ХИМЕРНЫЕ КОНЪЮГАТЫ НА ОСНОВЕ БЕЛКОВ И ПЕПТИДОВ В ТАРГЕТНОЙ ПРОТИВОРАКОВОЙ ТЕРАПИИ

УДК: 547.96
ВАК: 02.00.16

Василевич Н.И.[1], к.х.н., nvasile2003@yahoo.com
Честков А.В.[1], к.б.н., **Янг М.** (Mengli Yang)[1], PhD,
Сан Л. (Lichun Sun)[1,2,3], PhD, peptide612@gmail.com, lsun@tulane.edu

В большинстве таргетных методов лечения опухолевых заболеваний используются небольшие молекулы, ингибирующие или блокирующие пути передачи ключевых сигналов, необходимых для роста или выживания опухолевых клеток. Разработка таких агентов требует глубокого изучения опухолевых клеток, онкогенных драйверных мутаций и сигнальных путей, которые могут широко варьироваться даже в пределах одного типа опухоли. Это требует длительного времени исследования предполагаемых кандидатов в препараты. Таких недостатков лишены противоопухолевые препараты нового класса – пептидные и белковые конъюгаты. В подходе с использованием этих конъюгатов к раковым клеткам избирательно доставляется активное цитотоксическое вещество, механизм действия которого не зависит от конкретных онкогенных сигнальных путей. Специфичность подобных препаратов обеспечивается нацеливающим вектором, а не фармакологическими особенностями соединенного с ним вещества. После связывания с рецептором на поверхности опухолевой клетки и интернализации путем рецептор-опосредованного эндоцитоза происходит высвобождение цитотоксического вещества, которое уничтожает раковую клетку. Препарат начинает работать только после разрушения связи между компонентами: до этого момента токсин находится в конъюгированном виде и полностью безопасен.

Большинство лекарственных препаратов, используемых сегодня в медицине, можно условно разделить на три основных класса: низкомолекулярные соединения, олигопептиды и белки. Последние два класса включают лекарства, состоящие из последовательной цепочки аминокислот, и разница между ними заключается лишь в размере молекул: соединения, содержащие до 50 аминокислотных остатков, относят к олигопептидам, более пятидесяти – к белкам. Каждый из этих классов обладает присущими ему достоинствами и недостатками. Низкомолекулярные соединения достаточно просты в синтезе, имеют высокую стабильность и биологическую проницаемость, однако они часто обладают токсичностью и им недостает селективности. Олигопептиды обладают высокой селективностью и безопасностью, в то же время их редко можно применять перорально из-за низкой стабильности и короткого времени полувыведения. Белки обладают высокой стабильностью, но появляется риск иммуногенности, и в большинстве случаев эти соединения с трудом проникают через биологические мембраны.

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ БЕЛКИ И ОЛИГОПЕПТИДЫ

Эпоха применения белков в медицине началась более 100 лет назад с выделения инсулина – небольшого белка, состоящего из 51 аминокислоты. Это соединение было открыто Фредериком Бантингом (Frederick Banting) в 1921 г. и уже через год стало доступно для лечения пациентов с сахарным диабетом. Первые партии инсулина выделяли из поджелудочной железы животных: собак, крупного рогатого скота и свиней [1]. Однако его стоимость была высокой, к тому же у некоторых пациентов возникала иммунологическая реакция на препарат. Эти проблемы удалось решить, когда в 1982 г. был разработан и одобрен FDA к применению рекомбинантный инсулин [2]. Сегодня только небольшую часть терапевтических белков по-прежнему выделяют из природ-

1 Shenzhen Academy of Peptide Targeting Technology at Pingshan and Shenzhen Tyercan Bio-Pharm Co., Ltd, Guangdong, China.
2 Department of Medicine, School of Medicine, Tulane University Health Sciences Center, New Orleans, USA.
3 Sino-US Innovative Bio-Medical Center and Hunan Beautide Pharmaceuticals, Xiangtan, Hunan, China.

DOI: 10.32757/2619-0923.2023.1.23.56.64

ных источников, большинство препаратов производят по рекомбинантной ДНК-технологии [3].

В соответствии с областью применения терапевтические белки могут быть отнесены к следующим категориям [4]:

- препараты, заменяющие дефицитный или аномально функционирующий белок (все виды инсулина, ацетат прамлинтида и т.д.);
- препараты, усиливающие действие существующих препаратов;
- препараты, обеспечивающие новую функцию или активность (L-аспарагиназа, стрептокиназа и т.д.);
- препараты, которые нарушают действие какой-либо молекулы (антитимоцитарный глобулин, паливизумаб и т.д.);
- таргетные препараты, которые доставляют другие соединения или белки (Гемтузумаб озогамицин (Милотарг), Ибритумомаб тиуксетан (Зевалин));
- вакцины;
- диагностические препараты.

По оценке экспертов, к 2030 г. объем мирового рынка терапевтических белков достигнет примерно 719,94 млрд долларов США по сравнению с 366,50 млрд в 2021 г., среднегодовой темп роста с 2022 по 2030 г. составит 7,15% [5]. Олигопептиды также занимают значительную долю рынка фармацевтических препаратов, в 2019 г. общий объем мировых продаж составил более 70 млрд долларов, увеличившись более чем на две трети по сравнению с 2013 г.

В 60-х годах прошлого века химикам впервые удалось осуществить синтез природных олигопептидных гормонов – окситоцина и вазопрессина. Однако жидкофазный синтез был чрезвычайно трудоемким, и на получение соединения из 10–15 аминокислот уходили месяцы, а иногда годы. Ситуация изменилась в 1963 г., когда Роберт Брюс Меррифилд (Robert Bruce Merrifield) разработал метод синтеза пептидов на твердой матрице – твердофазный пептидный синтез [6]. С этого момента число работ, посвященных получению и исследованию олигопептидов, начало стремительно расти. Интерес к олигопептидам был обусловлен не только их уникальными биологическими свойствами, но и тем, что достаточно несложный синтез на твердой смоле позволял осуществлять химические модификации, которые изменяли профиль активности соединения, а также улучшали его устойчивость и биодоступность.

Например, аналог природного пептидного гормона GLP-1, синтезированный путем присоединения производного жирной алифатической кислоты к укороченному аналогу пептида GLP-1, не только не теряет своей активности, но и обладает повышенной стабильностью. Этот важный олигопептид, регулирующий выработку и секрецию инсулина, из-за своего короткого времени жизни in vivo имеет ограничения к применению в медицине. Сегодня этот препарат продается под названием виктоза (лираглютид) для лечения сахарного диабета 2-го типа [7] (рис.1а).

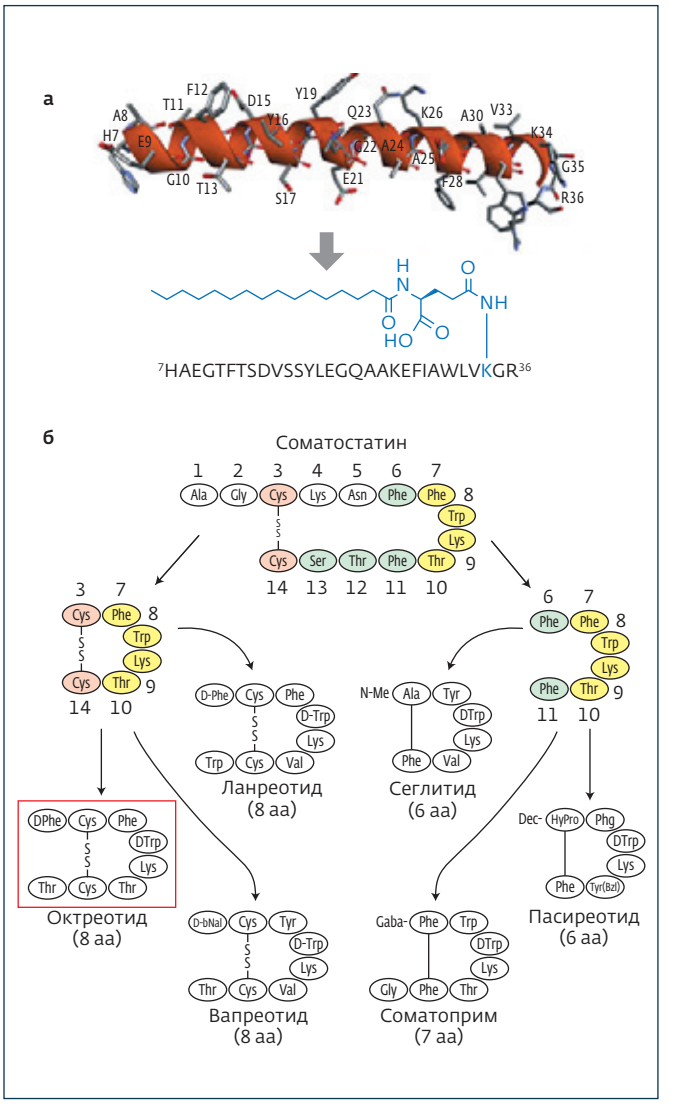


Рис.1. *Примеры модификации олигопептидов, ведущей к изменению их свойств: (а) GLP-1, (б) соматостатина*

Другим примером может служить ряд 6–8-членных аналогов соматостатина, каждый из которых обладает своим уникальным профилем активности и селективности (рис.1б).

ПЕПТИДНЫЕ И БЕЛКОВЫЕ КОНЪЮГАТЫ ДЛЯ АДРЕСНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ

Важные свойства белков и олигопептидов – их высокая селективность и низкая токсичность. Известно, что

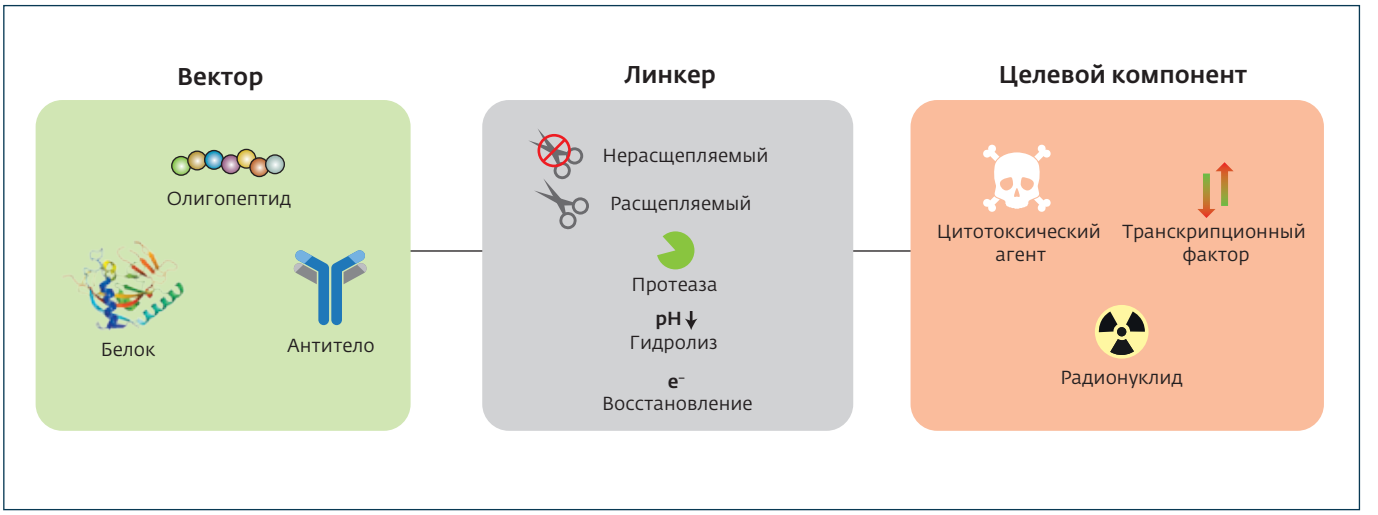


Рис.2. *Схематическое представление молекулы конъюгата*

уровень некоторых белковых и пептидных рецепторов на поверхности опухолевых клеток во много раз превышает таковой на поверхности здоровых клеток. Эта особенность раковых клеток используется при создании конъюгатов для таргетной доставки противораковых соединений.

Любой конъюгат состоит из трех частей: вектор, или носитель, доставляющий препарат к заданной мишени; целевой компонент, представляющий собой цитотоксичное или иное противораковое вещество, транскрипционный фактор или радионуклид; и линкер, соединяющий между собой эти два компонента (рис.2). Линкер может быть расщепляемым (cleavable), высвобождающим целевой компонент при проникновении в раковую клетку или ткань и нерасщепляемым (non-cleavable), высвобождающим целевой компонент только после полной деградации вектора. Селективное расщепление линкера при попадании в раковую ткань основывается на характерных особенностях, отличающих опухолевую клетку от нормальной: аномально кислый pH, избыточная экспрессия определенных протеаз и других ферментов, например глутатиона, окислительный статус клетки и др.

Считается, что расщепляемые линкеры имеют преимущества при лечении солидных опухолей, а нерасщепляемые – гематологических [9]. Расщепляемые линкеры ценятся за их универсальность, однако иногда они проявляют нецелевую токсичность. Нерасщепляемые линкеры более безопасны и, учитывая их высокую специфичность и низкую токсичность, могут использоваться для лечения гематологических опухолей. Поскольку для достижения ремиссии рака необходимо уничтожить не менее 99% раковых клеток, для достижения оптимального терапевтического эффекта используют преимущества обоих типов линкеров.

Вектор доставляет конъюгат к мишени на поверхности клетки и связывается с ней, после чего обычно происходит интернализация посредством рецептор-опосредованного эндоцитоза и высвобождение целевого компонента либо путем расщепления линкера, либо с полной деградацией вектора. Специфичность

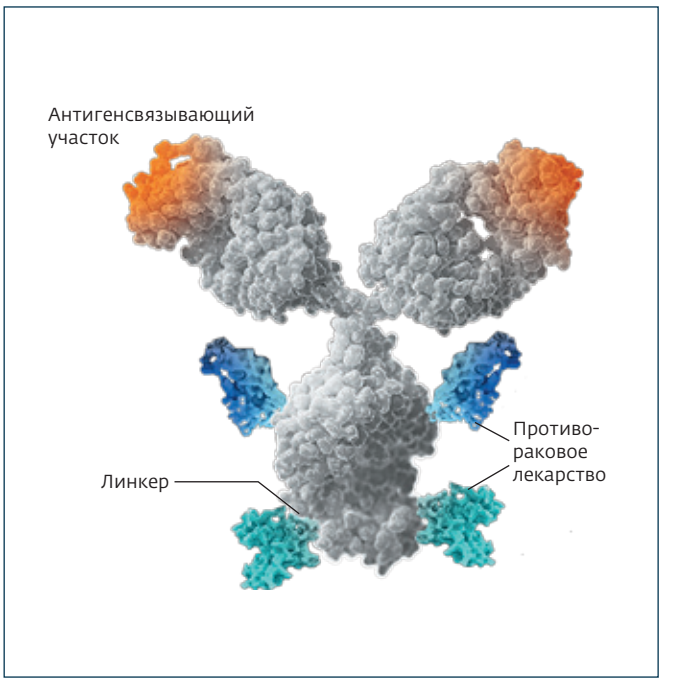


Рис.3. *Конъюгат антитело–лекарство (ADC)*

Табл.1. *ADC, одобренные к клиническому применению*

Препарат	Компания-производитель	Показание	"Груз"	Мишень	Линкер	Год одобрения
Mirvetuximab soravtansine (ELAHERE)	ImmunoGen	Платинорезистентный рак яичников	Майтанзиноид DM4	FRα	нет	2022
Tisotumab vedotin-tftv (Tivdak)	Seagen Inc	Рецидивирующий или метастатический рак шейки матки	MMAE/ ауристатин	Тканевый фактор	Расщепляемый ферментами	2021
Loncastuximab tesirine-lpyl (Zynlonta)	ADC Therapeutics	Крупноклеточная В-клеточная лимфома	SG3199/PBD димер	CD19	Расщепляемый ферментами	2021
Belantamab mafodotin-blmf (Blenrep)	GlaxoSmithKline (GSK)	Рецидивирующая или рефрактерная множественная миелома	MMAF/ ауристатин	BCMA	Нерасщепляемый	2020, отозван 22 ноября 2022
Sacituzumab govitecan (Trodelvy)	Immunomedics	Метастатический тройной негативный рак молочной железы	SN-38/камптотецин	TROP2	Расщепляемый в кислых условиях	2019
Trastuzumab deruxtecan (Enhertu)	AstraZeneca/ Daiichi Sankyo	Нерезектабельный или метастатический HER2-положительный рак молочной железы	DXd/ камптотецин	HER2	Расщепляемый ферментами	2019
Enfortumab vedotin (Padcev)	Astellas/Seagen Genetics	Местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак	MMAE/ ауристатин	Nectin4	Расщепляемый ферментами	2019
Polatuzumab vedotin-piiq (Polivy)	Genentech, Roche	Рецидивирующая или рефрактерная (Р/Р) диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома	MMAE/ ауристатин	CD79	Расщепляемый ферментами	2018
Moxetumomab pasudotox (Lumoxiti)	AstraZeneca	Рецидивирующая или рефрактерная волосатоклеточная лейкемия	PE38 (псевдотоксин синегнойной палочки).	CD22	Расщепляемый	2018
Inotuzumab ozogamicin (Besponsa)	Pfizer/Wyeth	Рецидивирующий или рефрактерный CD22-положительный В-клеточный предшественник острого лимфобластного лейкоза	озогамицин/ калихимицин	CD22	Расщепляемый в кислых условиях	2017
Trastuzumab emtansine (Kadcyla)	Genentech, Roche	HER2-положительный метастатический рак молочной железы	DM1/ майтанзиноид	HER2	Нерасщепляемый	2013
Brentuximab vedotin (Adcetris)	Seagen Genetics, Millennium/ Takeda	Рецидивирующая лимфома Ходжкина и рецидивирующая системная анапластическая крупноклеточная лимфома	MMAE/ ауристатин	CD30	Расщепляемый ферментами	2011
Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg)	Pfizer/Wyeth	Рецидивирующая острая миелоидная лейкемия	озогамицин/ калихимицин	CD33	Расщепляемый в кислых условиях	2017, 2000

Табл.2. *Олигопептидные рецепторы, сверхэкспрессируемые на поверхности раковых клеток*

Пептидный рецептор	Тип раковых клеток со сверхэкспрессией рецептора
Бомбезиновый рецептор (BnR)	Рак легкого, простаты, молочной железы, поджелудочной железы, головы/шеи, толстой кишки, матки, яичника, почечно-клеточный рак, глиобластома, нейробластома, желудочно-кишечная, кишечная, бронхиальная нейроэндокринная опухоль
Соматостатиновые рецепторы (SSTR), наиболее распространен SSTR2	Мелкоклеточный рак легкого, нейроэндокринные опухоли, рак простаты, молочной железы, колоректальная карцинома, рак желудка, гепатоцеллюлярная карцинома
Эндотелиновые рецепторы (ETR)	Меланома
Интегрины, для таргетирования наиболее подходит αVβ3	Активированные и раковые клетки эндотелия, глиобластома, рак яичника
Фолатные рецепторы (FR), для таргетирования наиболее подходит FRα	Большинство опухолей, включая рак молочной железы
Трансферриновые рецепторы (TfR)	Рак молочной железы, яичника, мозга, включая глиому и глиобластому
Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR)	Рак легкого, молочной железы, мочевого пузыря и яичника
Фактор роста фибробластов (FGFR)	Рак молочной железы, простаты, мочевого пузыря и желудка
Сигма-рецепторы (SR)	Немелкоклеточная карцинома легкого, рак простаты, меланома, рак молочной железы
Рецептор фолликулостимулирующего гормона (FSHR)	Эпителиальная поверхность рака яичника
Биотиновый рецептор (BR)	Лейкемия
Лектиновый рецептор типа C (CLR)	Гепатоциты, дендритные клетки, макрофаги, сосудистые клетки

конъюгата обеспечивается именно нацеливающим вектором, а не механизмом действия цитотоксического целевого компонента [10].

КОНЪЮГАТЫ АНТИТЕЛО-ЛЕКАРСТВО (ADC)

Подавляющее большинство белковых конъюгированных противораковых соединений содержат в качестве вектора моноклональное антитело. На рис.3 приведена схема такого конъюгата, в котором участок, ответственный за связывание с антигеном, пространственно удален от участка, к которому "пришито" лекарство, поэтому связывание и интернализация не нарушаются.

Один из наиболее важных аспектов разработки ADC для лечения рака – идентификация уникальной антигенной мишени для моноклонального антитела (mAb). Выбранный антиген должен обладать рядом свойств:

- иметь высокую экспрессию в опухоли и отсутствие или низкую экспрессию в здоровой клетке;
- располагаться на поверхности опухолевой клетки, чтобы быть доступным для циркулирующих mAb;

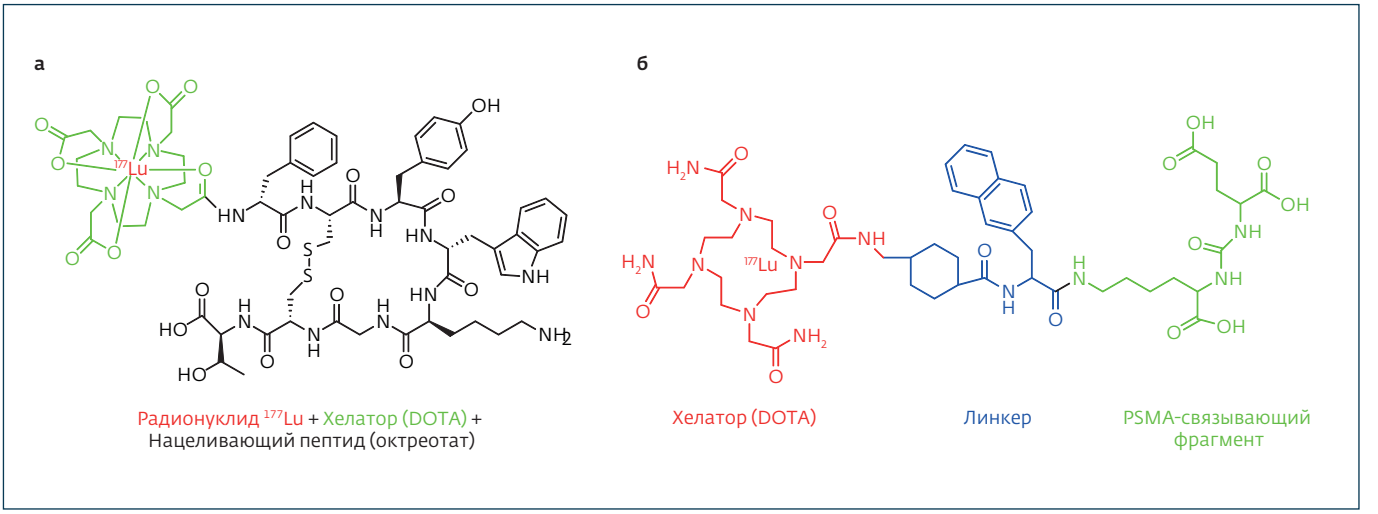


Рис.4. *Конъюгаты пептид-радионуклид, одобренные к применению в клинике: а – Lutathers, б – Pluvicto*

- обладать свойствами интернализации, т.е. обеспечивать проникновение ADC в клетку.

Наиболее часто используемыми антигенами служат ERBB2, CD19, CD33, CD22 и MSLN (мезотелин) [11, 12].

Первым ADC, получившим в 1983 г. разрешение на проведение клинических испытаний с участием восьми пациентов с распространенным метастатическим раком, стал конъюгат антикарциноэмбрионального антитела и алкалоида виндезина. Результаты исследования показали перспективность нового подхода, препарат успешно локализовался в пораженных участках, однако, является ли конъюгат стабильным in vivo, пока до конца не выяснено [13].

В 2000 г. получил одобрение первый препарат для лечения острого миелоидного лейкоза Mylotarg (гемтузумаб озогамицин), включающий моноклональное антитело к CD33, экспрессируемое в большинстве лейкемических бластных клеток, и озогамицин – цитотоксический агент класса калихеамицинов. К ноябрю 2022 г. было одобрено еще 14 ADC, и несколько сотен конъюгатов находятся в стадии клинических исследований (табл.1) [14, 15].

КОНЪЮГАТЫ НА ОСНОВЕ ПЕПТИДОВ

В то время как ADC уже получили широкое признание в клинической практике, конъюгаты на основе пептидов находятся на начальной стадии внедрения, только два продукта, запатентованные компанией Novartis, получили одобрение FDA: Lutathera (2018) и Pluvicto (2022). Оба препарата включают в свой состав не цитотоксическое вещество, а радионуклидный фрагмент.

Благодаря легкому и дешевому методу синтеза, возможности варьирования аминокислотной последовательности для улучшения аффинности, селективности или физико-химических свойств и отсутствию риска иммуногенности использование пептидов в качестве вектора является более перспективным по сравнению с антителом. Примерами таких пептидных рецепторов являются бомбезиновый рецептор (BnR), сверхэкспрессированный при раке легкого, простаты, молочной железы, поджелудочной железы, толстой кишки и т.д., соматостатиновый рецептор (SSTR) – при мелкоклеточном раке легкого, нейроэндокринном раке, раке простаты, молочной железы и т.д. (табл.2) [16].

Первые попытки использования пептидов для нацеливания на раковые клетки предпринимались при создании диагностических, а не терапевтических препаратов. В 1990-х годах была исследована возможность радионуклидной диагностики нейроэндокринных опухолей и метастаз с использованием радиоактивно-меченого аналога соматостатина ^{111}In-DTPA-октреотида, причем чувствительность метода превосходила магнитно-резонансную и компьютерную томографию [17, 18]. Метод получил название октреотидного сканирования или сцинтиграфии рецепторов соматостатина (SRS). После внутривенного введения препарата в систему кровообращения происходит селективное связывание октреотида с соматостатиновыми рецепторами, сверхэкспрессирующимися на поверхности опухолевых клеток, и гамма-излучение радиоактивного индия или технеция-99 дает изображение опухоли и метастаз в организме.

Впоследствии вместо индия-111 и технеция-99 стали применять изотопы галлия-68 и меди-64, излучающие

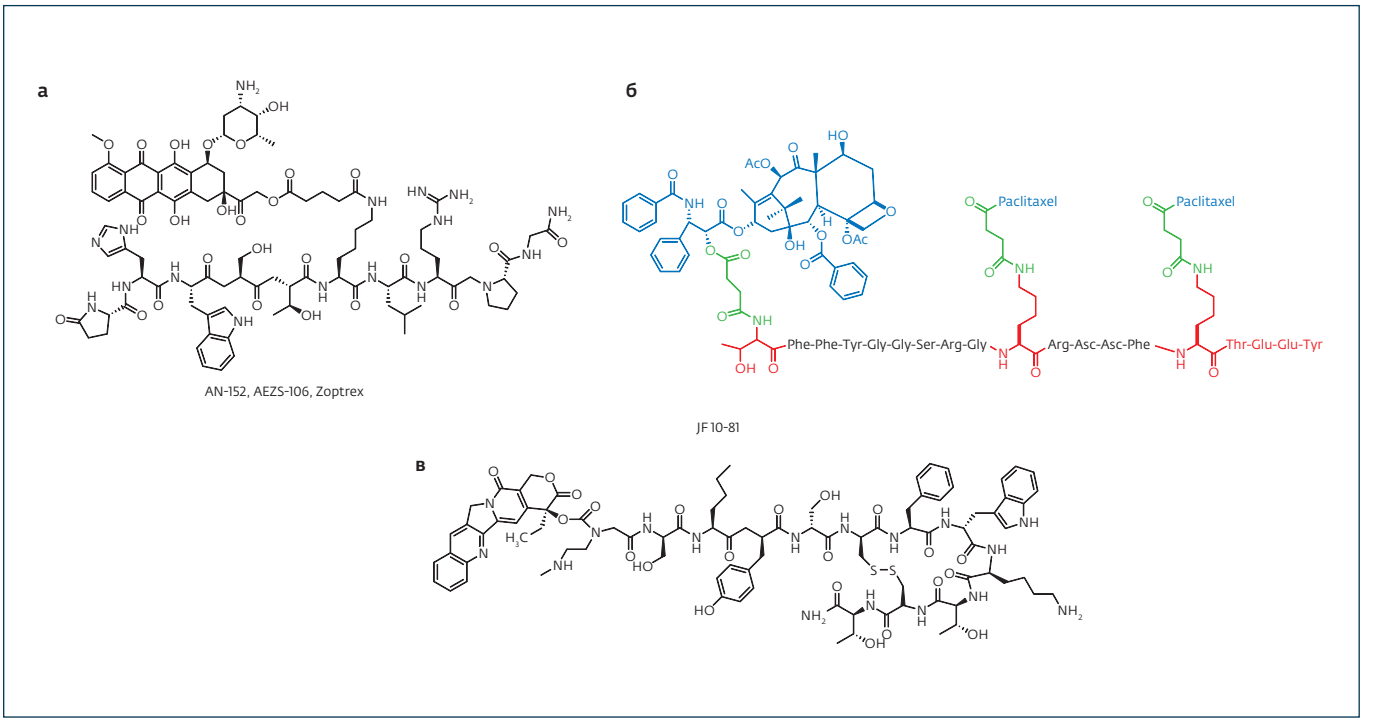


Рис.5. *Конъюгаты пептид-цитотоксическое вещество: а – Zoptarelin doxorubicin, б – Paclitaxel trevatide, в – JF-10-81*

позитроны, что позволило использовать для сканирования позитронно-эмиссионную томографию, которая обеспечивает более высокое разрешение и более быструю визуализацию [19].

В 2000-х годах начались клинические исследования радионуклид-конъюгированных аналогов октреотида для лечения пациентов, страдающих соматостатин-положительными видами рака, в качестве радионуклидов использовались Y-90 и LU-177, а в 2018 г. FDA одобрило дотатат лютеция Lu 177 (Lutathera®) для лечения взрослых пациентов с прогрессирующими гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями (рис.4) [20, 21].

Аналогичный подход был использован при создании второго конъюгированного препарата на основе пептида: в марте 2022 г. получил одобрение Pluvicto (^{177}Lu-PSMA-617) – препарат для лечения резистентного к кастрации метастатического рака предстательной железы. В качестве вектора был выбран простатспецифический мембранный антиген (ПСМА) – трансмембранный гликопротеин типа II, экспрессия которого в клетках рака предстательной железы значительно повышена, а уровень тесно связан со степенью злокачественности опухоли и коррелирует с выживаемостью пациента [22, 23].

Как диагностические, так и терапевтические пептидные конъюгаты, содержащие радионуклиды, не предъявляют никаких требований к линкеру, поскольку для достижения результата необходимо лишь связывание препарата с рецептором и последующая интернализация внутрь клетки, но не высвобождение "груза". В отличие от этого, цитотоксический препарат, присоединенный к вектору, начитает работать только после того, как связь между компонентами будет разрушена: до этого момента препарат находится в конъюгированном виде и абсолютно безопасен.

Идея создания таргетных конъюгатов, соединяющих олигопептиды с цитотоксическим соединением, принадлежит нобелевскому лауреату Эндрю Шелли (Andrew V. Schally), в лаборатории которого было создано первое подобное соединение, Zoprex-Zoptarelin doxorubicin, содержащее доксорубицин. Вектором служил пептидный агонист рецептора гормона, высвобождающего лютеинизирующий гормон (LHRH), сверхэкспрессирующегося на поверхности в 80% случаев рака эндотелия и яичника, 86% – рака простаты и 50% – рака молочной железы. После связывания с рецептором и попадания в клетку сложноэфирный линкер, соединяющий доксорубицин с пептидом, расщеплялся с участием эстераз, с образованием цитотоксического вещества, разрушающего раковую клетку. Исследования фазы I на пациентах, страдающих раком простаты, продемонстрировали стабилизацию развития болезни у 90% испытуемых. Кроме того, обнадеживающие результаты были получены

в исследовании фазы II у больных раком яичника. Однако Zoprex не продемонстрировал убедительной эффективности в следующей фазе исследования и был отозван в 2017 г. [24, 25].

Еще один пример конъюгата пептид-лекарство – паклитаксел треватид (Paclitaxel trevatide, NG1005, GRN1005), экспериментальный химиотерапевтический препарат, разрабатываемый компанией Angiochem Inc, который продемонстрировал хорошие результаты в исследованиях фазы II и готовится к исследованиям фазы III. Этот препарат предназначен для лечения злокачественных заболеваний ЦНС, включая глиому, и используется в качестве вектора ангиопепт-2, нацеленного на белок, связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности 1 (LRP1) на поверхности эндотелиальных клеток капилляров головного мозга. "Грузом" служит стабилизатор полимеризации микротрубочек паклитаксел, связанный с вектором сложноэфирной связью. Авторы показали, что транспорт конъюгата через гематоэнцефалический барьер превышает транспорт свободного паклитаксела более чем в 100 раз [26, 27].

В представленных выше примерах линкер, соединяющий вектор и цитотоксическое вещество, включает сложноэфирную связь. И хотя опухолевые клетки содержат избыточное количество специфичных эстераз, остается вероятность расщепления линкера во время его циркуляции в системе кровообращения как биохимическим, так и химическим путем. Поэтому продолжается работа по поиску более стабильных и специфичных линкеров, которые сделают применение конъюгатов безопаснее. Например, был разработан активированный карбаматный линкер, высвобождающий гидроксил-содержащий противораковый препарат в результате внутримолекулярной циклизации. Скорость распада линкера зависит от кислотности гидроксигруппы токсина и основности аминогруппы боковой цепи линкера и может быть подобрана с учетом скорости интернализации и накопления конъюгата в раковой клетке (рис.5в) [28].

Этот тип линкера был реализован в конъюгате аналога соматостатина и камптотецина JF-10-81. Было продемонстрировано, что присоединение цитотоксина не нарушает связывание и интернализацию через рецептор соматостатина подтипа 2 (SSTR2). JF-10-81 ингибировал рост опухолей человека in vitro, включая нейробластому (IMR32), рак поджелудочной железы (CFPAC-1), лейкемию (MOLT-4), карциноид поджелудочной железы (BON) и рак предстательной железы (PC- 3). В экспериментах in vivo лечение JF-10-81 приводило к уменьшению размера опухоли на 87% у животных с нейробластомой IMR32 и на 97% у животных с лейкемией MOLT-4 [29].

* * * *

Химерные конъюгаты, содержащие противораковый препарат и пептидный или белковый вектор, – перспективная стратегия, используемая при разработке таргетных терапевтических лекарств. В настоящее время в клинической практике применяют около 14 таких конъюгатов, содержащих специфические антитела, и 2 конъюгата, содержащих олигопептиды. В результате направленной доставки вещества в раковую клетку или ткань удается уменьшить токсичность химиопрепарата и увеличить его селективность, которая достигается не за счет использования специфических сигнальных путей, используемых раковой клеткой для выживания, а за счет связывания вектора с рецепторами.

Авторы выражают благодарность за поддержку Программе наук и инноваций Шэньчжэня (Грант №KQTD20170810154011370), Сянтаньскому институту совместных инноваций и промышленных технологий и Сянтаньскому научно-техническому институту.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Banting F.G.**, **Best C.H.**, **Collip J.B.**, **Campbell W.R.**, **Fletcher A.A.** Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report // Can. Med. Assoc. J. 1922. V. 12. No. 3. P. 141–146.
2. **Goeddel D.V.** et al. Expression in Escherichia coli of chemically synthesized genes for human insulin // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1979. V. 76. P. 106–110.
3. **Dimitrov D.S.** Therapeutic proteins // Methods Mol. Biol. 2012. V. 899. P. 1–26. DOI: 10.1007/978-1-61779-921-1_1.
4. **Leader B.**, **Baca Q.**, **Golan D.** Protein therapeutics: a summary and pharmacological classification // Nat Rev Drug Disco. 2008. V. 7. P. 21–39. DOI: 10.1038/nrd2399.
5. Biologics Market Size to Hit USD 719.94 Billion by 2030. Biospace. Oct 06, 2022. https://www.biospace.com/article/biologics-market-size-to-hit-usd-719-94-billion-by-2030-/
6. **Muttenthaler M.**, **King G.F.**, **Adams D.J.** et al. Trends in peptide drug discovery. Nat Rev Drug Disco. v. 2021. V. 20. P. 309–325. DOI: 10.1038/s41573-020-00135-8.
7. **Wang L.**, **Wang N.**, **Zhang W.** et al. Therapeutic peptides: current applications and future directions // Sig. Transduct. Target. Ther. 2022. V. 7. P. 48. DOI: 10.1038/s41392-022-00904-4.
8. **Bargh J.D.**, **Isidro-Llobet A.**, **Parker J.S.** and **Spring D.R.** Cleavable linkers in antibody–drug conju-

gates // Chem. Soc. Rev. 2019. V. 48. P. 4361–4374. DOI: 10.1039/C8CS00676H.

9. **Walles M.**, **Connor A.**, **Hainzl D.** ADME and Safety Aspects of Non-cleavable Linkers in Drug Discovery and Development // Curr. Top. Med. Chem. 2017. V. 17. No. 32. P. 3463–3475. DOI: 10.2174/1568026618666180118153502.
10. **Goldmacher V.S.**, **Chittenden T.**, **Chari R.V.J.**, **Kovtun Y.V.**, **Lambert J.M.** Chapter Twenty-Three – Antibody–Drug Conjugates for Targeted Cancer Therapy, Editor(s): **Manoj C.** Desai // Annual Reports in Medicinal Chemistry, Academic Press. 2012. V. 47. P. 349–366. DOI: 10.1016/B978-0-12-396492-2.00023-0.
11. **Khongorzul P.**, **Ling C.J.**, **Khan F.U.**, **Ihsan A.U.**, **Zhang J.** Antibody–Drug Conjugates: A Comprehensive Review // Mol. Cancer Res. 2020. V. 18. P. 3–19. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0582.
12. **Nejadmoghaddam M.R.**, **Minai-Tehrani A.**, **Ghahremanzadeh R.**, **Mahmoudi M.**, **Dinarvand R.**, **Zarnani A.H.** Antibody-Drug Conjugates: Possibilities and Challenges // Avicenna. J. Med. Biotechnol. 2019. V. 11. No. 1. P. 3–23.
13. **Ford C.H.**, **Newman E.C.**, **Johnson J.R.**, **Woodhouse C.S.**, **Reeder A.T.**, **Rowland G.F.**, **Simmonds R.G.** Localisation and toxicity study of a vindesine-anti-CEA conjugate in patients with advanced cancer // Br. J. Cancer. 1983. V. 47. P. 35–42. DOI: 10.1038/bjc. 1983.4.
14. FDA Approved ADC Drugs list up to 2022 https://www.bio-itworld.com/pressreleases/2022/11/28/fda-approved-adc-drugs-list-up-to-2022.
15. **Tong J.T.W.**, **Harris P.W.R.**, **Brimble M.A.**, **Kavianinia I.** An Insight into FDA Approved Antibody-Drug Conjugates for Cancer Therapy // Molecules. 2021. V. 26. P. 5847. DOI: 10.3390/molecules26195847.
16. **Akhtar M.J.**, **Ahamed M.**, **Alhadlaq H.A.**, **Alrokayan S.A.**, **Kumar S.** Targeted anticancer therapy: overexpressed receptors and nanotechnology // Clin. Chim. Acta. 2014. V. 436. P. 78–92.
17. **Scherubl Bader M.**, **Fett U.**, **Hamm B.**, **Schmidt-Gayk H.**, **Koppenhagen K.**, **Dop F.J.**, **Riechen E.O.**, **Wiedenmann B.J.C.** Somatostatin-receptor imaging of neuroendocrine gastroenterohepatic tumours // Gastroenterology. 1993. V. 105. P. 1705–1709.
18. **Shi W.**, **Johnston C.F.**, **Buchanan K.D.**, **Ferguson W.R.**, **Laird J.D.**, **Crothers J.G.**, **McIlrath E.M.** Localization of neuroendocrine tumours with [111In] DTPA-octreotide scintigraphy (Octreoscan): a comparative study with CT and MR imaging. // QJM: An International Journal of Medicine. 1998. V. 91. P. 295–301. DOI: 10.1093/qjmed/91.4.295.
19. **Hofman M.S.**, **Kong G.**, **Neels O.C.**, **Eu P.**, **Hong E.**, **Hicks R.J.** High management impact of Ga-68 DOTATATE (GaTate) PET/CT for imaging neuroendocrine and other somatostatin expressing tumours // Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology. 2012. V. 56. No. 1. P. 40–47. DOI:10.1111/j.1754-9485.2011.02327.x.
20. **Levine R.** and **Krenning E.P.** Clinical History of the Theranostic Radionuclide Approach to Neuroendocrine Tumors and Other Types of Cancer: Historical Review Based on an Interview of **Eric P.** Krenning by Rachel Levine // J. Nucl. Medicine. 2017. V. 58. Suppl. 2. P. 3S-9S. DOI: 10.2967/jnumed.116.186502.
21. **Hennrich U.**, **Kopka K.** Lutathera®: The First FDA- and EMA-Approved Radiopharmaceutical for Peptide Receptor Radionuclide Therapy // Pharmaceuticals (Basel). 2019. V. 12. No. 3. P. 114. DOI: 10.3390/ph12030114.
22. **Plichta K.A.**, **Graves S.A.**, **Buatti J.M.** Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Theranostics for Treatment of Oligometastatic Prostate Cancer // Int. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. P. 12095. DOI: 10.3390/ijms222212095.
23. **Kratochwil C.**, **Giesel F.L.**, **Stefanova M.**, **Benešová M.**, **Bronzel M.**, **Afshar-Oromieh A.**, **Mier W.**, **Eder M.**, **Kopka K.** and **Haberkorn U.** PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617 // Journal of Nuclear Medicine. 2016. V. 57. No. 8. P. 1170–1176. DOI: 10.2967/jnumed.115.171397.
24. **Miller D.S.**, **Scambia G.**, **Bondarenko I.**, **Westermann A.M.**, **Oaknin A.**, **Oza A.M.**, **Lisyanskaya A.S.**, **Vergote I.**, **Wenham R.M.**, **Temkin S.M.**, and **Gabra H.** ZoptEC: Phase III randomized controlled study comparing zoptarelin with doxorubicin as second line therapy for locally advanced, recurrent, or metastatic endometrial cancer (NCT01767155) // Journal of Clinical Oncology. 2018. V. 36. No. 15._Suppl. P. 5503–5503.
25. **Emons G.**, **Grigor G.**, **Harter P.**, et al. Efficacy and safety of AEZS-108 (LHRH agonist linked to doxorubicin) in women with advanced or recurrent endometrial cancer expressing LHRH receptors: a multicenter phase 2 trial (AGO-GYN 5) // Int. J. Gynecol. Cancer. 2014. V. 24. P. 260–265.
26. **Thomas F.C.**, **Taskar K.**, **Rudraraju V.**, et al. Uptake of ANG1005, a Novel Paclitaxel Derivative, Through the Blood-Brain Barrier into Brain and Experimental Brain Metastases of Breast Cancer // Pharm. Res. 2009. V. 26. No. 11. P. 2486–2494. DOI:10.1007/s11095-009-9964-5.
27. **Bertrand Y.**, **Currie J.**, **Poirier J.**, **Demeule M.**, **Abulrob A.**, **Fatehi D.**, **Stanimirovic D.**, **Sartelet H.**, **Castaigne J.** and **Be´liveau R.** Influence of glioma tumour microenvironment on the transport of ANG1005 via low-density lipoprotein receptor-related protein 1 // British Journal of Cancer. 2011. V. 105. P. 1697–1707. DOI:10.1038/bjc. 2011.427.
28. **Fuselier J.F.**, **Sun L.**, **Woltering N.**, **Murphy W.A.**, **Vasilevich N.I.** and **Coy D.H.** An Adjustable Release Rate Linking Strategy for Cytotoxin–Peptide Conjugates // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2003. V. 13. P. 799–803. DOI: 10.1016/S0960-894X(03)00016-7.
29. **Sun L.C.**, **Mackey L.V.**, **Luo J.**, **Fuselier J.A.**, **Coy D.H.** Targeted chemotherapy using a cytotoxic somatostatin conjugate to inhibit tumor growth and metastasis in nude mice // Clin. Med. Oncol. 2008. V. 2. P. 491–499. DOI: 10.4137/cmo.s970.

ЦЕНТР ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ
ПРОФЕССИЯ

Контроль качества в аналитической химии
Причард Э., Барвик В.
320 с.

Применение ВЭЖХ в судебно-медицинской экспертизе и криминалистике. Практическое руководство
Ш. Бейн, М. Карлин
288 с., цветные иллюстрации

ИСО/МЭК 17025 : 2017 Практические рекомендации по применению. 2-е издание, исправленное и дополненное
И. В. Болдырев
128 с.

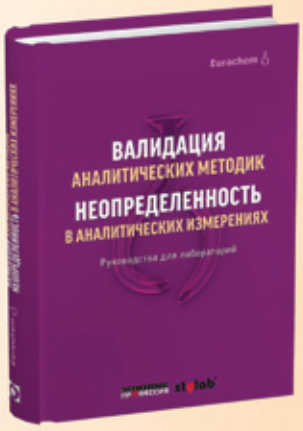
Внедрение требований ISO/IEC 17025:2017 и аудит в лабораториях
С. В. Крейнин, В. Н. Новиков
208 с.

25 лет на рынке профессиональной литературы

Биофармацевтическое производство. Разработка, проектирование и внедрение производственных процессов
Г. Ягшис, Е. Линдског,
К. Лаки, П. Галлихер
2 тома, 1488 с., полностью цветное издание

Химия окружающей среды
Стэнли Е. Монаган
1024 с.

Внутренний контроль качества. Руководство для аналитических лабораторий
Под ред. И. В. Болдырева
80 с., полностью цветное издание



Валидация аналитических методик. Неопределенность в аналитических измерениях. Руководства для лабораторий
Под ред. Г. Р. Нежиховского,
Р. Л. Кадиса
312 с.

www.epcprof.ru – заказ online и все книги издательства

по тел./факсу: +7 (812) 313-54-14
почтой по адресу: 190020, Санкт-Петербург, а/я 140
по электронной почте: shop@epcprof.ru, info@epcprof.ru

Продажа на OZON