

Ингибиторы PARP – новое направление в лечении рака молочной железы

В.П. Летягин

ГУРОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Виктор Павлович Летягин levipa@mail.ru

Рассмотрено применение ингибиторов поли(АДФ-рибоза)-полимеразы в терапии больных раком молочной железы и яичников. Особое внимание уделено таким препаратам, как олапариб и BSI-201. Отмечено, что появление препаратов подобного класса, безусловно, имеет большую перспективу в использовании и вселяет определенные надежды на оптимизацию лечебных мероприятий.

Ключевые слова: апоптоз, ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы, олапариб, BSI-201

PARP inhibitors are a new area in the treatment of breast cancer

V.P. Letyagin

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper considers the use of poly(ADP-ribose)-polymerase inhibitors in therapy for breast and ovarian cancer. Particular attention is given to drugs, such as olaparib and BSI-201. It is noted that the emergence of drugs of this class, of course, holds great promise for using remedial measures and gives certain hopes for their optimization.

Key words: apoptosis, poly(ADP-ribose)-polymerase inhibitors, olaparib and BSI-201

Углубленное изучение механизмов канцерогенеза и возможных путей воздействия на его этапы привело не только к появлению новых высокоэффективных препаратов, но и целого направления — так называемой молекулярно-направленной терапии. Создан ряд препаратов, воздействующих на рецепторы, малые синтетические молекулы, ингибиторы протеасом и циклооксигеназу-2 и способствующих увеличению результативности лечения многих неопластических процессов.

Пристальное внимание ученых уделяется возможности влияния на такие ключевые клеточные механизмы, как апоптоз. Апоптоз — запрограммированная гибель клетки, возникающая в ответ на внешние или внутренние сигналы. Этот процесс характерен для нормального развития, но может быть и результатом ряда патологических процессов, например рака.

По современным представлениям, существует 2 основных пути апоптоза в клетке: митохондриальный и через рецепторы апоптоза. К последним относят семейство белков CD95 (Аро-1 или Fas) и фактор некроза опухоли.

Оба пути приводят к активации каспаз, основными свойствами которых являются реорганизация цитоскелета и распад клетки на апоптозные тельца. Одним из первых определенных «субстратов» для воз-

действия каспаз была поли(АДФ-рибоза)-полимераза (PARP) — фермент репарации разрушенной ДНК, расщепляемый каспазой-3. Наиболее изученной является PARP-1. Этот фермент играет многофункциональную роль во многих клеточных процессах, включая репликацию ДНК, репарацию, рекомбинацию, генную транскрипцию, клеточную пролиферацию и гибель. Благодаря своей роли в стабилизации генома PARP-1 функционирует как кофактор, препятствующий старению и подавляющий канцерогенез [1].

Поиск ингибиторов PARP проводился достаточно интенсивно еще в 80-х годах XX в. Первоначально полагали, что PARP-ингибиторы целесообразно использовать для лечения заболеваний, связанных с мутациями BRCA 1/2-ассоциированного рака молочной железы (РМЖ) и яичников (РЯ). Опухолевые клетки с дефектом гена BRCA 1, который имеет большое значение в системе репарации разрывов 2 цепей ДНК, имеют сильную зависимость от эффективной работы фермента PARP-1 и чувствительны к его ингибиторам. Воздействие данных веществ на опухолевую клетку с дефектом системы репарации ДНК приводит к апоптозу [2]. В докладе С. Hudis [3], сделанном на IV Конгрессе по раку молочной железы (февраль 2010 г., Париж), было отмечено, что ингибиторы PARP способны

повреждать не только опухолевые клетки, но также клетки с дисфункцией гена BRCA 1/2.

Однако оказалось, что данные препараты эффективны и при BRCA-отрицательном раке. Первое исследование, проведенное в группе, состоявшей из 45 больных с различными BRCA-отрицательными злокачественными опухолями, показало, что максимально переносимая доза препарата составляет 400 мг 2 раза в сутки. Второе исследование включало 53 пациентки с BRCA-отрицательным РЯ, большинство из которых получали препарат в дозе 200 мг 2 раза в сутки. Из значимых побочных эффектов I или II степени чаще всего возникали тошнота и повышенная утомляемость. Противоопухолевый эффект зарегистрирован у 41% из 46 больных с BRCA-отрицательным РЯ, при этом у 11% пациенток достигнута стабилизация заболевания в течение как минимум 4 мес.

В настоящее время на стадии активного изучения находятся 2 лекарственных формы: олапариб и BSI-201 (инипариб). Эффективность первого препарата определяли в многоцентровом клиническом исследовании II фазы, в котором принимали участие больные резистентным РМЖ IIIb, c и IV стадий, получившие ранее ≥ 1 курса химиотерапии (ХТ). У всех пациенток был BRCA 1/2-опосредованный РМЖ. Результаты ИТТ-анализа (intention-to-treat analysis) продемонстрировали достаточно высокую эффективность олапариба: уровень ответа на терапию препаратом в дозе 400 мг 2 раза в сутки составил 41%, а при приеме его в дозе 100 мг 2 раза в сутки полный эффект был достигнут у 4%, частичный — у 37% больных. При этом безопасность препарата была признана высокой.

Среди других лекарственных форм ингибиторов PARP можно выделить препарат BSI-201, находящийся на сегодняшний день на стадии клинических испытаний. Представленные результаты свидетельствуют о том, что медиана общей выживаемости у пациенток, получавших BSI-201 (инипариб) в комбинации с химиотерапевтическими препаратами гемцитабином и карбоплатином, составила 12,3 мес по сравнению с 7,7 мес у принимавших только химиотерапевтические препараты.

При этом отмечалось снижение риска смерти на 43% (OP=0,57). Медиана выживаемости без прогрессирования в группе применения BSI-201 (инипариб) составила 5,9 мес по сравнению с 3,6 мес в группе получавших ХТ (OP=0,59).

Кроме того, у 55,7% пациентов в группе применения BSI-201 (инипариб) наблюдался клинический ответ на терапию, определявшийся как полный или частичный, либо стабилизация заболевания продолжительностью не менее 6 мес по сравнению с 33,9% пациентов в группе получавших ХТ. В обеих группах не отмечено значимых различий с точки зрения нежелательных явлений. Самыми частыми тяжелыми (III или IV степени) нежелательными явлениями были нейтропения, тромбоцитопения, анемия, утомляемость, лейкопения и повышение уровня аланинаминотрансферазы. В исследовании принимали участие 123 женщины с тройным негативным РМЖ (ТНРМЖ).

Выделение молекулярных подтипов РМЖ стало проводиться не так давно. Это было обусловлено рядом обстоятельств, в частности связанных с неудовлетворительными результатами лечения больных, опухоли которых не содержали рецепторов к стероидным гормонам и не экспрессировали Her-2-рецептор. Подобная ситуация отмечалась в 15–20 % случаев РМЖ. При этом эти опухоли несколько отличаются гистогенез. Такие опухоли относят к ТНРМЖ. Они характеризуются более неблагоприятным прогнозом, чем другие типы РМЖ. Женщинам с ТНРМЖ не показана гормональная терапия, например препаратом тамоксифен, или целенаправленная терапия герцептином, стандартом остается только ХТ. Следовательно, важным направлением исследовательской работы стал поиск новых стратегий, направленных на повышение эффективности химиотерапевтических препаратов для этой группы пациенток. В этом отношении на ингибиторы PARP возлагаются большие надежды.

Управлением по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (FDA) было выдано разрешение на регистрацию инипариба для лечения ТНРМЖ в рамках процедуры ускоренного рассмотрения.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Пискунова Т.С., Юрова М.Н., Забежинский М.А., Анисимов В.А. Поли(АДФ-рибоза)-полимераза — связь с продолжительностью жизни и канцерогенезом. Успехи геронтолог. 2007;20(2):82–7.
2. Воскресенский Д.А. Клинико-морфологические особенности больных раком молочной железы с врожденной мутацией в гене CHEK 2. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008.
3. Hudis C. Материалы IV конгресса по раку молочной железы, февраль, 2010, Париж. Здоров Укр 2010; с.1–4.
4. Tentori L., Graziani G. Clonopotentiation by PARP inhibitors in cancer therapy. Pharmacol. Res 2005;52(1):25–33.
5. Max S. Wicha. Development of «synthetic lethal» strategies to target BRCA 1-deficient breast cancer. Breast Cancer Res 2009;11(5):1–2.