

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-77-87

Молекулярные основы современной таргетной терапии плоскоклеточного рака языка и слизистой дна полости рта моноклональными антителами

А. А. Льянова, Л. Ю. Владимирова, Е. М. Франциянц, Д. С. Кутилин, М. А. Енгибарян

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме: В обзоре представлен анализ современных данных о молекулярных механизмах действия таргетных препаратов на основе моноклональных антител, нацеленных на основные сигнальные пути, изменяющие свою активность при плоскоклеточном раке языка и слизистой дна полости рта.

Подробно описаны основные клеточные сигнальные пути и нарушения в их функционировании, вовлеченные в патогенез данной группы заболеваний, а также механизмы действия моноклональных антител на рецепторы ERBB 1 и 2 (цетуксимаб, матузумаб, трастузумаб), VEGF-лиганды (бевацизумаб, афлиберцепт), IGF-рецепторы (фижитумумаб) и лиганды MET-рецепторов (AV299 и AMG102). Анализ литературы показал, что терапевтический потенциал моноклональных антител к ERBB-, VEGF-, IGF- и MET-рецепторам еще далеко не исчерпан, а эффективность подобной терапии может быть повышена при комбинированном воздействии нескольких антител.

Ключевые слова: плоскоклеточный рак полости рта, ERBB-рецепторы, VEGF-рецепторы, IGF- и MET-рецепторы, моноклональные антитела

Введение

Плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта, входящий в группу плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ), составляет до 95% всех злокачественных новообразований полости рта [1]. Основную долю злокачественных новообразований полости рта занимают опухоли языка и дна ротовой полости. На протяжении последних 10 лет рак полости рта и языка сохраняет лидирующие позиции в общей структуре заболеваемости злокачественными опухолями головы и шеи в мире, приводя ежегодно к более чем 135000 смертельных случаев [2]. В России заболеваемость раком полости рта составляет 26 случаев на 100000 населения, а летальность в течение первого года после установления диагноза – 32,6% [3]. В 2010 г. в Ростовской области заболеваемость данной локализацией достигла 7,9 на 100 тысяч населения [4].

Заболеваемость данной патологией в Ростовской области за последнее десятилетие увеличилась более чем в 3 раза и в настоящее время продолжает расти, составив в 2006 г. – 6,5; в 2007 г. – 7,2; в 2008 г. – 7,5; 2009 г. – 7,9 на 100 тыс. населения.

За последние 20 лет оптимизм исследователей в отношении применения моноклональных антител для терапии рака не раз сменялся пессимистическими настроениями. В настоящее время моноклональные противоопухолевые антитела не излечивают рак, а их применение способно продлить жизнь больного лишь на несколько месяцев. Поэтому стратегическим направлением в терапии рака стало определение индивидуального молекулярного профиля

заболевания каждого конкретного пациента и интегральный подход к воздействию на опухоли [4, 5, 6]. Понимание тонких молекулярных эффектов действия антител позволит более эффективно использовать все аспекты множественного воздействия этих мультифункциональных молекул на опухолевую клетку. Однако это невозможно без понимания сигнальных путей, вовлеченных в патогенез заболевания.

Основные клеточные сигнальные пути, вовлеченные в патогенез плоскоклеточного рака языка и слизистой дна полости рта

Координация ключевых процессов в эукариотических клетках осуществляется при помощи фосфорилирования-дефосфорилирования белков ферментами протеинкиназами и протеинфосфатазами, благодаря чему реализуется передача сигнала от мембраны клетки к ядру. У млекопитающих известно 58 рецепторных тирозинкиназ (РТК), разделенных на 20 семейств, которые имеют схожее строение: внутриклеточная часть представлена достаточно консервативными субдоменами тирозинкиназы, которые отделены трансмембранным доменом от собственно рецепторной экстрацеллюлярной части молекулы [7]. Первым трансмембранным белком, у которого были открыты тирозинкиназные свойства, был

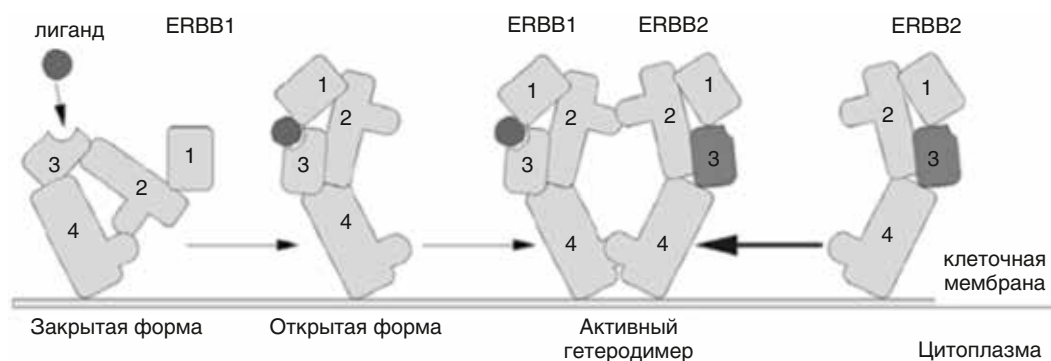


Рисунок 1. Схема образования активного гетеродимера [11]

рецептор эпидермального ростового фактора EGFR (ERBB1, HER1) [8].

1. Сигнальные каскады ERBB-рецепторов. В норме ERBB-рецепторы участвуют в процессах роста, дифференцировки, миграции и апоптоза эпидермальных клеток. Нарушение регуляции ERBB-рецепторов приводит к неконтролируемому росту клеток и характерно для целого ряда эпидермальных опухолей. Гиперэкспрессия ERBB-рецепторов у целого ряда опухолевых клеток по сравнению с клетками нормальных тканей позволяет успешно использовать эти рецепторы в качестве мишеней для диагностики заболевания и селективного воздействия на опухоль с помощью моноклональных антител (мкАТ) [8].

Сложная сеть передачи внутриклеточных сигналов, опосредованных рецепторами ERBB1–4 (EGFR/HER2/neu/HER1–4), состоит из нескольких уровней.

Первый уровень включает в себя разнообразные природные полипептидные лиганды, которые взаимодействуют с ERBB-рецепторами и активируют их киназную активность. Активированные гомо- и гетеродимеры рецепторов взаимодействуют с адапторными белками, локализованными в цитоплазме, которые, в свою очередь, инициируют каскады переноса сигналов. Каскады, включающие в себя множество белков, объединены в сложную сеть. Это второй уровень. На третьем уровне сигналы достигают факторов транскрипции и репрессоров, участвующих в регуляции экспрессии генов, ответственных за реализацию основных жизненных процессов клетки. Эта сложная система передачи сигналов способна осуществлять свои функции независимо от внешних и внутренних отклонений [9].

В нормальных клетках активация тирозин-киназной функции ERBB строго регулируется природными лигандами (EGF, неурегулины). В отсутствие лигандов ERBB-рецепторы не обладают киназной активностью. Следует отметить, что ERBB2 и ERBB3 не являются автономно действующими РТК, но образуют функционально активные гетеродимеры [10].

Внеклеточные домены ERBB-рецепторов, кроме HER2/neu, в отсутствие лиганда находятся в закрытой конформации и не обладают киназной активностью. Присоединение лиганда к субдоменам I и III индуцирует

значительные конформационные перестройки во внеклеточном домене рецептора, который переходит в открытое состояние и димеризуется за счет межмолекулярного взаимодействия одноименных субдоменов II/II и IV/IV [11].

Интересно отметить, что внеклеточный домен ERBB2 (HER2/neu), в отличие от соответствующих доменов ERBB1, 3 и 4, имеет открытую конформацию (рис. 1) и в норме способен без предварительного связывания с лигандом образовывать функционально активные гетеродимеры с другими ERBB-рецепторами, усиливая сигнал. При некоторых видах карцином наблюдается суперэкспрессия ERBB2, в результате чего концентрация этого рецептора на поверхности раковых клеток резко возрастает, что способствует образованию функционально активных гомодимеров и гетеродимеров ERBB2 и неконтролируемой передаче сигнала [12].

Первым субстратом активированных РТК являются внутриклеточные С-концевые домены самих рецепторов. В результате аутофосфорилирования остатков тирозина на С-конце тирозинкиназных доменов ERBB-рецепторов образуются якорные участки (docking sites), с которыми взаимодействуют адапторные и сигнальные молекулы. Взаимодействие рецепторов с адапторными белками Grb² и Shc и сигнальными белками фосфолипаза C_γ (PLC_γ), фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), STAT (signal transduction and activators of transcription) запускает последующие каскады сигнальных путей [13, 14].

Так, гомодимер ERBB1 после аутофосфорилирования тирозиновых остатков на С-конце молекулы взаимодействует с адапторными фосфотирозинсвязывающими белками Grb² и Shc и активирует их путем фосфорилирования. Эти белки, отвечающие за фосфорилирование белка Ras, далее запускают реакции каскада митогенактивируемой протеинкиназы (MAPK). Другим прямым субстратом ERBB1 является передатчик сигнала и активатор транскрипции STAT5. ERBB1 не способен напрямую активировать сигнальный путь PI3K/Akt, но может влиять на него, запуская сигнальный каскад Ras/MAPK. Показано, что EGFR/ERBB1 играет ключевую роль в развитии эпителиальных клеток различных тканей. По своим функциям ERBB1 сходен с ERBB4, который ассоциируется

с процессами дифференцировки эпителиальных клеток. В активированном димерном состоянии этот рецептор взаимодействует с адапторными белками Grb² и Shc, активатором транскрипции STAT5 и в отличие от ERBB1 способен активировать сигнальный каскад PI3K/Akt [15]. Рецептор ERBB3 не является автономным членом семейства, но способен самоассоциироваться в неактивные олигомеры, которые разрушаются при соединении рецептора с лигандом (неурегулином) [16]. ERBB2 не связывается ни с одним лигандом, но является партнером для образования гетеродимеров с остальными членами ERBB [17].

Сигнальный путь Akt/PI3K начинается с взаимодействия фосфорилированных тирозиновых остатков ERBB с регуляторным доменом р85 киназы PI3K. Затем киназа PI3K катализирует превращение фосфатидилинозитолдифосфата (PIP₂) в трифосфат (PIP₃), необходимый для последующих реакций фосфорилирования Akt с участием протеинкиназ PDK и S6K [18].

Ключевую роль в регуляции Akt-каскада играет фосфатаза PTEN (phosphatase and tensin homolog), которая дефосфорилирует избыточный фосфоинозитол-3-фосфат в дифосфат, ингибируя фосфорилирование Akt и останавливая передачу сигнала. Киназа PI3K может быть активирована также белками Ras и посредством других сигнальных путей (VEGFR, цитокины, инсулин) [18]. Белки Akt, PI3K, PTEN являются важными мишенями терапевтического воздействия [19].

Сигнальный путь Ras/ERK/MAPK. Киназы MAPK (mitogen-activated protein kinases) относятся к классу серинтреониновых протеинкиназ; они активируются в ответ на многочисленные внешние воздействия и передают сигналы от поверхности клеток к клеточному ядру. Киназы MAPK подразделяются на три основных семейства: ERK (extracellular signal-regulated kinases), JNK (c-Jun N-terminal protein kinases) и киназы p38. ERK1 и ERK2 являются центральным компонентом сигнального каскада Ras/ERK/MAPK, отвечающего за клеточный рост и дифференцировку. Помимо рецепторов семейства ERBB этот каскад может быть активирован рецепторами GPCR (G-protein coupled receptors – рецепторы, связанные с G-белками). Процесс активации ERK запускается в результате взаимодействия активированного ERBB-рецептора с адапторными белками Shc и Grb2, которые, в свою очередь, вовлекают в дальнейшие события белок SOS (son of sevenless protein). Образованный комплекс обеспечивает замену GDP, связанного с белком Ras, на GTP и активацию киназы Raf, функция которой состоит в активации трехступенчатого каскада последовательных реакций фосфорилирования киназ MAP3K/MEKK, MAP2K/MEK и MAPK. В свою очередь, киназа MAPK активирует ERK1 и ERK2. Белки семейств Ras и Raf являются важными прогностическими маркерами опухолевых заболеваний и мишенями для терапевтического воздействия на них [20].

Сигнал от активированных лигандами тирозинкиназных рецепторов передается не только посредством каскадных процессов, но и путем переноса рецепторов или их фрагментов в ядро. Например, ERBB1 после активации EGF через 5 мин обнаруживается в ядре. Все четыре ERBB-рецептора содержат в трансмембранном домене NLS-последовательности аминокислот (nuclear localization signal), что обеспечивает ядерную локализацию данных белков [21].

Неконтролируемый рост клеток, характерный для целого ряда опухолей, часто является результатом нарушения структуры и регуляции ERBB-рецепторов.

Так, локус 7p12, где расположен ген ERBB1, часто амплифицирован в опухолевых клетках, что сопряжено с гиперэкспрессией рецептора и характерно для ПРГШ, колоректального рака, карцином молочной железы и немелкоклеточного рака легких. Информация о статусе генов ERBB3 (12q13) и ERBB4 (2q33) в опухолях и ее прогностическая ценность противоречива. ERBB-рецепторы могут приобретать свойства онкогенов также вследствие соматических мутаций (во внеклеточном, околочелюстном и в протеинкиназном внутриклеточном домене), возникающих в опухолевых клетках [22]. Протяженная делеция внеклеточного домена EGFR vIII (del-7) ведет к независимой от лигандов активации рецептора. К увеличению аффинности связывания с EGF и TGF α и спонтанной димеризации ведут мутации, нарушающие контакт между субдоменами II и IV [11]. Активирующие мутации ERBB1 и ERBB2 в киназном домене вызывают лиганд-независимое увеличение сигнальной активности и резистентность к лечению тирозинкиназными ингибиторами [23]. Показано, что экспрессия мутантного ERBB2 в эпителиальных клетках не только усиливает передачу сигнала, но также меняет микроокружение опухоли, активируя эндотелиальный фактор роста сосудов (VEGF) [24].

2. Сигнальный путь VEGF-рецепторов. Ангиогенез – образование новых сосудов из предсуществующих – имеет первостепенное значение в развитии и прогрессировании солидных опухолей [25].

Ключевым регулятором ангиогенеза является VEGF-A (васкулоэндотелиальный фактор роста типа A) – гомодимерный высокогликозилированный сигнальный белок, экспрессия которого запускается действием различных проангиогенных факторов (EGF, PDGF, FGF, интерлейкин 1b) и условиями окружающей клетку среды (концентрация кислорода в ткани, pH). Различают 2 изоформы VEGF-A, диаметрально отличающиеся друг от друга по влиянию на ангиогенез: проангиогенные свойства характерны только для изоформ типа a, в то время как b-изоформы проявляют антиангиогенный эффект. Кроме VEGF-A, в организме человека присутствуют еще 4 вида VEGF (-B, -C, -D, -E), кодируемые разными генами и отличающиеся выполняемыми функциями [26].

Проявление биологического эффекта зависит как от вида VEGF-лиганда, так и от того, с каким рецептором

VEGF (-R1, -R2 и -R3) он взаимодействует. Различные типы VEGF-R связываются с определенными лигандами с неодинаковой аффинностью (рис. 2).

После связывания лиганда с соответствующим рецептором происходит его димеризация с дальнейшим межмолекулярным трансфосфорилированием, что стимулирует Ras- и PI3K/Akt/mTORC1-пути, в результате чего усиливается биосинтез белка, пролиферация и выживание эффекторных клеток (рис. 3).

Традиционно считалось, что основной вклад в развитие сосудистой сети неоплазмы вносит VEGF-опосредованная стимуляция на эндотелиоцитах рецептора второго типа. Однако данные некоторых работ заставляют признать первостепенную роль VEGF-R1 в злокачественной прогрессии [27].

Связывание VEGF с рецептором VEGFR2 приводит к димеризации и аутофосфорилированию каталитического домена рецептора, запускающего сигнальный путь PI3K/v-akt (Phosphoinositide 3-kinase, также известный как Akt), а также Raf и MAP2K, которые далее фосфорилируют MAPK (Erk) [28]. В результате запускается экспрессия антиапоптотических белков Bcl2, XIAP, Bcl-A1, сурвивина, активация циклинов и циклин-зависимых протеинкиназ Cdk, что приводит к выходу эндотелиоцитов из G0-фазы и вступлению в клеточный цикл; также происходит активация интегринов, стимулирующих клеточную адгезию, миграцию и рост эндотелиальных клеток [29].

Транскрипция гена VEGF активируется в условиях гипоксии фактором HIF1a (Hypoxia-inducible factor 1a), который стабилизируется и димеризуется с HIF2a, что приводит к активации промотора VEGF-A. Гипоксия – одна из главных причин активации VEGF-сигналикации в тканях. Условия гипоксии характерны для солидных опухолей с высокой плотностью клеток [29]. Нарушение функционирования гена супрессии опухолей p53, активация онкогенов Ras, v-src и HER2 также затрагивают процессы регуляции экспрессии VEGF [30].

VEGF по принципу положительной обратной связи увеличивает уровень экспрессии рецептора VEGFR2 эндотелиоцитами опухолевых микрососудов, что стимулирует клеточный рост и пролиферацию эндотелиальных клеток [31]. Уровень VEGF в низкодифференцированных формах в 10 раз превышает таковой в более дифференцированных. Повышение экспрессии VEGF увеличивает резистентность опухоли к химио- или гормональной терапии [32].

3. Сигнальный путь IGF1/IGF-1R. IGF-1 оказывает биологический эффект через активацию рецептора IGF-1R, который является рецепторной тирозинкиназой, гетеротетрамером, состоящим из 2 внеклеточных α -субъединиц, связывающихся с IGF-1, и 2 внутриклеточных β -субъединиц, содержащих тирозинкиназный домен. Связывание IGF-1 с IGF-1R приводит к аутофосфорилированию тирозинов внутриклеточной β -субъединицы,

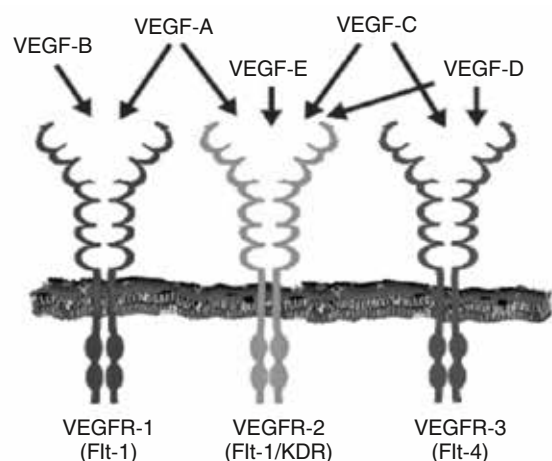


Рисунок 2. Взаимодействие факторов роста семейства VEGF со своими рецепторами [26]

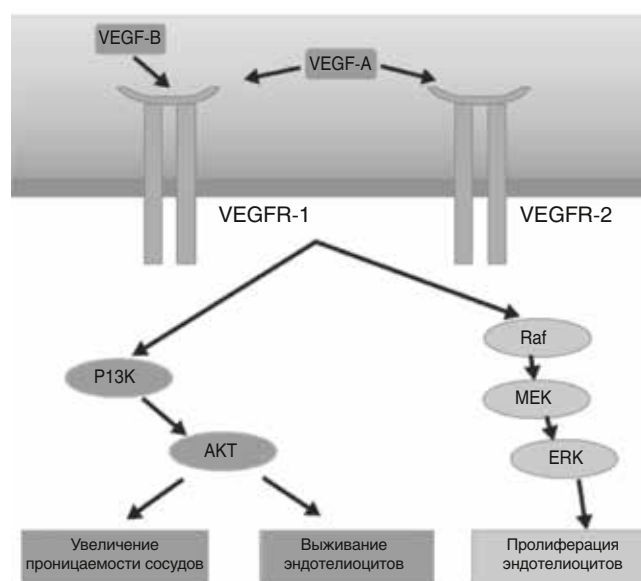


Рисунок 3. Сигнальные пути, активирующиеся при взаимодействии VEGF с рецепторами (из работы [26] с нашими модификациями)

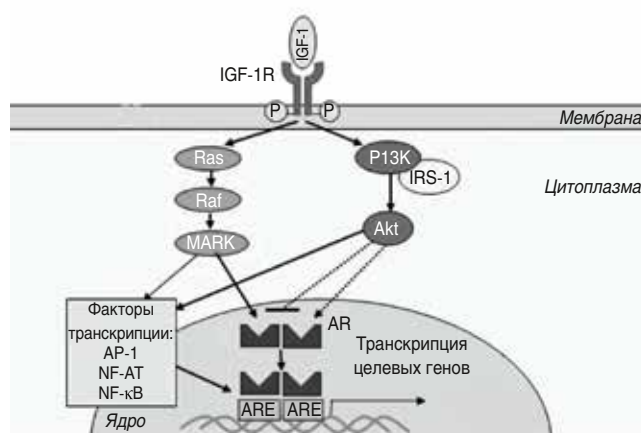


Рисунок 4. Сигнальный путь IGF1/IGF-1R [33]

включая околочелюбный тирозин в положении 950. Этот тирозин служит сайтом связывания для субстратов IGF-1R, которые после связывания и последующего

фосфорилирования инициируют передачу сигналов от IGF-1R внутрь клетки посредством активации целого ряда нижележащих эффекторов [32]. IGF-1 через свой рецептор запускает каскад реакций, приводящих к ингибированию факторов транскрипции (FOXO1). Активация рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 типа (IGF-1R) приводит к активации Ras/Raf/MAPK и PI3K/Akt путей (рис. 4), что способствует пролиферации клеток, изменению клеточной адгезии, усилению подвижности и нарушению апоптических процессов [33].

4. Сигнальный путь HGF/MET. C-Met (тирозин-протеинкиназа Met или рецептор фактора роста гепатоцитов (HGFR)) представляет собой белок, обладающий тирозинкиназной активностью, необходимый для эмбрионального развития, органогенеза и заживления ран, у человека кодируется геном MET. Гепатоцитарный фактор роста (HGF) и его сплайсинг-изоформы (NK1, NK2) являются единственными известными лигандами рецептора MET. MET обычно экспрессируется клетками эпителиального происхождения, а экспрессия HGF ограничена клетками мезенхимального происхождения. Когда HGF связывает рецептор MET, он индуцирует его димеризацию, ведущую к активации рецептора. Аномальная активация MET при раке коррелирует с плохим прогнозом: aberrантно активный MET инициирует рост опухоли, образование новых кровеносных сосудов. Регуляция экспрессии MET нарушена во многих типах злокачественных опухолей человека, включая ПРГШ [34].

Итак, лиганд HGF индуцирует каталитическую активность MET киназы, которая запускает фосфорилирование GAB1 по нескольким остаткам тирозина, которые активируют сигнальные эффекторы (PI3K, SHP2 и PLC-γ) и большое количество нижележащих сигнальных путей [35]: RAS, PI3K, STAT, бета-катенина, Notch посредством активации Delta-лиганда.

Регуляция сигнального пути MET может быть нарушена двумя способами: в результате мутации/амплификации MET и за счет увеличения экспрессии лиганда, что в результате приводит к постоянной активации PI3K/Akt сигнального пути [36]. Приблизительно 80% первичных опухолей ПРГШ экспрессирует лиганд HGF и Met, таким образом активируя важные сигнальные каскады, перекрывающиеся с сигнальным путем EGFR [37]. Met мутации и амплификации наблюдаются более чем в 13% опухолей ПРГШ [38].

Современные таргетные препараты на основе моноклональных антител

В настоящее время для клинического применения принято порядка 30 препаратов, мкАТ специфичных к поверхностным клеточным рецепторам (ERBB, IGF-1R и др.) и их лигандам [8].

1. Моноклональные антитела, специфичные к ERBB.

Основные терапевтические стратегии блокирования сигнальной сети ERBB на уровне рецепторов включают в себя: избирательное блокирование аутокринных лигандов ERBB-рецепторов (TGFα и HB-EGF) с помощью моноклональных антител (мкАТ) и избирательное блокирование ERBB-рецепторов с помощью мкАТ [8].

Избирательное воздействие мкАТ на раковые клетки основано на нескольких различных механизмах: 1) привлечение к опухоли клеток иммунной системы (антителозависимая клеточная цитотоксичность (АЗКЦ)); 2) прямое нарушение сигнала путем конкурентного связывания с рецептором; 3) нарушение димеризации рецептора; 4) направленная доставка токсинов или других действующих агентов [39].

Для лечения больных с ПРГШ, в частности с плоскоклеточным раком языка и слизистой дна полости рта, применяют анти-ERBB1-антитела цетуксимаб и панитумумаб. Цетуксимаб (Cetuximab) – химерный (мышь/человек) иммуноглобулин G1, производное мышинного мкАТ C225, аффинность связывания которого на 2 порядка выше аффинности связывания природных лигандов ERBB1. Связывание цетуксимаба с субдоменом III внеклеточной части ERBB1 вызывает интернализацию и последующую деградацию рецептора без его фосфорилирования и активации, что приводит к уменьшению числа рецепторов на клеточной поверхности и препятствует активации последующих сигнальных путей [40]. Цетуксимаб взаимодействует также с мутантным рецептором EGFRvIII (del27), вызывая интернализацию 50% лигандорецепторных комплексов и на 80% снижая фосфорилирование EGFRvIII. Цетуксимаб ингибирует связывание ERBB1 с эндогенными ростовыми факторами, подавляет клеточную подвижность и образование метастазов, индуцирует апоптоз раковых клеток, а также подавляет образование проангиогенных факторов VEGF и интерлейкина 8.

Панитумумаб (Panitumumab) – первое человеческое антитело, разрешенное для клинического применения, – имеет высокую аффинность к рецептору, связывается с субдоменом III внеклеточной части ERBB1 и нарушает взаимодействие этого рецептора с лигандами, препятствуя активации киназного домена рецептора и прерывая передачу сигнала. Панитумумаб относится к изотипу IgG2 и, в отличие от цетуксимаба, не индуцирует механизмы АЗКЦ [41].

Закончены клинические испытания следующего поколения мкАТ, специфичных к рецептору ERBB1. К ним относятся препараты матузумаб (matuzumab) и нимотузумаб (nimotuzumab), представляющие собой гуманизированные IgG, взаимодействующие с субдоменом III внеклеточного фрагмента рецептора ERBB1. Эпитоп матузумаба (производное мышинного мкАТ 425) отличается от эпитопа цетуксимаба (рис. 5).

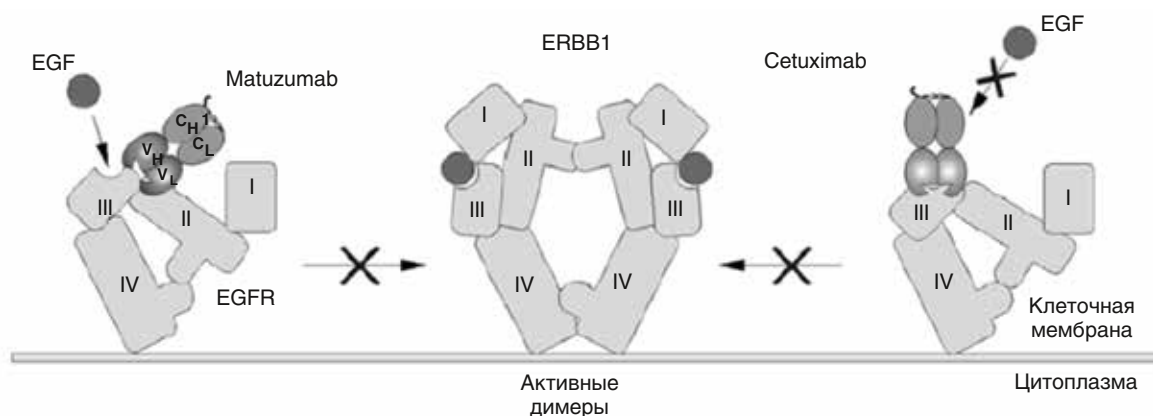


Рисунок 5. Схема механизмов ингибирования димеризации рецепторов антителами, специфичными к различным эпитопам ERBB1 [11]

Клинические испытания нимотузумаба на больных ПРГШ свидетельствуют о значительном увеличении продолжительности жизни этих больных при введении высоких доз антитела в сочетании с радиотерапией [42].

Третье поколение мкАТ, специфичных к рецептору ERBB1, представляет собой полностью человеческие моноклональные антитела IgG, связывающиеся с субдоменом III. Препараты на их основе, залутумумаб (zalutumumab) и нецитумумаб (necitumumab), проходят начальные стадии клинических испытаний. В 2009 г. начаты клинические испытания препарата MDX447 – биспецифического антитела формата (Fab) 2 с высоким сродством к ERBB1 и к Fc-рецепторам цитотоксических клеток [43].

Гуманизированное моноклональное анти-ERBB2-антитело трастузумаб (trastuzumab, Herceptin®) было первым препаратом мкАТ, разрешенным FDA для терапии рака. Гуманизированное моноклональное анти-ERBB2-антитело пертузумаб (pertuzumab, Omnitarg®) связывается с димеризационным плечом субдомена II внеклеточной части ERBB2. Трастузумаб эффективно ингибирует образование гетеродимера ERBB2 с ERBB1, но не препятствует его взаимодействию с ERBB3 [44]. В отличие от трастузумаба, который взаимодействует с эпитопом ERBB2, локализованным в субдомене IV, пертузумаб стерически препятствует образованию гетеродимеров ERBB2/ERBB1 и ERBB2/ERBB3 [45].

Механизмы действия трастузумаба и цетуксимаба исследованы достаточно детально [46]. Человеческие антитела формата IgG1 способны индуцировать механизмы АЗКЦ для уничтожения раковых клеток. Константный домен IgG2 имеет низкую аффинность связывания с Fc-рецепторами киллерных клеток, поэтому антитела такого формата (panitumumab, pertuzumab) не способны индуцировать АЗКЦ. Наоборот, при конструировании трифункциональных химерных антител эртумаксамаб (ertumaxomab) были использованы константные домены иммуноглобулинов мыши и крысы, способные связы-

ваться с рецепторами FcγRI и FcγRIII. Благодаря специфичности к CD3 эртумаксамаб перенацеливает (CD3+) – Т-клетки иммунной системы на опухоль и стимулирует выделение провоспалительных цитокинов (IL-6, IFNγ, TNFα). За счет химерного константного домена эртумаксамаб может также одновременно привлекать к опухоли и активировать FcγRI и FcγRIII положительные клетки иммунной системы.

Другой мощный механизм уничтожения патогенных клеток, комплемент-зависимая цитотоксичность (КЗЦ), не характерен при применении отдельных терапевтических антител, однако может проявляться при совместном применении антител, специфичных к разным эпитопам ERBB1 (например, cetuximab + matuzumab) [47].

2. Моноклональные антитела к VEGF-рецепторам и их лигандам. В настоящее время разрабатываются и проходят клинические испытания высокоспецифичные препараты, направленные на селективное подавление ангиогенеза; из них наиболее широкое применение получил бевацизумаб (Авастин, Аверга, Б-Маб) [48] – препарат гуманизированных моноклональных антител к VEGF, одобренный FDA для использования в комплексной терапии рака [49]. Ингибиторы VEGF предотвращают активацию рецепторов и дальнейшую трансдукцию проангиогенного сигнала, подавляя пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, препятствуя формированию сосудистой сети [50].

Клинические испытания проходят и другие анти-VEGF-препараты. Один из них – афлиберцепт – растворимый VEGFR, конъюгированный с константной областью иммуноглобулина. Аффинность афлиберцепта к VEGF-A по сравнению с бевацизумабом приблизительно на два порядка выше, к тому же афлиберцепт связывает VEGF-B и плацентарный фактор роста (PIGF), которые также участвуют в ангиогенезе [51].

3. Моноклональные антитела, специфичные к IGF и MET-рецепторам и их лигандам. МкАТ, нацеленные на IGF-1R, находятся на стадии клинических испытаний.

Так, эффективность и токсичность анти-IGF-1R антитела фижитумумаба (figitumumab) была исследована у 17 больных при ПРГШ. При использовании фижитумумаба в качестве единственного агента у пациентов с ПРГШ никаких клинически значимых эффектов не было обнаружено. Сочетание цетуксимаба и анти-IGF-1R антитела A12 в настоящее время оценивается в клинических испытаниях фазы II у больных ПРГШ. Лечение цетуксимаб-резистентных больных ПРГШ IGF-1R ингибитором AMG-479 дало в результате конверсию профиля экспрессии генов, связанных с резистентностью к цетуксимабу на профиль, связанный с чувствительностью к цетуксимабу [52]. Недавно началось исследование фазы II, где будет оцениваться выживаемость без прогрессирования больных ПРГШ, леченых цетуксимабом плюс ингибиторами двух киназ IGF-1R и рецептора инсулина, OSI-906.

Создано два полностью человеческих антитела против MET (R13 и R28), которые синергически ингибируют связывание HGF с MET и вызывают зависимую от антител клеточную цитотоксичность. R13 и R28 аннулируют вызванную HGF активацию MET, AKT1 и ERK1/2, а также миграцию и пролиферацию клеток. Ингибирующий эффект реализуется путем блокировки R13 состояния рецептора MET, что повышает авидность R28 для внеклеточного домена MET, таким образом блокируя связывание HGF без активации рецептора [53].

В ходе серии исследований показано, что для предотвращения активации тирозинкиназы MET необходимы по крайней мере три антитела, действующие на разные эпитопы HGF [54]. В настоящее время доступны два антитела против HGF: AV299 (AVEO) и AMG102 (Amgen) [55].

Заключение

Моноклональные антитела по-прежнему являются основой создаваемых соединений для таргетной терапии плоскоклеточного рака языка и слизистой дна полости рта, а также являются важным компонентом терапевтического регламента при комплексном лечении многих видов опухолевых заболеваний. Одной из основных проблем, которые выявляются при терапевтическом применении антител, оказалась их недостаточная эффективность. Для решения этой проблемы применяются разные подходы, в частности, антитела конъюгируют с токсинами различной природы или же используют комбинированное воздействия на опухолевые клетки нескольких антител, специфичных к разным эпитопам рецептора-мишени. Все это показывает, что терапевтический потенциал моноклональных антител к ERBB-, VEGF-, IGF- и MET-рецепторам еще далеко не исчерпан и, безусловно, будет играть важную роль в персонализированной медицине в ближайшее десятилетие.

Информация об авторах

Аза А. Льянова, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: blackswan-11@mail.ru

Любовь Ю. Владимирова, д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: vlu@aaanet.ru

Елена М. Франциянц, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории иммунофенотипирования опухолей, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru.

Денис С. Кутилин, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: fired2007@rambler.ru

Марина А. Енгибарян, к.м.н., руководитель отделения опухолей головы и шеи, Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: mar457@yandex.ru

DOI:10.18027/2224-5057-2017-7-4-77-87

For citation: Lyanova A. A., Vladimirova L. Yu., Frantsiyants E. M., Kutilin D. S., Engibaryan M. A. Molecular basis of modern targeted therapy for squamous cell carcinoma of the tongue and oral mucosa with monoclonal antibodies. *Malignant Tumours* 2017; 4: 77–87. (In Russ.)

Molecular basis of modern targeted therapy for squamous cell carcinoma of the tongue and oral mucosa with monoclonal antibodies

A. A. Lyanova, L. Yu. Vladimirova, E. M. Frantsiyants, D. S. Kutilin, M. A. Engibaryan

Rostov Scientific Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Abstract: The review presents an analysis of current data on the molecular mechanisms of targeted drugs action based on monoclonal antibodies aimed at main signaling pathways that change their activity in squamous cell carcinoma of the tongue and mucosa of the oral cavity. The main cellular signaling pathways and disturbances in their functioning, involved in the pathogenesis of this group of diseases, as well as the mechanisms of action of monoclonal antibodies on the ERBB 1 and 2 receptors (cetuximab, matuzumab, trastuzumab), VEGF ligands (bevacizumab, aflibercept), IGF- receptors (fazitumumab) and MET-receptor ligands (AV299 and AMG102) described in detail. The literature analysis showed that the therapeutic potential of monoclonal antibodies to ERBB-, VEGF-, IGF and MET receptors is far from exhausted, and the effectiveness of such therapy can be improved by the combined action of several antibodies.

Keywords: squamous cell carcinoma of the oral cavity, ERBB receptors, VEGF receptors, IGF and MET receptors, monoclonal antibodies

Information about the authors

Aza A. Lyanova, MD, Oncologist, Tumor Drug Therapy Department No.1, Rostov Scientific Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: blackswan-11@mail.ru

Liubov Yu. Vladimirova, MD, DSc Med, Professor, Head of the Tumor Drug Therapy Department No.1, Rostov Scientific Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: vlu@aanet.ru

Elena M. Frantsiyants, DSc Biol, Professor, Head of the Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, Rostov Scientific Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: super.gormon@yandex.ru.

Denis S. Kutilin, PhD Biol, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology, Rostov Scientific Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: fired2007@rambler.ru

Marina A. Engibaryan, MD, PhD Med, Head of the Department of Head and Neck Tumors, Rostov Scientific Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia, e-mail: mar457@yandex.ru

Литература • References

1. Гельфанд И. М., Романов И. С., Минкин А. У. Тактика лечения плоскоклеточного рака полости рта стадий cT1-2cN0M0. Опухоли головы и шеи. 2014. № 2. С. 33–36. [Gelfand I. M., Romanov I. S., Minkin A. U., Treatment policy for stages cT1-2cN0M10 oral squamous carcinoma, Опухohи golovy i shei, 2014, No. 2, pp. 33–36 (In Russ.)].
2. GBD 2013 Mortality Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age – sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013, *The Lancet*, 2015, Vol. 385 (9963), pp. 117–171.
3. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. 236 с. [Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu, Moscow: MNIIOI im. P. A. Gertsena, filial FGBU "NMIRTs" Minzdrava Rossii, 2016, 236 p. (In Russ.)].

4. Архипова О. Е., Черногубова Е. А., Лихтанская Н. В., Тарасов В. А., Кит О. И., Еремеева А. А., Матишов Д. Г. Анализ встречаемости онкологических заболеваний в Ростовской области. Пространственно-временная статистика. Наука Юга России. 2013. Т. 9. №3. С. 7–14. [Arkhipova O. E., Chernogubova E. A., Likhtanskaya N. V., Tarasov V. A., Kit O. I., Ereemeeva A. A., Matishov D. G. Analiz vstrechaemosti onkologicheskikh zabolevaniy v Rostovskoy oblasti. Prostranstvenno-vremennaya statistika, Nauka Yuga Rossii, 2013, Vol. 9, No. 3, pp. 7–14 (In Russ.)].
5. Жуков Н. В., Тюляндин С. А. Целевая терапия в лечении солидных опухолей: практика противоречит теории. Биохимия. 2008. № 73. С. 751–768. [Zhukov N. V., Tyulyandin S. A. Tselevaya terapiya v lechenii solidnykh opukholey: praktika protivorechit teorii, Biokhimiya, 2008, No. 73. pp. 751–768 (In Russ.)].
6. Бесова Н. С. Таргетные препараты: рациональный выбор первой линии лекарственной терапии диссеминированного колоректального рака. Совр. онкология. 2010. №12. С. 43–51. [Besova N. S. Targetnye preparaty: ratsional'nyy vybor pervoy linii lekarstvennoy terapii disseminirovannogo kolorektal'nogo raka, Sovr. Onkologiya, 2010, No. 12. pp. 43–51 (In Russ.)].
7. Blaszcak W., Barczak W., Wegner A., Golusinski W., Suchorska W. M. Clinical value of monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma, Med. Oncol., 2017, Vol. 34 (4), p. 60.
8. Северин Е. С., Саватеева М. В. Молекулярно-физиологические механизмы функционирования мембранных рецепторных систем. Acta Naturae. 2011. Т. 3. №1 (8). С. 20–29. [Severin E. S., Savvateeva M. V. Molecular and Physiological Mechanisms of Membrane Receptor Systems Functioning, Acta Naturae, 2011. Vol. 3, No. 1 (8), pp. 20–29].
9. Поляновский О. Л., Лебеденко Е. Н., Деев С. М. ERBB онкогены – мишени моноклональных антител. Биохимия. 2012. №77 (3). С. 289–311. [Polyanovskiy O. L., Lebedenko E. N., Deev S. M. ERBB onkogeny – misheni monoklona'nykh antitel, Biokhimiya, 2012, No. 77 (3), pp. 289–311 (In Russ.)].
10. Masunaga H., Sugimoto Y., Magi S., Itasaki R., Okada-Hatakeyama M., Kurata H. Robustness analysis of the detailed kinetic model of an ErbB signaling network by using dynamic sensitivity, PLoS One, 2017, Vol. 12 (5), e0178250.
11. Wilson K. J., Gilmore J. L., Foley J., Lemmon M. A., Riese D. J., 2nd Pharmacol. Ther., 2009, Vol. 122, pp. 1–8.
12. Lemmon M. A. Ligand-induced ErbB receptor dimerization, Exp. Cell Res., 2009, Vol. 315, pp. 638–648.
13. Citri A., Gan J., Mosseson J. et al. Hsp90 restrains ErbB-2/HER2 signalling by limiting heterodimer formation, EMBO Rep., 2004, Vol. 5, p. 3943.
14. Ochoa D., Jonikas M., Lawrence R. T. et al. An atlas of human kinase regulation, Mol. Syst. Biol., 2016, Vol. 12 (12), p. 888.
15. Ohnishi Y., Yasui H., Kakudo K., Nozaki M. Regulation of cell migration via the EGFR signaling pathway in oral squamous cell carcinoma cells, Oncology Letters, 2017, Vol. 13 (2), pp. 930–936.
16. Kaushansky A., Gordus A., Budnik B. A., Lane W. S., Rush J., MacBeath G. System-wide investigation of ErbB4 reveals 19 sites of Tyr phosphorylation that are unusually selective in their recruitment properties, Chem. Biol., 2008, Vol. 15, pp. 808–817.
17. Berger M. B., Mendrola J. M., Lemmon M. A. ErbB3/HER3 does not homodimerize upon neuregulin binding at the cell surface, FEBS Lett., 2004, Vol. 569, pp. 332–336.
18. Austin C. D., De Maziere A. M., Pisacane P. I. et al. Endocytosis and sorting of ErbB2 and the site of action of cancer therapeutics trastuzumab and geldanamycin, Mol. Biol. Cell., 2004, Vol. 15, pp. 5268–5282.
19. Красильников М. А. Сигнальные пути, регулируемые фосфатидилинозит-3-киназой и их значение для роста, выживаемости и злокачественной трансформации клеток // Биохимия. 2000. Т. 65 (1), С. 68–78. [Krasilnikov M. A. Signalnye puti, reguliruemye fosfatidilinozit-3-kinazoy i ikh znachenie dlya rosta, vyzhivaemosti i zlokachestvennoy transformatsii kletok, Biokhimiya, 2000, Vol. 65 (1), pp. 68–78 (In Russ.)].
20. Wang Y., Kristensen G. B., Helland A. et al. Protein expression and prognostic value of genes in the erb-b signaling pathway in advanced ovarian carcinomas, J. Clin. Pathol., 2005, Vol. 124, pp. 392–401.
21. Subramaniam S., Unsicker K. Extracellular signal-regulated kinase as an inducer of non-apoptotic neuronal death, Neuroscience, 2006, Vol. 138, pp. 1055–1065.
22. Hsu S. C., Hung M. C. Characterization of a novel tripartite nuclear localization sequence in the EGFR family, J. Biol. Chem., 2007, Vol. 282, pp. 10432–10440.
23. Zhang Z., Stiegler A. L., Boggon T. J., Kobayashi S., Halmos B. EGFR-mutated lung cancer: a paradigm of molecular oncology, Oncotarget, 2010, Vol. 1, pp. 497–514.
24. Sharma S. V., Bell D. W., Settleman J., Haber D. A. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer, Nat. Rev. Cancer, 2007, Vol. 8, pp. 169–181.
25. Wang X., Schneider A. HIF-2-mediated activation of the epidermal growth factor receptor potentiates head and neck cancer cell migration in response to hypoxia, Carcinogenesis, 2010, Vol. 31, pp. 1202–1210.

26. Krajewski K. M., Braschi-Amirfarzan M., DiPiro P. J., Jagannathan J. P., Shinagare A. B. Molecular Targeted Therapy in Modern Oncology: Imaging Assessment of Treatment Response and Toxicities, *Korean J. Radiol.*, 2017, Vol. 18 (1), pp. 28–41.
27. Тырси́на Е. Г., Никулицкий С. И. Роль регуляторной VEGF/VEGF-R1-системы в опухолевом ангиогенезе (обзор литературы) *Онкогинекология*. 2015. № 4. С. 4–12. [Tyrsina E. G., Nikulitskiy S. I. Rol' regulatorynoy VEGF/VEGF-R1-sistemy v opukholevom angiogeneze (obzor literatury), *Onkoginekologiya*, 2015, No. 4, pp. 4–12 (In Russ.)].
28. Wey J. S., Fan F., Gray M. J. et al. Vascular endothelial growth factor receptor-1 promotes migration and invasion in pancreatic carcinoma cell lines, *Cancer*, 2005, Vol. 104, pp. 427–438.
29. Ferrara N., Gerber H. P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors, *Nature Med.*, 2003, Vol. 9 (6), pp. 669–676
30. Miletic H., Niclou S. P., Johansson M., Bjerkvig R. Anti-VEGF therapies for malignant glioma: treatment effects and escape mechanisms, *Expert Opin.*, 2009, Vol. 13 (4), pp. 455–468.
31. Кит О. И., Франциянц Е. М., Никипелова Е. А., Комарова Е. Ф., Козлова Л. С., Таварян И. С., Аверкин М. А., Черярина Н. Д. Изменения маркеров пролиферации, неоангиогенеза и системы активации плазминогена в ткани рака прямой кишки. Экспериментальная и клиническая гатсроэнтерология. 2015. № 2. С. 40–45. [Kit O. I., Frantsiyants E. M., Nikipelova E. A., Komarova E. F., Kozlova L. S., Tavaryan I. S., Averkin M. A., Cheryarina N. D. Izmeneniya markerov proliferatsii, neoangiogeneza i sistemy aktivatsii plazminogena v tkani raka pryamoy kishki, *Eksperimental'naya i klinicheskaya gatsroenterologiya*, 2015, No. 2, pp. 40–45 (In Russ.)].
32. Rak J., Yu J. L., Klement G. et al. Oncogenes and angiogenesis: signaling three-dimensional tumor growth, *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.*, 2000, Vol. 5 (1), pp. 24–33.
33. Чехонин В. П., Шеин С. А., Корчагина А. А., Гурина О. И. Роль VEGF в развитии неопластического ангиогенеза. Вестник РАМН, 2012. № 2. С. 23–34. [Chekhonin V. P., Shein S. A., Korchagina A. A., Gurina O. I. Rol' VEGF v razvitii neoplasticheskogo angiogeneza, *Vestnik RAMN*, 2012, No. 2, pp. 23–34 (In Russ.)].
34. Шушанов С. С., Кравцова Т. А., Черных Ю. Б. Влияние инсулиноподобного фактора роста 1 типа (IGF-1) на выживаемость клеток множественной миеломы человек. Российский биотерапевтический журнал. 2013. Т. 12. № 3. С. 29–38. [Shushanov S. S., Kravtsova T. A., Chernykh Yu. B. Vliyaniye insulinopodobnogo faktora rosta 1 tipa (IGF-1) na vyzhivaemost' kletok mnozhestvennoy mielomy chelovek, *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal*, 2013, Vol. 12, No. 3, pp. 29–38 (In Russ.)].
35. Brahmkhatri V. P., Prasanna C., Atreya H. S. Insulin-Like Growth Factor System in Cancer: Novel Targeted Therapies, *BioMed Research International*, 2015, Vol. 2015, p. 538019.
36. Liu J., Brown R. E. Immunohistochemical expressions of fatty acid synthase and phosphorylated c-Met in thyroid carcinomas of follicular origin, *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 2011, Vol. 4 (8), pp. 755–764.
37. Gual P., Giordano S., Anguissola S., Parker P. J., Comoglio P. M. Gab1 phosphorylation: a novel mechanism for negative regulation of HGF receptor signaling, *Oncogene*, 2001, Vol. 20 (2), pp. 156–166.
38. Sierra J. R., Tsao M. S. c-MET as a potential therapeutic target and biomarker in cancer, *Ther. Adv. Med. Oncol.*, 2011, Vol. 3, pp. S21 – S35.
39. Knowles L. M., Stabile L. P., Egloff A. M. et al. HGF and c-Met participate in paracrine tumorigenic pathways in head and neck squamous cell cancer, *Clin. Cancer Res.*, 2009, Vol. 15, pp. 3740–3750.
40. Seiwert T. Y., Jagadeeswaran R., Faoro L. et al. The met receptor tyrosine kinase is a potential novel therapeutic target for head and neck squamous cell carcinoma, *Cancer Res.*, 2009, Vol. 69, pp. 3021–3031.
41. Деев С. М., Лебеденко Е. Н. Современные технологии создания неприродных антител для клинического применения. *Acta Naturae*. 2009. № 1, pp. 32–50. [Deev S. M., Lebedenko E. N. Sovremennye tekhnologii sozdaniya neprirodnkh antitel dlya klinicheskogo primeneniya, *Acta Naturae*, 2009, No. 1, pp. 32–50 (In Russ.)].
42. Martinelli E., De Palma R., Orditura M., De Vita F., Ciardiello F. *Clin. Exp. Immunol.*, 2009, Vol. 158, pp. 1–9.
43. Socinski M. A. Antibodies to the Epidermal Growth Factor Receptor in Non – Small Cell Lung Cancer: Current Status of Matuzumab and Panitumumab, *Clin. Cancer Res.*, 2007, Vol. 13, pp. 4597–4601.
44. Xu S., Ramos-Suzarte M., Bai X., Xu B. Treatment outcome of nimotuzumab plus chemotherapy in advanced cancer patients: a single institute experience, *Oncotarget*, 2016, Vol. 7 (22), pp. 33391–33407.
45. Argyriou A. A., Kalofonos H. P. Recent advances relating to the clinical application of naked monoclonal antibodies in solid tumors, *Mol. Med.*, 2009, Vol. 15, pp. 183–191.
46. Wehrman T. S., Raab W. J., Casipit C. L., Doyonnas R., Pomerantz J. H., Blau H. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, Vol. 103, pp. 19063–19068.
47. Nahta R., Esteva F. J. Herceptin: mechanisms of action and resistance, *Cancer Lett.*, 2006, Vol. 232, pp. 123–138.
48. Hopper-Borge E. A., Nasto R. E., Ratushny V., Weiner L. M., Golemis E. A., Astsaturov I. *Expert Opin. Ther. Targets*, 2009, Vol. 13, pp. 339–362.

49. de Jong R. N., Beurskens F. J., Verploegen S., Strumane K., van Kampen M. D., Voorhorst M., Horstman W., Engelberts P. J., Oostindie S. C., Wang G., Heck A. J., Schuurman J., Parren P. W. A Novel Platform for the Potentiation of Therapeutic Antibodies Based on Antigen-Dependent Formation of IgG Hexamers at the Cell Surface, *PLoS Biol.*, 2016, Vol. 14 (1), e1002344.
50. Орлов С. В., Фогт С. Н., Шустова М. С. Успешная регистрация отечественного биоаналога бевацизумаба – новые возможности эффективной терапии больных неплакоклеточным немелкоклеточным раком легкого. Исследования и практика в медицине. 2015. №2 (4), С. 132–136. [Orlov S. V., Fogt S. N., Shustova M. S. Successful registration of domestic bioanalogue of bevacizumab – new opportunities for effective treatment of patients with non-squamous cell non-small cell lung cancer, *Research'n Practical Medicine Journal*, 2015, No. 2 (4), pp. 132–136 (In Russ.)].
51. Norden A. D., Drappatz J., Wen P. Y. Antiangiogenic therapies for high-grade glioma, *Nature Rev. Neurol.*, 2009, Vol. 5 (11), pp. 610–620.
52. Lee C. G., Heijn M., di Tomaso E. et al. Anti-Vascular endothelial growth factor treatment augments tumor radiation response under normoxic or hypoxic conditions, *Cancer Res.*, 2000, Vol. 60 (19), pp. 5565–5570.
53. Gomez-Manzano C., Holash J., Fueyo J. et al. VEGF Trap induces antiglioma effect at different stages of disease, *Neuro Oncol.*, 2008, Vol. 10 (6), pp. 940–945.
54. Chung C. H., Pohlmann P. R., Rothenberg M. L. et al. Insulin-like growth factor-1 receptor inhibitor, AMG-479, in cetuximab-refractory head and neck squamous cell carcinoma, *Head Neck*, 2011, Vol. 33, pp. 1804–1808.
55. van der Horst E. H., Chinn L., Wang M., Velilla T., Tran H., Madrona Y., Lam A., Ji M., Hoey T. C., Sato A. K. Discovery of Fully Human Anti-MET Monoclonal Antibodies with Antitumor Activity against Colon Cancer Tumor Models In Vivo, *Neoplasia*, 2009, Vol. 11, pp. 355–364.
56. Cao B., Su Y., Oskarsson M., Zhao P., Kort E. J., Fisher R. J., Wang L. M., Vande Woude G. F. Neutralizing monoclonal antibodies to hepatocyte growth factor/scatter factor (HGF/SF) display antitumor activity in animal models, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2001, Vol. 98 (13), pp. 7443–7448.
57. Burgess T., Coxon A., Meyer S., Sun J., Rex K. et al. Fully human monoclonal antibodies to hepatocyte growth factor with therapeutic potential against hepatocyte growth factor/c-Met-dependent human tumors. *Cancer Res.* 2006, Vol. 66 (3), pp. 1721–1729.