

# ГЕНО-ИНЖЕНЕРНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ (обзор литературы)

С. М. МАМЕДОВА

Тулский государственный университет, медицинский институт, Тула

*Онкологическая ситуация в мире остается неблагоприятной как в экономически развитых, так и в развивающихся странах. В настоящее время биологическая или таргетная терапия в онкологии является одним из эффективных методов, позволяя обеспечивать направленное воздействие исключительно на злокачественные клетки, не затрагивая здоровые ткани. По своей химической структуре таргетные средства подразделяют на антитела и «малые молекулы» (низкомолекулярные ингибиторы).*

*Главным преимуществом таргетной терапии при раке является уникальная способность к мобилизации собственной иммунной системы организма. Стимуляция иммунного ответа приводит к активации внутренних защитных функций, препятствующих ангиогенезу и апоптозу раковых клеток. Кроме того, препараты, модифицирующие биологическую реакцию, ускоряют процесс регенерации тканей и замену патогенных клеток генетически нормальными.*

**Ключевые слова:** таргетная терапия, генно-инженерная терапия, противоопухолевая генная терапия, апоптоз, ангиогенез, онкология.

Онкологическая ситуация в мире остается неблагоприятной как в экономически развитых, так и в развивающихся странах. Ежегодно в мире регистрируется не менее 12 миллионов новых случаев рака. Около 80% из них требуют химиотерапии либо в самостоятельном, либо в адьювантном режиме [15].

В настоящее время биологическая или таргетная терапия в онкологии является одним из эффективных методов, позволяя обеспечивать направленное воздействие исключительно на злокачественные клетки, не затрагивая здоровые ткани.

Основой действия таргетной терапии является блокирование пролиферативных сигналов как на внутриклеточном, так и на тканевом уровне (факторы роста, гормоны). Применение таких факторов особенно эффективно при стимуляции опухолевого роста в конкретной опухоли преимущественно через один из путей сигнальной трансдукции. Блокирование такого пути может привести к полной остановке пролиферации опухолевых клеток. Однако такой механизм стимуляции роста встречается далеко не всегда. Препятствием эффективного применения данной терапии являются, с одной стороны, обширные связи между сигнальными путями, что позволяет части опухолевых клеток использовать другие пролиферативные сигналы. С другой стороны, возникающие мутации в рецепторах могут приводить к потере чувствительности опухолевой клетки к ингибитору сигнальной трансдукции. Поэтому

ключевым фактором для эффективной таргетной терапии является зависимость опухоли от соответствующих пролиферативных сигналов. [9].

Таргетная (прицельная) терапия основана на распознавании механизма генетического сбоя в организме, ведущего к раковому перерождению клеток и его последующей блокировке. Рецепторы определяются в результате проведения онкотестов, которые выявляют специфические белки (онкомаркеры). В зависимости от их типа подбирается необходимый лекарственный препарат, который способствует прекращению выработки определенного гена мутации.

В онкологии целями для воздействия таргетных препаратов являются:

- 1) рецепторы к эпидермальным факторам роста (EGFR) и факторам роста сосудов — VEGF (рецепторы ангиогенеза — VEGFR);
- 2) белки, осуществляющие проведение митогенных сигналов от рецепторных молекул;
- 3) молекулы, контролирующие запуск и течение программированной смерти клеток;
- 4) гены, отвечающих за рост и деление раковых клеток;
- 5) перспективная новая технология направлена на «выключение» (сайленсинг, от англ. silence — молчание) генов на основе механизма РНК интерференции (механизма ингибирования экспрессии гена на стадии трансляции с помощью малых интерферирующих РНК) [20].

По своей химической структуре таргетные средства подразделяют на антитела и «малые молекулы» (низкомолекулярные ингибиторы). Антитела — продукты природного происхождения с очень высокой специфичностью. Они не проникают внутрь клетки, мишенью являются мембранные рецепторы. Процедура получения антител дорогостоящая и всегда подразумевает иммунизацию какого-либо животного, как правило мыши. В-лимфоциты, полученные от иммунизируемой мыши, иммортализируются посредством слияния с бессмертными клетками — клетками миеломы. «Чистые» мышинные антитела отторгаются иммунной системой человека, поэтому для преодоления реакций межвидовой несовместимости осуществляются генно-инженерные манипуляции. В одном из технологических подходов активный (противоопухолевый) эпитоп мышинных антител вырезается и вставляется в «каркас» человеческого иммуноглобулина. Малые молекулы — продукт химического синтеза с умеренной специфичностью («мультитаргетные препараты»). Они проникают внутрь клетки и имеют широкий спектр мишеней. Способность малых молекул проникать в ЦНС используется для профилактики и лечения метастазов в головной мозг [15, 16].

Среди основных достоинств использования таргетных препаратов для лечения онкологических заболеваний можно выделить:

- возможность достижения хороших результатов даже у пациентов с запущенной стадией рака;
- низкий процент риска побочных эффектов, в отличие от традиционной химиотерапии и облучения;
- оптимально возможное увеличение продолжительности жизни пациента с онкозаболеванием при улучшении ее качества [18].

Главным преимуществом таргетной терапии при раке является уникальная способность к мобилизации собственной иммунной системы организма. Стимуляция иммунного ответа приводит к активации внутренних защитных функций, препятствующих ангиогенезу и апоптозу раковых клеток. Кроме того, препараты, модифицирующие биологическую реакцию, ускоряют процесс регенерации тканей и замену патогенных клеток генетически нормальными [18].

### Моноклональные антитела

Таргетная терапия представляет собой лекарственное лечение, воздействующее на определенную молекулярную мишень, избирательно представленную в опухолевой клетке. Такими мишенями могут быть отдельные поверхностные молекулы — рецепторы различных сигнальных

путей, играющих важную роль в патогенезе злокачественного процесса, или структурные компоненты клетки, внутриклеточные белки — посредники в передаче сигнала, отдельные молекулы РНК или структурные элементы генов. Создано несколько принципиально разных подходов к использованию этих мишеней. Первый заключается в использовании активной (вакцины) или пассивной (моноклональные антитела) специфической иммунотерапии, в основе механизма действия которой лежат опухоль ассоциированные антигены (ОАА) и иммунологические механизмы. Другой подход направлен на блокирование отдельных сигнальных каскадов, жизненно необходимых для существования опухолевой клетки, с помощью, так называемых, «малых молекул». Третий подход заключается в использовании моноклональных антител или лигандов рецепторов в качестве средств доставки для радиоизотопов или токсинов, оказывающих в таком случае более избирательное действие на опухолевый процесс. Каким бы ни был механизм действия, в основе его всегда лежит мишень, и поэтому именно от неё мы будем отталкиваться при рассмотрении современного состояния таргетной терапии лимфопролиферативных заболеваний [7].

Использование моноклональных антител наряду с культивируемыми *ex vivo* опухолинфильтрирующими лимфоцитами (TIL) и лимфокинактированными киллерами (LAK) относится по классификации S. Rosenberg [8] к методам пассивной иммунотерапии злокачественных опухолей [5].

В настоящее время известно три класса цитотоксических моноклональных антител:

- неконъюгированные:
  - связывающиеся с рецептором,
  - связывающиеся с лигандом;
- конъюгированные:
  - с изотопом,
  - с растительными или бактериальными токсинами или цитостатиками;
- антиидиотипические антитела (вакцины).

Первый класс включает неконъюгированные антитела, которые сами способны вызывать гибель опухолевых клеток. Два других класса представлены антителами, конъюгированными с токсинами и изотопами (конъюгированные антитела) и антиидиотипическими антителами.

В настоящее время известны две высокоэффективные мишени: CD20 для ритуксимаба и Her2/neu для трастузумаба. Получение нового антитела против новой мишени, к сожалению, не означает, что оно будет клинически эффективным. Предклиническое и клиническое изучение проходят сейчас более 200 антител. Механизм

противоопухолевого действия моноклональных антител достаточно сложный и включает следующие элементы [6]:

- комплементзависимая цитотоксичность,
- антителозависимая клеточная цитотоксичность,
- индуцирование апоптоза,
- ингибирование сигнальной трансдукции,
- Ab2 вакцины,
- фагоцитоз (только активированные макрофаги),
- блокада рецепторов (антирецепторы).

Наиболее значимыми являются первые три механизма. При реализации комплементзависимой цитотоксичности после связывания антителом антигена на поверхности опухолевой клетки активизируется многоэтапная система комплемента. На последнем её этапе образуется белок C9, способный «формировать» отверстия в клеточной мембране, что, в конечном счете, приводит клетку к гибели. Вторым важным механизмом является антителозависимая цитотоксичность. При этом моноклональное антитело своим гиперварибельным доменом связывается с соответствующим антигеном на поверхности опухолевой клетки, а постоянным доменом с Fc-рецептором цитотоксического лимфоцита, так называемого «киллера». Последние способны синтезировать и выделять, наряду с другими, белки-перфорины (подобен протеину C9 системы комплемента) и сериновые протеазы, повреждающие клеточную мембрану. В настоящее время повышенное внимание уделяется особенностям экспрессии Fc-рецептора на цитотоксических лимфоцитах. Как показано в эксперименте, это может либо потенцировать, либо ингибировать механизм антитело зависимой цитотоксичности. Третьим важным механизмом противоопухолевого действия моноклональных антител является так называемый механизм Ab2 вакцины. Он реализуется при использовании моноклональных антител, содержащих чужеродный (чаще всего мышинный) белок. В ответ на его введение образуются в организме собственные антиидиотипические антитела, способные связываться с поверхностным опухолевым антигеном и запускать один из указанных механизмов цитотоксичности (при этом они не вызывают образование нейтрализующих антител).

### **Таргетные препараты, блокирующие рецепторы ангиогенеза**

Ангиогенез — это сложный многоступенчатый процесс, строго контролируемый балансом между стимулирующими и ингибирующими факторами. Важнейшую роль в неоангиогенезе играет про-

лиферация эндотелиальных клеток, для развития которой наибольшее значение имеет действие фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), который считается «прямым стимулятором» ангиогенеза [13].

Высокий уровень экспрессии фактора роста эндотелия сосудов найден во многих опухолях (рак толстой кишки, рак молочной железы, рак желудка, рак легкого). Причиной этого считают условия гипоксии и оксидативного стресса, характерные для опухоли. Бевацизумаб, также как цетуксимаб, является моноклональным антителом, однако в отличие от цетуксимаба мишенью для его действия служит не рецептор, а ростовой фактор. Бевацизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Бевацизумаб реагирует с участком VEGF, ответственным за связывание с соответствующим рецептором, что блокирует образование ангиогенного сигнала и, как следствие, подавляет неоангиогенез [13].

### **Таргетная терапия при раке молочной железы (РМЖ)**

Анти-HER/2 препараты. Качественные (мутации) или количественные (гиперэкспрессия, амплификация) изменения рецепторов семейства рецепторов эпидермального фактора роста HER/2 является одной из наиболее неблагоприятных молекулярнобиологических характеристик РМЖ. Наблюдаясь в 20–30% случаев инвазивного РМЖ, она определяет значительное ухудшение безрецидивной и общей выживаемости больных, а также худшую эффективность стандартных методов терапии. Использование трастузумаба (моноклональных антител к экстрацеллюлярному домену HER/2) позволило впервые за последние 30–40 лет существенно увеличить общую выживаемость больных метастатическим РМЖ. При использовании в адъювантном режиме у больных ранними формами HER/2-позитивного РМЖ трастузумаб позволил практически вдвое снизить относительный риск развития рецидива болезни. С появлением трастузумаба впервые в онкологической практике удалось изменить вектор прогностической значимости опухолевого маркера — больные с HER/2-позитивными опухолями, ранее считавшимися наиболее неблагоприятными, в настоящее время имеют наилучший прогноз [2, 3].

К сожалению, у ряда пациентов, получающих трастузумаб, отмечается первичная или приобретенная резистентность опухоли к проводимой анти-HER/2 терапии. Под первичной резистентностью принято понимать изначальное отсут-

ствии эффекта, а приобретенная резистентность развивается уже либо в процессе терапии, либо после ее завершения. Считается, что основными механизмами развития резистентности к трастузумабу являются: включение альтернативных путей передачи сигнала либо изначальное или произошедшее уже в процессе лечения структурное изменение внеклеточного домена рецептора HER2. Наибольший выигрыш от назначения трастузумаба был получен при добавлении его к адьювантной химио терапии при ранних стадиях РМЖ с гиперэкспрессией HER2. Уже при первом промежуточном анализе результатов проводимых рандомизированных исследований, включивших около 13000 пациенток, стало очевидным, что добавление трастузумаба к адьювантной терапии позволяет значимо увеличить безрецидивную и общую выживаемость. В 2006 году трастузумаб был одобрен FDA к применению в адьювантном режиме, а продолжающиеся по настоящее время исследования должны помочь нам ответить на такие вопросы, как оптимальный режим, длительность и безопасность адьювантного применения трастузумаба. После получения данных о 5-летней безрецидивной выживаемости пациентов, включенных в первые адьювантные исследования, стало очевидным, что наилучшие результаты достигаются при совместном (конкурентном) назначении трастузумаба с адьювантной таксансодержащей химиотерапией. Таким образом, использование трастузумаба одновременно с адьювантной таксансодержащей химиотерапией позволяет снизить относительный риск прогрессирования на 25% по сравнению с последовательным назначением, правда за счет некоторого увеличения кардиальной токсичности [2].

К сожалению, у ряда пациентов, получающих трастузумаб, отмечается первичная или приобретенная резистентность опухоли к проводимой антиHER-терапии. Под первичной резистентностью принято понимать изначальное отсутствие эффекта, а приобретенная резистентность развивается уже либо в процессе терапии, либо после ее завершения. Считается, что основными механизмами развития резистентности к трастузумабу являются: 1) включение альтернативных путей передачи сигнала либо 2) изначальное или произошедшее уже в процессе лечения структурное изменение внеклеточного домена рецептора HER2 (например, p95ErbB2, внеклеточный домен которого оказался «невидимым» для терапевтических моноклональных антител, но при этом остается функционально активным рецептором. Создание лапатиниба — малой молекулы, ингибирующей тирозинкиназы сразу двух видов рецепторов EGFR

(HER/1 и HER/2) было определено следующими теоретическими предпосылками: использование препаратов, направленных сразу на несколько мишеней, предпочтительней, т.к. потенциально позволяет избежать или отсрочить появление резистентности [2].

Антиангиогенная терапия рака молочной железы. Один из подходов в лечении РМЖ предусматривает воздействие не на опухолевые клетки, а на процесс новообразования сосудов в опухоли — ангиогенез. До настоящего времени для лечения РМЖ зарегистрирован лишь один препарат с подобным механизмом действия — бевацизумаб [2].

### Таргетная терапия в лечении рака легкого

В структуре заболеваемости мужского населения России рак легкого устойчиво занимает первое место [19]. В связи с этим сегодня внимание онкологов приковано к таргетной терапии. Гиперэкспрессия EGF-рецептора наблюдается в 40–80% случаях первичного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и коррелирует с высокой частотой метастазирования, низкой дифференцировкой опухоли и высокой скоростью ее пролиферации, в силу чего она является терапевтической мишенью в лечении НМРЛ.

Гефитиниб (иресса) — первый вышедший на рынок низкомолекулярный ингибитор EGF-рецептора тирозинкиназы, первый одобренный в качестве средства таргетной терапии у больных с распространенным НМРЛ, которые уже получали предварительную терапию. В Российской Федерации гефитиниб был впервые зарегистрирован в 2004 году и с тех пор занял прочное место в практике врача-онколога. Сегодня российские онкологи используют гефитиниб в качестве препарата всех линий терапии НМРЛ у пациентов с мутацией в гене EGFR. Механизм действия препарата схематично представлен на рис. 1. [10].

Успешные результаты клинических исследований, изучающих эффективность препарата в сравнении с карбоплатином, цисплатином и их комбинациями, а также доцетакселом стали основанием для включения препарата в международные рекомендации по лечению НМРЛ [11, 12]. Американское общество клинической онкологии (ASCO) рекомендует для лечения больных с IV стадией НМРЛ и мутацией EGFR в качестве препарата первой линии использовать гефитиниб [11]. Еще в 2009 году Европейское агентство по лекарственным средствам ЕМА рекомендовало утвердить гефитиниб как средство для лечения НМРЛ у пациентов с мутацией в домене ТК гена EGFR во всех линиях терапии [12].



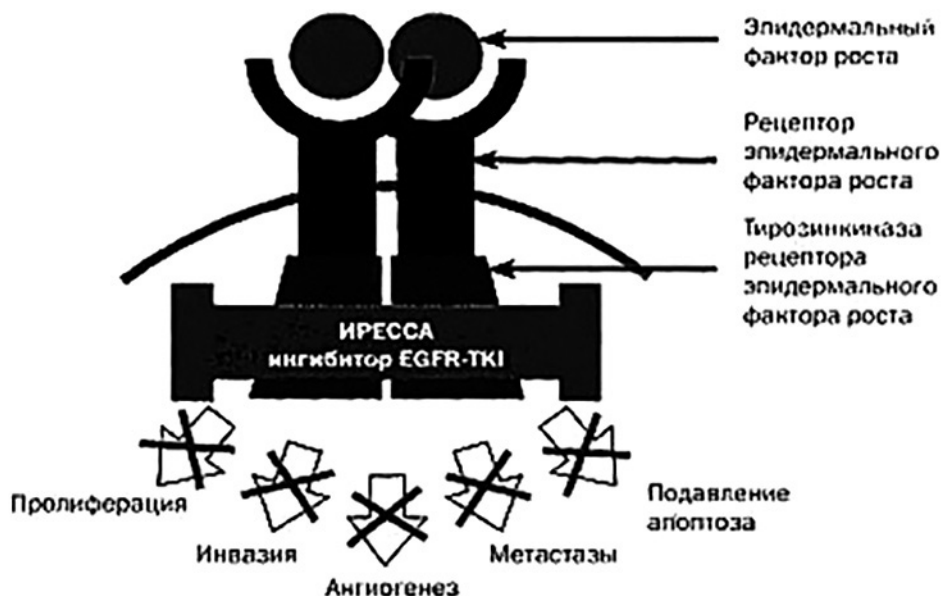


Рис. 1. Механизм действия ирессы [10]

Аналогичными эффектами обладает эрлотиниб (тарцева). Тарцева представляет собой маленькую молекулу, которая проходит через мембрану и обратимо связывается с АТФ-связывающим доменом внутриклеточной (тирозинкиназной) части EGFR, тем самым блокируя последующий каскад реакций, обусловленных активацией рецептора. В результате угнетается пролиферация клеток опухоли, ее рост и инвазия в ткани, метастазирование, ангиогенез, усиливается апоптоз и повышается чувствительность клеток опухоли к цитостатическим воздействиям. Сегодня нельзя достоверно сказать, кому не надо назначать тарцеву, так как противоопухолевый эффект наблюдался у больных с различными гистологическими вариантами опухолей и разными клиническими характеристиками [4].

#### Таргетная терапия опухолей желудочно-кишечного тракта

Основной мишенью для таргетной терапии опухолей желудочно-кишечного тракта являются рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). В клиническую практику для лечения опухолей органов пищеварения, в основном колоректального рака, введено два антитела к EGRF (цетуксимаб и панитумумаб) и антитело к VEGF (бевацизумаб). Механизм действия препаратов одинаков. Связываясь с экстрацеллюлярным доменом EGRF, они препятствуют его связыванию с природным лигандом и тем самым предотвращают димеризацию рецептора и последующее аутофосфорилирование тирозинкиназ интрацеллюлярного домена рецептора. В результате не происходит активации

белков, входящих в сигнальный каскад, клетка не получает пролиферативного сигнала, не делится и в конечном итоге наступает апоптоз [4].

Клинические испытания показали, что цетуксимаб и панитумумаб эффективны всего у 10–30% больных колоректальным раком, несмотря на наличие гиперэкспрессии EGFR, которая встречается в 70–75% опухолей толстого кишечника. В специальном клиническом исследовании обнаружено, что ответ на терапию цетуксимабом не связан ни с количеством клеток, экспрессирующих, ни с плотностью распределения этих рецепторов в мембране. Исследование причин этого феномена позволило установить, что он связан с активирующей мутацией протоонкогена KRAS, расположенного в 12-й хромосоме, и появлением в клетке мутированного белка KRAS [4]. Активированный KRAS передает митогенные сигналы, включением различных сигнальных путей. При взаимодействии EGFR вместо обычного лиганда с антителом не происходит активирования KRAS и, следовательно, в клетку не поступает необходимый сигнал, что ведет к подавлению пролиферации и апоптозу. При лечении колоректального рака используется еще один таргетный препарат — бевацизумаб (авастин), относящийся к ингибиторам неоангиогенеза — процесса образования новых кровеносных сосудов, имеющему важнейшее значение для роста опухолей [4].

#### Таргетная терапия рака почки

Проблема лечения диссеминированных форм почечноклеточного рака (ПКР) занимает чрезвычайно важное место в клинической онкологии. Об этом свидетельствует тот факт, что по темпам

прироста онкологической заболеваемости в России рак почки устойчиво занимает 3 место, а в 50% всех случаев заболевание уже имеет или приобретает позднее метастатический характер [13]. Показатели выживаемости больных с метастазами также разочаровывают: медиана общей выживаемости и 5-летняя выживаемость, как правило, не превышают 12 мес. и 5% соответственно [21]. До недавнего времени неспецифическая иммунотерапия с использованием интерферонов альфа (ИНФ) и интерлейкина2 (ИЛ2) как в монорежимах, так и в комбинациях являлась стандартом лекарственного лечения диссеминированного ПКР при относительно невысокой средней частоте объективных эффектов — всего 15% [22].

В настоящее время для лечения распространенного рака почки применяются таргетные препараты трех групп:

1) тирозинкиназные (мультикиназные) ингибиторы — сорафениб (нексавар) и сунитиниб (сунтент),

2) ингибиторы mTOR — темсиролимус (торисел) и эверолимус,

3) моноклональные антитела — бевацизумаб (авастин), применяемый для лечения рака почки в комбинации с интерфероном  $\alpha$ -2a [14].

Мишенями сунтента и нексавара являются ферменты — тирозинкиназы. Они участвуют во внутриклеточных каскадах передачи сигнала. Оба препарата имеют схожий, но не одинаковый механизм действия, поскольку спектры ингибируемых киназ не полностью совпадают. Так, сунитиниб, ингибируя тирозинкиназные домены рецепторов VEGF, PDGF, c-KIT и некоторые другие тирозинкиназы, оказывает антиангиогенное действие, препятствуя формированию сосудов в ткани опухоли. К мишеням сорафениба помимо некоторых тирозинкиназ относится и серин-треониновая Raf-киназа; таким образом, сорафениб является не только ингибитором ангиогенеза, но и также подавляет пролиферацию опухолевых клеток. В силу того, что эффекты обоих препаратов перекрываются не полностью, перекрестная резистентность между ними не развивается. Применение тирозинкиназных ингибиторов и авастина в комбинации с интерфероном в группе пациентов хорошего и умеренного прогноза имеет примерно одинаковую эффективность, оцениваемую по времени выживаемости без прогрессирования [1].

### Перспективы и разочарования таргетной терапии

Благодаря таргетной терапии терапевтический нигилизм в отношении лекарственного лечения целого ряда злокачественных опухолей преодолен. Улучшены контроль симптомов и качество жизни

больных. Заболевания остаются неизлечимыми, однако с помощью современных подходов удалось увеличить медиану выживаемости больных. Дальнейшее улучшение результатов лечения возможно при условии индивидуального выбора лечения, использования новых таргетных препаратов, в том числе в комбинации с цитостатиками [20].

Сенсационной разработкой этого века является идентификация фракций стволовых опухолевых клеток при разных формах рака — инициаторов возникновения и основных виновников рецидива опухолевого процесса. Молекулярные мишени этих клеток уже используются для создания таргетной терапии нового типа. Препятствием эффективного применения таргетной терапии являются обширные связи между сигнальными путями, что позволяет части опухолевых клеток использовать другие пролиферативные сигналы, и возникающие мутации в рецепторах, которые могут приводить к потере чувствительности опухолевой клетки к ингибитору сигнальной трансдукции [20]. В связи с этим открывается широкое поле для исследовательской деятельности по преодолению данных проблем.

### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ:

1. Алексеев Б. Я. Калпинский А. С. «Таргетная терапия распространенного рака почки сунитинибом». Русский медицинский журнал. — 2008. — № 27. — С. 1824–1828.
2. Жукова Л. Г. «Современные возможности и перспективы таргетной терапии при раке молочной железы». Практическая онкология. — 2010. — Т. 11, № 3. — С. 182–191.
3. Имянитов Е. Н. «Общие сведения о таргетной терапии». Практическая онкология. — 2010. — Т. 11, № 3. — С. 123–130.
4. Д.Б. Корман (Институт биохимической физики РАН им. Н. М. Эмануэля). Лекция 3. С 1–7.
5. Rosenberg S. A. Principles of cancer management: biologic therapy. Cancer: Principles & Practice of Oncology, Fifth Edition / Ed. by Vincent T. DeVita, Jr. M.D., Samuel Hellman, M.D., Steven A. Rosenberg, M. D. Ph.D.; Chapter 1. — 1997. — Philadelphia: LippincottRaven Publishers, 1997. — P. 349373.
6. Jungans R.P., Sgouros G., Scheinberg D. Antibodybased immunotherapies for cancer // Cancer chemotherapy and biotherapy, 2nd edit. / Ed. by Bruce Chabner and Dan Longo. — Philadelphia: LippincottRaven Publishers., 1996. — P. 655689.
7. Новик А. В. «Таргетная терапия при лимфопролиферативных заболеваниях». Практическая онкология. — 2010. — Т. 11, № 3. — С. 131–142.
8. Немцова Е.Р., Безбородова О.А., Якубовская Р.И., Каприн А.Д. Генно-терапевтические препараты в онкологии: современное состояние. Исследования и практика

- в медицине. 2016; 3(4): 33–43. DOI: 10.17709/2409–2231–2016–3–4–4.
9. Новик А. В., Моисеенко В. М. «Теоретические предпосылки адъювантной терапии злокачественных опухолей». Практическая онкология. — 2007. — Т. 8, № 3. — С. 109–117.
10. Моисеенко Ф. В. с соавт. Роль гефитиниба в лечении больших немелкоклеточным раком легкого с мутацией в гене рецептора эпидермального фактора роста. Современная онкология, 2011, 3, С. 50–54.
11. Azzoli C.G., et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. J. Clin. Oncol. 2009. 27, P. 6251–6266.
12. European Medicines Agency Iressa: Gefitinib — EPAR summary for the public. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/iressa/H-1016-en1.pdf>.
13. Давыдов М.И., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 2002 г., М. — 2002.
14. Матвеев В. Б. Таргетная терапия распространенного рака почки: проблема выбора препарата на примере мультикиназных ингибиторов. "Консилиум Медикум" Том 11, № 3 (2009). С. 23–25.
15. Переводчикова И. Н. Таргетные препараты и их место в современной терапии опухолевых процессов // Клиническая онкогематология. — 2009. — Т. 2, № 4. — С. 367–373.
16. Shepherd F., Pereira J., Cinleanu T. E. et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer // New England Journal of Medicine. — 2005. — V. 353. — P. 123–132.
17. Государственный реест лекарственных средств. Иресса. Регистрационное удостоверение. ГРЛМ, 2009.
18. Статья «Таргетная терапия в онкологии». Медицинский центр им. Рабина. <https://rabin-medical.org.il/onkologiya/procedury/biologicheskie-preparaty-pri-lechenii-raka/>
19. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Руководство для врачей. ФГУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Популяционный раковый регистр Санкт-Петербурга (№ 221 IACR). В. М. Мерабишвили.
20. Хвастунов Р.А., Скрыпникова Г. В., Усачев А. А. Таргетная терапия в онкологии // Лекарственный вестник. — 2014. — Т. 8. — № 4(56). — С. 3–10.
21. Motzer R.J., Bander N. H., Nanus D. M. Renal cell carcinoma review article // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol.12. — P. 865 875.
22. Bukowski R. M. Natural history and therapy of metastatic renal cell carcinoma. The role of interleukin2 // Cancer. — 1997. — Vol.80. — P. 1198–11220.

## GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL THERAPY IN ONCOLOGY (literature review)

S. M. MAMMADOVA

*The oncological situation in the world remains unfavorable in both economically developed and developing countries. Currently, biological or targeted therapy in oncology is one of the most effective methods, allowing for targeted effects exclusively on malignant cells without affecting healthy tissues. According to their chemical structure, targeted agents are divided into antibodies and "small molecules" (low molecular weight inhibitors).*

*The main advantage of targeted therapy for cancer is the unique ability to mobilize the body's own immune system. Stimulation of the immune response leads to activation of internal protective functions that prevent angiogenesis and apoptosis of cancer cells. In addition, drugs that modify the biological reaction accelerate the process of tissue regeneration and the replacement of pathogenic cells with genetically normal ones.*

**Keywords:** *targeted therapy, genetic engineering therapy, antitumor gene therapy, apoptosis, angiogenesis oncology.*