

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД И АНАЛИЗ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ МЕЛАНОМЫ

А.В. Сафроненко¹, О.М. Куделина^{1,*}, Е.В. Ганцгорн¹, М.Х.-Б. Бураева¹,
М.Х.-Б. Бураева², А.А. Митенева¹, Л.Р. Швелидзе¹, Д.А. Калмыкова¹,
А.А. Ильина¹, В.З. Лачинов¹

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России
344022, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России
344037, Российская Федерация, Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63

Меланома — злокачественная опухоль, способная быстро приобретать резистентность к лечению из-за высокой мутационной активности. Внедрение в клиническую практику ингибиторов тирозинкиназных рецепторов (BRAF, MEK) и ингибиторов антигенов/рецепторов цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA4, PD-1) привело к увеличению показателей выживаемости пациентов. В исследованиях *in vitro* комбинирование ингибиторов PI3K и MEK демонстрирует выраженное снижение роста опухолевых клеток. Перспективным методом является и использование феномена синтетической летальности, что позволит использовать высокую мутационную нагрузку меланомы как инструмент для разработки более эффективных лекарственных средств.

Ключевые слова: меланома, BRAF-ингибитор, анти-PD-1, анти-CTLA4, CDK4/6-ингибитор, синтетическая летальность

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сафроненко А.В., Куделина О.М., Ганцгорн Е.В., Бураева М.Х.-Б., Бураева М.Х.-Б., Митенева А.А., Швелидзе Л.Р., Калмыкова Д.А., Ильина А.А., Лачинов В.З. Современный взгляд и анализ перспективных подходов к лечению меланомы. *Биомедицина*. 2023;19(3):47–52. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-3-47-52>

Поступила 10.04.2023

Принята после доработки 13.04.2023

Опубликована 10.09.2023

MODERN VIEWS AND ANALYSIS OF PROMISING APPROACHES TO THE TREATMENT OF MELANOMA

Andrey V. Safronenko¹, Oksana M. Kudelina^{1,*}, Elena V. Gantsgorn¹,
Maret Kh.-B. Buraeva¹, Malika Kh.-B. Buraeva², Anna A. Miteneva¹, Luka R. Shvelidze¹,
Darya A. Kalmykova¹, Alisa A. Ilyina¹, Vadim Z. Lachinov¹

¹ Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia
344037, Russian Federation, Rostov-on-Don, Nahichevsky Ave., 29

² National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health Care of Russia
344037, Russian Federation, Rostov-on-Don, 14-th Line Str., 63

Melanoma is a malignant tumor that can rapidly develop resistance to treatment because of its high mutational activity. The introduction of tyrosine kinase receptor inhibitors (BRAF, MEK) and cytotoxic T lymphocyte antigen/receptor inhibitors (CTLA4, PD-1) into clinical practice has led to an increase in patient survival rates. In vitro studies, combining PIK3 and MEK inhibitors demonstrate a pronounced reduction in tumor cell growth. The phenomenon of synthetic lethality is also promising, allowing the high mutational load of melanoma to be used as a tool for the development of more effective drugs.

Keywords: melanoma, BRAF inhibitor, anti-PD-1, anti-CTLA4, CDK4/6 inhibitor, synthetic lethality

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Safronenko A.V., Kudelina O.M., Gantsgorn E.V., Buraeva M.Kh.-B., Buraeva M.Kh.-B., Miteneva A.A., Shvelidze L.R., Kalmykova D.A., Ilyina A.A., Lachinov V.Z. Modern Views and Analysis of Promising Approaches to the Treatment of Melanoma. *Journal Biomed.* 2023;19(3):47–52. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-19-3-47-52>

Submitted 10.04.2023

Revised 13.04.2023

Published 10.09.2023

Распространённость меланомы в популяции

Меланома кожи — это опухоль нейроэктодермального происхождения, возникающая в результате злокачественной трансформации меланоцитов кожи. В 2021 г. в Российской Федерации меланомой кожи заболело 11412 человек. В структуре заболеваемости меланомой кожи в 2021 г. составила 1,5% у мужчин и 2,2% у женщин. Кумулятивный риск развития меланомой кожи на период 2011–2021 гг. для людей в возрасте 0–74 лет составил 0,52% [1].

Стандартная терапия меланомы

В настоящее время против меланомы разработана таргетная терапия: лекарственные средства (ЛС), действующие на активность BRAF-киназы, — вемурафениб и дабрафениб, направленные на прерывание каскада MAPK. Однако у больных при монотерапии BRAFi (ингибитор) развивается резистентность, связанная с мутацией других генов, что в итоге приводит к реактивации MAPK/ERK-сигнального пути. Для предотвращения его активации применяют комбинированную терапию «BRAFi + MEKi». К таким сочетаниям относятся: «дабрафениб + траметиниб» и «вемурафениб + кобиметиниб» [2].

Благодаря развитию молекулярной биологии опухолей появилось два новых класса ЛС: ингибиторы тирозинкиназных рецепторов (BRAF, MEK) и ингибиторы антигенов/рецепторов цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA4, PD-1). В 2011 г. учёные США зарегистрировали ипилимумаб (анти-CTLA4) и вемурафениб (BRAF-ингибитор) для лечения диссеминированной меланомы кожи. Оба ЛС впервые продемонстрировали увеличение общей выживаемости (ОВ) пациентов в сравнении со стандартной химиотерапией [4].

NRAS-меланома на сегодняшний день не поддаётся таргетной терапии, т. к. ингибиторы BRAF вызывают быструю резистентность опухолевых клеток, а ингибиторы непосредственно RAS ещё не разработаны.

Для терапии KIT-меланомы зарегистрировано всего 9 ЛС — ингибиторов кодируемого этим геном белка: иматиниб, сунитиниб, дазатиниб, нилотиниб, сорафениб, регорафениб, авапритиниб, рипретиниб и мидостаурин. Несмотря на относительно большое количество, практически все данные ЛС не показали достаточную эффективность, в отличие от анти-PD-1 и анти-CTLA4 [2].

PD-1 и CTLA4 являются главными рецепторами, которые участвуют в форми-

ровании противоопухолевого иммунитета. Опухолевые клетки экспрессируют лиганд PDL-1, распознавание которого рецептором PD-1 CD8+ Т-лимфоцитов приводит к подавлению иммунитета. CTLA4-рецептор взаимодействует с ингибирующим белком и способствует супрессии иммунного ответа, подавляя пролиферацию лимфоцитов. По результатам клинических исследований было подтверждено преимущество комбинированного применения анти-PD1 и анти-CTLA4 [8].

Перспективные направления в повышении эффективности таргетной терапии при лечении меланомы

Новой таргетной мишенью в терапии меланомы стали CDK4/6 — киназы, фосфорилирующие белок-супрессор опухоли ретинобластомы (RB), который в свою очередь связывается с факторами транскрипции и приводит к активации клеточного цикла, перехода G₁-S и неконтролируемой пролиферации. CDK4/6i (палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб) активно используются в терапии неходжкинских лимфом, раке молочной железы. Однако монотерапия привела к развитию резистентности, что характерно для таргетных препаратов. Следовательно, было сделано предположение, что комбинированная схема лечения может быть более эффективной, чем монотерапия [5].

Достаточно весомые и многообещающие результаты были достигнуты в открытом исследовании фазы Ib/II комбинацией «рибоциклиб (ингибитор CDK4/6) + биниметиниб (MEKi)» у пациентов с меланомой с мутацией NRAS. Общий показатель ответа у пациентов (n=41) фазы II для выбранной дозы (биниметиниб, 45 мг, 2 раза/день + рибоциклиб, 200 мг, 1 раз/день, курс лечения — 21 день, 7 дней перерыв) составил 19,5%. Частота ответа составила 32,5% у пациентов с мутацией NRAS с сопутствующими изменениями CDKN2A, CDK4

или CCND1. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,7 мес., а медиана ОБ была равна 11,3 мес. для всех пациентов. Полученные данные могут быть основанием для назначения вышеуказанной комбинации при терапии NRAS меланомы [7].

Изучается применение селективного ингибитора PI3K-бета GSK2636771 в комбинации с пембролизумабом у пациентов с метастатической меланомой и потерей PTEN (NCT03131908). Имеются данные, что комбинирование ингибиторов PIK3 и MEK *in vitro* демонстрирует усиленное снижение роста опухолевых клеток. Такие результаты объясняются тем, что при монотерапии активируются параллельные пути защиты, приводящие к резистентности, в то время как при комбинированной терапии блокируются все обходные механизмы опухолевой пролиферации, и эффективность терапии существенно повышается.

Синтетическая летальность — новый подход к терапии меланомы

Синтетическая летальность — определённое сочетание мутаций двух генов, приводящее к гибели клетки (апоптозу). При недостатке функции одного гена, для сохранения жизнеспособности, в клетке включается второй ген, компенсирующий недостаточность первого, и она становится зависима от второго гена. При воздействии на него происходит полное угнетение жизненно необходимых процессов [11].

Первыми зарегистрированными ЛС, основанными на принципе синтетической летальности, являются PARPi (нирапариб, олапариб, рукапариб, талазопариб). Действие PARPi основано на ингибировании АДФ-рибоза-полимеразы, которая является регулятором эксцизионной репарации оснований повреждённой ДНК в опухоли, её выключение приводит к коллапсу репликационной «вилки» и гибели клеток. Это ингибирование действует толь-

ко при наличии мутации в *BRCA1/2*, относящихся к группе генов репарации ДНК (homologous recombination repair, HRR) [3].

Мутация *PTEN* приводит к зависимости клеток от *APE1*, белка, ответственного за базовую эксцизионную репарацию в них. Блокирование репарирующего ДНК пути приводит к синтетической летальности в раковых клетках. Было проведено исследование фазы I, нацеленное на сигнальный белок репарации ДНК *APE1/Ref-1* с помощью ингибитора *APX3330*, у пациентов с запущенными солидными опухолями (NCT03375086). По результатам исследования у больных меланомой наблюдалась стабилизация заболевания, что является основанием для дальнейших исследований *APE1/Ref-1* [4].

Для *BRAF V600E*-мутантной меланомы были предложены два потенциальных партнёра синтетической летальности: ГМГ-КоА-синтаза I и ГМГ-КоА-лиаза. Было обнаружено, что эти ферменты участвуют в *BRAF V600*-зависимом фосфорилировании *MEK1* в мутантных клетках. При исследованиях *in vitro* отмечалось увеличение фосфорилирования *MEK1* в присутствии ацетоацетата. Недостатком результатов исследований была специфичность — реагировали на ингибирование ГМГ-КоА-синтазы только раковые клетки, экспрессирующие *BRAF V600E/D* [5]. Пока ещё нерешённой проблемой является разработка подходящего для противоопухолевой терапии ингибитора.

В *RAS*-мутантных опухолях, включая меланому и множественную миелому, важную роль играет активность киназы зародышевого центра (*GCK*). Это было доказано тем, что при ингибировании *GCK* у мышей с подкожной опухолью, вызванной имплантацией клеток множественной миеломы, наблюдалось достоверное уменьшение ($p < 0,001$) объёма опухоли на 80% и её массы на 95% спустя 38 дней. При исследовании линий клеток мелано-

мы на различных фазах прогрессирования было выявлено, что увеличение экспрессии *TRAF2/GCK* на поздней стадии приводит к нарастающему повышению устойчивости к индуцированному УФ-излучением *Fas*-опосредованному апоптозу. И наоборот, низкая экспрессия *TRAF2/GCK* на ранней стадии меланомы приводила к снижению защиты от повреждающих клетку факторов. Исследование способов воздействия на *GCK* — это важное направление, т. к. для лечения *RAS*-мутантной меланомы ещё не разработана таргетная терапия, а комбинированная терапия *MEKi/анти-PD1* и *MEKi/CDK4/6i*, несмотря на эффективность в первое время, приводит к развитию толерантности к этим препаратам [6].

Клетки меланомы с дефектом контрольной точки G_1 -S, т. е. с гиперактивностью *CDK4/6*, представляют собой ещё одну перспективную мишень для применения синтетической летальности. Ингибирование G_2 -M препятствует способности опухолевых клеток восстанавливать повреждение ДНК и приводит их к апоптозу. Переход клеточного цикла G_2 -M опосредуется *CHK1*, *MK2*, *WEE1* и *HDAC*. *CHK1i* и *WEE1i* повышают чувствительность опухоли к повреждающим факторам и требуют сочетания с химиотерапией или радиотерапией, в то же время их комбинация, исследованная *in vitro*, показала усиление апоптоза в клеточных линиях меланомы [5].

Заключение

Таким образом, главная проблема лечения меланомы — это огромная мутационная нагрузка, которая является причиной резистентности ко всем применяемым ЛС для её терапии. Исследование новых таргетных мишеней, например таких как *CDK4/6*, *PIK3*, позволит применять новые схемы комбинаций противоопухолевых ЛС и отсрочить развитие резистентности опухоли.

Однако результаты многочисленных исследований наглядно свидетельствуют,

что мутационная нагрузка создаёт условия для новых фармакологических открытий на основе синтетической летальности. Поэтому дальнейшее изучение феномена синтетической летальности на основе та-

ких точек приложения, как APE1/Ref-1, G2-M, GCK, ГМГ-КоА синтаза1 и ГМГ-КоА-лиаза, на наш взгляд, представляет собой большие перспективы в развитии фармако-терапии меланомы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М., МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022:252. [Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shahzadova A.O. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2021 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality)]. Moscow: National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health Care of Russia, 2022:252. (In Russian)].
- Ассоциация онкологов России, Ассоциация специалистов по проблемам меланомы, Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии». Меланома кожи и слизистых оболочек: клинические рекомендации. М., 2020. [Association of Oncologists of Russia, Russian Melanoma Professional Association "Melanoma. PRO", Russian Society of Clinical Oncology. *Melanoma kozhi i slizistykh obolochek: klinicheskie rekomendatsii* [Melanoma of the skin and mucous: Clinical guidelines]. Moscow, 2020. (In Russian)].
- Стукань А.И., Горяинова А.Ю., Шаров С.В. Причины резистентности к PARP-ингибированию и возможности её преодоления. Клинический случай агрессивного течения BRCA-ассоциированного рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2022;18(1):54–65. [Stukan' A.I., Goryainov A.Yu., Sharov S.V. *Prichiny rezistentnosti k PARP-ingibirovaniyu i vozmozhnosti ee preodoleniya*. Klinicheskiy sluchay agressivnogo techeniya BRCA-assotsiirovannogo raka molochnoy zhelezy [Causes of resistance to PARP inhibitors and ways to overcome it. Case report of aggressive BRCA-related breast cancer]. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* [Tumors of female reproductive system]. 2022;18(1):54–65. (In Russian)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-54-65.
- Hartman G.D., Lambert-Cheatham N.A., Kelley M.R., Corson T.W. Inhibition of APE1/Ref-1 for neovascular eye diseases: From biology to therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(19):10279. DOI: 10.3390/ijms221910279.
- Lelliott E.J., McArthur G.A., Oliaro J., Sheppard K.E. Immunomodulatory effects of BRAF, MEK, and CDK4/6 inhibitors: Implications for combining targeted therapy and immune checkpoint blockade for the treatment of melanoma. *Front. Immunol.* 2021;12:661737. DOI: 10.3389/fimmu.2021.661737.
- Li S., Fu J., Yang J., Ma H., Bhutani D., Mapara M.Y., Marcireau C., Lentzsch S. Targeting the GCK pathway: A novel and selective therapeutic strategy against RAS-mutated multiple myeloma. *Blood*. 2021;137(13):1754–1764. DOI: 10.1182/blood.2020006334.
- Schuler M., Zimmer L., Kim K.B., Sosman J.A., Ascierto P.A., Postow M.A., De Vos F.Y.F.L., van Herpen C.M.L., Carlino M.S., Johnson D.B., Berking C., Reddy M.B., Harney A.S., Berlin J.D., Amaria R.N. Phase Ib/II trial of ribociclib in combination with binimetinib in patients with NRAS-mutant melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2022;28(14):3002–3010. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3872.
- Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Lao C.D., Cowey C.L., Schadendorf D., Wagstaff J., Dummer R., Ferrucci P.F., Smylie M., Butler M.O., Hill A., Márquez-Rodas I., Haanen J.B.A.G., Guidoboni M., Maio M., Schöffski P., Carlino M.S., Lebbé C., McArthur G., Ascierto P.A., Daniels G.A., Long G.V., Bas T., Ritchings C., Larkin J., Hodi F.S. Long-term outcomes with nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab in patients with advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2022;40(2):127–137. DOI: 10.1200/JCO.21.02229.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Сафроненко Андрей Владимирович, д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России;
[e-mail: andrejsaf@mail.ru](mailto:andrejsaf@mail.ru)

Andrey V. Safronenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia;
[e-mail: andrejsaf@mail.ru](mailto:andrejsaf@mail.ru)

Куделина Оксана Михайловна*, к.м.н.,
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный ме-
дицинский университет» Минздрава России;
[e-mail: kuomi81@mail.ru](mailto:kuomi81@mail.ru)

Oksana M. Kudelina*, Cand. Sci. (Med.), Rostov
State Medical University of the Ministry of Health
Care of Russia;
[e-mail: kuomi81@mail.ru](mailto:kuomi81@mail.ru)

Ганцгорн Елена Владимировна, к.м.н., доц.,
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный ме-
дицинский университет» Минздрава России;
[e-mail: gantsgorn@inbox.ru](mailto:gantsgorn@inbox.ru)

Elena V. Gantsgorn, Cand. Sci. (Med.), Assoc.
Prof., Rostov State Medical University of the
Ministry of Health Care of Russia;
[e-mail: gantsgorn@inbox.ru](mailto:gantsgorn@inbox.ru)

Бураева Марет Хаваж-Баудиевна, ФГБОУ
ВО «Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России;
[e-mail: meriberskaa@gmail.com](mailto:meriberskaa@gmail.com)

Maret Kh.-B. Burayeva, Rostov State Medical
University of the Ministry of Health Care of Russia;
[e-mail: meriberskaa@gmail.com](mailto:meriberskaa@gmail.com)

Бураева Малика Хаваж-Баудиевна, ФГБУ
«Национальный медицинский исследователь-
ский центр онкологии» Минздрава России;
[e-mail: malika_buraeva@mail.ru](mailto:malika_buraeva@mail.ru)

Malika Kh.-B. Burayeva, Resident, National
Medical Research Centre for Oncology of the
Ministry of Health Care of Russia;
[e-mail: malika_buraeva@mail.ru](mailto:malika_buraeva@mail.ru)

Митенева Анна Александровна, ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России;
[e-mail: miteneva.2002@mail.ru](mailto:miteneva.2002@mail.ru)

Anna A. Miteneva, Rostov State Medical
University of the Ministry of Health Care of Russia;
[e-mail: miteneva.2002@mail.ru](mailto:miteneva.2002@mail.ru)

Швелидзе Лука Романович, ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России;
[e-mail: shvelidze-2002@mail.ru](mailto:shvelidze-2002@mail.ru)

Luka R. Shvelidze, Rostov State Medical
University of the Ministry of Health Care of Russia;
[e-mail: shvelidze-2002@mail.ru](mailto:shvelidze-2002@mail.ru)

Калмыкова Дарья Алексеевна, ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Darya A. Kalmykova, Rostov State Medical
University of the Ministry of Health Care of Russia

Ильина Алиса Александровна, ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России

Alisa A. Ilyina, Rostov State Medical University of
the Ministry of Health Care of Russia

Лачинов Вадим Закараевич, ФГБОУ ВО
«Ростовский государственный медицинский
университет» Минздрава России;
[e-mail: vadim.lachinov20@mail.ru](mailto:vadim.lachinov20@mail.ru)

Vadim Z. Lachinov, Rostov State Medical
University of the Ministry of Health Care of Russia;
[e-mail: vadim.lachinov20@mail.ru](mailto:vadim.lachinov20@mail.ru)

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author