формирование комплекса DISC, что приводит к появлению факторов, активирующих апоптоз (каспазы-8, каспазы-3 и др.). Высвобождение цитохрома с приводит к образованию апоптосомы и активации каспазы-9. DISC – сигнальный комплекс, активирующий апоптоз; Bid, Bad, Bcl-2, Bax – белки семейства Bcl-2; ICAD/CAD – апоптотическая ДНКаза, Araf-1 – фактор активации апоптотических протеаз; IAP, c-FLIP – ингибиторы апоптоза

в различных видах опухолевых клеток [35]. Доказано, что присутствие «разрезанной» формы c-FLIP в составе комплекса DISC препятствует активации каспазы-8 [36]. Причиной резистентности к TRAIL могут быть различные мутации в белках, участвующих в сигнальном пути апоптоза. Так, мутация проапоптотического белка Bax приводит к устойчивости эпителиальных клеток рака толстой кишки [37].

К примеру, TRAIL-чувствительные линии нейроэктодермальных опухолевых клеток (PNET) экспрессируют в необходимом количестве мРНК и белок каспазы-8, в отличие от TRAIL-резистентных клеток PNET, что вызвано метилированием гена, кодирующего каспазу. Показано, что в клетках PNET резистентность к TRAIL сохраняется даже при сверхэкспрессии рецепторов к TRAIL [38, 39].

Высокий уровень транскрипционного фактора NF-κB в опухолевых клетках может вызывать не только повышенную экспрессию рецепторов DR4 и DR5 [40], но и развитие резистентности к TRAIL, что вызвано повышенным синтезом антиапоптотических белков, которые регулируются данным фактором [41].

Описанные выше варианты покрывают далеко не все пути развития резистентности в опухолевых

клетках. Ее преодоление является основным направлением в разработке новых агентов, активирующих рецепторы DR4 и DR5.

### АГОНИСТЫ TRAIL-R В ТЕРАПИИ РАКА

На данный момент разработано множество стратегий направленного воздействия на TRAIL-R – это различные формы рекомбинантного растворимого TRAIL человека (Apo2L или Dulanermin), антитела-агонисты DR4, DR5 и др. [42]. Эти агенты безопасны и хорошо переносятся пациентами [43, 44].

Активность идеального терапевтического агента, действующего на TRAIL-зависимый апоптоз, должна соответствовать природному лиганду, подобно антителу с высокой аффинностью связываться с рецептором, и его период полувыведения должен обеспечивать продолжительную персистенцию в кровотоке. Рекомбинантный TRAIL человека активирует оба рецептора смерти, но его применение лимитируется быстрым расщеплением в крови и малым временем полувыведения. Также TRAIL может связываться с рецепторами-«ловушками», способными подавлять активацию апоптоза [45]. В качестве альтернативы TRAIL созданы антитела, взаимодей-



ствующие только с рецепторами смерти и не влияющими на рецепторы-«ловушки». Они относительно безопасны, обладают улучшенными фармакокинетическими свойствами по сравнению с рекомбинантным TRAIL, но специфичны только к одному виду рецептора. Несмотря на существующие ограничения, на этапе клинических испытаний находится много различных агентов, воздействующих на рецепторы смерти как в виде монотерапии, так и в комплексном подходе.

На данный момент разработаны инновационные стратегии, направленные на усовершенствование структуры TRAIL-лиганда. Первая рекомбинантная версия TRAIL содержала TNF-гомологичный домен, на N-концевой участок которого добавлен полигистидиновый кластер [46] или FLAG-эпитоп [47]. Эти фрагменты позволяют улучшить процесс очистки белка. Несмотря на то что два модифицированных белка показали эффективность *in vitro* и *in vivo*, их использование затрудняет появление гепатотоксичности.

Для увеличения стабильности комплекса TRAIL создано несколько его модификаций. Один из подходов состоит в присоединении к TRAIL мотива лейциновой (LZ-TRAIL) или изолейциновой застезки (iz-TRAIL). Аналогичным решением является объединение TRAIL с тенаксином-С для стабилизации и олигомеризации молекулы. Эти агенты показали большую, чем у Dulanermin, активность *in vivo* и *in vitro* и безопасность в отношении гепатоцитов [48].

Совсем недавно несколько исследовательских групп разработали новый принцип стабилизации TRAIL, основанный на одноцепочечном TRAIL (scTRAIL) [49]. При данном подходе молекула экспрессируется в виде тримера, в котором три домена объединены линкером по типу голова-к-хвосту. Правильно собранная конструкция исключает возможность ошибки при ее экспрессии и предупреждает неспецифические взаимодействия с другими молекулами. Это дает scTRAIL преимущества перед его аналогами и обеспечивает эффективность в отношении некоторых резистентных опухолевых линий.

Для увеличения периода полувыведения TRAIL к нему присоединяют молекулы с лучшей фармакокинетикой, такие, как сывороточный альбумин человека или полиэтиленгликоль (ПЭГ). По результатам *in vivo* исследований пэгилирование iz-TRAIL увеличило период полувыведения, стабильность и растворимость молекулы [50].

## АНТИТЕЛА

Антитела к TRAIL-R1 (Maratumumab [51]) и TRAIL-R2 (Conatumumab [52], Lexatumumab [53], Tigatuzumab [54] и Drozitumab [55]) показали опре-

деленную эффективность в доклинических исследованиях. При проведении клинических исследований все антитела были безопасными и более стабильными по сравнению с TRAIL. Антитела, эффективные на I стадии клинических исследований, на II стадии использовали как в качестве монотерапии, так и в комбинации с цисплатином, паклитакселом [56] и другими противоопухолевыми средствами.

В качестве монотерапии эффективными оказались антитела Maratumumab и Conatumumab. При применении Maratumumab клинические улучшения наблюдались у 14 из 17 пациентов с неходжкинской лимфомой. У 29% пациентов с немелкоклеточным раком легких и у 32% с колоректальным раком наблюдалась продолжительная ремиссия [57, 58].

Комбинация Conatumumab с паклитакселом и карбоплатином в качестве впервые назначенной терапии при немелкоклеточном раке легкого оказалась более эффективной, чем при применении только паклитаксела и карбоплатина [59], в отличие от Maratumumab, эффективность которого в аналогичной комбинации не подтвердилась [60].

Также Conatumumab был эффективен в комбинации со стандартной химиотерапией FOLFIRI и ганитумабом в качестве вторичной терапии колоректального рака – выявлено повышение выживаемости пациентов, находящихся в состоянии ремиссии [61].

Tigatuzumab (CS-1008) в комбинации с гентамицином показал хорошую переносимость при метастазирующем раке печени. Доля пациентов с объективным ответом составила 13.1% [62].

Dulanermin – рекомбинантный аналог лиганда рецепторов смерти, был проверен на пациентах с опухолями различного происхождения. На стадии доклинических исследований этот препарат проявил активность против хондробластомы, колоректального рака и других опухолей. Но, к сожалению, клинические исследования не подтвердили данные доклинических испытаний [63].

Таким образом, для эффективного применения агонистов рецепторов смерти требуется индивидуальный подход к каждому пациенту, так как существует вероятность резистентности опухолевых клеток к данной терапии. Одним из принципов ее преодоления может быть поиск определенных биомаркеров резистентности, которые помогли бы охарактеризовать клетки с высоким уровнем экспрессии рецепторов смерти, потенциально чувствительных к воздействию антител [64].

Одним из подходов преодоления резистентности является применение генетически модифицированных Т-лимфоцитов. На основе одноцепочечного антитела к DR4, слитого с химерным антигенным рецептором Т-клеток (chimeric antigen receptor,

SAR), получены Т-клетки, специфически элиминирующие опухолевые клетки с DR4. Было показано, что при взаимодействии с опухолевыми клетками модифицированные химерным рецептором Т-клетки запускают не только индуцированный DR4 путь апоптоза, но и механизмы заложенного цитотоксического действия Т-клеток [65, 66].

### ПЕПТИДНЫЕ АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ СМЕРТИ

Перспективным представляется поиск подходящих пептидов, агонистов DR4 и DR5. К преимуществам пептидов относится их способность селективно связываться только с определенным рецептором смерти [67]. Для отбора пептидных лигандов используется технология фагового дисплея, которая, связывая генотип с фенотипом, выбирает пептиды с агонистическими свойствами. Эти пептиды могут связываться с рецепторами DR4 и DR5 и активировать их.

Методом фагового дисплея был отобран пептид YSKVILTHRCY, который специфично связывается с DR5. Для увеличения растворимости на концы пептида добавили остатки Тур. Изучены свойства этого пептида в мономерной и димерной (два ковалентно соединенных мономера) форме. Установлено, что обе формы взаимодействуют с DR5 и вызывают развитие апоптоза в клеточной линии рака кишечника Colo205. Эффективность мономера может быть связана с тем, что в высоких концентрациях пептид может агрегировать в водной среде, так как содержит много ги-

дрофобных групп [68]. Аналогичным способом был отобран пептид GRVCLTLCSRLT, проявляющий высокую аффинность к DR5 ( $IC_{50} = 30$  нМ). Показано, что ключевую роль во взаимодействии с рецептором играет аминокислотная последовательность LTL [69].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны различные подходы к воздействию на опухолевые клетки, в том числе и через пути апоптоза. К сожалению, многие из них оказываются неработоспособными из-за резистентности клеток, неэффективности и неустойчивости самих терапевтических агентов. Другие же открывают новые возможности терапии опухолевых заболеваний. Более подробное изучение сигнальных путей рецепторов смерти позволит создавать новые агенты, которые смогут направленно воздействовать на раковые клетки. В свою очередь, для эффективного применения существующих антител к рецепторам смерти требуется более подробное изучение возможности их применения в формате сочетанной терапии. ●

*Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 14-24-00106. А.В. Степанов получил персональную финансовую поддержку РФФИ и Правительства Москвы в рамках научного проекта № 15-34-70037 мол\_а\_мос.*

### ПРИЛОЖЕНИЕ Классификация DR-агонистов, участвующих в клинических исследованиях

Заболевание	Фаза/Сопроводительная терапия	Пациенты, размер группы	Клиническая эффективность	Ссылка
<b>Lexatumumab</b>				
полное IgG и человеческое моноклональное антитело, агонист DR5				
Солидные раковые опухоли	I	24	Есть /небольшая	[53]
	I	32	Есть/низкая	[70]
	Ib / гемцитабин пеметрексед, доксорубицин или FOLFIRI	41	Нет данных	
<b>Maratumumab</b>				
полное IgG и человеческое моноклональное антитело, агонист DR4				
Солидные раковые опухоли	I	49	Есть	
	I	41	Нет	[71]
	I/паклитаксел, карбоплатин	27	Нет	[72]
НХЛ	Ib/II	40	Есть/низкая	[57]
КРР	II	38	Есть/низкая	[58]
Рак шейки матки	Ib/II / цисплатин, гемцитабин	49	Есть	
НМРЛ	II	32	Есть/низкая	
	II / паклитаксел, карбоплатин	100	Нет	[60]
ГЦК	II / сорафениб	101	В процессе	[73]
ММ	II / бортезомиб (Velcade)	105	Нет данных	

ОБЗОРЫ

<b>Conatumumab (AMG 655)</b>				
полное IgG и человеческое моноклональное антитело, агонист DR5				
Солидные раковые опухоли	I	37	Есть	[74]
	I с увеличением дозы	18		[47]
	Ib/AMG 479 (IGF-1R антагонист)	108		
НМРЛ	II/паклитаксел, карбоплатин	150	Нет	[59]
Лимфома	II/бортезомиб, вориностат	20	Нет	
Саркома мягких тканей	I/доксорубин	6		[75]
	II/доксорубин	120	Есть/низкая	
	II/FOLFOX6 бевацизумаб, ганитумаб		В процессе	
КРР	II/FOLFIRI, ганитумаб	155	Есть	[61]
	II/mFOLFOX бевацизумаб	180	Нет	[76]
	I, II/Panitumumab	53	Нет	
Рак поджелудочной железы	II/гемицитабин	125	Есть/низкая	[77]
<b>Tigatuzumab (CS-1008)</b>				
полное IgG1x человеческое моноклональное антитело, агонист DR5				
Карцинома	I	17	Нет	[78]
НМРЛ	II/паклитаксел, карбоплатин	97	Нет	[54]
Рак поджелудочной железы	II/гемицитабин	62	Есть	[62]
Рак молочной железы	II/паклитаксел	64	Есть /небольшая	[79]
ГЦК	II/сорафениб	163	Нет	[80]
КРР	I	19	Есть /небольшая	[81]
Метастазирующий рак молочной железы	II/Абраксан		В процессе	
<b>Drozitumab</b>				
полное IgG1x человеческое моноклональное антитело, агонист DR5				
Метастазирующий КРР	I/mFOLFOX, бевацизумаб		Есть/низкая	[82]
<b>Dulanermin</b>				
(rhApo2L/TRAIL) агонист проапоптотического рецептора				
Солидные раковые опухоли	I	58	Есть/низкая	[63]
НМРЛ	Ib/паклитаксел, карбоплатин+ бевацизумаб	24		[83]
	II/паклитаксел, карбоплатин+ бевацизумаб	213	Нет	[84]
КРР	Ib/FOLFOX6+ бевацизумаб	23	Есть	[85]
	II/FOLFOX6+ бевацизумаб		В процессе	
НХЛ	Ib/ритуксимаб	7	Есть	[86]
	II/ритуксимаб	132	В процессе	
<b>PRO95780</b>				
полное IgG1x человеческое моноклональное антитело, агонист DR5				
Солидные раковые опухоли	I	50	Нет	[87]
КРР	I/FOLFOX, бевацизумаб	6		
НХЛ	I/ритуксимаб	49	Нет данных	
КРР	I/бевацизумаб, цетуксимаб, FOLFIRI, иринотекан	23	Нет данных	
Хондросаркома	II		В процессе	
НМРЛ	II/паклитаксел, карбоплатин, бевацизумаб	128	Нет данных	
<p>НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; НХЛ – неходжкинская лимфома; КРР – колоректальный рак; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; ММ – множественная миелома.</p>				

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Deyev S.M., Lebedenko E.N., Petrovskaya L.E., Dolgikh D.A., Gabibov A.G., Kirpichnikov M.P. // *Russian Chemical Reviews*. 2015. V. 84. № 1. P. 1–26.
2. Wong R.S. // *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2011. V. 30. P. 87.
3. Parameswaran N., Patial S. // *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr*. 2010. V. 20. № 2. P. 87–103.
4. Strater J., Hinz U., Walczak H., Mechtersheimer G., Koretz K., Herfarth C., Moller P., Lehnert T. // *Clin. Cancer Res*. 2002. V. 8. № 12. P. 3734–3740.
5. Pan G., O'Rourke K., Chinnaiyan A.M., Gentz R., Ebner R., Ni J., Dixit V.M. // *Science*. 1997. V. 276. № 5309. P. 111–113.
6. Chinnaiyan A.M., Dixit V.M. // *Semin. Immunol*. 1997. V. 9. № 1. P. 69–76.
7. Reed J.C. // *Semin. Hematol*. 1997. V. 34. № 4. P. 9–19.
8. Wang T.T., Jeng J. // *Breast Cancer Res. Treat*. 2000. V. 61. № 1. P. 87–96.
9. Natori A., MacFarlane M., Inoue S., Walewska R., Majid A., Knee D., Stover D.R., Dyer M.J., Cohen G.M. // *Br. J. Haematol*. 2007. V. 139. № 4. P. 568–577.
10. MacFarlane M., Kohlhaas S.L., Sutcliffe M.J., Dyer M.J., Cohen G.M. // *Cancer Res*. 2005. V. 65. № 24. P. 11265–11270.
11. Ren Y.G., Wagner K.W., Knee D.A., Aza-Blanc P., Nasoff M., Deveraux Q.L. // *Mol. Biol. Cell*. 2004. V. 15. № 11. P. 5064–5074.
12. Chiron D., Pellat-Deceunynck C., Maillason M., Bataille R., Jego G. // *J. Immunol*. 2009. V. 183. № 7. P. 4371–4377.
13. Pan G., Ni J., Wei Y.F., Yu G., Gentz R., Dixit V.M. // *Science*. 1997. V. 277. № 5327. P. 815–818.
14. Clancy L., Mruk K., Archer K., Woelfel M., Mongkolsapaya J., Screaton G., Lenardo M.J., Chan F.K. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. V. 102. № 50. P. 18099–18104.
15. Sfrikakis P.P., Tsokos G.C. // *Clin. Immunol*. 2011. V. 141. № 3. P. 231–235.
16. Ozoren N., El-Deiry W.S. // *Semin. Cancer Biol*. 2003. V. 13. № 2. P. 135–147.
17. Marconi M., Ascione B., Ciarlo L., Vona R., Garofalo T., Sorice M., Gianni A.M., Locatelli S.L., Carlo-Stella C., Malorni W., et al. // *Cell Death Dis*. 2013. V. 4. P. e863.
18. Kuang A.A., Diehl G.E., Zhang J., Winoto A. // *J. Biol. Chem*. 2000. V. 275. № 33. P. 25065–25068.
19. Riley J.S., Malik A., Holohan C., Longley D.B. // *Cell Death Dis*. 2015. V. 6. P. e1866.
20. Kischkel F.C., Lawrence D.A., Chuntharapai A., Schow P., Kim K.J., Ashkenazi A. // *Immunity*. 2000. V. 12. № 6. P. 611–620.
21. Earnshaw W.C. // *Nature*. 1999. V. 397. № 6718. P. 387, 389.
22. Riedel S.J., Shi Y. // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol*. 2004. V. 5. № 11. P. 897–907.
23. Huang K., Zhang J., O'Neill K.L., Gurumurthy C.B., Quadros R.M., Tu Y., Luo X. // *J. Biol. Chem*. 2016. V. 291. № 22. P. 11843–11851.
24. MacKenzie S.H., Clark A.C. // *Adv. Exp. Med. Biol*. 2012. V. 747. P. 55–73.
25. Thornberry N.A. // *Br. Med. Bull*. 1997. V. 53. № 3. P. 478–490.
26. Mukae N., Enari M., Sakahira H., Fukuda Y., Inazawa J., Toh H., Nagata S. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998. V. 95. № 16. P. 9123–9128.
27. Finucane D.M., Bossy-Wetzel E., Waterhouse N.J., Cotter T.G., Green D.R. // *J. Biol. Chem*. 1999. V. 274. № 4. P. 2225–2233.
28. Slee E.A., Adrain C., Martin S.J. // *J. Biol. Chem*. 2001. V. 276. № 10. P. 7320–7326.
29. Banks T.A., Rickert S., Benedict C.A., Ma L., Ko M., Meier J., Ha W., Schneider K., Granger S.W., Turovskaya O., et al. // *J. Immunol*. 2005. V. 174. № 11. P. 7217–7225.
30. Cha S.S., Kim M.S., Choi Y.H., Sung B.J., Shin N.K., Shin H.C., Sung Y.C., Oh B.H. // *Immunity*. 1999. V. 11. № 2. P. 253–261.
31. Zakaria A., Picaud F., Guillaume Y.C., Gharbi T., Micheau O., Herlem G. // *J. Mol. Recognit*. 2016. V. 29. № 9. P. 406–414.
32. Baritaki S., Huerta-Yepez S., Sakai T., Spandidos D.A., Bonavida B. // *Mol. Cancer Ther*. 2007. V. 6. № 4. P. 1387–1399.
33. Marsters S.A., Sheridan J.P., Pitti R.M., Huang A., Skubatch M., Baldwin D., Yuan J., Gurney A., Goddard A.D., Godowski P., et al. // *Curr. Biol*. 1997. V. 7. № 12. P. 1003–1006.
34. Prasad S., Kim J.H., Gupta S.C., Aggarwal B.B. // *Trends Pharmacol. Sci*. 2014. V. 35. № 10. P. 520–536.
35. Sivaprasad U., Shankar E., Basu A. // *Cell Death Differ*. 2007. V. 14. № 4. P. 851–860.
36. Guseva N.V., Rokhlin O.W., Taghiyev A.F., Cohen M.B. // *Breast Cancer Res. Treat*. 2008. V. 107. № 3. P. 349–357.
37. LeBlanc H., Lawrence D., Varfolomeev E., Totpal K., Morlan J., Schow P., Fong S., Schwall R., Sinicropi D., Ashkenazi A. // *Nat. Med*. 2002. V. 8. № 3. P. 274–281.
38. Kim H.S., Lee J.W., Soung Y.H., Park W.S., Kim S.Y., Lee J.H., Park J.Y., Cho Y.G., Kim C.J., Jeong S.W., et al. // *Gastroenterology*. 2003. V. 125. № 3. P. 708–715.
39. Agolini S.F., Shah K., Jaffe J., Newcomb J., Rhodes M., Reed J.F., 3<sup>rd</sup>. // *J. Trauma*. 1997. V. 43. № 3. P. 395–399.
40. Ravi R., Bedi G.C., Engstrom L.W., Zeng Q., Mookerjee B., Gelinas C., Fuchs E.J., Bedi A. // *Nat. Cell. Biol*. 2001. V. 3. № 4. P. 409–416.
41. Kwon H.R., Lee K.W., Dong Z., Lee K.B., Oh S.M. // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2010. V. 391. № 1. P. 830–834.
42. Lemke J., von Karstedt S., Zinngrebe J., Walczak H. // *Cell Death Differ*. 2014. V. 21. № 9. P. 1350–1364.
43. Joy A.M., Beaudry C.E., Tran N.L., Ponce F.A., Holz D.R., Demuth T., Berens M.E. // *J. Cell Sci*. 2003. V. 116. P. 4409–4417.
44. Dimberg L.Y., Anderson C.K., Camidge R., Behbakht K., Thorburn A., Ford H.L. // *Oncogene*. 2013. V. 32. № 11. P. 1341–1350.
45. Milutinovic S., Kashyap A.K., Yanagi T., Wimer C., Zhou S., O'Neil R., Kurtzman A.L., Faynboym A., Xu L., Hannum C.H., et al. // *Mol. Cancer Ther*. 2016. V. 15. № 1. P. 114–124.
46. Pitti R.M., Marsters S.A., Ruppert S., Donahue C.J., Moore A., Ashkenazi A. // *J. Biol. Chem*. 1996. V. 271. № 22. P. 12687–12690.
47. Wiley S.R., Schooley K., Smolak P.J., Din W.S., Huang C.P., Nicholl J.K., Sutherland G.R., Smith T.D., Rauch C., Smith C.A., et al. // *Immunity*. 1995. V. 3. № 6. P. 673–682.
48. Rozanov D.V., Savinov A.Y., Golubkov V.S., Rozanova O.L., Postnova T.I., Sergienko E.A., Vasile S., Aleshin A.E., Rega M.F., Pellecchia M., et al. // *Mol. Cancer Ther*. 2009. V. 8. № 6. P. 1515–1525.
49. Siegemund M., Pollak N., Seifert O., Wahl K., Hanak K., Vogel A., Nussler A.K., Gottsch D., Munkel S., Bantel H., et al. // *Cell Death Dis*. 2012. V. 3. P. e295.
50. Harris J.M., Chess R.B. // *Nat. Rev. Drug Discov*. 2003. V. 2. № 3. P. 214–221.
51. Greco F.A., Bonomi P., Crawford J., Kelly K., Oh Y., Halpern W., Lo L., Gallant G., Klein J. // *Lung Cancer*. 2008. V. 61. № 1. P. 82–90.
52. Doi T., Murakami H., Ohtsu A., Fuse N., Yoshino T., Yamamoto N., Boku N., Onozawa Y., Hsu C.P., Gorski K.S., et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2011. V. 68. № 3. P. 733–741.
53. Merchant M.S., Geller J.I., Baird K., Chou A.J., Galli S., Charles A., Amaoko M., Rhee E.H., Price A., Wexler L.H., et al. // *J. Clin. Oncol*. 2012. V. 30. № 33. P. 4141–4147.
54. Reck M., Krzakowski M., Chmielowska E., Sebastian M., Hadler D., Fox T., Wang Q., Greenberg J., Beckman R.A., von



- Pawel J. // Lung Cancer. 2013. V. 82. № 3. P. 441–448.
55. Kang Z., Chen J.J., Yu Y., Li B., Sun S.Y., Zhang B., Cao L. // Clin. Cancer Res. 2011. V. 17. № 10. P. 3181–3192.
56. Sasaki Y., Nishina T., Yasui H., Goto M., Muro K., Tsuji A., Koizumi W., Toh Y., Hara T., Miyata Y. // Cancer Sci. 2014. V. 105. № 7. P. 812–817.
57. Younes A., Vose J.M., Zelenetz A.D., Smith M.R., Burris H.A., Ansell S.M., Klein J., Halpern W., Miceli R., Kumm E., et al. // Br. J. Cancer. 2010. V. 103. № 12. P. 1783–1787.
58. Trarbach T., Moehler M., Heinemann V., Kohne C.H., Przyborek M., Schulz C., Sneller V., Gallant G., Kanzler S. // Br. J. Cancer. 2010. V. 102. № 3. P. 506–512.
59. Paz-Ares L., Balint B., de Boer R.H., van Meerbeeck J.P., Wierzbicki R., De Souza P., Galimi F., Haddad V., Sabin T., Hei Y.J., et al. // J. Thorac. Oncol. 2013. V. 8. № 3. P. 329–337.
60. von Pawel J., Harvey J.H., Spigel D.R., Dediu M., Reck M., Cebotaru C.L., Humphreys R.C., Gribbin M.J., Fox N.L., Camidge D.R. // Clin. Lung Cancer. 2014. V. 15. № 3. P. 188–196.e2.
61. Cohn A.L., Tabernero J., Maurel J., Nowara E., Sastre J., Chuah B.Y., Kopp M.V., Sakaeva D.D., Mitchell E.P., Dubey S., et al. // Ann. Oncol. 2013. V. 24. № 7. P. 1777–1785.
62. Forero-Torres A., Infante J.R., Waterhouse D., Wong L., Vickers S., Arrowsmith E., He A.R., Hart L., Trent D., Wade J., et al. // Cancer Med. 2013. V. 2(6). P. 925–932.
63. Pan Y., Xu R., Peach M., Huang C.P., Branstetter D., Novotny W., Herbst R.S., Eckhardt S.G., Holland P.M. // Br. J. Cancer. 2011. V. 105. № 12. P. 1830–1838.
64. Dine J.L., O'Sullivan C.C., Voeller D., Greer Y.E., Chavez K.J., Conway C.M., Sinclair S., Stone B., Amiri-Kordestani L., Merchant A.S., et al. // Breast Cancer Res. Treat. 2016. V. 155. № 2. P. 235–251.
65. Kobayashi E., Kishi H., Ozawa T., Hamana H., Nakagawa H., Jin A., Lin Z., Muraguchi A. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2014. V. 453. № 4. P. 798–803.
66. Jin A., Ozawa T., Tajiri K., Lin Z., Obata T., Ishida I., Kishi H., Muraguchi A. // Eur. J. Immunol. 2010. V. 40. № 12. P. 3591–3593.
67. Ladner R.C., Sato A.K., Gorzelany J., de Souza M. // Drug Discov. Today. 2004. V. 9. № 12. P. 525–529.
68. Vrieland J., Heins M.S., Setroikromo R., Szegezdi E., Mullally M.M., Samali A., Quax W.J. // FEBS J. 2010. V. 277. № 7. P. 1653–1665.
69. Li B., Russell S.J., Compaan D.M., Totpal K., Marsters S.A., Ashkenazi A., Cochran A.G., Hymowitz S.G., Sidhu S.S. // J. Mol. Biol. 2006. V. 361. № 3. P. 522–536.
70. Wakelee H.A., Patnaik A., Sikic B.I., Mita M., Fox N.L., Miceli R., Ullrich S.J., Fisher G.A., Tolcher A.W. // Ann. Oncol. 2010. V. 21. № 2. P. 376–381.
71. Hotte S.J., Hirte H.W., Chen E.X., Siu L.L., Le L.H., Corey A., Iacobucci A., MacLean M., Lo L., Fox N.L., et al. // Clin. Cancer Res. 2008. V. 14. № 11. P. 3450–3455.
72. Mom C.H., Verweij J., Oldenhuis C.N., Gietema J.A., Fox N.L., Miceli R., Eskens F.A., Loos W.J., de Vries E.G., Sleijfer S. // Clin. Cancer Res. 2009. V. 15. № 17. P. 5584–5590.
73. Ciuleanu T., Bazin I., Lungulescu D., Miron L., Bondarenko I., Deptala A., Rodriguez-Torres M., Giantonio B., Fox N.L., Wissel P., et al. // Ann. Oncol. 2016. V. 27. № 4. P. 680–687.
74. Herbst R.S., Kurzrock R., Hong D.S., Valdivieso M., Hsu C.P., Goyal L., Juan G., Hwang Y.C., Wong S., Hill J.S., et al. // Clin. Cancer Res. 2010. V. 16. № 23. P. 5883–5891.
75. Demetri G.D., Le Cesne A., Chawla S.P., Brodowicz T., Maki R.G., Bach B.A., Smethurst D.P., Bray S., Hei Y.J., Blay J.Y. // Eur. J. Cancer. 2012. V. 48. № 4. P. 547–563.
76. Fuchs C.S., Fakih M., Schwartzberg L., Cohn A.L., Yee L., Dreisbach L., Kozloff M.F., Hei Y.J., Galimi F., Pan Y., et al. // Cancer. 2013. V. 119. № 24. P. 4290–4298.
77. Kindler H.L., Richards D.A., Garbo L.E., Garon E.B., Stephenson J.J., Jr., Rocha-Lima C.M., Safran H., Chan D., Kocs D.M., Galimi F., et al. // Ann. Oncol. 2012. V. 23. № 11. P. 2834–2842.
78. Forero-Torres A., Shah J., Wood T., Posey J., Carlisle R., Copigneaux C., Luo F.R., Wojtowicz-Praga S., Percent I., Saleh M. // Cancer Biother. Radiopharm. 2010. V. 25. № 1. P. 13–19.
79. Forero-Torres A., Varley K.E., Abramson V.G., Li Y., Vaklavas C., Lin N.U., Liu M.C., Rugo H.S., Nanda R., Storniolo A.M., et al. // Clin. Cancer Res. 2015. V. 21. № 12. P. 2722–2729.
80. Cheng A.L., Kang Y.K., He A.R., Lim H.Y., Ryoo B.Y., Hung C.H., Sheen I.S., Izumi N., Austin T., Wang Q., et al. // J. Hepatol. 2015. V. 63. № 4. P. 896–904.
81. Ciprotti M., Tebbutt N.C., Lee F.T., Lee S.T., Gan H.K., McKee D.C., O'Keefe G.J., Gong S.J., Chong G., Hopkins W., et al. // J. Clin. Oncol. 2015. V. 33. № 24. P. 2609–2616.
82. Rocha Lima C.M., Bayraktar S., Flores A.M., MacIntyre J., Montero A., Baranda J.C., Wallmark J., Portera C., Raja R., Stern H., et al. // Cancer Invest. 2012. V. 30. № 10. P. 727–731.
83. Soria J.C., Smit E., Khayat D., Besse B., Yang X., Hsu C.P., Reese D., Wiezorek J., Blackhall F. // J. Clin. Oncol. 2010. V. 28. № 9. P. 1527–1533.
84. Soria J.C., Mark Z., Zatloukal P., Szima B., Albert I., Juhasz E., Pujol J.L., Kozielski J., Baker N., Smethurst D., et al. // J. Clin. Oncol. 2011. V. 29. № 33. P. 4442–4451.
85. Wainberg Z.A., Messersmith W.A., Peddi P.F., Kapp A.V., Ashkenazi A., Royer-Joo S., Portera C.C., Kozloff M.F. // Clin. Colorectal Cancer. 2013. V. 12. № 4. P. 248–254.
86. Cheah C.Y., Belada D., Fanale M.A., Janikova A., Czucman M.S., Flinn I.W., Kapp A.V., Ashkenazi A., Kelley S., Bray G.L., et al. // Lancet Haematol. 2015. V. 2. № 4. P. e166–174.
87. Camidge D.R., Herbst R.S., Gordon M.S., Eckhardt S.G., Kurzrock R., Durbin B., Ing J., Tohny T.M., Sager J., Ashkenazi A., et al. // Clin. Cancer Res. 2010. V. 16. № 4. P. 1256–1263.