

УДК 616.37-006.6:615.245:615.036
DOI: 10.36979/1694-500X-2024-24-9-79-92

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНАЦИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Э.А. Суоров, Б.Х. Бебезов, Ф.С. Рахимова, Т.А. Абдылдаев

Аннотация. Анализируется обобщение имеющихся данных различных клинических исследований по поводу проведения химиотерапии больным раком поджелудочной железы. Поиск соответствующих источников производился в системах Elibrary, Google Scholar, включались публикации с 2010 по 2020 год. Из 200 найденных исследований 41 были использованы для написания систематического обзора. На сегодняшний день существуют различные протоколы проведения химиотерапии. Гемцитабин является стандартом лечения рака поджелудочной железы уже более 20 лет, но в качестве монотерапии гемцитабин неэффективен. Поскольку единственным терапевтическим вариантом для более чем 80 процентов больных раком поджелудочной железы, которым не показана хирургическая резекция, является химиотерапия с лучевой терапией или без нее, в последние несколько десятилетий были предприняты значительные усилия по разработке эффективной терапии данного заболевания. Выбор схемы проведения химиотерапии должен быть индивидуальным и зависеть от многих сопутствующих факторов. На сегодняшний день существует большое количество модификаций протоколов по химиотерапии больных раком поджелудочной железы, некоторые из наиболее многообещающих комбинаций включают препараты, которые ингибируют транскрипцию, зависимость от белков BET (ингибиторы бромодомена BET), или которые ингибируют репарацию ДНК, опосредованную PARP (ингибиторы PARP), однако многие препараты имеют противоречивые и неоднозначные данные об их эффективности и требуют дальнейших исследований в этой области.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы; химиотерапия; таргетная терапия; ингибиторы бромодомена BET; ингибиторы PARP; гемцитабин; 5-фторурацил; Фолфиринокс.

УЙКУ БЕЗИНИН РАГЫН ДАРЫЛОО УЧУН РАККА КАРШЫ ДАРЫЛАРДЫ КОЛДОНУУНУН АЗЫРКЫ ПРИНЦИПТЕРИ

Э.А. Суоров, Б.Х. Бебезов, Ф.С. Рахимова, Т.А. Абдылдаев

Аннотация. Уйку безинин рагы менен ооруган бейтаптар үчүн химиотерапия боюнча ар кандай клиникалык изилдөөлөрдүн жеткиликтүү маалыматтарын жалпылоо талданат. Тиешелүү булактарды изилдөө Elibrary жана GoogleScholar системаларында жүргүзүлүп, 2010-жылдан 2020-жылга чейинки басылмалар камтылган. Табылган 200 изилдөөнүн 41и системалуу баяндаманы жазуу үчүн колдонулган. Бүгүнкү күндө ар кандай химиотерапия протоколдору бар. Гемцитабин 20 жылдан ашык убакыттан бери уйку безинин рагына дарылоонун стандарты болуп саналат, бирок гемцитабин монотерапия катары эффективдүү эмес. Хирургиялык резекцияга талапкер болбогон уйку безинин рагы менен ооруган бейтаптардын 80 пайыздан ашыгы үчүн бирден-бир терапевтикалык вариант нурлануу менен же нурлануусуз химиотерапия болгондуктан, акыркы бир нече он жылдыкта оорунун натыйжалуу терапиясын иштеп чыгуу үчүн олуттуу аракеттер жасалды. Химиотерапия режимин тандоо жеке болушу керек жана көптөгөн байланышкан факторлорго көз каранды. Бүгүнкү күндө уйку безинин рагы менен ооруган бейтаптар үчүн химиотерапиянын протоколдорунда көптөгөн модификациялар бар, эң келечектүү айкалыштарга BET протеинге көз каранды транскрипцияны (BET bromodomain ингибиторлору) же PARP ортомчу ДНКны ондоону (PARP ингибиторлору) бөгөттөөчү дарылар кирет, бирок, көптөгөн дары-дармектер алардын натыйжалуулугу боюнча карама-каршы жана бүдөмүк маалыматтарга ээ жана бул жаатта кошумча изилдөөлөрдү талап кылат.

Түйүндүү сөздөр: уйку безинин рагы; химиотерапия; максаттуу терапия; BET бромодомен ингибиторлору; PARP ингибиторлору; гемцитабин; 5-фторурацил; Фолфиринокс.

MODERN PRINCIPLES OF APPLICATION OF COMBINATIONS OF ANTI-CANCER DRUGS FOR TREATMENT OF PANCREATIC CANCER

E.A. Surov, B.Kh. Bebezov, F.S. Rakhimova, T.A. Abdylidaev

Abstract. The article regards the available data from various clinical studies on chemotherapy for patients with pancreatic cancer. The search for relevant sources was carried out in the Elibrary and Google Scholar systems, publications were included from 2010 to 2020. From the 200 studies found, 41 were used to write a systematic review. To date, there are various protocols for chemotherapy. Gemcitabine has been the standard treatment for pancreatic cancer for over 20 years, but gemcitabine is ineffective as monotherapy. Since the only therapeutic option for more than 80 percent of pancreatic cancer patients who are not indicated for surgical resection is chemotherapy with or without radiation therapy, significant efforts have been made in the last few decades to develop effective therapy for this disease. The choice of a chemotherapy regimen should be individual and depend on many concomitant factors. To date, there are a large number of modifications of chemotherapy protocols for patients with pancreatic cancer, some of the most promising combinations include drugs that inhibit transcription dependent on BET proteins (BET bromodomain inhibitors), or that inhibit DNA repair mediated by PARP (PARP inhibitors), however, many drugs have contradictory and ambiguous data on their effectiveness and require further research in this area.

Keywords: pancreatic cancer; chemotherapy; targeted therapy; BET bromodomain inhibitors; PARP inhibitors; gemcitabine; 5-fluorouracil; Folfirinox.

Рак поджелудочной железы представляет собой высокоагрессивное летальное новообразование с 5-летней выживаемостью < 10 %. Хотя смертность от рака снизилась примерно на 27 % в период с 1991 по 2016 год, заболеваемость и смертность от рака поджелудочной железы продолжали расти. Ожидается, что к 2030 году рак поджелудочной железы станет второй после рака легких причиной смертности от рака [1]. Самым большим немодифицируемым фактором риска, связанным с раком поджелудочной железы, является возраст: средний возраст постановки диагноза составляет 70 лет. Другие общепризнанные факторы риска включают курение, ожирение и диабет II типа. Аденокарцинома протоков поджелудочной железы (АППЖ) – наиболее распространенный гистологический тип рака поджелудочной железы. Помимо факторов риска, связанных с окружающей средой и образом жизни, риск развития АППЖ также повышают некоторые генетические состояния. К ним относятся наследственный панкреатит и синдром Пейтца – Егерса. Опухоли АППЖ также часто содержат зародышевые или спорадические мутации *KRAS* (95 %), *CDKN2A* (90 %), *TP53* (75 %) и *SMAD4* (50 %). Дополнительные пути или процессы, которые часто изменяются в этих опухолях, включают белки, связанные с передачей сигналов Notch, WNT и Hedgehog, а также белки, которые способствуют контрольным точкам повреждения ДНК и репарации ДНК. Гистологически эти опухоли характеризуются уникальным микроокружением

десмопластической стромы опухоли, которое, как полагают, минимизирует доступ системно вводимых противоопухолевых агентов к опухоли, поддерживает пролиферацию опухолевых клеток и способствует химиорезистентности [2].

Этот обзор включает краткую историю подходов к лечению рака поджелудочной железы, краткое изложение текущих стандартов лечения и обсуждение новых препаратов и комбинаций препаратов, оцениваемых доклинически и клинически. Мы предполагаем, что более эффективными агентами и комбинациями являются те, которые нацелены на специфические характеристики, общие для опухолей поджелудочной железы.

Стандарт медицинской помощи больным раком поджелудочной железы. Хирургическая резекция остается единственным потенциально излечивающим методом лечения пациентов с АППЖ, но только у 20 % этих пациентов на момент постановки диагноза имеется возможность проведения оперативного лечения. У остальных 80 % пациентов диагностируется местно-распространенное или метастатическое поражение, и они считаются непригодными для хирургического вмешательства. Лишь в 1980-х годах традиционная цитотоксическая химиотерапия была введена в качестве стандартов лечения пациентов с АППЖ, когда было сообщено, что добавление к лучевой терапии фторпиримидина, такого как 5-фторурацил (5-ФУ), улучшило 1-летнюю выживаемость. После этого достижения стандарты лечения этих пациентов не менялись

в течение почти двух десятилетий, пока не было показано, что нуклеозидный аналог гемцитабин улучшает 1-летнюю выживаемость с 2 % при использовании 5-ФУ до 18 % при использовании гемцитабина. Последующая комбинированная терапия основывалась на сочетании других хорошо изученных традиционных цитотоксических агентов с новым стандартом лечения гемцитабином. Клинические испытания были начаты для оценки эффективности и безопасности гемцитабина в сочетании с цитотоксическими агентами, такими как цисплатин или пролекарство 5-ФУ капецитабин [3]. Хотя комбинация гемцитабин + цисплатин улучшила 6-месячную выживаемость, эта комбинация также увеличила частоту токсичности 3 и 4 степени. Аналогичным образом, в исследовании III фазы, в котором гемцитабин + капецитабин сравнивали с монотерапией гемцитабином в качестве адъювантной терапии, добавление капецитабина увеличило медиану общей выживаемости с 25,5 до 28 месяцев ($P = 0,032$), но снова с увеличением токсичности 3 и 4 степени [4]. Недавние клинические испытания фазы I–II демонстрируют полезность связанной с альбумином формы паклитаксела (наб-паклитаксел, абраксан) + гемцитабин у пациентов с поздними стадиями заболевания, а исследования фазы I–III с этой комбинацией продолжают для пациентов с метастатическим заболеванием или в качестве адъювантной терапии для пациентов с резектабельным заболеванием.

Другой комбинированной схемой, которая была введена в 2010 году и признана более эффективной, чем монотерапия гемцитабином, для лечения метастатического заболевания, была FOLFIRINOX (лейковорин, фторурацил, иринотекан, оксалиплатин). Общая выживаемость пациентов, получавших FOLFIRINOX, составила 11,1 месяца по сравнению с 6,8 месяца при монотерапии гемцитабином [5]. Однако, хотя эффективность FOLFIRINOX выше, чем у одного гемцитабина, токсичность этого режима ограничивает его использование пациентами [6].

Таргетные агенты, повышающие эффективность гемцитабина. Помимо выявления комбинаций традиционных препаратов, которые можно сочетать с гемцитабином для улучшения

выживаемости пациентов с раком поджелудочной железы, недавние исследования пытаются определить таргетные препараты, которые можно эффективно сочетать с этим стандартом лечения. Этой стратегии способствовал быстрый прогресс в области генетических, молекулярных, протеомных методов и методов анализа данных, которые можно использовать для определения новых терапевтических целей при раке поджелудочной железы. Следующие разделы посвящены агентам, которые нацелены на дисфункцию путей, связанных со сверхэкспрессией или мутациями белков EGFR, VEGF, Notch, Hedgehog, MEK и KRAS, которые часто встречаются в опухолях поджелудочной железы.

Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) принадлежит к семейству тирозинкиназных рецепторов факторов роста и сверхэкспрессируется в 95 % опухолей поджелудочной железы. Эта сверхэкспрессия коррелирует с запущенным и метастатическим заболеванием; и, следовательно, была оценена как потенциальная терапевтическая мишень для этого типа опухоли. Небольшой молекулярный ингибитор EGFR эрлотиниб связывается с АТФ-связывающим доменом EGFR и ингибирует EGFR-ассоциированную тирозинкиназную активность. В клинических исследованиях III фазы было продемонстрировано, что эрлотиниб увеличивает годовую выживаемость пациентов с раком поджелудочной железы с 17 % при использовании только гемцитабина до 23 % при использовании гемцитабина + эрлотиниба [7]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило использование этой комбинации при местно-распространенном, неоперабельном или метастатическом раке поджелудочной железы в 2005 году.

Цетуксимаб представляет собой моноклональное антитело, которое связывается с внеклеточным доменом EGFR и ингибирует нижестоящую передачу сигналов EGFR. Клинические исследования фаз I, II и III с этим антителом в сочетании с гемцитабином не увеличили общую выживаемость (ОВ). Например, в исследованиях III фазы применялась комбинация цетуксимаба (400 мг/м^2 с последующим введением

250 мг/м² еженедельно) + гемцитабин (1000 мг/м² еженедельно, в течение 7 недель 8-недельного цикла и 3 недель лечения) был связан со средней выживаемостью 6,3 месяца по сравнению со средней выживаемостью 5,9 месяца при использовании гемцитабина в качестве монотерапии. Недавний обзор аналогичных опубликованных исследований также пришел к выводу, что цетуксимаб не улучшает стандарты лечения пациентов с раком поджелудочной железы [8].

Ингибитор фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Среди членов VEGF наиболее хорошо охарактеризован VEGF-A. VEGF-A представляет собой секретируемый белок, который связывается с рецепторами VEGF (VEGFR), в первую очередь с VEGFR-2, на эндотелиальных клетках, чтобы облегчить последующую передачу сигналов и увеличить проницаемость сосудов. Ранние иммуногистохимические исследования показывают, что VEGF-A экспрессируется в 65 % опухолей поджелудочной железы и что эта экспрессия коррелирует с местным прогрессированием заболевания. Ингибитор VEGF-A второго поколения, рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело бевацизумаб (Авастатин) связывается с VEGF-A, ограничивая взаимодействие VEGF-A с VEGFR [9]. К сожалению, рандомизированные и контролируемые исследования III фазы, включавшие 602 пациента с раком поджелудочной железы, показали, что бевацизумаб не достиг назначенной первичной конечной точки исследования, и исследование было прекращено [10]. Хотя клинические испытания не продемонстрировали полезность этого моноклонального антитела для лечения рака поджелудочной железы, доклинические исследования продолжают для оценки его потенциальной полезности при лечении других типов опухолей.

Ингибиторы рецептора Notch. В нормальных клетках передача сигналов Notch играет ключевую роль в эмбриональном развитии, клеточной пролиферации и дифференцировке. В опухолевых клетках роль передачи сигналов Notch в развитии и прогрессировании опухоли несколько противоречива. В литературе указывается, что этот путь может способствовать как онкогенезу, так и подавлению опухолей при

типах опухолей, включая рак поджелудочной железы. Передача сигналов Notch, как полагают, необходима для Ras-зависимого онкогенеза, и белки, участвующие в этом пути, экспрессируются на более высоких уровнях в опухолях поджелудочной железы по сравнению с нормальной поджелудочной железой. Гамма-секретазы, семейство ферментов, ответственных за протеолитическую обработку рецепторов Notch, были исследованы в качестве потенциальных терапевтических мишеней. Доклинические исследования одного из таких ингибиторов, PF-03084014 (нирогацестат), показали, что PF-03084014 + гемцитабин подавляют рост подкожных опухолей поджелудочной железы, а также подавляют рост метастатических опухолей в ортотопических моделях рака поджелудочной железы [11]. PF-03084014 находится на стадии III клинических испытаний для лечения десмоидных опухолей и агрессивного фиброматоза; но в это исследование не включены пациенты с раком поджелудочной железы. Данные исследования фазы I в 2018 году со вторым ингибитором γ -секретазы, МК-0752, продемонстрировали, что МК-0752 + гемцитабин в АППЖ пришли к выводу, что эти два препарата хорошо переносятся этими пациентами в дозах МК-0752 1800 мг/м² еженедельно + гемцитабин 1000 мг/м² в 1, 8, 15 дни 28-дневного цикла [12].

Ингибиторы рецепторов Hedgehog. Путь hedgehog (Hh) способствует эмбриональному развитию, а также развитию опухолей, таких как базальноклеточная карцинома [13]. Три лиганда активируют передачу сигналов Hedgehog: Sonic hedgehog (Shh), Indian hedgehog (Ihh) и Desert hedgehog (Dhh), каждый из которых связывается с рецептором плазматической мембраны, называемым patched (Ptch), для активации передачи сигналов. В некоторых типах опухолей активация пути Hh способствует развитию опухоли. При раке поджелудочной железы Shh, являющийся нижестоящей мишенью онкогенного $KRAS^{G12D}$, сверхэкспрессируется и активируется мутантным $KRAS$. Shh регулирует связывание связанного с G-белком рецепторного белка Smoothed (Smo) с Ptch1. Ожидается, что ингибиторы Smo инактивируют последующие события, которые способствуют пролиферации

клеток. Ингибиторы Smo включают висмодегиб и сонидегиб. Висмодегиб был одобрен для лечения распространенной базальноклеточной карциномы в 2012 году. Однако висмодегиб + гемцитабин не превосходил гемцитабин в качестве монотерапии в исследовании фазы Ib/II у пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы с общей выживаемостью 6,3 месяца по сравнению с 5,4 месяца для монотерапии гемцитабином. Сонидегиб был одобрен для лечения местно-распространенной базальноклеточной карциномы в 2015 году. Исследование фазы Ib сонидегиба (400 мг в день) + гемцитабина (1000 мг/м² в дни 1, 8, 15) в рамках 28-дневного цикла показало, что, хотя эта комбинация хорошо переносится, медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) для этой комбинации не отличался от такового для одного гемцитабина [14]. Аналогичным образом, клиническое исследование фазы II, сочетающее гемцитабин + наб-паклитаксел + висмодегиб у впервые диагностированных пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы, не подтвердило дальнейшее исследование ингибиторов Hh при этом заболевании [15]. Хотя в литературе нет убедительной поддержки в пользу комбинирования ингибиторов Hh с гемцитабином для лечения рака поджелудочной железы, продолжаются исследования по оценке токсичности и эффективности ингибитора Smo сонидегиба + моноклонального антитела против PD-1 пембролизумаба у пациентов с распространенным солидным раком.

Ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK)/киназы (MEK) киназы, регулируемой внеклеточным сигналом (ERK). Более 90 % опухолей поджелудочной железы содержат мутации KRAS, которые конститутивно активируют этот онкоген и способствуют опухолевому генезу и прогрессированию поджелудочной железы. На основе гипотезы о том, что нацеливание на белки, расположенные ниже KRAS, такие как RAF, MEK или ERK, будет ингибировать развитие и прогрессирование опухоли, были разработаны ингибиторы этих эффекторов. Доклинические исследования с двойными ингибиторами киназы MEK1/2 показывают, что, например, когда клетки АППЖ

последовательно подвергались воздействию ингибитора MEK1/2 пимасертиба с последующим воздействием гемцитабина, эта комбинация оказывала синергический эффект *in vitro* и ингибировал субъединицу 1 рибонуклеотидредуктазы (RRM1). Кроме того, данные *in vivo* продемонстрировали, что пимасертиб + гемцитабин задерживают рост ортотопических опухолей поджелудочной железы по сравнению с любым препаратом в виде монотерапии ($P < 0,05$). Другое доклиническое исследование с ингибитором MEK1/2 траметинибом показало, что двухнедельный режим траметиниб + гемцитабин был более эффективен, чем монотерапия траметинибом при ортотопическом раке поджелудочной железы, возникшем у пациента [16]. Однако, хотя доклинические данные выглядели обнадеживающими, клинические испытания ингибиторов MEK1/2 + гемцитабин не подтвердили целесообразность использования этой комбинации [17]. Например, рандомизированное исследование II фазы пимасертиба + гемцитабина в качестве лечения первой линии для пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы не достигло основной конечной точки по выживаемости без прогрессирования (ВБП) [17]. Другое исследование, сравнивающее траметиниб + гемцитабин с одним гемцитабином, показало аналогичный результат: траметиниб + гемцитабин не улучшал ОВ, ВБП или продолжительность ответа по сравнению с монотерапией гемцитабином [18]. В литературе указано, что ингибиторы MEK + гемцитабин не требуют дальнейшей клинической оценки для лечения пациентов с раком поджелудочной железы.

Ингибиторы пренилирования. Пренилирование представляет собой посттрансляционную модификацию белков, таких как ГТФазы, с помощью фарнезил- или геранилгеранилтрансфераз. Фарнезилтрансфераза принадлежит к семейству ферментов пренилирования. Фарнезилирование белков Ras, включая KRAS, необходимо для функции белка, а онкогенный KRAS и его эффекторная передача сигналов способствуют иницированию, развитию и прогрессированию рака поджелудочной железы. Таким образом, фарнезилирование было одним из первых белков, предложенных в качестве

потенциальной терапевтической мишени при раке поджелудочной железы, а ингибиторы фарнезилрования находились в разработке с начала 1990-х годов [19]. За последние два десятилетия оценивалась способность ингибиторов фарнезилрования ингибировать онкогенную функцию KRAS и индуцировать апоптоз в клетках рака поджелудочной железы. Один из этих ингибиторов, типифарниб (Zarnestra), оценивался в исследовании II фазы у пациентов с раком поджелудочной железы в запущенной стадии, ранее не подвергавшимся системной терапии [20]. В этом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании II фазы сравнивали типифарниб + гемцитабин с плацебо + гемцитабин. Типифарниб (200 мг два раза в день) назначался перорально ежедневно, а гемцитабин (доза 1000 мг/м² еженедельно) назначался в течение 7 недель подряд в рамках 8-недельного цикла, а затем 3 недели подряд в рамках 4-недельного цикла. Эта комбинация не продлила общую выживаемость по сравнению с плацебо + гемцитабином. Оценка потенциальных применений этого препарата продолжается в ходе исследования II фазы для пациентов с HRAS-мутантным раком головы и шеи.

Интересно что, когда фарнезилтрансфераза ингибируется, KRAS геранилгеранилируется. Поэтому было высказано предположение, что одновременное ингибирование обоих процессов пренилирования может иметь антипролиферативный эффект. Чтобы опровергнуть эту гипотезу, Lobell и др. (2001), например, сравнили цитотоксичность ингибиторов фарнезилтрансферазы FTY-I или -II и ингибиторов геранилгеранилтрансферазы GGTI-I или II в качестве отдельных агентов или в комбинации в нескольких моделях *in vitro*, которые включали линию клеток рака поджелудочной железы PSN-1. Эти исследователи наблюдали мощное ингибирование пролиферации раковых клеток поджелудочной железы с помощью этой комбинации. Однако последующие доклинические исследования *in vivo*, проведенные этой группой, показали, что комбинация была токсичной, и противоопухолевую эффективность оценить невозможно. Совсем недавно Себти и др. (2018) сообщили, что «двойной ингибитор

фарнезил- и геранилгеранилтрансферазы» FGTI-2734 эффективен в ингибировании роста опухоли в моделях ксенотрансплантата, полученных от пациента с мутацией KRAS. Ожидается углубленная клиническая оценка этого двойного ингибитора при раке поджелудочной железы с мутацией KRAS.

Агенты, нацеленные на пути реагирования на повреждение ДНК. Гемцитабин остается стандартом лечения пациентов с раком поджелудочной железы. Хотя гемцитабин может иметь несколько механизмов действия, хорошо известно, что он является агентом, повреждающим ДНК [21]. Интуитивно понятно, что эффективная комбинированная терапия может включать агенты, которые усиливают или дополняют эффективность этого препарата первой линии, ингибируя восстановление повреждений ДНК, вызванных гемцитабином. Преобладающие подходы к этой цели сосредоточены либо на ингибировании самой репарации ДНК, либо на ингибировании функции регуляторов контрольных точек клеточного цикла, чтобы обеспечить продвижение клеток по клеточному циклу даже при наличии повреждения ДНК. Предполагается, что любой из подходов индуцирует апоптоз в сочетании с агентом, повреждающим ДНК, таким как гемцитабин. В этом разделе представлены обоснование и краткое изложение доклинических и клинических исследований по разработке ингибиторов белков, регулирующих клеточный цикл Chk1, WEE1 или ATR, или непрямого ингибирования репарации ДНК с использованием ингибиторов PARP, которые можно эффективно комбинировать с гемцитабином.

Ингибиторы контрольной точки киназы 1 (Chk1). Фосфорилирование Chk1 по Ser317 и/или Ser345 протеинкиназами активирует Chk1. Активация Chk1, в свою очередь, деактивирует CDC25A и арестовывает клетки в фазе G2 клеточного цикла. Агенты, повреждающие ДНК, такие как гемцитабин, индуцируют фосфорилирование Chk1 и останавливают развитие клеточного цикла, позволяя восстановить повреждение ДНК до прохождения клеточного цикла. Предполагается, что ингибирование Chk1 сведет к минимуму остановку клеточного цикла и позволит клеткам продолжить клеточный цикл при

наличии повреждений ДНК, что приведет к накоплению повреждений и индукции апоптоза. Парселс и др. (2009) оценили эту стратегию, используя модели клеточной линии рака поджелудочной железы и низкомолекулярный ингибитор Chk1 PD-321852 в сочетании с гемцитабином. Это исследование продемонстрировало, что PD-321852 увеличивает апоптоз, индуцированный гемцитабином, до 17 раз при концентрациях IC₅₀, увеличивает индуцированные гемцитабином уровни маркера повреждения ДНК γ H2AX ($P < 0,05$) и ингибирует образование очаги RAD51, индуцированные гемцитабином, более чем в 10 раз. Кроме того, Энгельке и др. (2013) сообщили, что второй ингибитор Chk1, МК-8776, сенситизирует линии клеток рака поджелудочной железы, способные репарировать гомологичную рекомбинацию, к гемцитабину + облучению *in vitro* и *in vivo*. В исследовании I фазы повышения дозы ингибитора Chk1 МК-8776 с гемцитабином или без него для пациентов с распространенными солидными опухолями рекомендованные дозы МК-8776 200 мг/м² + гемцитабин 1000 мг/м² для исследований фазы II [22]. Последующее исследование II фазы было проведено для оценки влияния на общую выживаемость ингибитора Chk1 LY2603618 с гемцитабином или без него у 99 пациентов с раком поджелудочной железы II–IV стадий, но LY2603618 + гемцитабин не смогли продемонстрировать лучший результат, чем LY2603618. Исследование пришло к выводу, что данные не оправдывают дальнейшее изучение этой комбинации для лечения пациентов с раком поджелудочной железы [23].

Ингибиторы Wee1-подобной протеинкиназы (WEE1). WEE1 принадлежит к семейству протеинкиназ Ser/Thr, которое ингибирует активность циклинзависимой киназы 1 (CDK1), чтобы предотвратить прохождение клетками фазы G₂ клеточного цикла. WEE1 активируется или активизируется генотоксическим стрессом, как это было бы опосредовано цитотоксическими агентами, и это усиление или активация приводит к блокированию G₂/M [24]. Ингибитор WEE1 МК-1775 (AZD1775, Адавосертиб) повышал чувствительность клеток рака поджелудочной железы, способных к повреждению

и восстановлению ДНК (DDR), к гемцитабину + облучению.

Интересно, что Раджешкумар и др. (2011) показали, что МК-1775 + гемцитабин обладал большей противоопухолевой эффективностью в моделях ксенотрансплантата рака поджелудочной железы с мутацией p53, полученных от пациента, чем в моделях p53 дикого типа. Комбинация МК-1775 + гемцитабин + облучение у пациентов с местно-распространенным раком поджелудочной железы хорошо переносилась в завершеном исследовании I фазы [25].

Ингибиторы атаксии-телеангиэктазии и RAD3-связанной (ATR) киназы. Киназа ATR участвует в реакции на повреждение ДНК, обнаруживая одно- и двухцепочечные разрывы ДНК и другие типы генотоксического стресса, а также передавая сигналы эффекторным белкам для инициации восстановления ДНК и остановки прогрессирования клеточного цикла. Считается, что Chk1 является прямым эффектором ATR; следовательно, можно предположить, что ингибитор ATR будет способствовать прогрессированию клеточного цикла при наличии повреждения ДНК. Прево и др. сообщили, что ингибитор ATR VE-821 повышал чувствительность клеток рака поджелудочной железы к гемцитабину ($P < 0,05$) и радиации ($P < 0,01$) *in vitro*. Кроме того, Фокас и др. показали, что ингибитор ATR VE-822 + гемцитабин + облучение задерживает прогрессирование ксенотрансплантатов опухоли поджелудочной железы по сравнению с гемцитабином + облучение ($P < 0,001$) [26]. Валлез и др. (2018) использовали линии клеток рака поджелудочной железы у мышей и человека, чтобы продемонстрировать, что второй ингибитор ATR, AZD6738 (Ceralasertib), ингибирует активацию Chk1 и усиливает эффект гемцитабина. Кроме того, комбинированное введение гемцитабина + AZD6738 вызывало регрессию аллотрансплантатов, полученных из KRAS- и TP53-мутантных линий клеток рака поджелудочной железы мышей и крупного рогатого скота [27]. Авторы предположили, что необходимы дальнейшие клинические исследования этой комбинации. AZD6738 проходит II фазу исследования в качестве монотерапии, а также в комбинации с ингибитором PARP олапарибом у пациентов

с солидными опухолями, включая все стадии рака поджелудочной железы. Пламмер и др. (2017) сообщили об исследовании I фазы ингибитора ATR VX-970 (M6620) в сочетании с гемцитабином у пациентов с распространенными солидными опухолями, включая 2 пациентов с раком поджелудочной железы. Это испытание в настоящее время активно.

Ингибиторы поли (аденозиндифосфат [АДФ]-рибозы) полимеразы (PARP). Белки PARP участвуют во многих важных функциях клеток, включая пролиферацию и гибель клеток. Особое значение для этого обзора имеет роль ферментов PARP в репарации ДНК. В 2005 году группа Эшворта описала полезность ингибиторов PARP в BRCA-мутантных раковых клетках, основываясь на концепции «синтетической летальности» [28]. Синтетическая летальность относится к условиям, при которых клетки остаются жизнеспособными, когда каждый из двух (или более) генов дисфункционален, но гибель клеток происходит, когда эти гены одновременно дисфункциональны. Белки BRCA1/2 и PARP обладают функциями репарации ДНК: BRCA1 и BRCA2 участвуют в гомологичной рекомбинационной репарации двухцепочечных разрывов ДНК, а белки PARP действуют как ферменты репарации ДНК, когда мутации делают BRCA1/2 нефункциональным. Таким образом, можно прогнозировать, что ингибирование PARP будет сенсibilизировать раковые клетки с мутациями BRCA и избирательно нацеливаться на клетки с этим генотипом.

Доклинические данные нескольких лабораторий предоставляют убедительные данные в поддержку этой концепции [29]. Соответственно, ингибитор PARP олапариб был одобрен для лечения рака яичников с мутацией BRCA в 2018 году, а ингибитор PARP талазопариб был одобрен для лечения метастатического рака молочной железы в 2019 году [30]. О первом исследовании I фазы олапариба + гемцитабина у пациентов с распространенным раком поджелудочной железы сообщалось в 2015 году. Это рандомизированное исследование с увеличением дозы показало, что олапариб (100 мг два раза в день, дни 1–14) плюс гемцитабин (600 мг/м², дни 1, 8 и 15) каждые 4 недели переносились

без неожиданной токсичности. Эти данные подтверждают дальнейшую клиническую оценку комбинации олапариб + гемцитабин у пациентов с опухолями поджелудочной железы. Исследование III фазы по оценке монотерапии олапарибом при метастатическом раке поджелудочной железы с мутацией BRCA продемонстрировало медиану выживаемости без прогрессирования 7,4 месяца по сравнению с 3,8 месяца для плацебо (P = 0,004) [31]. Дополнительные исследования с использованием ингибиторов PARP в сочетании с другими таргетными агентами обсуждаются ниже.

Модуляторы ацетилирования гистонов. Помимо генетических повреждений, таких как мутации в *KRAS* и *TP53*, другие факторы, влияющие на терапевтическую эффективность, включают семейство ферментов, которые регулируют ацетилирование и деацетилирование остатков лизина на гистонах, связанных с хроматином [32]. Транскрипция генов частично регулируется ацетилированием и деацетилированием гистонов, основного детерминанта структуры хроматина. В целом считается, что ацетилированные гистоны придают более «открытую» структуру, которая поддерживает транскрипцию. Недавние данные свидетельствуют о том, что скорость ацетилирования/деацетилирования также способствует эффективности транскрипции. Хотя кажется нелогичным, что и ингибиторы ацетилирования, и ингибиторы деацетилирования обладают антипролиферативным действием, доклинические данные ясно подтверждают этот вывод. В этом разделе будут обсуждаться исследования, посвященные агентам, которые ингибируют функцию ферментов, которые ацетируют или деацетируют гистоны, связанные с хроматином, а также обсуждается потенциальная полезность каждого типа ингибиторов.

Ингибиторы гистонацетилтрансферазы (НАТ) – это ферменты, которые добавляют ацетильные группы к остаткам лизина на гистонах или других белках [33]. Одним из синтетических низкомолекулярных ингибиторов НАТ, который был оценен *in vitro* с использованием линий клеток рака поджелудочной железы, является ингибитор р300 С646. Оно и др. (2016) сообщили, что понижающая регуляция р300, опосредованная

siRNA, ингибирует пролиферацию клеток рака поджелудочной железы и повышает уровни маркеров апоптоза, расщепляющих каспазу 3,8,9 и расщепляющих PARP; следовательно, можно ожидать, что ингибирование активности p300 увеличит апоптоз в клетках рака поджелудочной железы. Примечательно, что С646 усиливал цитотоксичность гемцитабина на моделях *in vitro* [34]; но о доклинических исследованиях или клинических испытаниях С646 пока не сообщалось. Считается также, что натуральный продукт куркумин ингибирует активность p300 НАТ. Результаты исследования II фазы с участием пациентов с раком поджелудочной железы, получавших куркумин + гемцитабин, также еще не опубликованы.

Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC). FDA одобрило четыре ингибитора HDAC: вориностат, ромидепсин, белиностат и панобиностат. Более пятнадцати дополнительных ингибиторов проходят клинические испытания фазы I-III.

Вориностат (субериоиланилид гидроксамовой кислоты [SAHA]) — это пан-ингибитор HDAC, первоначально одобренный для лечения кожной Т-клеточной лимфомы. Двумя из первых исследований по оценке вориностата в клеточных линиях рака поджелудочной железы были исследования Garcia-Morales et al. в 2005 г. и Арнольда и др. в 2007 году. Эти исследования показали, что вориностат ингибирует пролиферацию клеток рака поджелудочной железы и индуцирует апоптоз. В 2008 году Чжан и др. продемонстрировали, что ингибитор тирозинкиназы сорафениб + вориностат оказывает синергический эффект на нескольких моделях клеточных линий, включая клеточные линии поджелудочной железы [35]. Информация о применении вориностата в клинических условиях относительно ограничена. В настоящее время продолжается исследование I фазы комбинации сорафениба + вориностата с гемцитабином и лучевой терапией у пациентов с раком поджелудочной железы. Данные второго исследования I фазы с использованием вориностата (100–400 мг в день) + капецитабина (100 мг четыре раза в день в дни облучения) + облучения (всего 30 Гр) определили максимально переносимую дозу (MTD) для вориностата, составляющую

400 мг в день. и медиана общей выживаемости 1,1 года (95% доверительный интервал 0,78–1,35) для пациентов с распространенным раком поджелудочной железы [36].

Ромидепсин (Истодакс) – Ингибитор HDAC ромидепсин был одобрен для лечения кожной Т-клеточной лимфомы в 2006 году. В I фазе исследования повышения дозы ромидепсина + гемцитабина при распространенных солидных опухолях, включая рак поджелудочной железы, рекомендовались дозы ромидепсина 12 мг/м² и гемцитабина 800 мг/м² [37]. Авторы предполагают, что эта комбинация потребует дополнительных исследований для оценки безопасности и эффективности.

СИ-994 (тацединалин). Рандомизированное клиническое исследование фазы II, проведенное для комбинации гемцитабин + СИ-994 для пациентов с распространенным раком поджелудочной железы, показало, что эта комбинация не имела преимуществ перед гемцитабином в качестве монотерапии в этой когорте пациентов с распространенным заболеванием [38].

MGCD0103 (Моцетинонат). Данные по фазе I/II клинического исследования MGCD0103 + гемцитабин у пациентов с солидными опухолями пока недоступны. Недостаток опубликованных доклинических и клинических данных не позволяет сделать выводы о полезности ингибиторов НАТ и HDAC в качестве отдельных препаратов или в сочетании с гемцитабином для лечения пациентов с раком поджелудочной железы.

Бромодоменовые и экстратерминальные (ВЕТ) ингибиторы бромодомена. Белки бромодомена ВЕТ связываются с ацетилированными остатками лизина на специфических гистонах, связанных с хроматином. Белки этого семейства (BRD2, BRD3, BRD4, BRDT) регулируют транскрипцию, контролируя связывание ВЕТ-зависимых транскрипционных комплексов с промоторными и энхансерными областями специфических генов. Считается, что ингибиторы ВЕТ действуют как миметики ацетилированного лизина (K-Ac), которые конкурентно ингибируют ассоциацию белков ВЕТ с гистонами. Это ингибирование сводит к минимуму рекрутирование ВЕТ-зависимых транскрипционных комплексов и ингибирует транскрипцию

большого подмножества генов [39]. Подмножество генов, на которое влияет каждый член семьи, может быть селективным по типу клеток. Об ингибиторах бромодомена BET, таких как JQ1 и I-BET762, впервые сообщалось около десяти лет назад, и многочисленные опубликованные исследования оценивают потенциальное использование этого агента, особенно при типах опухолей, которые сверхэкспрессируют онкоген с-Мус. Одно из первых исследований по оценке эффективности ингибиторов BET в линиях клеток рака поджелудочной железы *in vitro* показало, что JQ1 или I-BET151 ингибируют пролиферацию опухолевых клеток в трехмерном коллагене. Это исследование также показало, что эти ингибиторы BET снижают экспрессию белков FOSL1 и белков группы AT-Hook 2 с высокой подвижностью (HMGA2) в клетках рака поджелудочной железы. Примечательно, что HMGA2, как сообщается, придает устойчивость к гемцитабину клеткам рака поджелудочной железы [40].

Впоследствии в исследованиях сообщалось, что ингибитор BET JQ1 подавлял рост пяти моделей АППЖ, полученных из ксенотрансплантата пациента (126). Используя модели опухолей, полученные из независимых образцов первичных опухолей человека, мы продемонстрировали, что JQ1 подавляет рост опухоли и снижает экспрессию регулятора цикла G2/M CDC25B. Однако JQ1 в качестве отдельного агента не вызывал регрессию опухоли, и работа по оценке эффективности и токсичности JQ1 в сочетании с другими агентами продолжается. Недавно опубликованные результаты применения JQ1 + олапариб описаны ниже.

JQ1 (ингибитор BET) + олапариб (ингибитор PARP): доклиническое исследование. В упомянутых выше доклинических исследованиях, в которых мы наблюдали, что JQ1 в качестве отдельного агента ингибировал рост опухолей раннего прохождения человеческого происхождения, мы также наблюдали, что хорошо переносимый режим JQ1 повышал уровни маркера повреждения ДНК γ H2AX *in vivo*. Кроме того, что согласуется с наблюдаемым увеличением повреждения ДНК, этот режим JQ1 ингибировал белки репарации ДНК Ku80 и RAD51.

Основываясь на этих наблюдениях, мы предположили, что одновременное ингибирование репарации ДНК за счет снижения экспрессии Ku80 и RAD51 с помощью JQ1 и ингибирование активности PARP с помощью таргетных низкомолекулярных ингибиторов PARP будет представлять собой эффективную «терапию». Последовательное введение ингибитора PARP олапариба с последующим введением ингибитора BET JQ1 подавляло рост опухоли поджелудочной железы в двух моделях PDX, а эффективность комбинации была выше, чем эффективность каждого препарата в отдельности [41]. Никакой токсичности не наблюдалось. Эти доклинические данные обнадеживают и позволяют предположить, что комбинации ингибиторов BET + ингибиторов PARP требуют дальнейшего изучения.

Заключение. В этой статье представлен краткий обзор доклинических и клинических испытаний за последние два десятилетия по разработке эффективных комбинированных методов лечения рака поджелудочной железы. Хотя были оценены многочисленные комбинации, гемцитабин остается стандартом лечения с 1996 года, а FOLFIRINOX или гемцитабин + напаклитаксел в качестве альтернативных комбинаций первой линии для пациентов с неоперабельным АППЖ (144). Однако большинство испытаний или подходов к разработке новых комбинированных методов лечения оказались незначительно успешными в клинике, а общая выживаемость при этом типе опухоли улучшилась незначительно.

Недавние лабораторные исследования выявили множество комбинаций, которые не стоит рассматривать. Однако мы предполагаем, что две комбинации заслуживают дополнительной оценки. Этими комбинациями являются: 1) ингибитор BET JQ1 + ингибитор PARP олапариб, который оценивался на двух моделях PDX АППЖ, и 2) ингибитор ATR AZD6738 + гемцитабин. Что касается первой из этих комбинаций, нетоксичный режим JQ1 + олапариб вызывал прогрессию заболевания и был более эффективным, чем любой препарат в качестве отдельного агента ($P < 0,0001$ до $< 0,05$) в моделях ксенотрансплантатах АППЖ. В настоящее время проводится более десяти исследований I–II фазы по

оценке ингибиторов ВЕТ для лечения различных типов солидных опухолей. Ожидаются испытания по оценке ингибиторов ВЕТ + с другими классами агентов, таких как ингибиторы PARP. Что касается второй из этих комбинаций, Wallez и др. наблюдали, что ингибитор ATR AZD6738 + гемцитабин индуцировал регрессию в моделях аллотрансплантатов АППЖ, и проводятся многочисленные исследования фазы I-II с использованием ингибиторов ATR, таких как VX-970 или AZD6738, в сочетании с другими классами терапевтических агентов в гематологических и солидных опухолях. Ожидается также исследование AZD6738 + гемцитабина у пациентов с раком поджелудочной железы.

Общепризнано, что комбинированная терапия обычно более эффективна, чем монотерапия. Мы предполагаем, что эффективная комбинированная терапия рака поджелудочной железы станет результатом исследований, направленных на выявление агентов, воздействующих на генетические и молекулярные поражения, характерные для опухолей поджелудочной железы, и которые будут синергизировать с гемцитабином, текущим стандартом лечения этого типа опухоли.

Поступила: 05.09.24; рецензирована: 19.09.24;
принята: 20.09.24.

Литература

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019 // *CA Cancer J Clin.* 2019; 69 (1):10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620402/> (дата обращения: 01.07.2024).
2. Rasheed Z.A., Matsui W., Maitra A. Pathology of pancreatic stroma in PDAC In: Grippo P.J., Munshi H.G., editors // *Pancreatic Cancer and Tumor Microenvironment.* Trivandrum (India); 2012. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22876385/> (дата обращения: 07.07.2024).
3. Neoptolemos J.P., Palmer D.H., Ghaneh P., Psarelli E.E., Valle J.W., Halloran C.M. et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial // *Lancet.* 2017; 389 (10073): 1011–1024. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28129987/> (дата обращения: 04.07.2024).
4. Ouyang G., Liu Z., Huang S., Li Q., Xiong L., Miao X. et al. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine alone in the treatment of pancreatic cancer: a meta-analysis // *World J Surg Oncol.* 2016; 14:59. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4772457/> (дата обращения: 01.07.2024).
5. Von Hoff D.D., Ervin T., Arena F.P., Chiorean E.G., Infante J., Moore M. et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine // *The New England journal of medicine.* 2013; 369 (18): 1691–1703. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4631139/> (дата обращения: 07.07.2024).
6. Peixoto R.D., Ho M., Renouf D.J., Lim H.J., Gill S., Ruan J.Y. et al. Eligibility of Metastatic Pancreatic Cancer Patients for First-Line Palliative Intent nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine Versus FOLFIRINOX // *Am J Clin Oncol.* 2017; 40(5): 507–511. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25844823/> (дата обращения: 01.07.2024).
7. Moore M.J., Goldstein D., Hamm J., Figer A., Hecht J.R., Gallinger S. et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2007; 25 (15): 1960–1966. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17452677/> (дата обращения: 01.07.2024).
8. Forster T., Huettner F.J., Springfield C., Loehr M., Kalkum E., Hackbusch M. et al. Cetuximab in Pancreatic Cancer Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Oncology.* 2020; 98 (1):53–60. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578019/> (дата обращения: 04.07.2024).
9. Pavlidis E.T., Pavlidis T.E. Role of bevacizumab in colorectal cancer growth and its adverse effects: a review // *World journal of gastroenterology: WJG.* 2013; 19 (31): 5051–5060. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3746376/> (дата обращения: 01.07.2024).
10. Kindler H.L., Niedzwiecki D., Hollis D., Sutherland S., Schrag D., Hurwitz H. et al. Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303) // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2010; 28 (22): 3617–3622. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2917317/> (дата обращения: 04.07.2024).
11. Yabuuchi S., Pai S.G., Campbell N.R., de Wilde R.F., De Oliveira E., Korangath P., et al. Notch signaling pathway targeted therapy suppresses

- tumor progression and metastatic spread in pancreatic cancer // *Cancer Lett.* 2013; 335 (1): 41–51. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3665739/> (дата обращения: 01.07.2024).
12. Cook N., Basu B., Smith D.M., Gopinathan A., Evans J., Steward W.P. et al. A phase I trial of the gamma-secretase inhibitor MK-0752 in combination with gemcitabine in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma // *British journal of cancer.* 2018; 118 (6): 793–801. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5877439/> (дата обращения: 04.07.2024).
 13. Gu D., Schlotman K.E., Xie J. Deciphering the role of hedgehog signaling in pancreatic cancer // *J Biomed Res.* 2016; 30 (5): 353–360. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27346466/> (дата обращения: 07.07.2024).
 14. Macarulla T., Tabernero J., Palmer D.H., Sharma S., Yu K.H., Sellami D.B. et al. A phase Ib dose escalation, safety, and tolerability study of sonidegib in combination with gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma // *Journal of Clinical Oncology.* 2016; 34 (4 suppl): 371–371. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2016.34.4_suppl.371 (дата обращения: 01.07.2024).
 15. Jesus-Acosta A.D., O'Dwyer P.J., Ramanathan R.K., Hoff D.D.V., Maitra A., Rasheed Z. et al. A phase II study of vismodegib, a hedgehog (Hh) pathway inhibitor, combined with gemcitabine and nab-paclitaxel (nab-P) in patients (pts) with untreated metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (PDA) // *Journal of Clinical Oncology.* 2014; 32 (3 suppl): 257–257. URL: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.3_suppl.257 (дата обращения: 01.07.2024).
 16. Kawaguchi K., Igarashi K., Miyake K., Lwin T.M., Miyake M., Kiyuna T. et al. MEK inhibitor trametinib in combination with gemcitabine regresses a patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) pancreatic cancer nude mouse model // *Tissue Cell.* 2018; 52: 124–128. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29857821/> (дата обращения: 04.07.2024).
 17. Kawaguchi K., Igarashi K., Murakami T., Kiyuna T., Lwin T.M., Hwang H.K. et al. MEK inhibitors cobimetinib and trametinib, regressed a gemcitabine-resistant pancreatic-cancer patient-derived orthotopic xenograft (PDOX) // *Oncotarget.* 2017; 8 (29): 47490–47496. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5564580/> (дата обращения: 01.07.2024).
 18. Infante J.R., Somer B.G., Park J.O., Li C.P., Scheulen M.E., Kasubhai S.M. et al. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of trametinib, an oral MEK inhibitor, in combination with gemcitabine for patients with untreated metastatic adenocarcinoma of the pancreas // *European journal of cancer.* 2014; 50 (12): 2072–2081. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24915778/> (дата обращения: 01.07.2024).
 19. Palsuledesai C.C., Distefano M.D. Protein prenylation: enzymes, therapeutics, and biotechnology applications // *ACS Chem Biol.* 2015; 10 (1): 51–62. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4301080/> (дата обращения: 04.07.2024).
 20. Van Cutsem E., van de Velde H., Karasek P., Oettle H., Vervenne W.L., Szawlowski A. et al. Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2004; 22 (8): 1430–1438. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15084616/> (дата обращения: 01.07.2024).
 21. de Sousa Cavalcante L., Monteiro G. Gemcitabine: metabolism and molecular mechanisms of action, sensitivity and chemoresistance in pancreatic cancer // *European journal of pharmacology.* 2014; 741: 8–16. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25084222/> (дата обращения: 04.07.2024).
 22. Daud A.I., Ashworth M.T., Strosberg J., Goldman J.W., Mendelson D., Springett G. et al. Phase I dose-escalation trial of checkpoint kinase 1 inhibitor MK-8776 as monotherapy and in combination with gemcitabine in patients with advanced solid tumors // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2015; 33 (9): 1060–1066. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25605849/> (дата обращения: 01.07.2024).
 23. Laquente B., Lopez-Martin J., Richards D., Illerhaus G., Chang D.Z., Kim G. et al. A phase II study to evaluate LY2603618 in combination with gemcitabine in pancreatic cancer patients // *BMC cancer.* 2017; 17 (1): 137. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5312529/> (дата обращения: 04.07.2024).
 24. Lal S., Zarei M., Chand Sn, Dylgjeri E., Mambelli-Lisboa N.C., Pishvaian M.J. et al. WEE1 inhibition in pancreatic cancer cells is dependent on DNA repair status in a context dependent manner // *Sci Rep.* 2016; 6: 33323. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5018859/> (дата обращения: 07.07.2024).
 25. Kausar T., Schreiber J.S., Karnak D., Parsels L.A., Parsels J.D., Davis M.A. et al. Sensitization

- of Pancreatic Cancers to Gemcitabine Chemoradiation by WEE1 Kinase Inhibition Depends on Homologous Recombination Repair // *Neoplasia*. 2015; 17 (10): 757–766. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4656803/> (дата обращения: 01.07.2024).
26. Fokas E., Prevo R., Pollard J.R., Reaper P.M., Charlton P.A., Cornelissen B. et al. Targeting ATR in vivo using the novel inhibitor VE-822 results in selective sensitization of pancreatic tumors to radiation // *Cell Death Dis.* 2012; 3:e441. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3542617/> (дата обращения: 07.07.2024).
 27. Wallez Y., Dunlop C.R., Johnson T.I., Koh S.B., Fornari C., Yates J.W.T. et al. The ATR Inhibitor AZD6738 Synergizes with Gemcitabine In Vitro and In Vivo to Induce Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Regression // *Molecular cancer therapeutics*. 2018; 17 (8): 1670–1682. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6076438/> (дата обращения: 01.07.2024).
 28. Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly (ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008; 26 (22): 3785–3790. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18591545/> (дата обращения: 01.07.2024).
 29. O’Neil N.J., Bailey M.L., Hieter P. Synthetic lethality and cancer // *Nature reviews Genetics*. 2017; 18 (10): 613–623. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28649135/> (дата обращения: 01.07.2024).
 30. Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J., Hurvitz S.A., Goncalves A., Lee K.H. et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation // *The New England journal of medicine*. 2018; 379 (8): 753–763 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10600918/> (дата обращения: 01.07.2024).
 31. Golan T., Locker G.Y., Kindler H.L. Maintenance Olaparib for Metastatic Pancreatic Cancer. Reply // *The New England journal of medicine*. 2019; 381 (15): 1492–1493 URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31597029/> (дата обращения: 07.07.2024).
 32. Lomberk G.A., Iovanna J., Urrutia R. The promise of epigenomic therapeutics in pancreatic cancer // *Epigenomics*. 2016; 8 (6): 831–842. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5066125/> (дата обращения: 04.07.2024).
 33. Wapenaar H., Dekker F.J. Histone acetyltransferases: challenges in targeting bi-substrate enzymes // *Clin Epigenetics*. 2016; 8: 59 URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4881052/> (дата обращения: 01.07.2024).
 34. Ono H., Basson M.D., Ito H. P300 inhibition enhances gemcitabine-induced apoptosis of pancreatic cancer // *Oncotarget*. 2016; 7 (32): 51301–51310. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5239476/> (дата обращения: 01.07.2024).
 35. Zhang G., Park M.A., Mitchell C., Hamed H., Rahmani M., Martin A.P. et al. Vorinostat and sorafenib synergistically kill tumor cells via FLIP suppression and CD95 activation // *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008; 14 (17): 5385–5399. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2561272/> (дата обращения: 01.07.2024).
 36. Chan E., Arlinghaus L.R., Cardin D.B., Goff L., Berlin J.D., Parikh A. et al. Phase I trial of vorinostat added to chemoradiation with capecitabine in pancreatic cancer // *Radiother Oncol*. 2016; 119 (2): 312–318. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4961249/> (дата обращения: 04.07.2024).
 37. Jones S.F., Infante J.R., Spigel D.R., Peacock N.W., Thompson D.S., Greco F.A. et al. Phase I results from a study of romidepsin in combination with gemcitabine in patients with advanced solid tumors // *Cancer Invest*. 2012; 30 (6): 481–486. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22536933/> (дата обращения: 01.07.2024).
 38. Richards D.A., Boehm K.A., Waterhouse D.M., Wagener D.J., Krishnamurthi S.S., Rosemurgy A. et al. Gemcitabine plus CI-994 offers no advantage over gemcitabine alone in the treatment of patients with advanced pancreatic cancer: results of a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study // *Ann Oncol*. 2006; 17 (7): 1096–1102. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16641168/> (дата обращения: 07.07.2024).
 39. Shi J., Vakoc C.R. The mechanisms behind the therapeutic activity of BET bromodomain inhibition // *Molecular cell*. 2014; 54 (5): 728–736. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4236231/> (дата обращения: 01.07.2024).
 40. Dangi-Garimella S., Sahai V., Ebine K., Kumar K., Munshi H.G. Three-dimensional collagen I promotes gemcitabine resistance in vitro in pancreatic cancer cells through HMG-A2-dependent histone acetyltransferase expression // *PloS one*. 2013; 8 (5): e64566.

- URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3655998/> (дата обращения: 04.07.2024).
41. Miller A.L., Fehling S.C., Garcia P.L., Gamblin T.L., Council L.N., van Waardenburg R. et al. The BET inhibitor JQ1 attenuates double-strand break repair and sensitizes models of pancreatic ductal adenocarcinoma to PARP inhibitors // *EBioMedicine*. 2019; 44: 419–430. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6604668/> (дата обращения: 04.07.2024).