

Проблемы классификации таргетной терапии

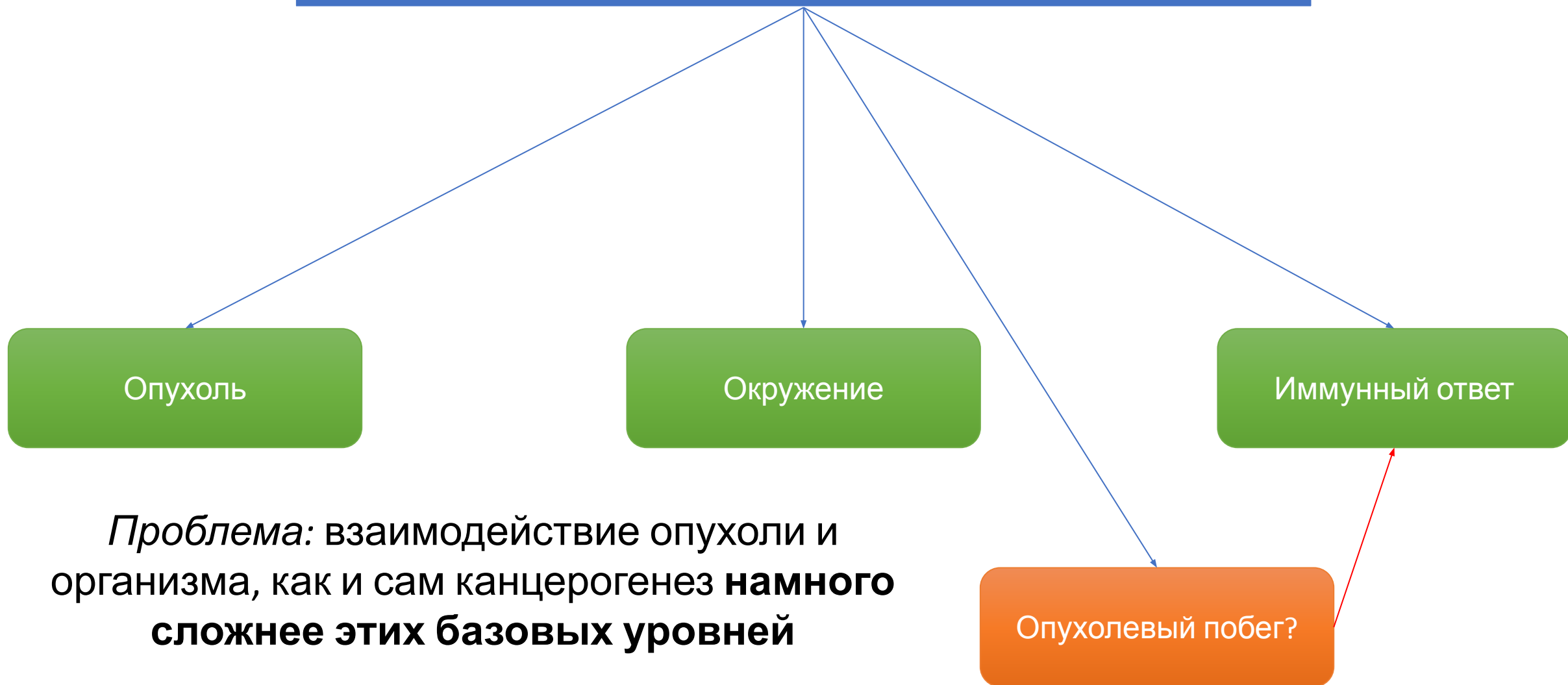
Презентацию выполнил Меркушов Алексей, группа 2.4.05а,
РНИМУ имени Пирогова

Куратор – Румянцева Юлия Васильевна, к. м. н.

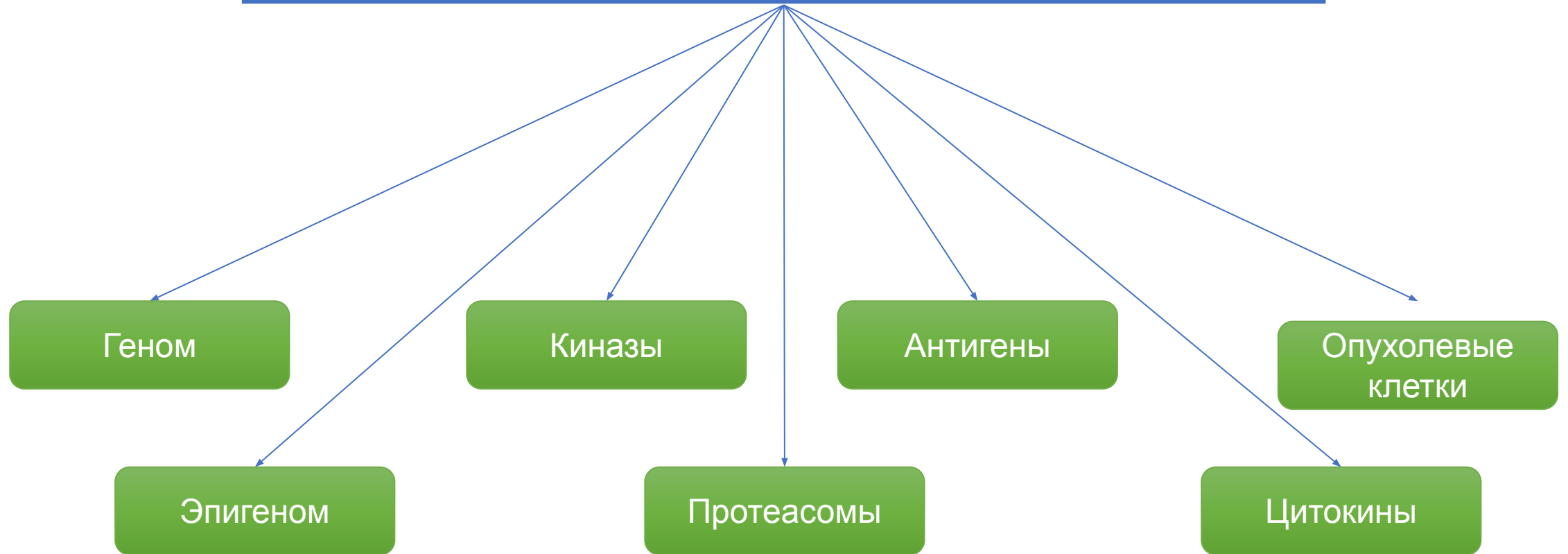


Адаптировано из Pereira M.A. et al. (2020) Cancer Genomics in Precision Oncology: Applications, Challenges, and Prospects. In: Masood N., Shakil Malik S. (eds) 'Essentials of Cancer Genomic, Computational Approaches and Precision Medicine. Springer, Singapore

Три уровня опухолевой биологии

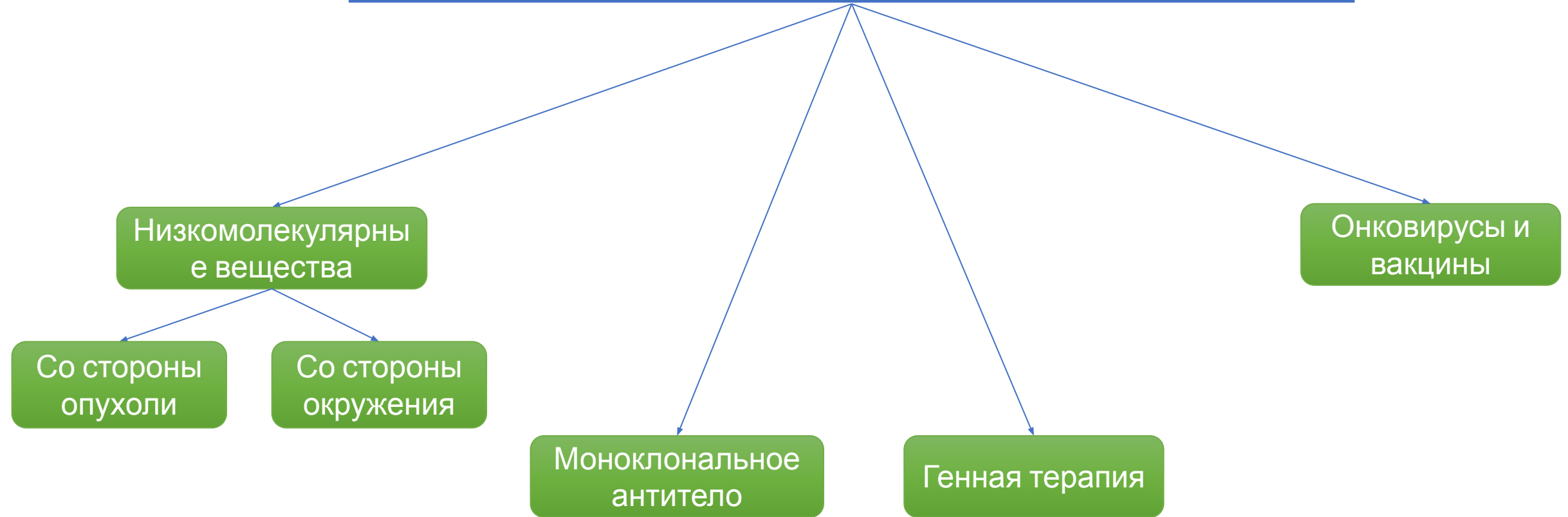


Классификация по типу мишени



Огромная проблема: очень много целей просто **невозможно сгруппировать** в единые категории

Классификация по типу «пули»



Почти все ныне существующие препараты подпадают под одну из 4 категорий

Другие существующие классификации

- Обладают более статистическим и научным значением
- Например, шкала *JCR* оценивает эффективность уже существующих, одобренных FDA препаратов и делает малый акцент на разрабатываемых
- Шкала *ESMO* прогнозирует потенциальное действие только проходящих стадию разработки или клинических испытаний
- Существует и схожая шкала *NCT* – оценивает опыт применения препаратов по различной имеющейся литературе

Другие существующие классификации

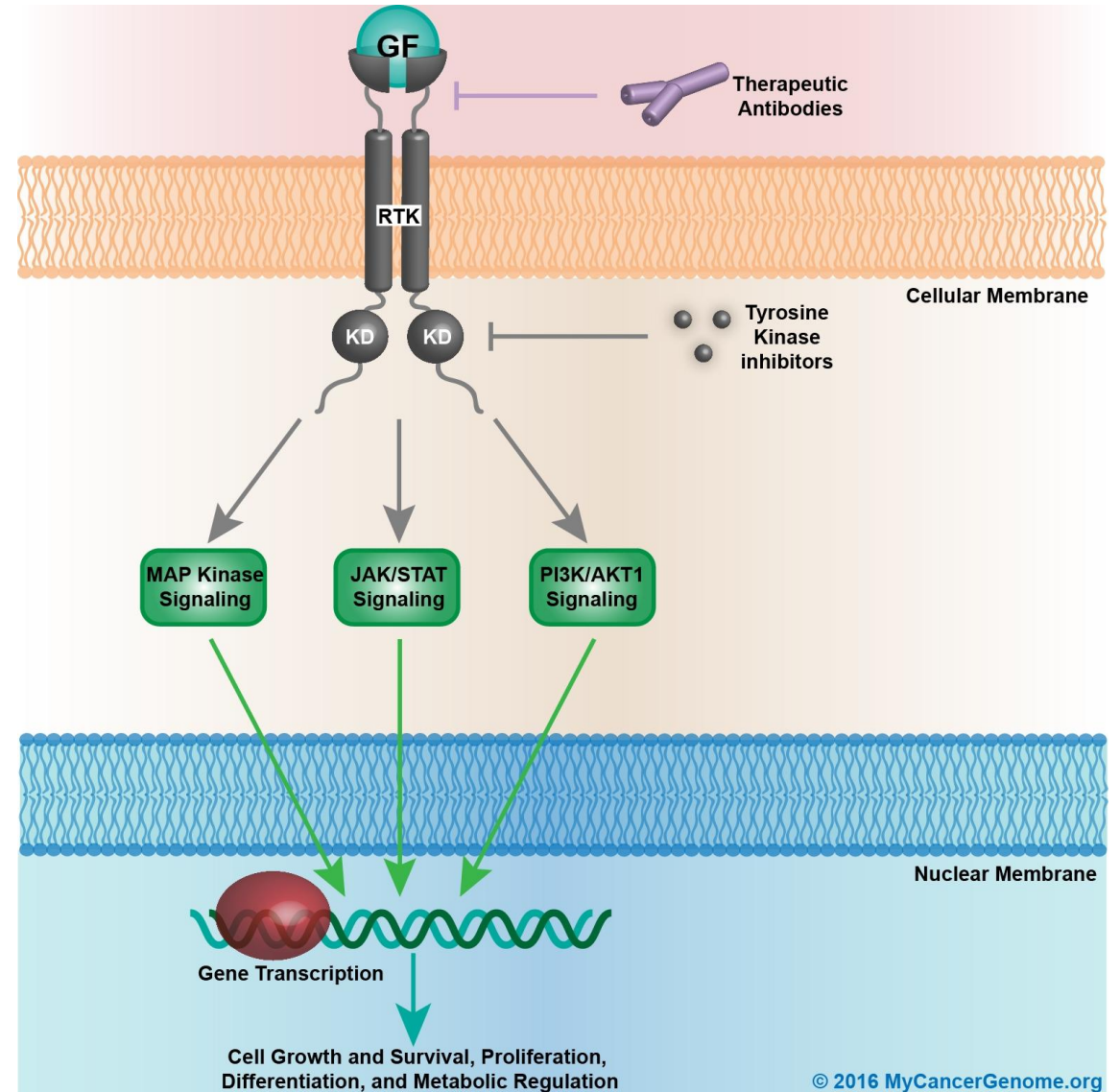
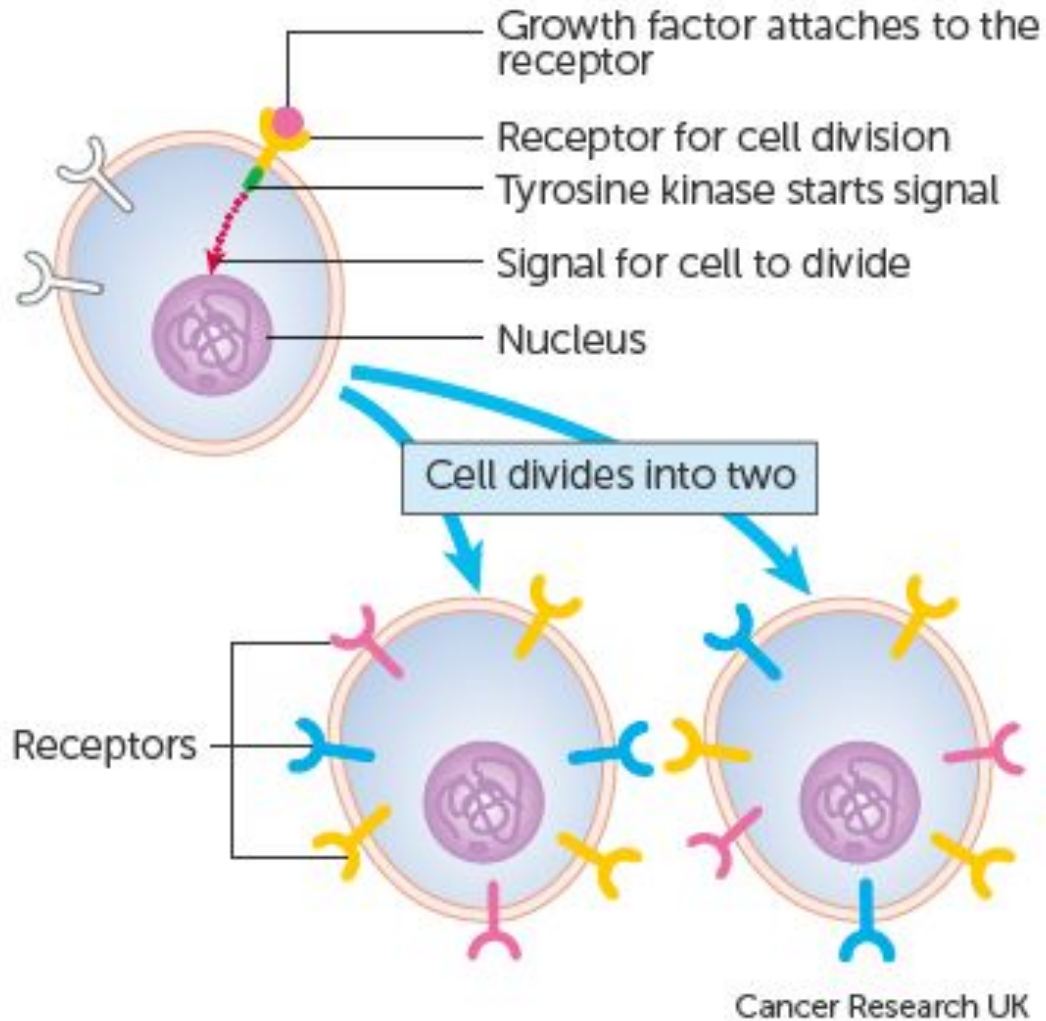
	AMP / CAP / ASCO / ACMG	ESMO	NCT
JCR Tier 1	Strong clinical significance A: FDA approved therapy / professional guidelines B: Well-powered studies with expert consensus	Ready for routine use A: Prospective randomized trial B: Prospective non-randomized trial C: Basket trials and trials across tumor types	Level m1 Same entity A: Prospective study B: Retrospective study C: Case reports
JCR Tier 2	Potential clinical significance C: FDA approval in different entity / inclusion in clinical trial / multiple small studies with some consensus D: Preclinical trials / case reports	Investigational therapeutic options A: Retrospective studies B: Prospective trials; endpoints not currently available	
		Hypothetical targets III A: As ESCAT I, but in different entity III B: Alteration with predicted impact in same pathway as ESCAT I	Level m2 Different entity A: Prospective study B: Retrospective study C: Case reports
		Hypothetical targets IV A: <i>in vivo</i> or <i>in vitro</i> evidence IV B: <i>in silico</i> evidence	Level m3 <i>In vitro / in vivo</i> results
JCR Tier 3	Unknown clinical significance No convincing evidence of cancer association	Combination development Objective response but not improved outcome	Level m4 Biological rationale No clinical/preclinical data available
JCR Tier 4	Benign variants No existing evidence of cancer association	ESCAT X Benign variants	

Мишени низкомолекулярных веществ: киназы

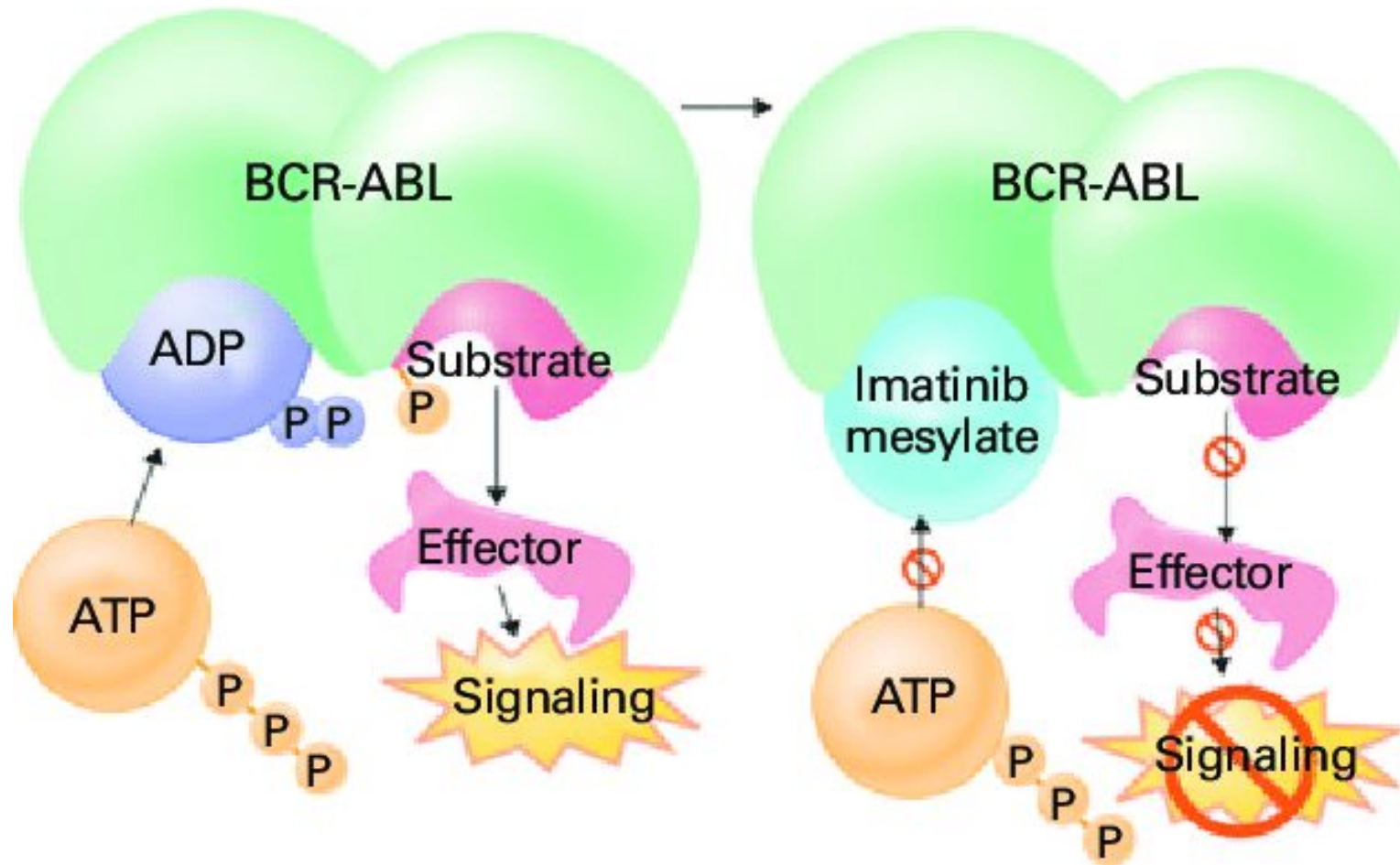


Изменение активности фермента способом фосфорилирования-дефосфорилирования

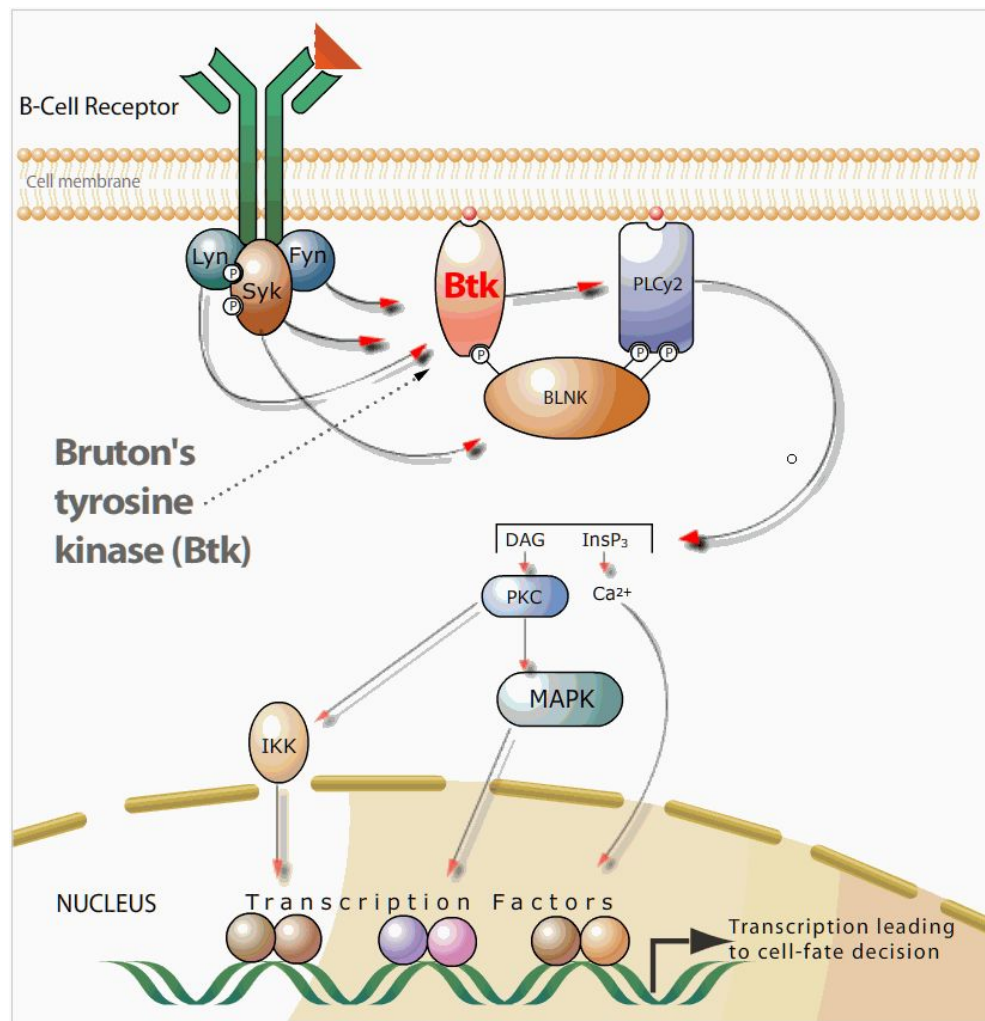
Мишени низкомолекулярных веществ: тирозинкиназы



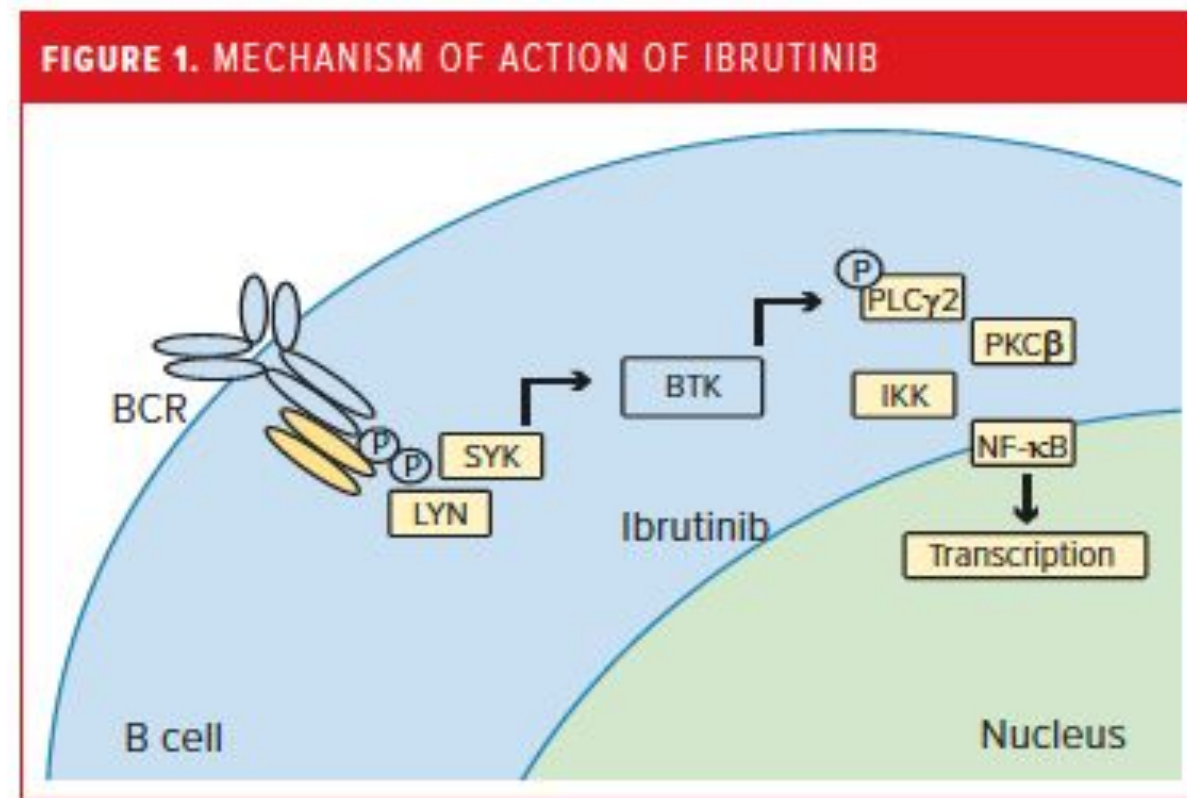
Иматиниб: начало начал



Ибрутиниб: закрепление успехов



Источник: Pharmalytics Inc.



Источник:

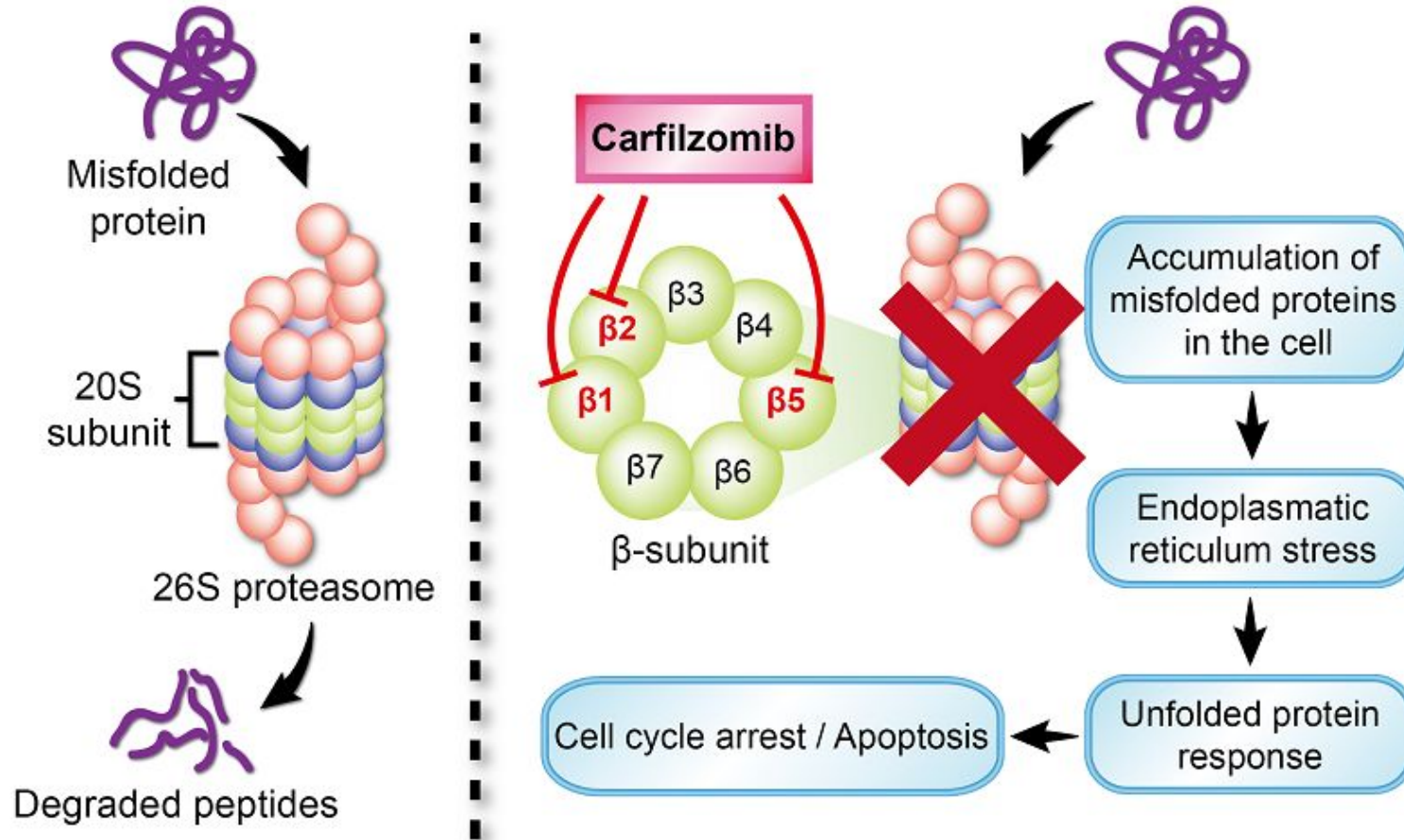
<https://www.pharmacytimes.com/publications/Directions-in-Pharmacy/2020/February2020/new-combination-therapies-for-the-treatment-of-chronic-lymphocytic-leukemia>

Уже применяющиеся ИТК

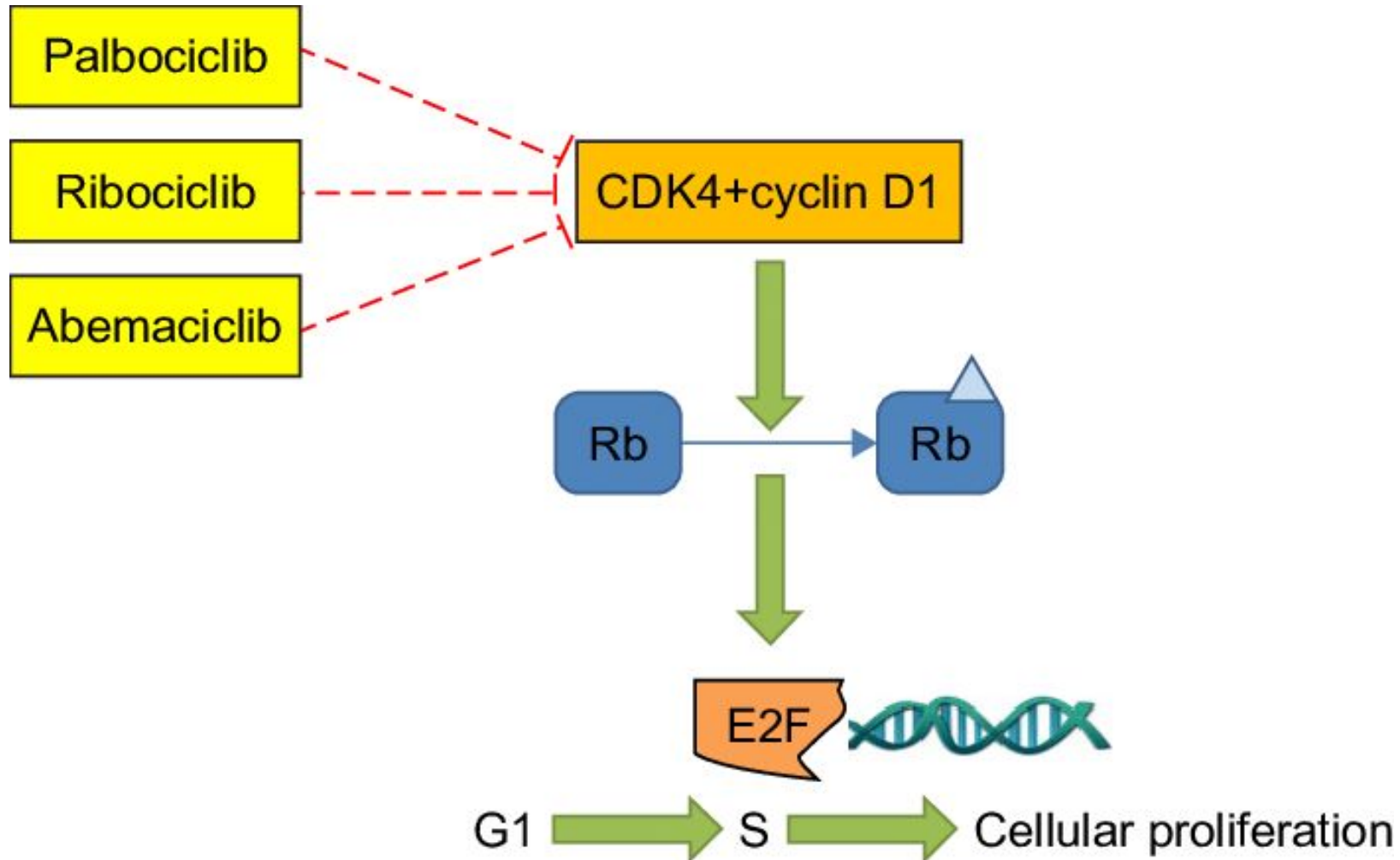
Table 1 TKI launched on market

TKI	Time to market	Development company	Target	Application of disease
Imatinib	2001	Novartis	Abl, PDGFR, SCFR	CML, GIST
Gefitinib	2003	AstraZeneca	EGFR	NSCLC
Nilotinib	2004	Novartis	Bcr-Abl, PDGFR	CML
Sorafenib	2005	Bayer	Raf, VEGFR, PDGER	Advanced RCC
Sunitinib	2006	Pfizer	PDGFR, VEGFR,	GIST, Advanced RCC
Dasatinib	2006	Bristol-Myers Squibb	Bcr-Abl, SRC, PDGFR	CML
Lapatinib	2007	GlaxoSmithKline	EGFR	Breast cancer
Pazopanib	2009	GlaxoSmithKline	VEGFR, PDGFR, FGFR	Advanced RCC,STS,NSCLC
Crizotinib	2011	Pfizer	ALK	NSCLC
Ruxolitinib	2011	Novartis	JAK1, JAK2	myelofibrosis
vandetanib	2011	AstraZeneca	VEGFR, EGFR	Advanced Thyroid cancer
Axitinib	2012	Pfizer	VEGFR	Advanced RCC
Bosutinib	2012	Wyeth	Abl, SRC	CML
Afatinib	2013	Boehringer Ingelheim	EGFR	NSCLC
Erlotinib	2013	Roche	EGFR	NSCLC
Ceritinib	2014	Novartis	ALK	NSCLC
Osimertinib	2015	AstraZeneca	EGFR	NSCLC
Lenvatinib	2015	Eisai	VEGFR	DTC
Alectinib	2015	Roche	ALK	NSCLC
Regorafenib	2017	Bayer	VEGFR, EGFR	HCC, CRC,GIST
Neratinib	2017	Puma	HER2	Breast cancer
Brigatinib	2017	Ariad	ALK	NSCLC

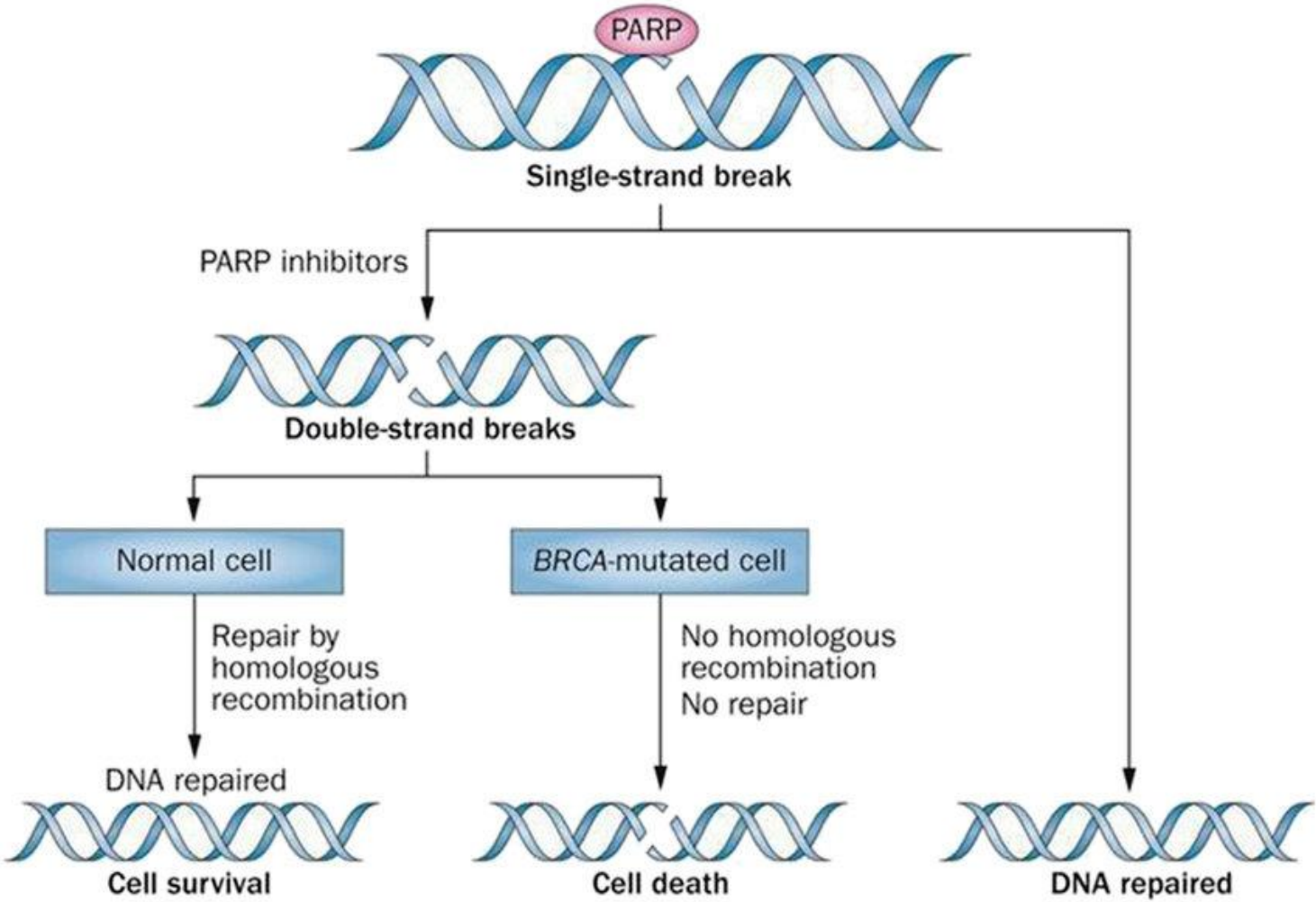
Альтернативные пути: активаторы протеасом



Действуем на клеточный цикл с абемациклибом

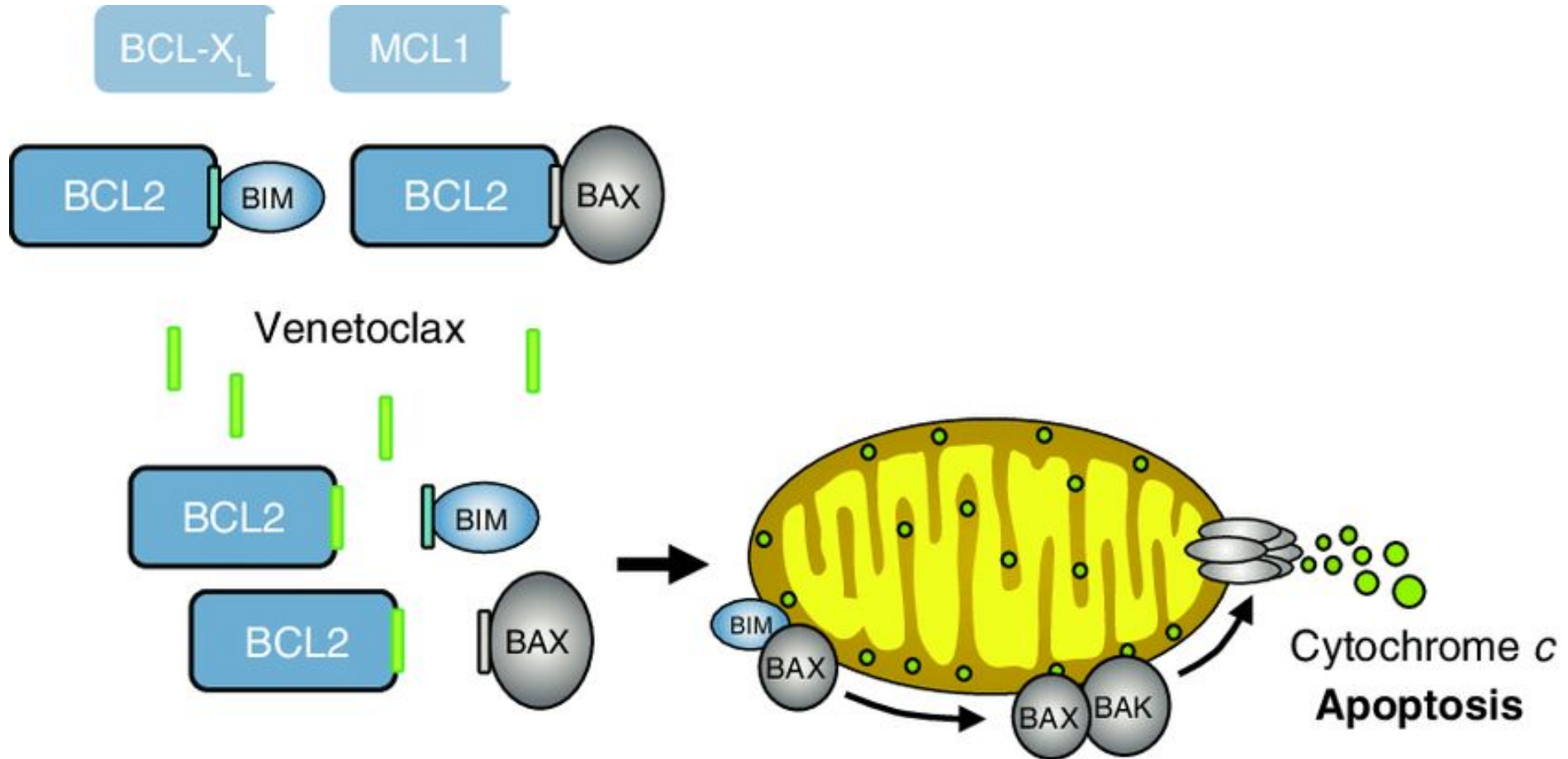


Бьем прицельно с ингибиторами PARP: почему это (относительно) безопасно?

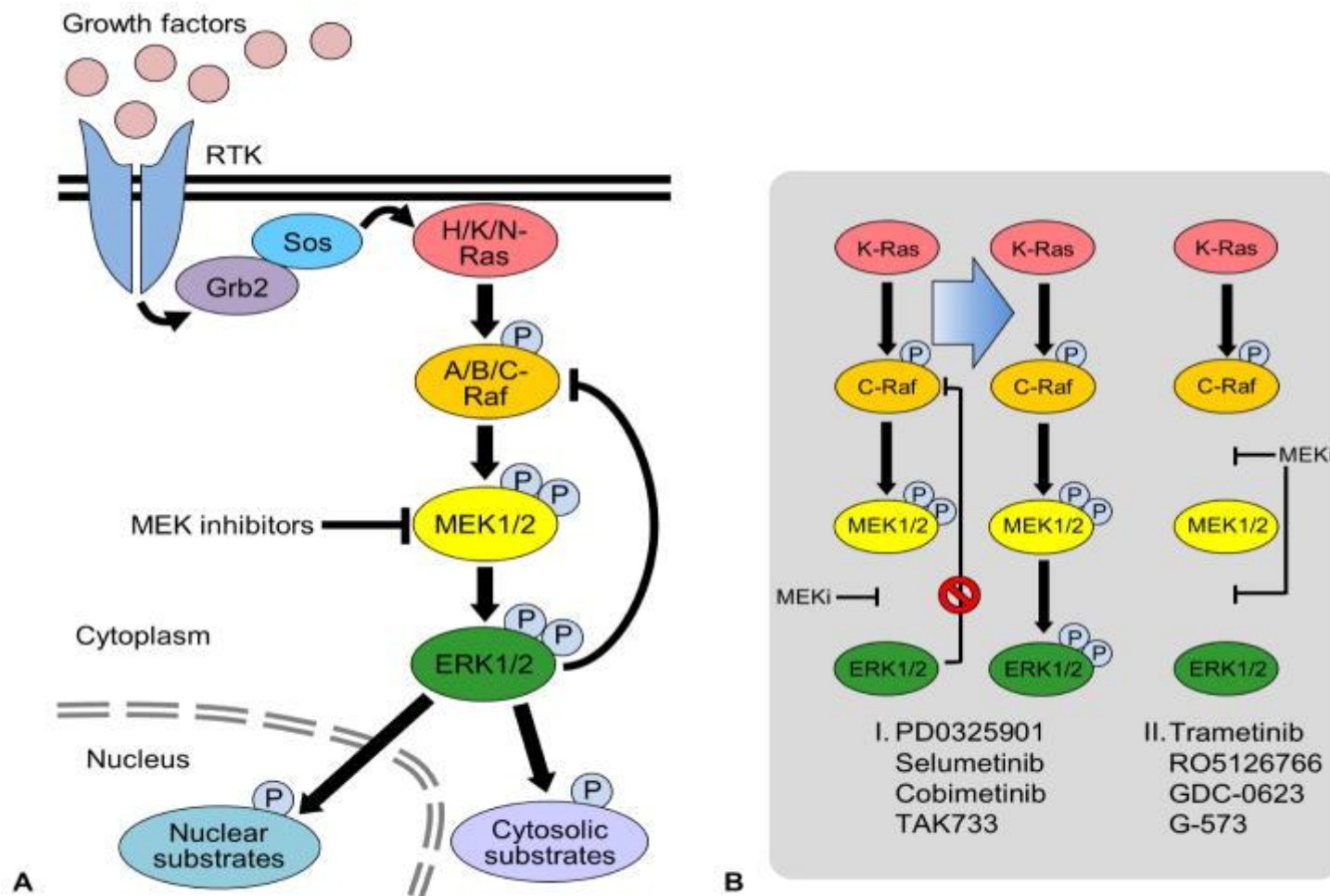


Lipovits G, Loh KP, Soto-Perez-de-Celis E, et al. PARP inhibitors in older patients with ovarian and breast cancer: Young International Society of Geriatric Oncology review paper. *J Geriatr Oncol.* 2019;10(2):337-345.

Возвращаем апоптоз с венетоклаксом



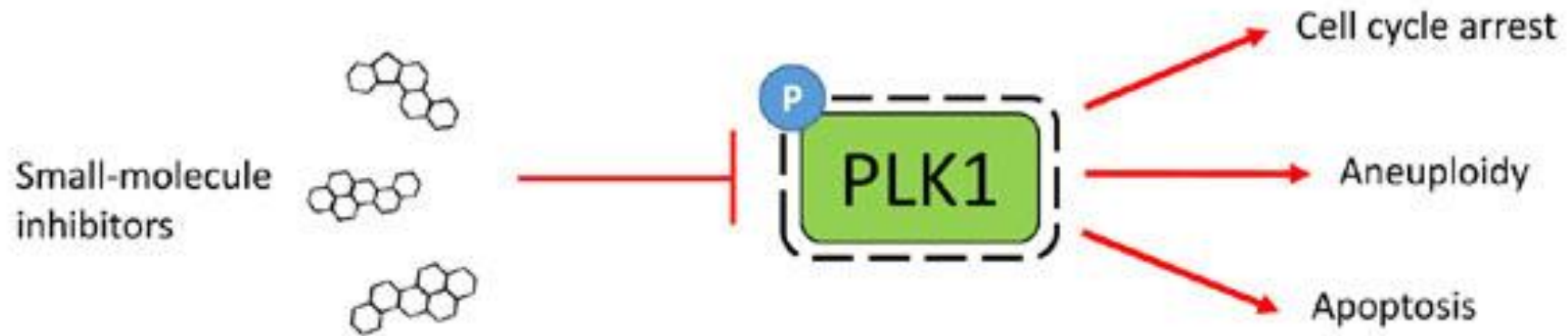
Боремся с меланомами ингибиторами MEK и B-Raf



Новые горизонты или новые проблемы? Ингибиторы поло-киназ

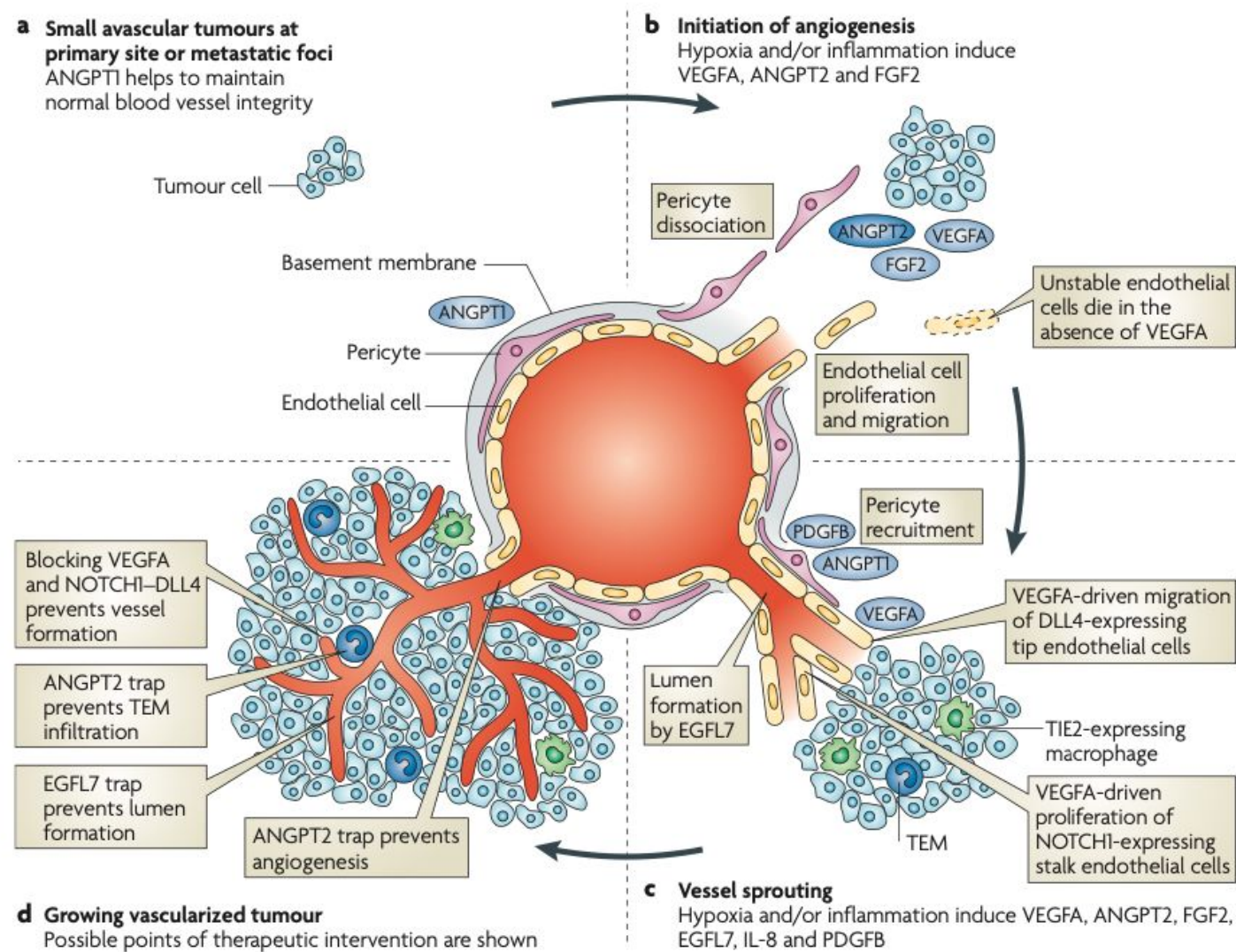
PLK1 plays pivotal roles in mitosis, cytokinesis and DNA damage response

Close correlations between PLK1 alterations and carcinogenesis have been widely documented

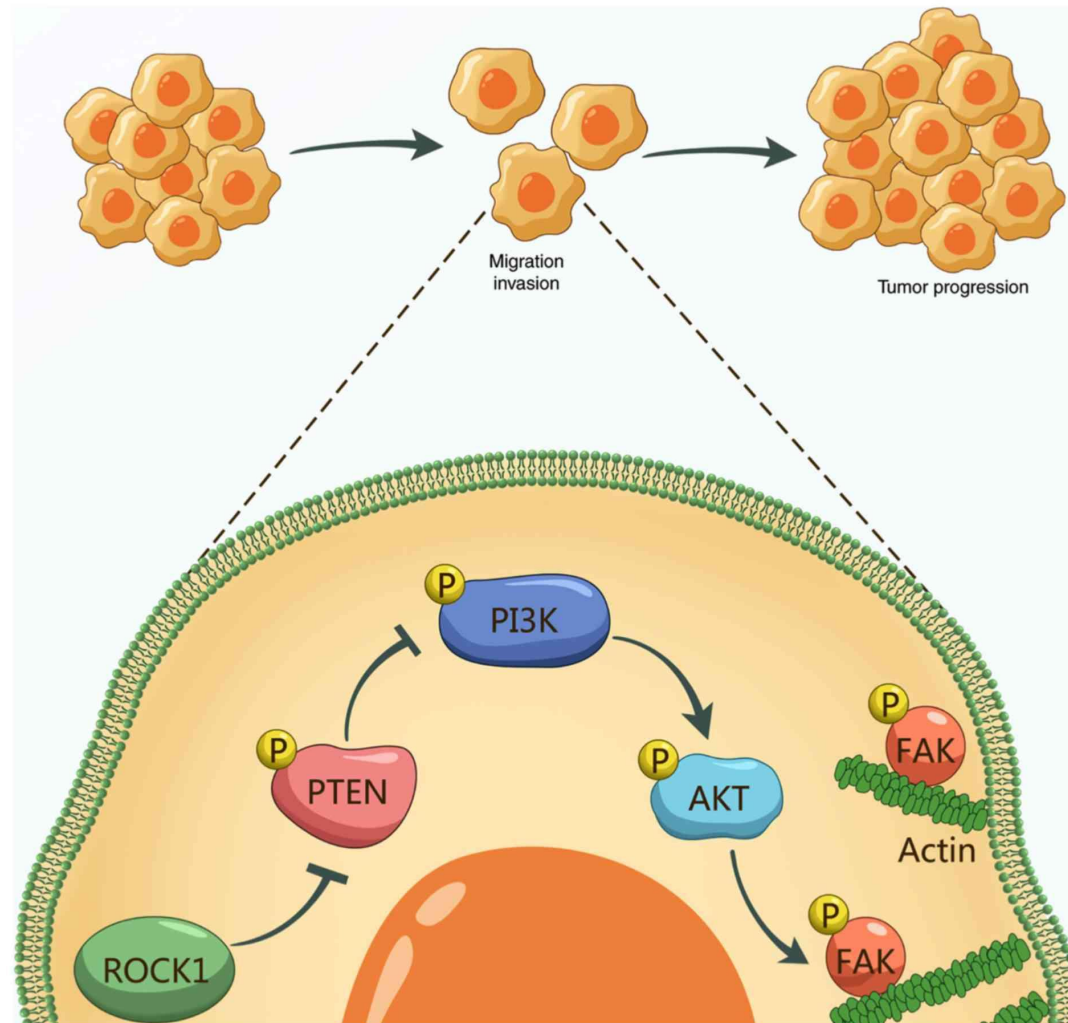


Pharmacological inhibition of PLK1 represents a reasonable strategy in the search for new anticancer compounds applicable for clinical treatment of childhood cancer

Целимся в ангиогенез: TIE-2 ингибиторы

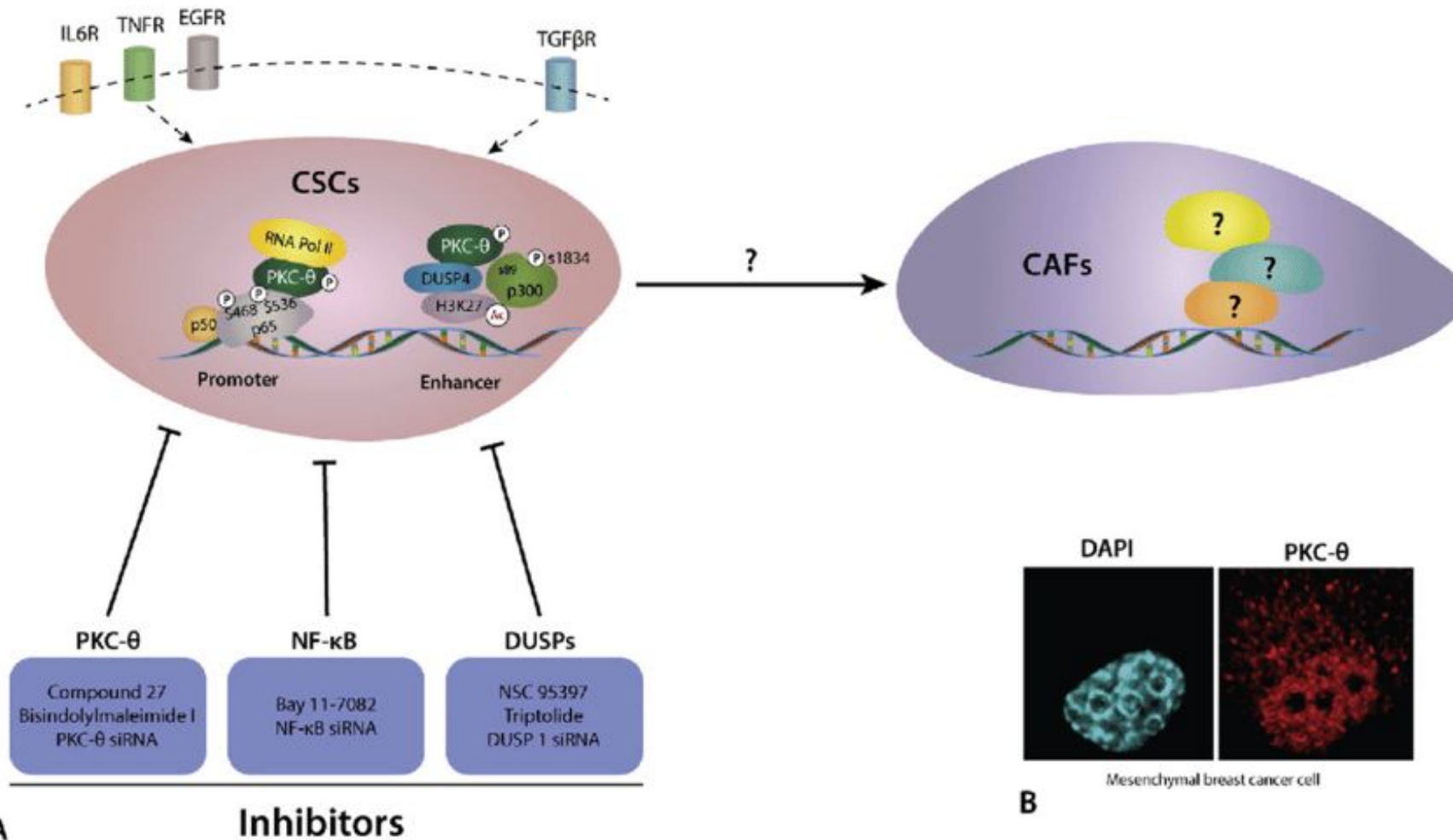


Тормозим распространение опухоли: ROCK1 ингибиторы



Hu C, Zhou H, Liu Y, et al. ROCK1 promotes migration and invasion of non-small-cell lung cancer cells through the PTEN/PI3K/FAK pathway. *Int J Oncol.* 2019;55(4):833-844.

Вмешиваем эпигенетику – перспективы низкомолекулярных веществ

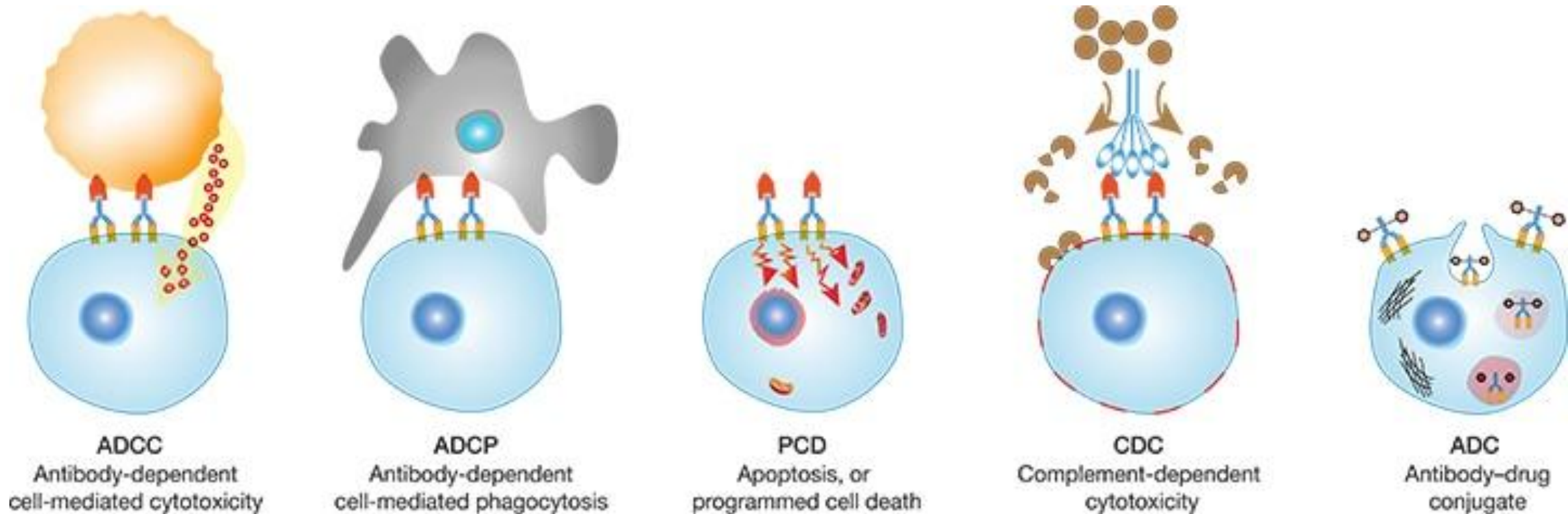


Перечень мишеней для разработки таргетных препаратов

109	Сфингозин-1-фосфатные рецепторы	G35 Рассеянный склероз K50 Болезнь Крона [регионарный энтерит] K51 Язвенный колит L40 Псориаз
110	Онкогенный белковый комплекс - результат транслокации SSX-SS18 и SYT – SSX1, SYT – SSX2	C49 Злокачественное новообразование других типов соединительной и мягких тканей
111	Метилтрансфераза EZH2	C00-C97 Злокачественные новообразования
112	sGC-растворимый гуанилатциклазный стимулятор	I27 Другие формы легочно-сердечной недостаточности I28 Другие болезни легочных сосудов I50 Сердечная недостаточность
113	ТРК-рецептор, все подтипы	C00-C75 Злокачественные новообразования уточненных локализаций, которые обозначены как первичные или предположительно первичные, кроме новообразований лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей
114	РНК-полимераза коронавируса	A98.4 Болезнь, вызванная вирусом Эбола B 34.2 Коронавирусная инфекция неуточненной локализации U04 Тяжелый острый респираторный синдром, Атипичная пневмония U06 Болезнь, вызванная вирусом Зика
115	индоламин- 2.3-диоксигеназа (ИДО1 или IDO1)	C18 Злокачественное новообразование ободочной кишки C19 Злокачественное новообразование ректосигмоидного соединения C20 Злокачественное новообразование прямой кишки

- В 2016 году был опубликован приказ *«Об утверждении перечня биомишеней для разработки схожих по фармакотерапевтическому действию и улучшенных аналогов инновационных лекарственных препаратов»*
- Он находится в постоянной доработке – и сейчас насчитывает **118 мишеней**

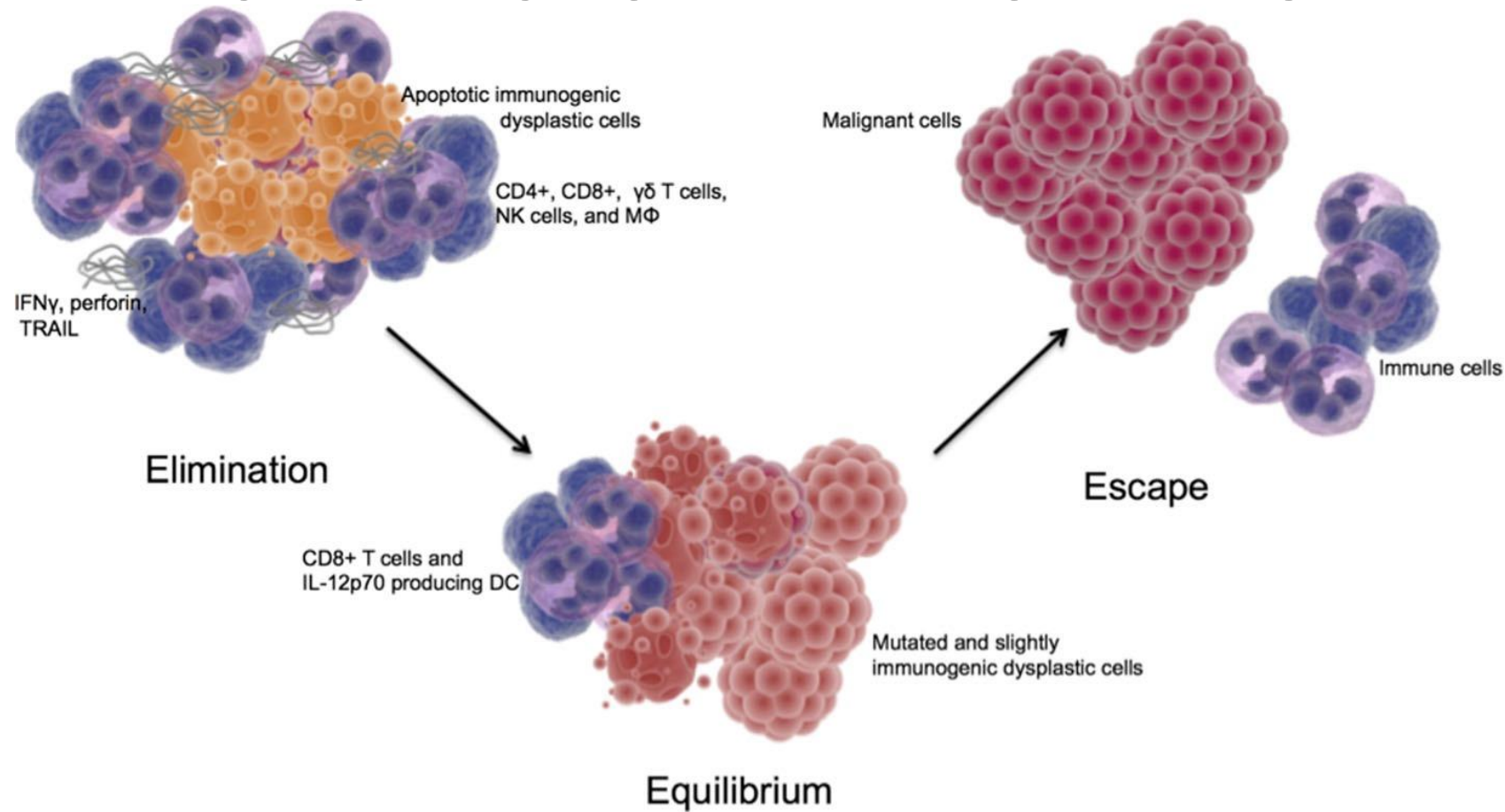
Терапевтические моноклональные антитела: многогранность подхода



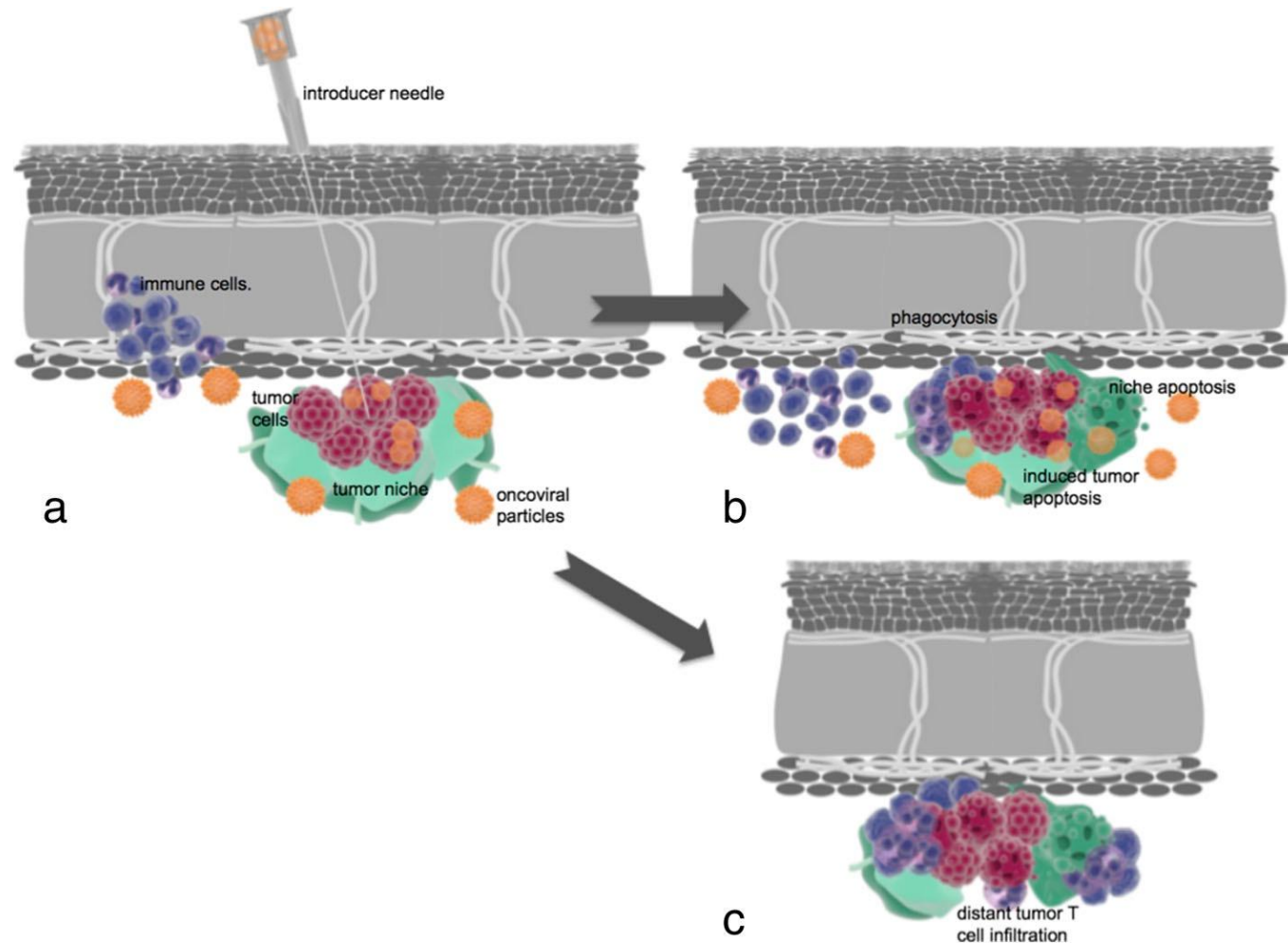
Источник:

<https://www.thermofisher.com/ru/ru/home/references/newsletters-and-journals/bioprobables-journal-of-cell-biology-applications/bioprobables-72/bioprobables-72-therapeutic-monoclonal-antibodies.html>

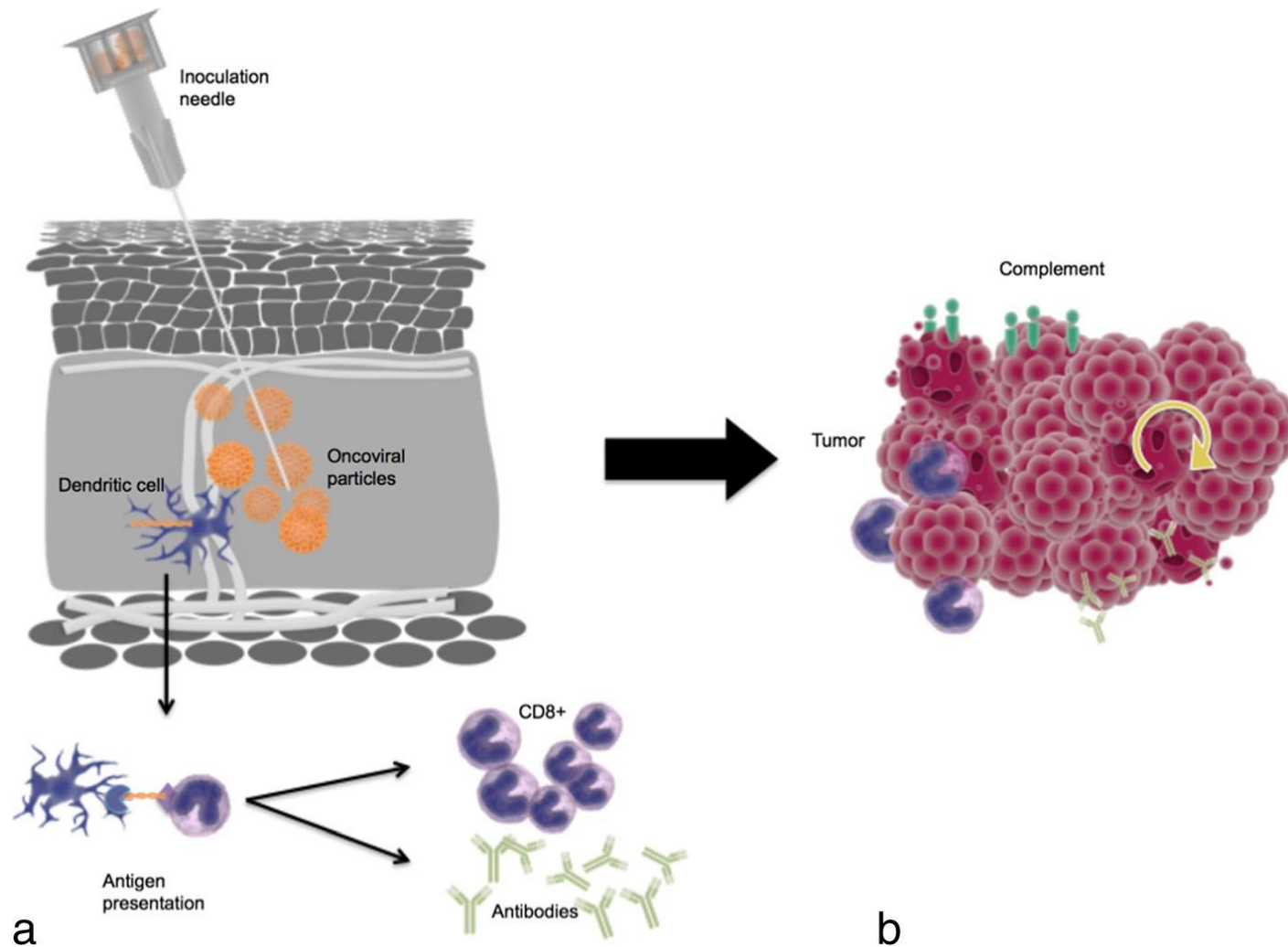
Проблема баланса в случае применения некоторых МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ



Путь преодоления I: онколитические вирусы



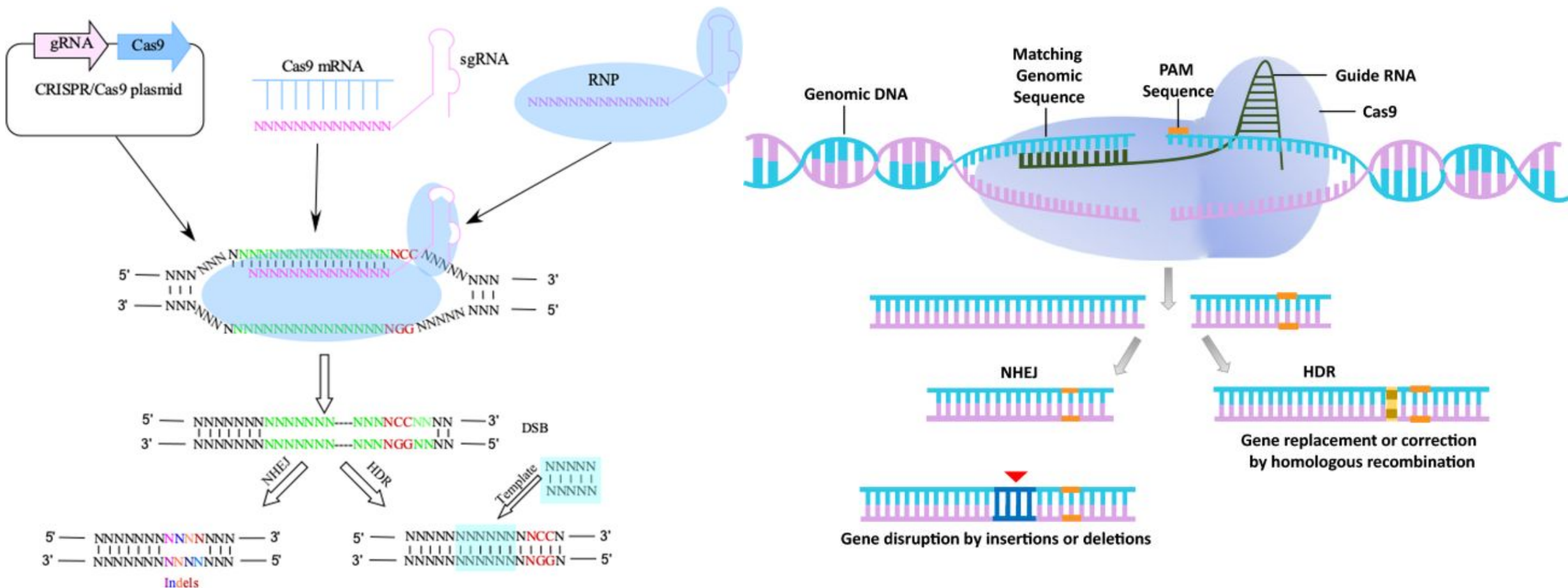
Путь преодоления II: онковакцины



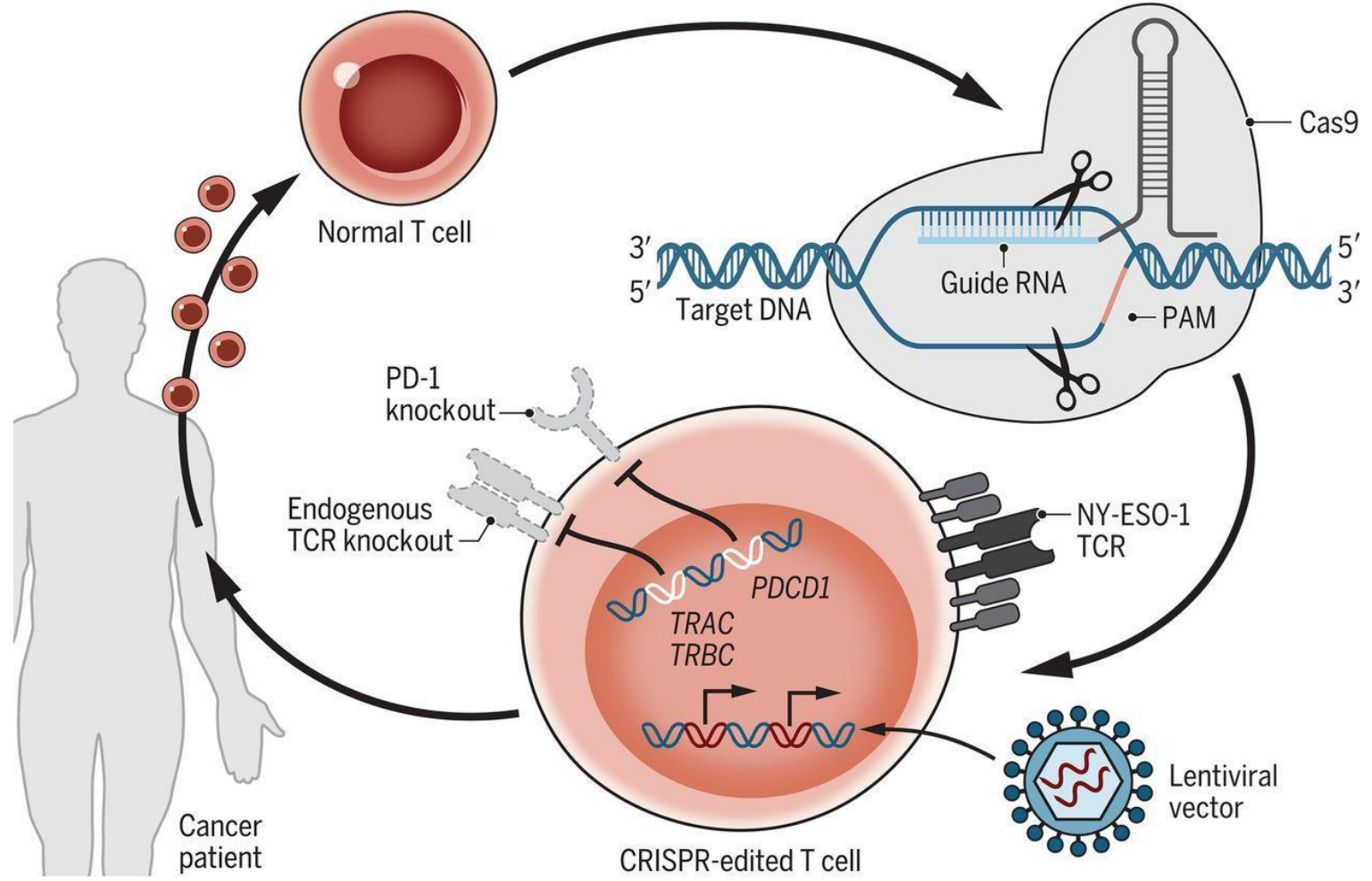
Индивидуальность – еще больше проблем для классификации

Virus	Strain	Manufacturer	Phase	Targeted Malignancy	Primary or Adjuvant Therapy										
Herpes Simplex Virus 1	Talimogene Laherparepvec (T-Vec)	Amgen	I/II	Breast	Adjuvant	Vaccinia	MV-NIS	Mayo	I	Breast and Head and Neck	Primary				
			II	Melanoma	Primary				I/II	Ovarian	Primary				
			I	Pancreatic	Primary				I	Nerve Sheath	Primary				
	TBI-1401(HF10)	Takara	I	Superficial Solid Tumors	Primary				I	Mesothelioma	Primary				
			II	Melanoma	Adjuvant				I/II	Multiple Myeloma	Adjuvant				
	G207	MediGene	Ib/II	Glioma	Primary						University of Arkansas	II	Multiple Myeloma	Adjuvant	
	HSV1716	Virtu Biologics	I/II	Mesothelioma	Primary						Pexastimogene Devacirepvec (Pexa-Vec)	Jennerex	I	Advanced Solid Tumors	Primary
			I	Bone, Sarcomas, Neuroblastomas	Primary				I	Head and Neck			Primary		
	Adenovirus/Herpes Simplex Virus	ADV/HSV-tk	Merck	II	Breast and NSCLC				Adjuvant				Ib	Advanced Solid Tumors	Adjuvant
										I	Ovarian	Primary			
Adenovirus	LOAd703	Lokon	I/II	Pancreatic	Adjuvant				III	Hepatocellular	Adjuvant				
	CG0070	Cold Genesys	II	Bladder	Primary				I/IIa	Colorectal	Adjuvant				
	ColoAd1(Enadenotucirev)	PsiOxus	I	Colorectal, NSCLC, Bladder, and Renal Cell	Primary	Reovirus	REOLYSIN	Oncolytics	I	Advanced Solid Tumors	Adjuvant				
			I/II	Colorectal, Bladder, and Epithelial	Primary				I	Blue Cell	Primary				
			I	Ovarian	Primary				I	Melanoma, Lung, Renal Cell, Head and Neck	Primary				
	ONCOS-102	Targovax Oy	I	Advanced Solid Tumors	Adjuvant							Ib	Pancreatic	Adjuvant	
			I	Melanoma	Adjuvant							I	Multiple Myeloma	Adjuvant	
	DNX-2401	DNAtrix	II	Brain	Adjuvant							Ib	Plasma Cell Cytoma	Adjuvant	
	VCN-01	VCN	I	Advanced Solid Tumors	Adjuvant							II	Ovarian and Peritoneal	Adjuvant	
													II	Melanoma	Primary
					Coxsackievirus				CVA21(CAVATAK)	Viralitics	I	NSCLC	Adjuvant		
					Parvovirus				H-1PV(ParvOryx)	Oryx GmbH	I/IIa	Glioblastoma Multiforme	Primary		
					Polio/Rhinovirus	PVSRIP0	Duke	I	Glioma	Primary					
					Vesicular Stomatitis Virus	VSV-hIFNbeta-NIS	Mayo	I	Endometrial	Primary					

Добавляем хаоса: встречайте CRISPR/Cas9

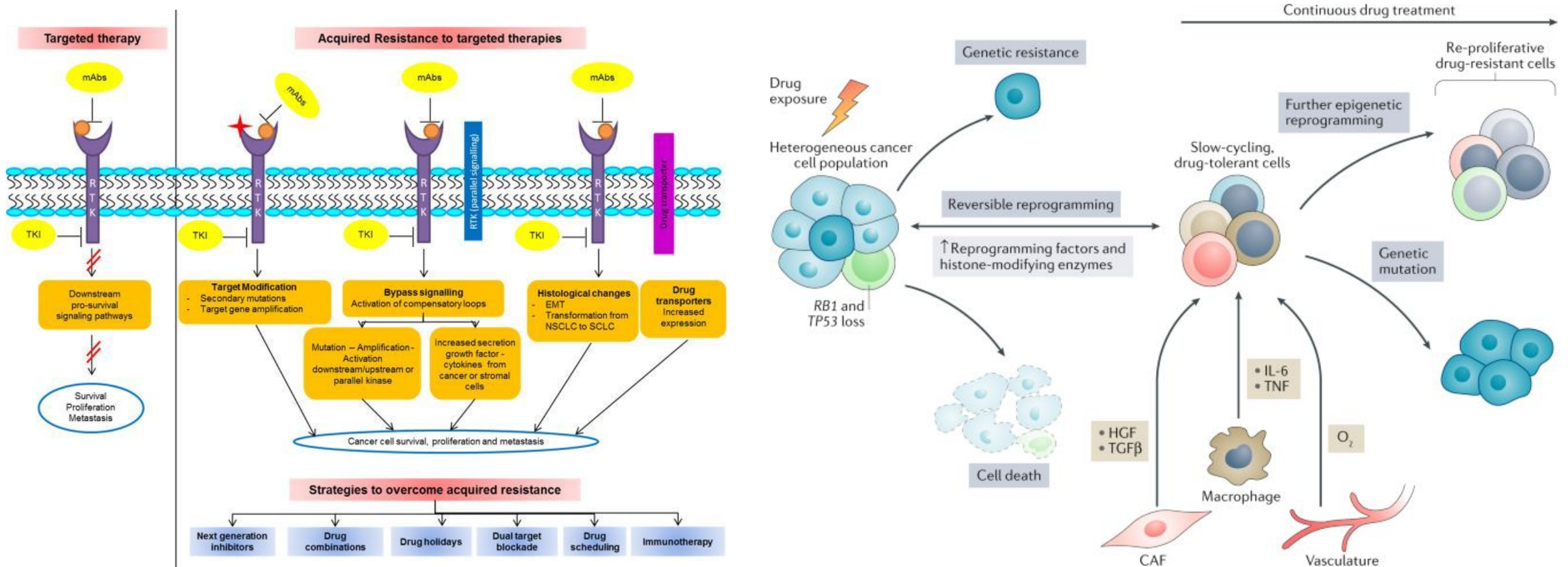


И не самый очевидный путь его применения!



Stadtmauer EA, Fraietta JA, Davis MM, et al. CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer. *Science*. 2020;367(6481):eaba7365.

Новые методы, старые проблемы: резистентность



Выводы

- Таргетная терапия *очень быстро развивается* – это одновременно и хорошо, и плохо
- Быстрое развитие **резистентности**, постоянное открытие **новых биомаркеров и видов опухолей**, маркеры и мишени которых нам *неизвестны* – её огромная проблема
- Такие постоянные открытия затрудняют формирование ***единой классификации***, оставляя предпочтение базам данных
- Терапия **не является панацеей** – иногда препараты даже не проходят клинические испытания, работая на бумаге

Литература

- Pereira M.A. et al. (2020) Cancer Genomics in Precision Oncology: Applications, Challenges, and Prospects. In: Masood N., Shakil Malik S. (eds) 'Essentials of Cancer Genomic, Computational Approaches and Precision Medicine. Springer, Singapore
- Boumahdi, S., de Sauvage, F.J. The great escape: tumour cell plasticity in resistance to targeted therapy. *Nat Rev Drug Discov* 19, 39–56 (2020).
- Stadtmauer EA, Fraietta JA, Davis MM, et al. CRISPR-engineered T cells in patients with refractory cancer. *Science*. 2020;367(6481):eaba7365.
- Tian, X., Gu, T., Patel, S. et al. CRISPR/Cas9 – An evolving biological tool kit for cancer biology and oncology. *npj Precis. Onc.* 3, 8 (2019).
- Raja J, Ludwig JM, Gettinger SN, Schalper KA, Kim HS. Oncolytic virus immunotherapy: future prospects for oncology. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):140.
- McCuaig R, Wu F, Dunn J, Rao S, Dahlstrom JE. The biological and clinical significance of stromal-epithelial interactions in breast cancer. *Pathology*. 2017 Feb;49(2):133-140.
- Pezuk JA, Valera ET, Brassesco MS. PLK1 Inhibition: Prospective Role for the Treatment of Pediatric Tumors. *Curr Drug Targets*. 2016;17(14):1661-1672.
- Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, et al. Efficacy and Biological Correlates of Response in a Phase II Study of Venetoclax Monotherapy in Patients with Acute Myelogenous Leukemia. *Cancer Discov*. 2016;6(10):1106-1117.
- Wu PK, Park JJ. MEK1/2 Inhibitors: Molecular Activity and Resistance Mechanisms. *Semin Oncol*. 2015;42(6):849-862.
- Lee, Namsu & Kim, Kyoung & Lee, Sang-Cheol. (2011). Oral chemotherapeutic agents in current use. *Journal of the Korean Medical Association*. 54. 1191.
- Leichsenring J, Horak P, Kreutzfeldt S, et al. Variant classification in precision oncology. *Int J Cancer*. 2019;145(11):2996-3010.
- Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *Eur J Pharmacol*. 2018 Sep 5;834:188-196.